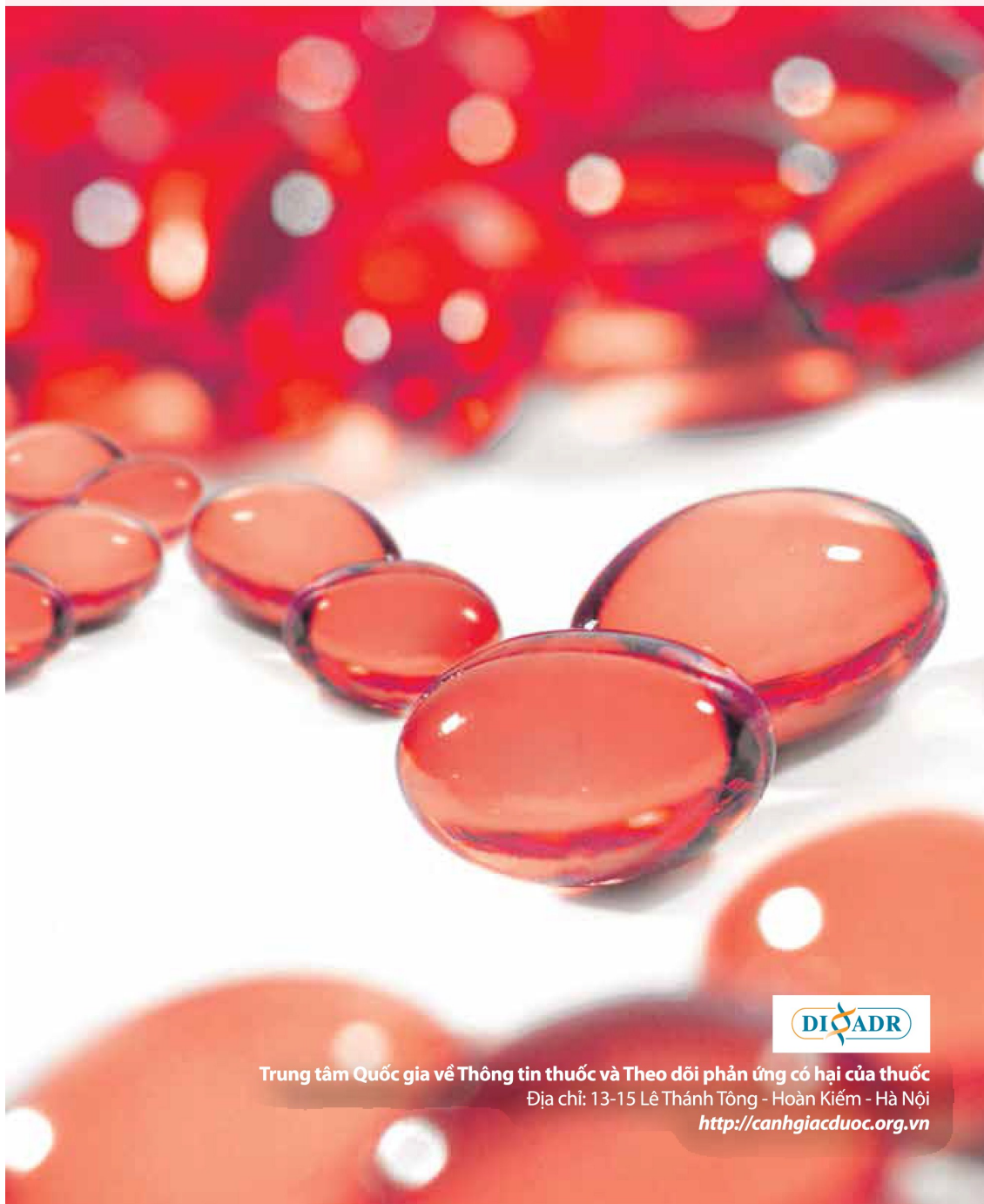


# BẢN TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Bulletin of Pharmacovigilance

Số 1-2017



Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc

Địa chỉ: 13-15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội

<http://canhgiacduoc.org.vn>

# MỤC LỤC



<b>TỔNG QUAN VỀ TỔN THƯƠNG GAN DO THUỐC</b>	<b>1</b>
<b>PHẢN ỨNG LIÊN QUAN ĐẾN EPERISON, DROTAVERIN VÀ GLUTATHION</b>	<b>6</b>
<b>TỔNG KẾT CÔNG TÁC BÁO CÁO ADR NĂM 2016</b>	<b>9</b>
<b>ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC</b>	<b>14</b>

**Chịu trách nhiệm xuất bản:** PGS. TS. Nguyễn Đăng Hòa

**Ban biên tập:** PGS. TS. Nguyễn Trường Sơn  
PGS. TS. Nguyễn Hoàng Anh  
TS. Nguyễn Quốc Bình  
ThS. Võ Thị Thu Thủy

**Cơ quan xuất bản:** Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc

Địa chỉ: số 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội

Điện thoại: (04) 3933 5618 - Fax: (04) 3933 5642

**Bản tin được đăng tải trên trang tin trực tuyến <http://canhgiacduoc.org.vn>**

Giấy phép xuất bản số 18/GP-XBBT do Cục Báo chí, Bộ Thông tin và Truyền thông cấp ngày 18/3/2016.

Thiết kế: KS. Đặng Bích Việt

DS. Lương Anh Tùng

# TỔNG QUAN VỀ TỔN THƯƠNG GAN DO THUỐC

Nguồn: *US Pharm.* 2016;41(12):30-34

Người dịch: Đàm Thị Thanh Hương, Lương Anh Tùng

**Tóm tắt:** Tổn thương gan do thuốc (drug-induced liver injury - DILI) là bệnh lý không phổ biến, nhưng có nguy cơ gây tử vong, nguyên nhân có thể liên quan đến các thuốc kê đơn, các thuốc không kê đơn, các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược. DILI được chia thành 2 loại: nội tại và đặc ứng. Các yếu tố liên quan đến bệnh nhân, môi trường và thuốc có thể góp phần gây DILI. Tại Mỹ, kháng sinh và thuốc chống động kinh là các nhóm thuốc liên quan đến DILI phổ biến nhất, nhưng số ca DILI do các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược có xu hướng gia tăng. Điều trị DILI bao gồm loại bỏ tác nhân gây bệnh và sử dụng N-acetylcystein trong trường hợp tổn thương gan do paracetamol. Kết quả điều trị phụ thuộc vào loại thuốc sử dụng và loại tổn thương gan. Dược sĩ có thể đóng vai trò quan trọng trong việc đánh giá DILI, đặc biệt ở bệnh nhân sử dụng nhiều thuốc và chế phẩm bổ sung.

Tổn thương gan do thuốc (DILI; còn gọi là độc tính trên gan do thuốc - drug-induced hepatotoxicity) được gây ra do thuốc (thuốc kê đơn hoặc OTC), các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược, hoặc các chất ngoại lai khác (xenobiotic) dẫn tới bất thường trong xét nghiệm về gan hoặc rối loạn chức năng gan không giải thích được bằng các nguyên nhân khác. Có 2 loại DILI: nội tại và đặc ứng. DILI *nội tại* là độc tính trên gan do thuốc có thể dự đoán trước và liên quan đến liều (ví dụ: paracetamol); DILI *đặc ứng* ít xảy ra hơn, ít liên quan đến liều và có các biểu hiện đa dạng hơn.

Khó xác định chính xác tỷ lệ mắc DILI do các thử nghiệm lâm sàng trước khi thuốc được lưu hành trên thị trường không đủ hiệu lực để phát hiện các DILI đặc ứng. Tỷ lệ mắc DILI hàng năm được ước tính khoảng 10 đến 15 trong 10.000 đến 100.000 người sử dụng thuốc kê đơn. Theo đó, mỗi năm có khoảng 44.000 người Mỹ mắc DILI, gây tổn hại về sức khỏe người bệnh và gia tăng chi phí y tế. Tỷ lệ này được dự đoán sẽ gia tăng do việc sử dụng rộng rãi các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược. Trong 2000 trường hợp suy gan cấp (acute liver failure - ALF) ở Mỹ mỗi năm, số ca liên quan đến thuốc chiếm >50%, với 37% số ca liên quan đến paracetamol và 13% số ca do các phản ứng có hại đặc ứng của thuốc.

## Cơ chế của DILI

DILI được cho rằng có thể xảy ra theo một số cơ chế khác nhau. Trong đó có suy

giảm trực tiếp về cấu trúc (ví dụ rối loạn chức năng ty thể) và chức năng toàn vẹn của gan; hình thành chất chuyển hóa làm thay đổi cấu trúc và chức năng tế bào gan; hình thành chất chuyển hóa có hoạt tính liên kết với protein ở gan, hình thành sản phẩm thuốc-protein có tính kháng nguyên là mục tiêu tấn công của hệ thống miễn dịch của cơ thể (giả thuyết bán kháng nguyên); và sự khởi đầu đáp ứng quá mẫn toàn thân (ví dụ: dị ứng thuốc) gây tổn thương gan.

## Các thuốc liên quan đến DILI

Trên 60% trường hợp DILI liên quan đến kháng sinh và thuốc chống động kinh. Các hướng dẫn lâm sàng về DILI đặc ứng của Trường môn Tiêu hóa Hoa Kỳ (American College of Gastroenterology - ACG) đã xác định các thuốc phổ biến nhất và được mô tả chi tiết liên quan đến DILI cũng như loại tổn thương gan (*bảng 1*).

LiverTox (<https://livertox.nih.gov>) là cơ sở dữ liệu về lâm sàng và nghiên cứu được phát triển bởi nhóm nghiên cứu hỗn hợp thuộc Viện các bệnh Đái tháo đường, Tiêu hóa và Thận Hoa Kỳ, Thư viện Y khoa Hoa Kỳ và Mạng lưới nghiên cứu tổn thương gan do thuốc (DILIN) nhằm cung cấp những thông tin lâm sàng cập nhật, toàn diện về DILI. LiverTox chứa thông tin tổng quan về các thuốc (tính chất hóa học, chỉ định, liều khuyến cáo, và tần suất sử dụng), mô tả về loại và diễn biến quá trình tổn thương gan, tiền sử ca bệnh kèm kết quả xét nghiệm và các tài liệu tham khảo. Dược sĩ nên thường

xuyên tham khảo LiverTox để cập nhật những thông tin mới nhất về DILI do có nhiều thay đổi về tóm tắt đặc tính của các thuốc và các báo cáo được công bố liên quan đến độc tính tiềm tàng trên gan của các thuốc. Một danh sách tham khảo khác về thuốc là DILIRank, bao gồm thông tin về 1036 thuốc được FDA phê duyệt và được phân loại theo nguy cơ DILI tiềm tàng. Ngoài ra, FDA đã xây dựng phần mềm eDISH (đánh giá độc tính trên gan nghiêm trọng do thuốc) để rà soát số lượng lớn các đối tượng tham gia các thử nghiệm lâm sàng về những dấu hiệu của DILI (ví dụ: tăng ALT trong huyết thanh hoặc bilirubin toàn phần).

### **Tổn thương gan do các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược**

Số trường hợp DILI do các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược có sự gia tăng đáng kể. Dữ liệu từ nghiên cứu DILIN cho thấy mức tăng từ 7% đến 20% từ năm 2004 đến năm 2013. Các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược phổ biến nhất liên quan đến DILI tại Mỹ là các chế phẩm bổ sung trong tập luyện thể hình và giảm cân. Các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược trong tập luyện thể hình gây vàng da kéo dài, nhưng không gây tử vong, trên nam giới khỏe mạnh. Các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược ngoài tập luyện thể hình gây DILI tế bào gan chủ yếu ở những phụ nữ trung niên và nhiều khả năng hơn dẫn tới tử vong (trong 13%) hoặc cần có chỉ định ghép gan. Khác với các thuốc kê đơn và không kê đơn chứa các thành phần có hoạt tính và không hoạt tính được phân loại rõ ràng, thành phần của các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược thường rất dao động (khác nhau về hiệu lực của thành phần có hoạt tính, tạp chất). Các sản phẩm này cũng thiếu sự giám sát, quản lý, gây khó khăn trong việc đánh giá DILI. Một số chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược liên quan đến DILI và phản ứng lặp lại sau khi tái sử dụng sản phẩm bao gồm sản phẩm chiết xuất từ trà xanh, các glycosid từ phan tả diệp, rau má (*Centella asiatica*), cây Hoàng liên lớn, vỏ hạt mã đề (isabgol) và Venencapsan.

### **Yếu tố nguy cơ**

Tuy hiếm gặp nhưng một số yếu tố đã được xác định có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện DILI trên bệnh nhân. Các yếu tố nguy cơ thuộc về người bệnh bao gồm di truyền, tuổi (cao tuổi hoặc trẻ tuổi), giới tính (nữ), chủng tộc, phụ nữ có thai, dinh dưỡng kém, hệ vi sinh vật đường ruột, tình trạng hormone, béo phì, đái tháo đường, các bệnh mắc kèm bao gồm bệnh gan hoặc HIV, và các chỉ định điều trị (ví dụ: viêm gan virus C). Các yếu tố thuộc về môi trường có thể làm tăng nguy cơ DILI bao gồm hút thuốc, sử dụng đồ uống có cồn, có các đợt viêm hoặc nhiễm khuẩn.

Các yếu tố liên quan đến thuốc có thể góp phần gây tiến triển DILI bao gồm liều dùng hàng ngày (ví dụ >50 mg/ngày), đặc tính chuyển hóa thuốc (thuốc được chuyển hóa càng mạnh thì nguy cơ càng cao), tác dụng chung của nhóm thuốc và tình trạng miễn cảm chéo (đã được ghi nhận với các thuốc chống co giật), tương tác thuốc hoặc sử dụng đồng thời nhiều thuốc. Liều hàng ngày >50-100 mg của các thuốc có tính thân dầu cao (ví dụ hệ số phân tán octanol-nước  $\geq 3$ ) tỏ ra có khả năng gây DILI cao hơn so với liều dùng <50 mg/ngày của các thuốc ít thân dầu. Liều cao có thể dẫn tới gia tăng nồng độ của thuốc hoặc dẫn chất chuyển hóa tại gan, các thuốc có tính thân dầu cao có thể chuyển hóa nhiều hơn, điều này dẫn tới hình thành liên kết đồng hóa trị với các bán kháng nguyên tạo ra đáp ứng miễn dịch bất lợi trên các cá thể nhạy cảm. Viêm gan tự miễn do thuốc xảy ra phổ biến hơn với các thuốc chuyển hóa mạnh qua gan. 90% số trường hợp suy gan cấp xảy ra ở những bệnh nhân dùng thuốc với liều  $\geq 50$  mg/ngày. Hơn nữa, các thuốc được chuyển hóa qua CYP2C9 hoặc CYP2C19 tỏ ra có liên quan đến gia tăng nguy cơ DILI hơn các thuốc được chuyển hóa qua CYP3A hoặc CYP2D6.

### **Đánh giá nguyên nhân**

DILI được chẩn đoán theo phương pháp loại trừ dựa trên thu thập đầy đủ thông tin về bệnh sử, bao gồm các thuốc kê đơn, thuốc không kê đơn và các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc thảo dược đã được sử dụng, kết quả các xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh thăm dò chức năng

**Bảng 1: Các thuốc và nhóm thuốc liên quan đến DILI và loại tổn thương gan**

Thuốc/nhóm thuốc	Loại tổn thương gan
Alopurinol	Tế bào gan hoặc hỗn hợp (kết hợp của viêm gan hoại tử tế bào và viêm gan ứ mật), thường kèm các biểu hiện dị ứng - miễn dịch <sup>a</sup>
Amiodaron	Tế bào gan, hỗn hợp, hoặc ứ mật
Amoxicilin-clavulanat	Ứ mật; có thể tế bào gan
Các steroid tăng đồng hóa	Ứ mật; có thể liên quan đến các tạp chất có mặt trong các sản phẩm thuốc kích thích
Các androgen chứa khung steroid	Ứ mật; có thể có các nang máu trong gan, tăng sản nốt tái tạo, hoặc ung thư biểu mô tế bào gan
Thuốc kháng yếu tố hoại tử khối u (TNF)	Tế bào gan; có thể giống viêm gan tự miễn
Azathioprin	Ứ mật hoặc tế bào gan; có thể kèm tăng áp lực tĩnh mạch cửa
Carbamazepin	Tế bào gan, hỗn hợp, hoặc ứ mật, thường kèm các biểu hiện dị ứng - miễn dịch (hội chứng quá mẫn do thuốc chống co giật) <sup>a</sup>
Flavocoxid	Hỗn hợp, tế bào gan, hoặc ứ mật
Các fluoroquinolon	Ứ mật, tế bào gan, hoặc hỗn hợp
Chiết xuất trà xanh	Tế bào gan
Thuốc gây mê dạng hít	Tế bào gan; có thể có các biểu hiện dị ứng - miễn dịch <sup>a</sup>
Interferon-alpha	Tế bào gan; giống viêm gan tự miễn
Interferon-beta	Tế bào gan
Isonidid	Tế bào gan cấp tính; giống viêm gan virus cấp
Lamotrigin	Tế bào gan, thường kèm các biểu hiện dị ứng - miễn dịch (hội chứng quá mẫn do thuốc chống co giật) <sup>a</sup>
Các macrolid	Tế bào gan; có thể ứ mật
Methotrexat đường uống	Gan nhiễm mỡ, xơ gan
Minocyclin	Tế bào gan; có thể giống viêm gan tự miễn
Nitrofurantoin	Cấp tính: tế bào gan; mạn tính: hầu hết tế bào gan, nhưng có thể giống viêm gan tự miễn
Các thuốc chống viêm không steroid (NSAID)	Tế bào gan
Phenytoin	Tế bào gan, hỗn hợp, hoặc ứ mật, thường kèm các biểu hiện dị ứng - miễn dịch (hội chứng quá mẫn do thuốc chống co giật) <sup>a</sup>
Các chất ức chế bơm proton (PPI)	Tế bào gan, nhưng hiếm gặp
Các alkaloid pyrrolizidin	Hội chứng tắc mạch xoang/tắc tĩnh mạch
Sulfasalazin	Hỗn hợp, tế bào gan, hoặc ứ mật; có thể có các biểu hiện dị ứng - miễn dịch <sup>a</sup>
Sulfamethoxazol - trimethoprim (cotrimoxazol)	Ứ mật; có thể tế bào gan, và/hoặc có liên quan đến các biểu hiện dị ứng - miễn dịch <sup>a</sup>
Acid valproic	Tăng amoniac máu, tế bào gan, hội chứng tương tự hội chứng Reye

Ghi chú: <sup>a</sup>Các biểu hiện của dị ứng - miễn dịch bao gồm sốt, nổi mẩn và tăng bạch cầu ái toan.

gan/đường mật và sinh thiết gan khi có chỉ định. Tăng ALT không kèm theo dấu hiệu rối loạn chức năng gan không được coi là nghiêm trọng do gan thường xuyên thích nghi và trở nên dung nạp với thuốc. Để thích nghi, việc liên tục phơi nhiễm với thuốc (ví dụ khi sử dụng các thuốc hạ lipid máu nhóm statin) dẫn đến bình thường hóa hoặc ổn định các enzym gan. Khi tiến hành đánh giá các thuốc bệnh nhân đã sử dụng, cần xây dựng một khung thời gian chính xác liên quan đến việc sử dụng các thuốc và thời gian khởi phát cũng như diễn biến của các bất thường liên quan đến các chỉ số xét nghiệm chức năng gan. Mặc dù thời gian khởi phát các dấu hiệu và triệu chứng của DILI có thể dao động, đa số các trường hợp đều xảy ra trong 6 tháng đầu sau khi phơi nhiễm với thuốc.

Các tình trạng bệnh khác cũng cần được cân nhắc để loại trừ bao gồm viêm gan virus (viêm gan virus A, B, C và có thể cả viêm gan virus E) và các tình trạng nhiễm virus khác (cytomegalovirus, Epstein-Barr hoặc Herpes simplex), viêm gan tự miễn, tổn thương gan do thiếu máu cục bộ, hội chứng Budd-Chiari (tắc nghẽn có hoặc không hình thành huyết khối tĩnh mạch ra khỏi gan), bệnh Wilson (bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường gây rối loạn chuyển hóa đồng). Thông thường, sinh thiết gan là không cần thiết vì việc này thường không hướng đến chẩn đoán xác định DILI. DILI tắc mật cần thời gian hồi phục dài hơn so với DILI tổn thương tế bào gan. ALT có thể giảm rõ rệt trong vòng 30-60 ngày sau khi ngừng thuốc nghi ngờ trong trường hợp DILI tổn thương hoại tử tế bào gan, trong khi ở DILI loại tắc mật, alkaline phosphatase (ALP) và bilirubin huyết thanh có thể giảm đáng kể trong khoảng thời gian lên tới 180 ngày.

Các tiêu chuẩn hóa sinh lâm sàng để xác định sự xuất hiện DILI bao gồm ít nhất một trong các tiêu chí sau: ALT tăng  $\geq 5$  lần ULN (giới hạn bình thường trên); ALP tăng  $\geq 2$  lần ULN; và ALT tăng  $\geq 3$  lần ULN kèm theo bilirubin tăng  $> 2$  lần ULN. Giá trị R được sử dụng để xác định loại tổn thương gan:  $R = (ALT/ULN)/(ALP/ULN)$ .  $R \geq 5$  phản ánh tổn thương tế bào gan;  $R < 2$  tương ứng với tổn thương tắc mật; trong khi  $2 < R < 5$  thể hiện

tổn thương tế bào gan và tắc mật hỗn hợp. Cần lưu ý, loại tổn thương và các biểu hiện lâm sàng có thể thay đổi đối với cùng một thuốc.

Mặc dù tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán DILI đặc ứng hiện chủ yếu dựa vào sự đồng thuận ý kiến của các chuyên gia, có thể sử dụng một số công cụ hỗ trợ trong việc đánh giá như thang RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method), được phát triển bởi Hội đồng các tổ chức quốc tế về khoa học y học (CIOMS) hoặc thang đánh giá M&V (Maria and Victorino). Dựa trên số điểm được tính theo thang RUCAM, khả năng biến cố gây ra do thuốc được phân loại như sau:  $< 0$ , loại trừ nguyên nhân do thuốc; 1-2, ít có khả năng; 3-5, có thể; 6-8, có khả năng; và  $> 8$ , có khả năng cao. Thang RUCAM được sử dụng rộng rãi bởi các nhà lâm sàng, Công ty Dược và các cơ quan quản lý để đánh giá nguy cơ DILI. Thang M&V (còn được biết đến là Thang Chẩn đoán Lâm sàng - Clinical Diagnostic Scale) là một phiên bản biến đổi của thang CIOMS/RUCAM, có một số hạn chế như tập trung vào các đặc điểm quá mẫn của DILI, phụ thuộc ý kiến của một số ít chuyên gia, ít chính xác trong các trường hợp không điển hình hoặc có thời gian tiềm tàng kéo dài, và ít có mức độ tương đồng với thang CIOMS/RUCAM. Bản điện tử của các công cụ đánh giá này hiện có trên trang web LiverTox. Các hướng dẫn thực hành lâm sàng về DILI cho rằng ý kiến đồng thuận giữa các chuyên gia (dựa trên đánh giá toàn diện về các nguyên nhân có thể gây độc tính trên gan) là tiêu chuẩn vàng để xác định mối quan hệ nhân quả, nhưng về khía cạnh thực hành, phương pháp này không được sử dụng rộng rãi và chưa được khuyến cáo trong thực hành lâm sàng. Do đó, phương pháp được lựa chọn để đánh giá mối quan hệ nhân quả trong trường hợp nghi ngờ DILI là thang CIOMS/RUCAM.

### Điều trị

Điểm quan trọng nhất để kiểm soát DILI là loại bỏ tác nhân gây bệnh sớm nhất có thể. Mặc dù chưa được chứng minh, sự ngừng thuốc nhanh chóng được cho rằng có thể giảm thiểu tiến triển thành suy gan cấp. Corticosteroid có hiệu quả trong trường hợp viêm gan do rượu và viêm gan tự miễn, tuy

nhiên chưa được nghiên cứu đầy đủ đối với DILI. Tuy vậy, các thuốc này vẫn được khuyến cáo trong xử trí viêm gan tương tự cơ chế tự miễn do thuốc bao gồm ngừng thuốc và sử dụng corticosteroid. Liệu pháp corticosteroid cũng có thể được cân nhắc nếu các kết quả xét nghiệm bất thường không hồi phục sau 6-8 tuần, đặc biệt nếu thuốc nghi ngờ có liên quan đến cơ chế miễn dịch của DILI.

N-acetylcystein (NAC) đã được sử dụng trong điều trị độc tính do paracetamol, nhưng vai trò của nó đã được mở rộng cả trong trường hợp DILI do nguyên nhân ngoài paracetamol. Theo các hướng dẫn thực hành lâm sàng của ACG, NAC có thể được cân nhắc trên bệnh nhân người lớn có suy gan cấp giai đoạn sớm, nhưng không được khuyến cáo trên trẻ em có DILI nặng do tỷ lệ sống thấp hơn ở bệnh nhân suy gan cấp do nguyên nhân ngoài paracetamol. Tổng quan dựa trên dữ liệu được công bố từ năm 2003 đến 2012 cho thấy NAC có hiệu quả cho bệnh nhân suy gan cấp do nguyên nhân ngoài paracetamol có hôn mê độ I và độ II, đồng thời không khuyến cáo việc sử dụng thuốc này thường quy. Một tổng quan hệ thống về sử dụng NAC trong DILI do nguyên nhân ngoài paracetamol hiện đang được thực hiện. NAC không được FDA phê duyệt cho chỉ định điều trị suy gan cấp do nguyên nhân ngoài paracetamol.

Acid ursodeoxycholic đã được sử dụng để xử trí DILI có tắc mật; tuy nhiên, dữ liệu hỗ trợ cho việc sử dụng này còn hạn chế. Carnitin được dùng trong tổn thương gan do valproat. Các sản phẩm có nguồn gốc tự nhiên như silymarin, resveratrol, curcumin và ginkgo đang được đánh giá về hiệu quả bảo vệ gan, mặc dù dữ liệu chỉ ở mức sơ bộ ban đầu. Liệu pháp thay thế huyết tương, tái tuần hoàn sử dụng các chất hấp phụ phân tử, tách huyết tương phân đoạn và hấp phụ hiện được áp dụng trong điều trị suy gan cấp.

### **Tiên lượng**

Luật Hy (*Hy's law*) đề cập tới khả năng suy gan cấp do phơi nhiễm với một thuốc có độc tính trên gan. Theo đó, cứ 10 bệnh nhân có vàng da thứ phát tiến triển sau tổn thương tế bào gan trong một thử nghiệm lâm sàng, một bệnh nhân sẽ có suy gan cấp

kèm theo rối loạn đông máu hoặc bệnh não gan. Hơn nữa, Temple's Corollary cho rằng cứ 10 trường hợp có tăng ALT >10 lần ULN trong một thử nghiệm lâm sàng, sẽ có 1 trường hợp tuân theo luật Hy. FDA đã đưa ra định nghĩa về nguy cơ tiến triển DILI nặng dựa trên luật Hy trong Hướng dẫn cho Công ty Dược nghiên cứu lâm sàng trước khi thuốc được lưu hành trên thị trường về tổn thương gan do thuốc.

DILI, là nguyên nhân hàng đầu dẫn tới suy gan cấp tại Hoa Kỳ, nhiều hơn cả viêm gan virus. Loại DILI có ảnh hưởng tới kết quả điều trị. Tổn thương gan do paracetamol có tiên lượng tốt hơn và khoảng thời gian tổn thương tự hồi phục nhanh hơn do khả năng tái tạo tế bào gan nhanh hơn so với DILI đặc ứng tương ứng với tỷ lệ ghép gan là 9%, với tỷ lệ sống sót ngắn hạn sau tổn thương gan là 70%. DILI có tổn thương cấp tính tế bào gan là dạng phổ biến nhất của DILI đặc ứng, chiếm khoảng 90% tổng số ca, và chiếm tới 10-50% số ca tử vong. Tỷ lệ tử vong lên tới 60-80% trong suy gan cấp thứ phát do DILI đặc ứng nếu không được ghép gan.

Tỷ lệ tiến triển thành DILI mạn tính có xu hướng ngày càng tăng và cao hơn so với nhận định trước đây, lên tới 15-20% trong số bệnh nhân DILI cấp tính. Kháng sinh (amoxicilin-clavulanat, trimethoprim-sulfamethoxazol, azithromycin) là nhóm thuốc phổ biến nhất liên quan đến tiến triển DILI mạn tính. Các yếu tố nguy cơ góp phần tiến triển DILI mạn tính bao gồm DILI kiểu ứ mật, tuổi ≤65, và thời gian tiềm tàng >365 ngày kể từ lần phơi nhiễm cuối cùng với thuốc.

Hệ thống ghi nhận độc tính trên gan ở miền Nam Tây Ban Nha cho thấy 5,7% số ca DILI đặc ứng tiến triển thành độc tính trên gan mạn tính, được định nghĩa là tình trạng các chỉ số sinh hóa đánh giá tổn thương tế bào gan duy trì ở mức độ bất thường kéo dài >3 tháng sau khi ngừng thuốc hoặc >6 tháng sau khi có tổn thương ứ mật hoặc tổn thương dạng phối hợp. Các thuốc tim mạch và thuốc tác động lên thần kinh trung ương lần lượt chiếm khoảng 9,8% và 13% tổng số các ca mắc DILI, các nhóm thuốc này cũng liên quan đến độc tính trên gan mạn tính tương ứng với tỷ lệ 28,5% và 25%.

Không nên dùng lại các thuốc nghi ngờ gây độc tính trên gan, trừ khi không có lựa chọn khác phù hợp trong trường hợp đe dọa tính mạng. Phản ứng sẽ xảy ra nhanh, nặng hơn và có thể gây tử vong khi phơi nhiễm lại với thuốc, đặc biệt nếu các kết quả xét nghiệm chức năng gan ban đầu >5 lần ULN và trên bệnh nhân đáp ứng các tiêu chuẩn của luật Hy hay có vàng da.

**Kết luận**

Số trường hợp DILI được dự đoán sẽ gia tăng do tăng tính sẵn có của các thuốc kê đơn từ thay đổi trong chính sách bảo hiểm y tế và sự phát triển của thị trường các chế phẩm bổ sung và sản phẩm có nguồn gốc

thảo dược. Dược sĩ đóng vai trò quan trọng trong góp phần ngăn ngừa DILI và xác định nguyên nhân thuốc nghi ngờ gây DILI để kịp thời ngừng sử dụng sớm nhất tác nhân gây bệnh. Để bảo vệ người bệnh tốt nhất, dược sĩ cần có kiến thức về các thuốc liên quan cũng như đặc điểm lâm sàng và diễn biến bệnh. Cần khai thác kỹ tiền sử dùng thuốc ở bệnh nhân nghi ngờ mắc DILI. Khi DILI được khẳng định, bệnh nhân nên được theo dõi trong ít nhất 6 tháng để đánh giá sự tiến triển tổn thương mạn tính. Giám sát kê đơn là cách tiếp cận có thể sử dụng để xác định những bệnh nhân mắc hoặc có nguy cơ mắc DILI.

## PHẢN VỆ

# LIÊN QUAN ĐẾN EPERISON, DROTAVERIN VÀ GLUTATHION

Nguyễn Thị Tuyền, Cao Thị Thu Huyền, Nguyễn Phương Thúy

Trong năm 2016, Trung tâm DI&ADR Quốc gia đã nhận được một số báo cáo đáng chú ý về phản ứng phản vệ và sốc phản vệ liên quan đến một số thuốc, bao gồm

eperison, drotaverin và glutathion. Phân nhóm dược lý và một số chỉ định của các thuốc này được trình bày trong *bảng 1*.

**Bảng 1: Phân nhóm dược lý và chỉ định thường gặp của eperison, drotaverin và glutathion [1], [2], [3]**

Thuốc	Phân nhóm dược lý theo Martindale		Chỉ định
Eperison	Thuốc giãn cơ	Tác động chủ yếu trên tùy sống làm giảm các phản xạ tùy, giãn cơ vân và giãn mạch.	Điều trị triệu chứng tăng trương lực cơ liên quan đến những bệnh như hội chứng đốt sống cổ, viêm quanh khớp vai và đau cột sống thắt lưng; liệt cứng liên quan đến những bệnh như bệnh mạch máu não, liệt cứng do tùy, thoái hoá đốt sống cổ, di chứng sau phẫu thuật (bao gồm cả u não tùy), di chứng sau chấn thương (chấn thương tùy, tổn thương đầu), xơ cứng cột bên teo cơ, bại não, thoái hoá tùy, bệnh mạch máu tùy và các bệnh lý não tùy khác.
Drotaverin	Thuốc hỗ trợ và các chất khác	Có cấu trúc tương tự papaverin	Điều trị các triệu chứng co thắt đường tiêu hóa như co thắt dạ dày-ruột, co thắt đường mật, cơn đau quặn thận và các co thắt đường niệu-sinh dục như sỏi thận, sỏi niệu quản, viêm bàng quang, dọa sẩy thai.
Glutathion	Thuốc giải độc tạo phức chelat và chất đối kháng	Có chức năng chống oxi hóa và chức năng chuyển hóa khác	Ưu tiên sử dụng thuốc đối với chỉ định phòng nhiễm độc thần kinh do dùng cisplatin hoặc oxaliplatin hoặc phòng ngừa tác dụng khi dùng thuốc chống ung thư hoặc tia xạ; hỗ trợ điều trị ngộ độc kim loại nặng hoặc các hợp chất khác [3].

Tại hầu hết các nước được coi là tham chiếu trong đăng ký thuốc theo Thông tư

44/2014/TT-BYT (ví dụ như Anh, Pháp, Đức, Úc, Canada, Mỹ, và châu Âu), eperison,



drotaverin và glutathion chưa chính thức có mặt trong danh mục thuốc được sử dụng trong điều trị lâm sàng. Các thuốc trên chủ yếu được lưu hành tại các nước châu Á như Trung Quốc, Nhật Bản, Ấn Độ, Singapore, Thái Lan, Malaysia, ... [1]. Tại Việt Nam, cả ba thuốc đều nằm trong Danh mục thuốc

tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế [2], [4]. Do không được sử dụng rộng rãi tại nhiều nước phát triển nên dữ liệu về các phản ứng có hại (ADR) của eperison, drotaverin và glutathion trong y văn còn rất hạn chế (chi tiết xin xem *bảng 2*).

**Bảng 2: Dữ liệu về ADR của eperison, drotaverin và glutathion ghi nhận trong y văn**

Thuốc	Dữ liệu về phản ứng có hại (ADR)			Các nguồn thông tin khác
	Dược thư Quốc gia Việt Nam	Martindale	Micromedex	
Eperison	Phát ban, phản ứng trên thần kinh, tiêu hoá, tiết niệu, rối loạn chức năng gan, ...	Ban da	Không có chuyên luận	Trong một tổng quan hệ thống (2016) về hiệu quả và độ an toàn của eperison trong điều trị đau cột sống thắt lưng, các ADR được ghi nhận tương tự những phản ứng đã được đề cập trong Dược thư Quốc gia Việt Nam 2015 [6]. Tờ Thông tin sản phẩm của biệt dược Myonal (eperison) có ghi nhận về phản ứng phản vệ/sốc phản vệ nhưng chưa rõ tỷ lệ xảy ra [7].
Drotaverin	Không có chuyên luận	Không có thông tin về ADR	Tăng huyết áp, mạch nhanh, rối loạn chuyển hóa porphyrin, buồn nôn, đau đầu, chóng mặt và rách cổ tử cung	Các nghiên cứu về độ an toàn của drotaverin chủ yếu được thực hiện ở Ấn Độ với tần suất ADR ghi nhận từ 4% đến 16% tổng số bệnh nhân tham gia nghiên cứu và đa phần ở mức độ nhẹ [8], [9]. Riêng đối với đối tượng bệnh nhi từ 4-6 tuổi, tỷ lệ ADR liên quan đến drotaverin ở nhóm thử và nhóm đối chứng là tương đương nhau (46,9% so với 46,7%; p=0,98) [10]. Các phản ứng thường gặp là nôn và buồn nôn, ho, ban da, chóng mặt, tiêu chảy, đau đầu, tụt huyết áp, chưa ghi nhận phản ứng phản vệ/sốc phản vệ [8], [9], [10].
Glutathion	Không có chuyên luận	Không có thông tin về ADR	Ban da	Các nghiên cứu về glutathion và tiền chất glutathion không ghi nhận biến cố bất lợi nghiêm trọng. Trong một số nghiên cứu lâm sàng về hiệu quả và độ an toàn của tiền chất của glutathion, các phản ứng bất lợi đã được ghi nhận là thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, nôn, buồn nôn, tiêu chảy [11], [12], [13].

Tại Việt Nam, những báo cáo về phản ứng quá mẫn nghiêm trọng như phản vệ/sốc phản vệ khi sử dụng eperison, drotaverin và glutathion cũng đã được ghi nhận. Trong năm 2016, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã ghi nhận:

+ Một trường hợp tử vong do sốc phản vệ có liên quan đến Myonal (eperison). Tuy nhiên, do bệnh nhân được sử dụng đồng thời eperison với một thuốc khác (esomeprazol) nên khó xác định chắc chắn

eperison có là nguyên nhân gây phản ứng hay không.

+ Hai chuỗi báo cáo liên quan đến chế phẩm Vinopa (drotaverin) dạng dung dịch tiêm với các triệu chứng như quá mẫn ngoài da, khó thở, lạnh run và phản vệ.

+ Một chuỗi gồm hai báo cáo về phản ứng quá mẫn trên da và sốc phản vệ liên quan đến glutathion.

Thông tin liên quan đến báo cáo phản vệ của eperison, drotaverin và glutathion được

ghi nhận trong Cơ sở dữ liệu báo cáo ADR của Việt Nam và của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) được trình bày trong *bảng 3*.

**Bảng 3: Thông tin về số lượng báo cáo phản ứng phản vệ/sốc phản vệ ghi nhận tại Việt Nam và thế giới liên quan đến eperison, drotaverin và glutathion**

Thuốc	Cơ sở dữ liệu của Trung tâm DI&ADR Quốc gia		Cơ sở dữ liệu của Tổ chức Y tế Thế giới (Vigilyze)		
	Số BC phản vệ/Tổng số BC (tỷ lệ %)		Số BC phản vệ/Tổng số BC (tỷ lệ %)		Tỷ lệ BC từ các nước Châu Á (%)
	2015	2016	2015	2016	
Eperison	2/14 (14,3%)	2/6 (33,3%)	17/1051 (1,6%)	21/1027 (2,0%)	95,8% (n = 2034)
Drotaverin	10/39 (25,6%)	3/22 (13,6%)	2/120 (1,7%)	2/93 (2,2%)	76,0% (n = 570)
Glutathion	2/9 (22,2%)	8/20 (40,0%)	47/535 (8,8%)	39/654 (6,0%)	96,9% (n = 1089)

Để hạn chế phản ứng có hại liên quan tới ba thuốc này, cán bộ y tế cần chú ý chỉ kê đơn eperison, drotaverin và glutathion phù hợp với các chỉ định trong tờ Hướng dẫn sử dụng đã được Bộ Y tế phê duyệt hoặc các hướng dẫn điều trị hiện hành do Bộ Y tế phê duyệt. Phản ứng có hại nghiêm trọng có thể xảy ra với bất kỳ liều dùng và đường dùng nào của thuốc, đặc biệt là đường tĩnh mạch. Do vậy, cần theo dõi bệnh nhân sau khi tiêm thuốc ít nhất 30 phút để có thể xử trí kịp thời. Khi xảy ra phản ứng phản vệ/sốc phản vệ, cần thực hiện ngay theo phác đồ chống sốc hiện hành với adrenalin tiêm bắp, thở oxy, đặt nội khí quản, truyền dịch, thuốc kháng histamin, hít thuốc chủ vận beta-adrenergic, tiêm tĩnh mạch hydrocortison hoặc prednisolon nếu cần. Việc khai thác kỹ

tiền sử dị ứng trước khi kê đơn và cảnh báo bệnh nhân không sử dụng lại thuốc nghi ngờ gây dị ứng cho bệnh nhân là biện pháp rất quan trọng để dự phòng các phản ứng quá mẫn có thể xảy ra.

Trong khi thông tin về hiệu quả và các phản ứng có hại của cả eperison, drotaverin và glutathion còn hạn chế, báo cáo tự nguyện là nguồn dữ liệu chủ yếu giúp đánh giá độ an toàn của thuốc. Bên cạnh những biện pháp hạn chế các phản ứng dị ứng liên quan đến eperison, drotaverin và glutathion, xin quý đồng nghiệp theo dõi, thu thập và gửi tất cả các báo cáo phản ứng dị ứng liên quan về Trung tâm DI&ADR Quốc gia để tăng cường dữ liệu đánh giá độ an toàn của các thuốc trên.

**Tài liệu tham khảo:**

1. The Pharmaceutical Press (2017). Martindale: The Complete Drug Reference. Retrieved 12th Jan, 2017 from <https://medicine.canhgiacduoc.org.vn:2059/mc/martindale/current/index.htm>.
2. Bộ Y Tế (2015). *Dược thư Quốc gia Việt Nam*, Lần xuất bản thứ hai, tr. 592, NXB Khoa học và kỹ thuật, Hà Nội.
3. Bảo hiểm xã hội Việt Nam (2012), Công văn số 2503/BHXH-DVT ngày 02/7/2012 về việc thanh toán theo chế độ BHYT đối với 5 loại thuốc.
4. Bộ Y Tế (2014). Danh mục thuốc thuộc phạm vi thanh toán của bảo hiểm y tế ban hành kèm theo Thông tư số 40/TT-BYT ngày 17 tháng 11 năm 2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế.
5. World Truven Health Analytics, Micromedex Solution - DrugDEX, Retrieved 10th Feb,

2017 from <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#close>.

6. S. Bavage, S. Durg, S.A. Kareem, S.B. Dhadde (2016). Clinical efficacy and safety of eperisone for low back pain: A systematic literature review. *Pharmacological Reports* 68, p.903-912.

7. Eisai Co., Ltd. (2012). Product Information. Retrieved 10th Feb, 2017 from <http://www.shijiebiaopin.net/upload/product/201082521391314.pdf>

8. Amitabh Dash, Rituparna Maiti et al (2012). Intramuscular Drotaverine and Diclofenac in Acute Renal Colic: A Comparative Study of Analgesic Efficacy and Safety. *Pain Medicine*, 13: 466-471.

9. Ramesh R. Rai, Manisha Dwivedi et al (2014). Efficacy and Safety of Drotaverine Hydrochloride in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *The Saudi Journal of Gastroenterology*, 20 (6): 378-382.

10. Manishnarang, DheeraJshah, et al (2015). Efficacy and Safety of Drotaverine Hydrochloride in Children with Recurrent Abdominal Pain: A Randomized Placebo Controlled Trial. *Indian Pediatrics*, 52: 841-851.

11. J.J. Kavanagh, D.M. Gershenson, et al (2005). Multi-institutional phase 2 study of TLK286 (TELCYTA, a glutathione S-transferase P1-1 activated glutathione analog prodrug) in patients with platinum and paclitaxel refractory or resistant ovarian cancer, *Int J Gynecol Cancer*, 15, 593-600.

12. Vergote I, Finkler N, del Campo J, et al (2009). Phase 3 randomised study of canfosfamide (Telcyta, TLK286) versus pegylated liposomal doxorubicin or topotecan as third-line therapy in patients with platinum-refractory or -resistant ovarian cancer. *Eur J Cancer*, 45(13):2324-32.

13. Raza A, Galili N, Smith SE, et al (2012). A phase 2 randomized multicenter study of 2 extended dosing schedules of oral ezatiostat in low to intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome. *Cancer*, 118(8):2138-47.

## TỔNG KẾT CÔNG TÁC BÁO CÁO ADR NĂM 2016

Trần Ngân Hà

Năm 2016, Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh đã tiếp nhận và xử lý 10977 báo cáo ADR (đạt 119,7 báo cáo/1 triệu dân), tăng 18,5% so với cùng kỳ năm 2015 (9266 báo cáo). Trong đó, 9467 báo cáo được gửi từ các cơ sở khám, chữa bệnh và 1568 báo cáo ADR xảy ra trên lãnh thổ Việt Nam từ các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm (58 báo cáo trùng với báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh). Số lượng báo cáo nhận được từ năm 2003 đến năm 2016 được trình bày trong *hình 1*.

Trong số các báo cáo đã tiếp nhận, có 10584 (96,4%) báo cáo về biến cố bất lợi của thuốc và 68 (0,6%) báo cáo về chất lượng thuốc, 325 (3,0%) báo cáo về các vấn

đề khác (báo cáo liên quan đến thiết bị y tế, ma túy, sử dụng với chỉ định chưa được phê duyệt, ...). Chi tiết số lượng báo cáo đã nhận được lũy tiến theo từng tháng trong năm 2016 được trình bày trong *hình 2*.

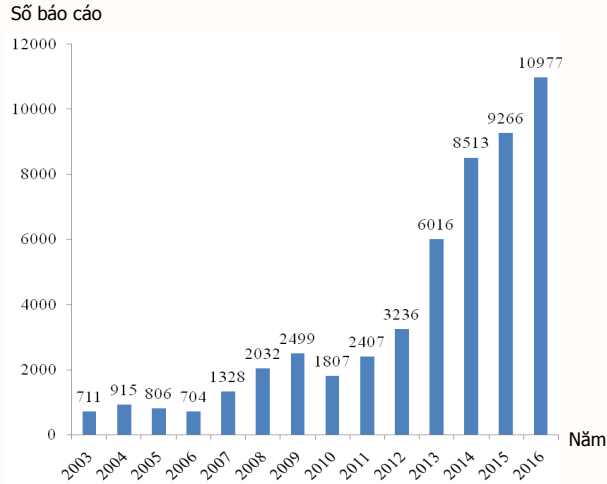
### I. BÁO CÁO ADR TỪ CÁC CƠ SỞ KHÁM, CHỮA BỆNH

#### 1. Tình hình báo cáo từ các đơn vị

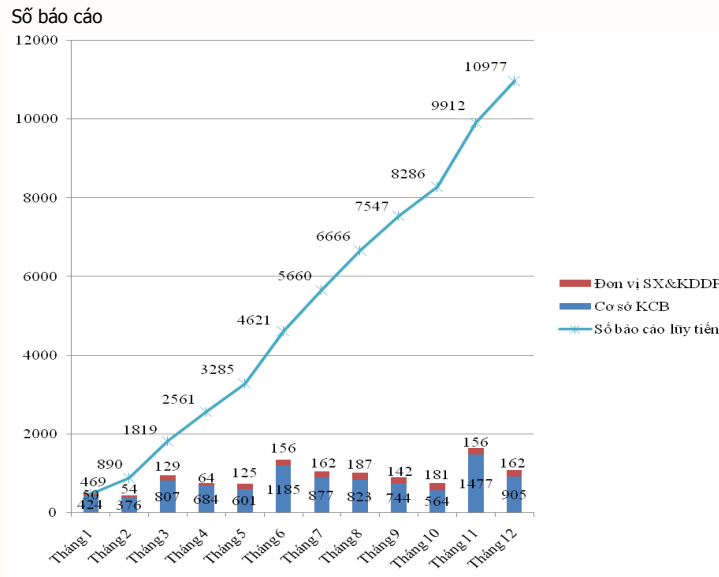
Tính đến hết ngày 15/12/2016, 805 cơ sở khám bệnh, chữa bệnh của toàn bộ 63 tỉnh, thành phố trong cả nước đã gửi báo cáo ADR. Phần lớn báo cáo được gửi từ các đơn vị ở vùng Đông Nam bộ và đồng bằng sông Hồng, từ các bệnh viện tuyến tỉnh, bệnh viện đa khoa và bệnh viện thuộc khối công lập (*bảng 1*). Trong đó, Hà Nội và TP. Hồ Chí

Minh có số lượng báo cáo cao nhất (tương ứng 21,2% và 14,4% tổng số báo cáo nhận được của cả nước). TP. Đà Nẵng là địa phương có công tác báo cáo ADR hiệu quả nhất với số báo cáo/1 triệu dân cao nhất trong cả nước (426,7 báo cáo/1 triệu dân

(bảng 2). Các đơn vị có số lượng báo cáo ADR cao tập trung tại TP. Hồ Chí Minh, trong đó bệnh viện Phạm Ngọc Thạch là đơn vị có số báo cáo ADR nhiều nhất trong cả nước, chiếm 4,8% tổng số báo cáo ADR từ các cơ sở khám, chữa bệnh (bảng 3).



**Hình 1: Số báo cáo ADR từ năm 2003 đến 2016**



**Hình 2: Số lượng báo cáo năm 2016 lũy tiến theo từng tháng**

Đối tượng gửi báo cáo chủ yếu là dược sĩ (40,4%), bác sĩ - y sĩ (31,4%) và tiếp theo là điều dưỡng và nữ hộ sinh (19,9%) (hình 3).

**2. Các thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo nhiều nhất**

Trong số 9467 báo cáo có 82 báo cáo liên quan đến các vấn đề không liên quan đến thuốc. Vì vậy, thông tin về thuốc nghi ngờ được thống kê trên 9385 báo cáo. Tổng số thuốc nghi ngờ được báo cáo là 11290 thuốc (1,2 thuốc/1 báo cáo). Các thuốc nghi ngờ gây

ADR được báo cáo thuộc 3 nhóm chính: kháng sinh (cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim, ciprofloxacin, cefuroxim, amoxicilin/acid clavulanic, levofloxacin), các thuốc điều trị lao (rifampicin/isoniazid/pyrazinamid) và nhóm thuốc giảm đau, chống viêm (diclofenac). Cefotaxim vẫn là thuốc nghi ngờ gây ra ADR được báo cáo nhiều nhất với tỷ lệ 12,2%.

**3. Phản hồi cá nhân báo cáo**

Tổng số báo cáo đã được nhóm chuyên gia thẩm định và được Trung tâm DI & ADR Quốc

gia phản hồi cho cán bộ y tế và đơn vị gửi báo cáo trong năm 2016 là 5990 báo cáo. Các báo cáo được ưu tiên phản hồi bao gồm báo cáo khẩn, báo cáo nghiêm trọng và báo cáo từ các chương trình y tế quốc gia (HIV, lao, sốt rét).

**Bảng 1: Phân loại báo cáo ADR về vị trí địa lý, tuyến và loại hình đơn vị gửi báo cáo**

		Số báo cáo	Tỷ lệ % (n=9467)
<b>Vị trí địa lý</b>	Tây Bắc Bộ	356	3,8
	Đông Bắc Bộ	1113	11,8
	Đồng bằng sông Hồng	2169	22,9
	Bắc Trung Bộ	706	7,5
	Nam Trung Bộ	1378	14,6
	Đông Nam Bộ	2428	25,6
	Đồng bằng sông Cửu Long	1317	13,9
<b>Tuyến</b>	Trung ương	1114	11,8
	Tỉnh/thành phố trực thuộc trung ương	4961	52,4
	Quận/huyện	2554	27,0
	Cơ sở y tế ngành	215	2,3
	Bệnh viện trực thuộc các trường đại học	112	1,2
	Cơ sở khám chữa bệnh tư nhân	511	5,4
<b>Loại hình</b>	Đa khoa	5988	63,3
	Chuyên khoa	3479	36,7

**Bảng 2: Danh sách 10 tỉnh/thành phố gửi báo cáo ADR nhiều nhất**

STT	Tỉnh/thành phố	Số báo cáo	Số báo cáo/ 1 triệu dân*	Tỷ lệ % (n=9467)
1	TP. Hồ Chí Minh	2008	246,5	21,2
2	Hà Nội	1360	188,5	14,4
3	Đà Nẵng	439	426,7	4,6
4	An Giang	369	171,0	3,9
5	Cần Thơ	357	286,1	3,8
6	Quảng Ninh	351	289,8	3,7
7	Khánh Hòa	320	265,5	3,4
8	Thái Nguyên	250	210,0	2,6
9	Nghệ An	238	77,7	2,5
10	Bắc Giang	226	137,7	2,4

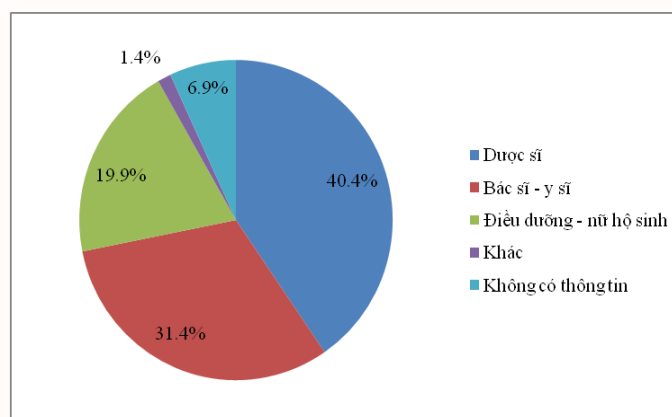
\* Dân số tính theo số liệu của Tổng cục Thống kê năm 2015.

**Bảng 3: Danh sách 11 cơ sở khám, chữa bệnh gửi báo cáo ADR nhiều nhất**

STT	Đơn vị gửi báo cáo	Tỉnh/thành phố	Số báo cáo	Tỷ lệ (%) (n=9467)
1	Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch	TP. Hồ Chí Minh	458	4,8
2	Bệnh viện Từ Dũ	TP. Hồ Chí Minh	232	2,5
3	Bệnh viện Phổi Trung ương	Hà Nội	184	1,9
4	Bệnh viện Bạch Mai	Hà Nội	181	1,9
5	Bệnh viện Nhân Dân Gia Định	TP. Hồ Chí Minh	135	1,4
6	Bệnh viện Đa khoa Đà Nẵng	Đà Nẵng	120	1,3
7	Bệnh viện Da Liễu TP. Hồ Chí Minh	TP. Hồ Chí Minh	113	1,2
8	Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới	TP. Hồ Chí Minh	111	1,2
9	Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương	Hà Nội	111	1,2
10	Bệnh viện Phụ Sản - Nhi Đà Nẵng	Đà Nẵng	108	1,1
11	Bệnh viện Lao và Bệnh Phổi Nghệ An	Nghệ An	108	1,1

**Bảng 4: Danh sách 10 thuốc nghi ngờ gây ADR được báo cáo nhiều nhất**

STT	Hoạt chất	Số lượng	Tỷ lệ % (n=9385)
1	Cefotaxim	1141	12,2
2	Ceftriaxon	525	5,6
3	Ceftazidim	512	5,5
4	Diclofenac	460	4,9
5	Ciprofloxacin	410	4,4
6	Ethambutol	391	4,2
7	Rifampicin/isoniazid/pyrazinamid	327	3,5
8	Amoxicilin/acid clavulanic	322	3,4
9	Cefuroxim	257	2,7
10	Levofloxacin	247	2,6



**Hình 3: Cán bộ y tế gửi báo cáo ADR**

## II. BÁO CÁO ADR TỪ CÁC ĐƠN VỊ SẢN XUẤT, KINH DOANH DƯỢC PHẨM

Trong năm 2016, 33 đơn vị sản xuất và kinh doanh dược phẩm đã gửi báo cáo ADR đơn lẻ, 46 đơn vị sản xuất và kinh doanh dược phẩm đã gửi báo cáo tổng hợp định kỳ và 2 đơn vị đã gửi thư cung cấp thông tin về an toàn thuốc về Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh.

Tổng số báo cáo ADR xảy ra tại Việt Nam đã được các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm ghi nhận là 1568 (trong đó có 58 báo cáo trùng với báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh), tăng 116,8%. Các chế phẩm đang được lưu hành trên thị trường được báo cáo nhiều nhất là dung dịch thẩm phân màng bụng (13,9%), imatinib (8,0%), bevacizumab (7,5%), losartan (7,5%).

Số báo cáo ADR xảy ra trong các nghiên cứu lâm sàng là 85. Trong đó, các thuốc được ghi nhận nhiều nhất: lisinopril/amlodipin (32 báo cáo), cetuximab (10 báo cáo), bedaquilin (09 báo cáo) và capecitabin (8 báo cáo).

## III. CÁC TRƯỜNG HỢP KHẨN LIÊN QUAN ĐẾN AN TOÀN THUỐC

Trong năm 2016, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã giải quyết 75 trường hợp khẩn bao gồm 67 trường hợp báo cáo ADR khẩn phản hồi cho đơn vị gửi báo cáo ADR và 08 trường hợp công văn cung cấp thông tin về an toàn thuốc cho cơ quan quản lý của Bộ Y tế. Trong các trường hợp báo cáo ADR khẩn, có 46 trường hợp tử vong và 24 chuỗi báo cáo (thông tin về các chuỗi báo cáo ADR được cập nhật thường xuyên tại địa chỉ <http://canhgiacduoc.org.vn>). Song song với công tác phản hồi khẩn cho cá nhân, đơn vị gửi báo cáo ADR, Trung tâm DI&ADR Quốc gia cũng cập nhật các thông tin về an toàn

thuốc gửi cơ quan quản lý của Bộ Y tế. Tính đến hết ngày 15/12/2016, tổng số công văn đã gửi là 08 công văn, trong đó, có 2 vấn đề đã được Cục Quản lý Dược cung cấp thông tin đến các cán bộ y tế bao gồm: cập nhật thông tin ngừng lưu hành các chế phẩm chứa fusafungin và cung cấp thông tin cập nhật về thuốc chứa hoạt chất mycophenolat mofetil hoặc acid mycophenolic.

## IV. KẾT LUẬN

Trong năm 2016, số lượng báo cáo ADR được Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh tiếp nhận tăng 18,5% so với năm 2015, tỷ lệ báo cáo vẫn chưa đồng đều giữa các địa phương, khu vực và các tuyến bệnh viện. Do đó, công tác báo cáo ADR cần tiếp tục được thúc đẩy hơn nữa, đặc biệt tại đơn vị, địa phương chưa tham gia báo cáo ADR. Dược sĩ đã trở thành đối tượng chính tham gia báo cáo ADR và cần tiếp tục phát huy hơn nữa vai trò của mình trong công tác đảm bảo an toàn thuốc nói chung và hoạt động theo dõi, báo cáo ADR nói riêng. Bên cạnh việc báo cáo ADR của các thuốc được sử dụng nhiều (thuốc kháng sinh, thuốc điều trị lao, thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm) và các phản ứng có hại thông thường (dị ứng ngoài da, phản ứng phản vệ/sốc phản vệ), cán bộ y tế cần tập trung báo cáo phản ứng có hại của các thuốc mới được sử dụng tại đơn vị, phản ứng có hại mới chưa được ghi nhận và các phản ứng có hại cần xét nghiệm cận lâm sàng hoặc thăm dò chức năng chuyên biệt.

Trung tâm DI & ADR Quốc gia xin trân trọng cảm ơn sự hợp tác của các đơn vị và cán bộ y tế đã tham gia báo cáo ADR và mong muốn tiếp tục nhận được sự phối hợp để triển khai hiệu quả hoạt động giám sát ADR.

## ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Dương Khánh Linh, Nguyễn Tùng Sơn, Nguyễn Mai Hoa,  
Nguyễn Thị Tuyền, Nguyễn Phương Thúy

### 4 thuốc đối quang từ nhóm gadolinium: Khuyến cáo tạm ngừng lưu hành

Trong cuộc họp ngày 06-09/3/2017, Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác Dược (PRAC) thuộc Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đã khuyến cáo tạm ngừng lưu hành (suspension of the marketing authorisations) 4 thuốc đối quang từ nhóm gadolinium vì có bằng chứng có một lượng nhỏ gadolinium lắng đọng trong não sau khi sử dụng thuốc. Các chế phẩm đường tiêm mà PRAC lo ngại bao gồm acid gadobenid, gadodiamid, acid gadopentetic và gadoversetamid, được tiêm cho bệnh nhân để tăng cường hình ảnh khi chụp cộng hưởng từ (MRI).

PRAC đã tìm thấy bằng chứng thuyết phục về việc tích lũy gadolinium trong não bệnh nhân từ những nghiên cứu đo lường trực tiếp gadolinium trong mô não và những vùng tăng cường độ tín hiệu trên hình ảnh chụp MRI sau nhiều tháng kể từ lần sử dụng thuốc cuối cùng. Các công ty dược liên quan vẫn có quyền kiến nghị PRAC xem xét lại các khuyến cáo này.

Dù chưa có triệu chứng hoặc bệnh nào được phát hiện là có mối liên hệ với việc tích lũy gadolinium trong não, PRAC vẫn tiếp cận vấn đề rất thận trọng, và lưu ý rằng dữ liệu về ảnh hưởng lâu dài của gadolinium trong não vẫn còn hạn chế. Việc tích lũy gadolinium trong các mô và cơ quan khác có liên quan đến một số tác dụng không mong muốn hiếm gặp như ban da (skin plaque) và xơ hóa hệ thống nguồn gốc thận (nephrogenic systemic fibrosis) - một bệnh lý nghiêm trọng trên bệnh nhân suy thận. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu cận lâm sàng nào cho thấy gadolinium có thể gây hại cho các mô.

Tuy acid gadopentetic tiêm tĩnh mạch bị khuyến cáo tạm ngừng lưu hành, nhưng một dạng chế phẩm khác của acid gadopentetic tiêm trực tiếp vào khớp vẫn được lưu hành vì nồng độ gadolinium được thuốc giải phóng rất thấp - thấp hơn khoảng 200 lần so với các chế phẩm đường tiêm tĩnh mạch.

### TGA: Nguy cơ huyết khối khi sử dụng thuốc tránh thai phối hợp đường uống

Ngày 21/12/2016, Cơ quan Quản lý Điều trị Úc (TGA) thông báo đã hoàn thành tổng quan về nguy cơ huyết khối ở phụ nữ sử dụng thuốc tránh thai phối hợp đường uống (CHC) chứa ethinylloestradiol và một progesteron.

Các khuyến cáo chính được TGA đưa ra bao gồm:

- Nguy cơ huyết khối tĩnh mạch ở phụ nữ nhìn chung hiếm gặp, khoảng 2 ca trong 10.000 phụ nữ mỗi năm.

- Dựa trên dữ liệu hiện có, nguy cơ huyết khối tĩnh mạch tăng lên tùy thuộc loại progesteron có trong thuốc tránh thai.

- Nguy cơ huyết khối động mạch, như đột quỵ hoặc đau tim (heart attack), cũng tăng lên khi sử dụng các thuốc tránh thai phối hợp nhưng hiếm gặp hơn và không có bằng chứng cho thấy sự khác biệt giữa các thuốc tránh thai về nguy cơ này. Nguy cơ huyết khối động mạch tăng lên theo tuổi, tình trạng hút thuốc và béo phì.

- Tờ Thông tin về sản phẩm và các tài liệu thông tin thuốc cho người sử dụng thuốc tránh thai phối hợp đường uống nên được cập nhật về nguy cơ huyết khối để đảm bảo thông tin rõ ràng và nhất quán hơn giữa các sản phẩm.

Gần đây, EMA cũng thực hiện đánh giá về vấn đề này và đưa ra các kết luận tương tự.

Một số nhà sản xuất thuốc tránh thai phối hợp đã cập nhật các thông tin này vào thông tin sản phẩm dành cho cán bộ y tế và người sử dụng thuốc trên sản phẩm của họ. TGA đang tiếp tục làm việc với các nhà sản xuất khác để cập nhật nguy cơ này.

Nguy cơ huyết khối có khả năng gia tăng ở các phụ nữ có các yếu tố nguy cơ sau:

- Trên 35 tuổi.
- Hút thuốc.
- Chỉ số khối cơ thể trên 30 kg/m<sup>2</sup>.



- Có di truyền hoặc mắc phải khuynh hướng mắc bệnh về huyết khối, bao gồm kháng protein C hoạt động (APC) (như yếu tố V Leiden).
- Có tiền sử về huyết khối trong gia đình

hoặc bản thân.

- Bất động (ví dụ sau phẫu thuật hoặc trong chuyến bay đường dài).
- Có một hoặc vài yếu tố khác làm tăng nguy cơ huyết khối.

### **Thông tin dành cho cán bộ y tế:**

Nếu bác sĩ đang xem xét kê đơn thuốc tránh thai phối hợp hoặc điều trị cho bệnh nhân đang sử dụng thuốc tránh thai phối hợp, cần đảm bảo rằng bác sĩ đã nắm được các thông tin được cung cấp trong bản tin này. Đặc biệt là nắm được các chống chỉ định và thận trọng liên quan đến nguy cơ rối loạn huyết khối tắc mạch liên quan đến các thuốc tránh thai phối hợp.

Giáo dục bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng liên quan đến rối loạn huyết khối tắc mạch và hướng dẫn bệnh nhân liên hệ trực tiếp với bác sĩ điều trị nếu họ bị tăng nặng, trầm trọng hơn hoặc xuất hiện các tình trạng hoặc nguy cơ được liệt kê bên dưới. Cần ngừng sử dụng ngay lập tức thuốc tránh thai phối hợp ngay từ lần đầu xuất hiện bất kỳ tình trạng nào trong đó trong thời gian sử dụng thuốc.

Các chống chỉ định liên quan đến các rối loạn huyết khối tắc mạch bao gồm:

1. Sự có mặt hoặc có nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE):

- Đang mắc VTE (đang được dùng thuốc chống đông) hoặc có tiền sử huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc thuyên tắc mạch phổi, hoặc rối loạn huyết khối khác.

- Có di truyền hoặc mắc phải khuynh hướng huyết khối tĩnh mạch, như kháng protein C hoạt động (bao gồm yếu tố V Leiden), thiếu antithrombin III, thiếu protein C và thiếu hụt protein S.

- Đại phẫu thuật với thời gian bất động kéo dài.

- Có nguy cơ cao mắc VTE do sự có mặt của nhiều yếu tố nguy cơ.

2. Sự có mặt hoặc có nguy cơ thuyên tắc huyết khối động mạch (ATE):

- Đang mắc ATE hoặc có tiền sử ATE (ví dụ nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ) hoặc tình trạng báo trước (ví dụ đau thắt ngực hoặc cơn thiếu máu thoáng qua; cơn thiếu máu thoáng qua).

- Có di truyền hoặc mắc phải khuynh hướng ATE, ví dụ tăng homocystein máu và kháng thể kháng phospholipid (kháng thể kháng cardiolipin và kháng đông lupus).

- Tiền sử đau nửa đầu có các triệu chứng thần kinh cục bộ.

- Nguy cơ cao mắc ATE do có nhiều yếu tố nguy cơ hoặc có một yếu tố nguy cơ nghiêm trọng như:

- + Đái tháo đường với các triệu chứng mạch máu.

- + Tăng huyết áp nặng.

- + Rối loạn lipid máu nặng.

### **NSAID: Không sử dụng từ tháng thứ 6 của thai kỳ**

Một số lượng lớn phụ nữ có thai vẫn đang phơi nhiễm với các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) từ tháng thứ 6 của thai kỳ. Cơ quan Quản lý Dược phẩm Pháp (ANSM) đã nhắc lại chống chỉ định của các NSAID (như ibuprofen, ketoprofen, diclofenac, ...) và cả aspirin từ tháng thứ 6 của thai kỳ với bất kể thời gian và đường dùng nào của thuốc. Các thuốc này có thể gây ra độc tính cho thai nhi, ngay cả khi chỉ sử dụng một liều duy nhất, với nguy cơ tổn thương thận và tim phổi có thể gây tử vong cho thai nhi hoặc trẻ sơ sinh.

NSAID được sử dụng trong nhiều tình trạng bệnh lý, đặc biệt trong giảm đau, hạ sốt và chống viêm (khớp). Trong đó, có nhiều thuốc được cấp phát không cần đơn và có thể sử dụng để tự điều trị.

Các dữ liệu ban đầu của một nghiên cứu cho thấy một số lượng lớn phụ nữ có thai vẫn được kê đơn với NSAID từ khi bắt đầu tháng thứ 6 thai kỳ, mặc dù việc sử dụng này là một chống chỉ định đã được quy định rõ trong thông tin của thuốc khi lưu hành.

Do vậy, ANSM đã nhắc lại đối với phụ nữ có thai, người thân và các cán bộ y tế rằng các NSAID bị chống chỉ định từ đầu tháng thứ 6 của thai kỳ (khoảng tuần thứ 24 sau

khi hết kinh nguyệt). Chống chỉ định này áp dụng với mọi loại NSAID, bao gồm cả aspirin (acid acetylsalicylic), bán theo đơn hoặc bán không cần đơn (OTC), với bất kể khoảng thời gian và đường dùng nào của thuốc (đường uống, đường tiêm hay ngoài da). Đặc biệt, chống chỉ định sử dụng các thuốc chứa celecoxib và etoricoxib trong toàn bộ thai kỳ. Chống chỉ định này dựa trên các nguy cơ nghiêm trọng của NSAID đối với sức khỏe thai nhi và trẻ sơ sinh. Việc phơi nhiễm với thuốc từ tháng thứ 6 của thai kỳ gây nguy cơ tổn thương thận và tim phổi có thể không hồi phục, thậm chí gây tử vong cho thai nhi và/hoặc trẻ sơ sinh.

Cần có hướng dẫn cụ thể về các liệu pháp thay thế dùng thuốc và không dùng thuốc trong từng giai đoạn của thai kỳ.

Cần luôn luôn cảnh giác ngăn ngừa sử dụng NSAID ở phụ nữ có thai trong giai đoạn nhạy cảm trên (bất kể là kê đơn hay tự điều trị). ANSM cũng lưu ý cần đánh giá lại tất cả các điều trị bằng thuốc nói chung ở phụ nữ có thai. Đặc biệt, cho đến tháng thứ 5 của thai kỳ, NSAID chỉ được sử dụng khi thật sự cần thiết, với liều thấp nhất có hiệu quả và trong khoảng thời gian ngắn nhất.

**ANSM: Cập nhật danh mục các thuốc trên hệ thần kinh trung ương có thể ảnh hưởng đến khả năng vận hành máy móc**

Tại Pháp, danh mục các thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương liên quan được bổ sung thêm nhãn cảnh báo đã được cập nhật theo văn bản ngày 13/3/2017 và được công bố chính thức ngày 18/3/2017.

Việc sử dụng một số thuốc nhất định có thể thay đổi khả năng lái xe. Tại Pháp, 3,4% các tai nạn gây tử vong trên đường là do sử dụng thuốc và một nửa số trường hợp trong số đó, nguyên nhân được xác định là do điều trị bằng benzodiazepin (an thần gây ngủ), được sử dụng trên 11 triệu người tại quốc gia này. Do đó, các nhãn cảnh báo phản ánh mức độ nguy cơ khác nhau của các thuốc đã được áp dụng trên bao bì sản phẩm từ năm 2008 để thông tin đến bệnh nhân và cán bộ y tế.

Với mỗi hoạt chất có liên quan, các ký hiệu theo từng mức độ được xác định rõ tùy theo mức độ nguy cơ và thận trọng:

– Mức độ 1: Thận trọng: Không lái xe khi chưa đọc kỹ hướng dẫn sử dụng.

– Mức độ 2: Hết sức thận trọng: Không lái xe khi chưa có ý kiến của cán bộ y tế.

– Mức độ 3: Nguy hiểm, không lái xe: Cần có ý kiến của bác sĩ khi muốn vận hành máy móc.

Việc cập nhật danh mục các thuốc này bao gồm việc bổ sung 30 hoạt chất mới và đánh giá lại 72 hoạt chất cũ. Đối với khoảng 15 hoạt chất cũ, chủ yếu là các benzodiazepin, ký hiệu ứng với mức 3, tức là không được dùng khi lái xe. Đánh giá của ANSM với các nhóm thuốc khác về nguy cơ trên điều khiển phương tiện được tiếp tục và 2 cập nhật mới được tiến hành từ nay đến cuối năm 2017.

Trong bối cảnh này, một thoả thuận đã được ký kết vào ngày 22/3/2017 nhằm tăng cường cảnh báo cho cộng đồng về các thuốc có tác dụng trên lái xe. Thoả thuận này đi kèm với một hoạt động cảnh báo chưa từng có cho các nhà thuốc ở Pháp và một bộ quy tắc truyền thông sẽ được áp dụng giúp các dược sĩ cảnh báo cho cộng đồng.

Bản dịch danh mục thuốc theo khuyến cáo của ANSM nêu trên đã được đăng trên trang web <http://canhgiacduoc.org.vn>.

**Valproat natri và dẫn chất: Yêu cầu tăng cường thông tin về nguy cơ**

Từ ngày 01/3/2017, ANSM yêu cầu bổ sung thêm nhãn dán cảnh báo nguy cơ khi sử dụng các thuốc chứa valproat và dẫn chất trong thai kỳ trên bao bì các chế phẩm này. Nội dung cảnh báo:

<p><b>VALPROAT* + THAI NGHÉN</b></p> <p><b>= NGUY HIỂM</b></p>
<p>Không sử dụng thuốc cho các bé gái, nữ giới ở tuổi thiếu niên, trong độ tuổi sinh sản hoặc phụ nữ có thai, trừ trường hợp thất bại với các biện pháp điều trị khác</p>

\* Tên chế phẩm chứa valproat hoặc dẫn chất

ANSM cũng nhắc lại khuyến cáo cấp thẻ bệnh nhân (ngày 13/2/2017) và các biện pháp giảm thiểu nguy cơ khác cho người điều trị bằng các thuốc này. Thông tin được chuyển tới các cán bộ y tế có liên quan cũng như bệnh nhân, đặc biệt là phụ nữ để tăng cường giám sát sử dụng thuốc.

D. PHẢN THẨM ĐỊNH ADR CỦA ĐƠN VỊ		
17. Đánh giá mối liên quan giữa thuốc và ADR		
<input type="checkbox"/> Chắc chắn	<input type="checkbox"/> Không chắc chắn	<input type="checkbox"/> Khác: .....
<input type="checkbox"/> Có khả năng	<input type="checkbox"/> Chưa phân loại	.....
<input type="checkbox"/> Có thể	<input type="checkbox"/> Không thể phân loại	.....
18. Đơn vị thẩm định ADR theo thang nào?		
<input type="checkbox"/> Thang WHO	<input type="checkbox"/> Thang Naranjo	<input type="checkbox"/> Thang khác: .....
19. Phần bình luận của cán bộ y tế (nếu có)		
E. THÔNG TIN VỀ NGƯỜI BÁO CÁO		
20. Họ và tên: .....		Nghề nghiệp/Chức vụ: .....
Điện thoại liên lạc: .....		Email: .....
21. Chữ ký	22. Dạng báo cáo: <input type="checkbox"/> Lần đầu/ <input type="checkbox"/> Bổ sung	23. Ngày báo cáo:...../...../.....

Xin chân thành cảm ơn!

### HƯỚNG DẪN LÀM BÁO CÁO

Xin hãy báo cáo tất cả các phản ứng có hại mà anh/chị nghi ngờ, đặc biệt khi:

- Các phản ứng liên quan tới thuốc mới
- Các phản ứng không mong muốn hoặc chưa được biết đến
- Các phản ứng nghiêm trọng
- Tương tác thuốc
- Thất bại trong điều trị
- Các vấn đề về chất lượng thuốc
- Các sai sót trong quá trình sử dụng thuốc.

Mẫu báo cáo này được áp dụng cho các phản ứng gây ra bởi:

- Thuốc và các chế phẩm sinh học
- Vaccin
- Các thuốc cổ truyền hoặc thuốc có nguồn gốc dược liệu
- Thực phẩm chức năng.

Người báo cáo có thể là:

- Bác sĩ
- Dược sĩ
- Nha sĩ
- Y tá/ điều dưỡng/nữ hộ sinh
- Các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe khác.

Cách báo cáo:

- Điền thông tin vào mẫu báo cáo
- Chỉ cần điền những phần anh/chị có thông tin
- Có thể đính kèm thêm một vài trang (nếu mẫu báo cáo không đủ khoảng trống để điền thông tin hay có những xét nghiệm liên quan).
- Xin hãy gửi báo cáo về Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc theo các địa chỉ sau:



Thư: **Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc**

Trường Đại học Dược Hà Nội  
13-15 Lê Thánh Tông, Quận Hoàn Kiếm, Hà Nội



Fax: (04) 3933 5642



Điện thoại: (04) 3933 5618



Website: <http://canhgiacduoc.org.vn>

Email: [di.pvcenter@gmail.com](mailto:di.pvcenter@gmail.com)

Anh/chị có thể lấy mẫu báo cáo này tại khoa Dược, phòng Kế hoạch tổng hợp của bệnh viện hoặc tải từ trang web <http://canhgiacduoc.org.vn>. Nếu có bất kỳ thắc mắc nào, anh/chị có thể liên hệ với Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc theo số điện thoại: (04) 3933 5618 hoặc theo địa chỉ email [di.pvcenter@gmail.com](mailto:di.pvcenter@gmail.com).

### Phần dành cho Trung tâm ĐI & ADR Quốc gia

1. Gửi xác nhận tới đơn vị báo cáo	<input type="checkbox"/>	3. Phản ứng đã có trong y văn/ SPC/ CSDL	<input type="checkbox"/>
2. Phân loại phản ứng	<input type="checkbox"/>	4. Nhập dữ liệu vào hệ cơ sở dữ liệu quốc gia	<input type="checkbox"/>
• <input type="checkbox"/> Thuốc mới	<input type="checkbox"/> Thuốc cũ	5. Nhập dữ liệu vào phần mềm Vigflow	<input type="checkbox"/>
• <input type="checkbox"/> Nghiêm trọng	<input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng		
6. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng			
<input type="checkbox"/> Đe dọa tính mạng/ gây tử vong <input type="checkbox"/> Nhập viện/ kéo dài thời gian nằm viện <input type="checkbox"/> Gây dị tật/ tàn tật <input type="checkbox"/> Liên quan tới lạm dụng/ phụ thuộc thuốc			
7. Gửi báo cáo tới hội đồng thẩm định	<input type="checkbox"/>	Ngày gửi	8. Gửi báo cáo cho UMC
		...../...../.....	<input type="checkbox"/>
9. Kết quả thẩm định	<input type="checkbox"/> Chắc chắn	<input type="checkbox"/> Không chắc chắn	<input type="checkbox"/> Khác: .....
	<input type="checkbox"/> Có khả năng	<input type="checkbox"/> Chưa phân loại	.....
	<input type="checkbox"/> Có thể	<input type="checkbox"/> Không thể phân loại	.....
10. Người quản lý báo cáo	.....	11. Ngày:...../...../.....	12. Chữ ký
			.....

Phụ lục 5: Thông tư số 23/2011/TT-BYT: *Hướng dẫn sử dụng thuốc trong các cơ sở y tế có giường bệnh*

Phiên bản trực tuyến của *Bản tin Cảnh giác dược* và các thông tin về an toàn trong sử dụng thuốc thường xuyên được cập nhật trên trang web <http://canhgiacduoc.org.vn>



## BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

**THÔNG TIN VỀ NGƯỜI BÁO CÁO, BỆNH NHÂN VÀ ĐƠN VỊ BÁO CÁO SẼ ĐƯỢC BẢO MẬT**

Nơi báo cáo:.....
Mã số báo cáo của đơn vị:.....
Mã số báo cáo (do Trung tâm quốc gia quản lý):.....

*Xin anh/chị hãy báo cáo kể cả khi không chắc chắn về sản phẩm đã gây ra phản ứng và/hoặc không có đầy đủ các thông tin*

A. THÔNG TIN VỀ BỆNH NHÂN										
1. Họ và tên:.....				2. Ngày sinh:...../...../..... Hoặc tuổi:.....			3. Giới tính <input type="checkbox"/> Nam <input type="checkbox"/> Nữ		4. Cân nặng: ..... kg	
B. THÔNG TIN VỀ PHẢN ỨNG CÓ HẠI (ADR)										
5. Ngày xuất hiện phản ứng:...../...../.....				6. Phản ứng xuất hiện sau bao lâu (tính từ lần dùng cuối cùng của thuốc nghi ngờ):.....						
7. Mô tả biểu hiện ADR				8. Các xét nghiệm liên quan đến phản ứng						
				9. Tiền sử (dị ứng, thai nghén, nghiện thuốc lá, nghiện rượu, bệnh gan, bệnh thận...)						
11. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng <input type="checkbox"/> Tử vong <input type="checkbox"/> Nhập viện/Kéo dài thời gian nằm viện <input type="checkbox"/> Dị tật thai nhi <input type="checkbox"/> Đe dọa tính mạng <input type="checkbox"/> Tàn tật vĩnh viễn/nặng nề <input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng				10. Cách xử trí phản ứng						
				12. Kết quả sau khi xử trí phản ứng <input type="checkbox"/> Tử vong do ADR <input type="checkbox"/> Chưa hồi phục <input type="checkbox"/> Hồi phục có di chứng <input type="checkbox"/> Không rõ <input type="checkbox"/> Tử vong không liên quan đến thuốc <input type="checkbox"/> Đang hồi phục <input type="checkbox"/> Hồi phục không có di chứng						
C. THÔNG TIN VỀ THUỐC NGHI NGỜ GÂY ADR										
S T T	13. Thuốc (tên gốc và tên thương mại)	Dạng bào chế, hàm lượng	Nhà sản xuất	Số lô	Liều dùng một lần	Số lần dùng trong ngày/tuần/tháng	Đường dùng	Ngày điều trị (Ngày/tháng/năm)		Lý do dùng thuốc
								Bắt đầu	Kết thúc	
i										
ii										
iii										
iv										
STT (Tương ứng 13.)	14. Sau khi ngừng/giảm liều của thuốc bị nghi ngờ, phản ứng có được cải thiện không?				15. Tái sử dụng thuốc bị nghi ngờ có xuất hiện lại phản ứng không?					
	Có	Không	Không ngừng/giảm liều	Không có thông tin	Có	Không	Không tái sử dụng	Không có thông tin		
i	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ii	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
iii	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
iv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
16. Các thuốc dùng đồng thời (Ngoại trừ các thuốc dùng điều trị/ khắc phục hậu quả của ADR)										
Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng	Ngày điều trị (ngày/tháng/năm)		Tên thuốc	Dạng bào chế, hàm lượng	Ngày điều trị (ngày/tháng/năm)				
		Bắt đầu	Kết thúc			Bắt đầu	Kết thúc			

← Xem tiếp bì 3