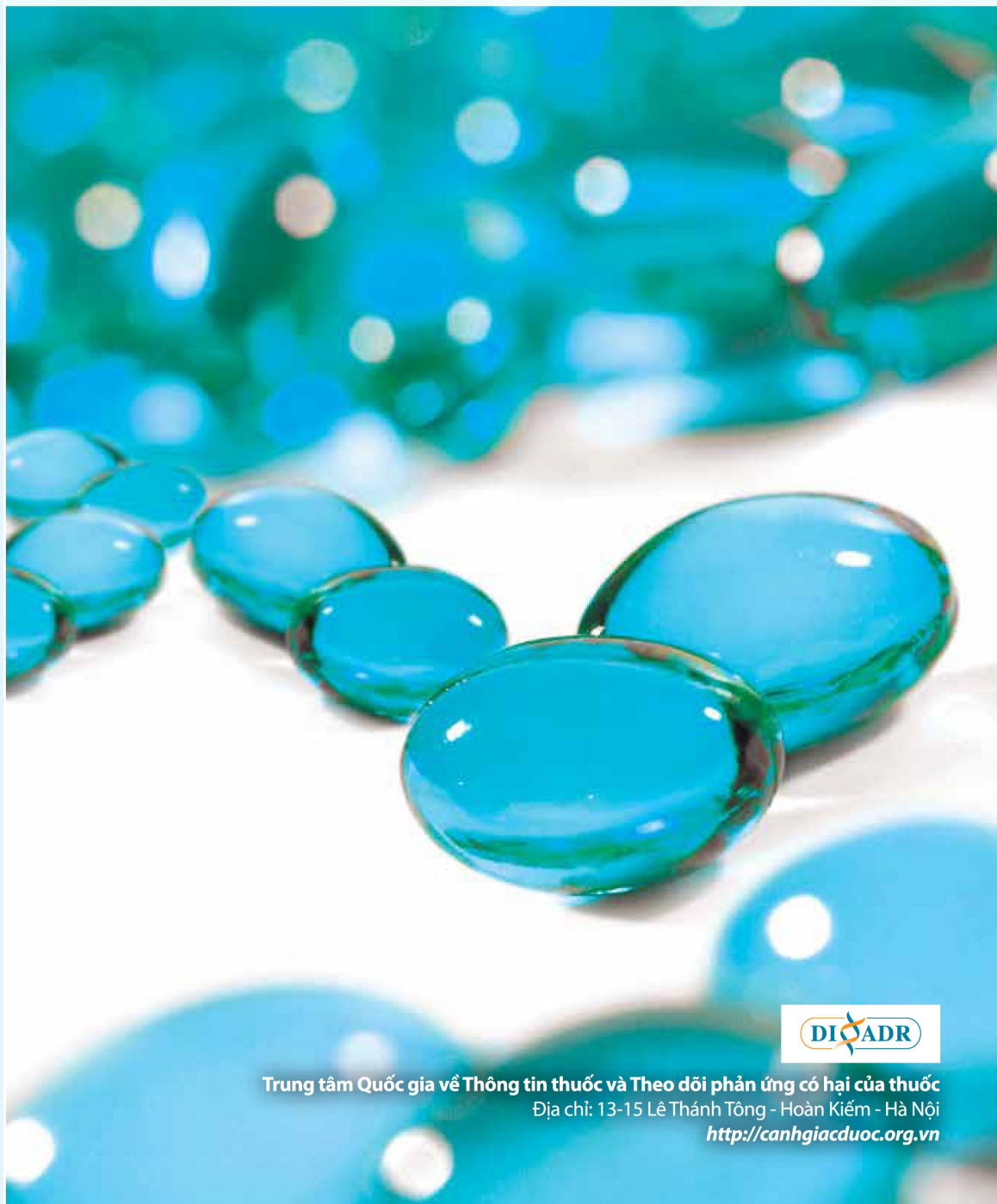


# BẢN TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Bulletin of Pharmacovigilance

SỐ 2-2021



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



**HƯỚNG DẪN CỦA HỘI TIÊU HÓA  
HOA KỲ (ACG) NĂM 2020:  
CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ  
TỖN THƯƠNG GAN ĐẶC ỨNG  
DO THUỐC** **1**

**TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO  
PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC  
QUÝ 1 NĂM 2021** **13**

**ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC** **16**

**Chịu trách nhiệm xuất bản:** GS. TS. Nguyễn Thanh Bình

**Chịu trách nhiệm nội dung:** PGS. TS. Nguyễn Hoàng Anh

**Ban biên tập và trị sự:** ThS. Võ Thị Thu Thủy

ThS. Đặng Bích Việt

ThS. Nguyễn Thị Tuyền

**Cơ quan xuất bản:** Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc - Trường Đại học Dược Hà Nội.

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

Điện thoại: (024) 3933 5618 - Fax: (024) 3933 5642

# HƯỚNG DẪN CỦA HỘI TIÊU HÓA HOA KỲ (ACG) NĂM 2020: CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ TỔN THƯƠNG GAN ĐẶC ỨNG DO THUỐC

Nguyễn Hà Nhi, Tăng Quốc An, Cao Thị Thu Huyền

## Tóm tắt:

Tổn thương gan đặc ứng do thuốc (drug-induced liver injury - DILI) là một rối loạn tiêu hóa - gan mật thường gặp trên lâm sàng, biểu hiện ở nhiều mức độ từ gia tăng các chỉ số sinh hóa gan không kèm triệu chứng cho đến vàng da, suy gan hoặc viêm gan mạn tính. Các kháng sinh, chế phẩm có nguồn gốc dược liệu và thực phẩm chức năng, thuốc điều trị ung thư (như thuốc ức chế tyrosin kinase hoặc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch) là các tác nhân phổ biến gây DILI. Cần đánh giá các nguyên nhân khác gây tổn thương gan trước khi đưa ra chẩn đoán về DILI. Các thang điểm đánh giá bệnh gan giai đoạn cuối và bệnh lý mắc kèm đóng vai trò quan trọng trong việc tiên lượng nguy cơ tử vong trên bệnh nhân nghi ngờ DILI. Tỷ lệ tử vong do DILI có thể lên tới 10% ở những bệnh nhân có biểu hiện vàng da do tổn thương tế bào gan. Bệnh nhân DILI có tình trạng vàng da tiến triển có hoặc không kèm rối loạn đông máu cần được đưa tới cơ sở chuyên khoa để được chăm sóc đặc biệt, bao gồm việc cân nhắc ghép gan. Vai trò của corticosteroid đường toàn thân còn chưa được rõ ràng, tuy nhiên, có thể sử dụng corticosteroid trong trường hợp không thể phân biệt giữa viêm gan tự miễn và DILI, hoặc khi biến cố DILI có đặc điểm nổi bật của tình trạng viêm gan tự miễn.

## GIỚI THIỆU

Ban biên soạn của hướng dẫn này được thành lập bởi Hiệp hội Tiêu hóa Hoa Kỳ (ACG). Hướng dẫn được xây dựng dựa trên các căn cứ lâm sàng bao gồm: (i) tổng quan và phân tích y văn gần đây trên thế giới (tìm kiếm kết quả trên MEDLINE tính đến tháng 9/2020); (ii) Cẩm nang về Đánh giá Thực hành Y khoa và Thiết kế các Hướng dẫn Lâm sàng của Hiệp hội Bác sĩ Nội khoa Hoa Kỳ [1]; (iii) Các quy định về biên soạn hướng dẫn của ACG; và (iv) kinh nghiệm lâm sàng về DILI của nhóm tác giả và nhóm chuyên gia phản biện. Hướng dẫn thực hành này là bản cập nhật của hướng dẫn đã được ban hành trước đó năm 2014 [2].

Để bác sĩ và các nhân viên y tế khác có thể sử dụng, hướng dẫn đưa ra các tiếp cận trong việc chẩn đoán và xử trí DILI. Các khuyến cáo cần được áp dụng linh hoạt và nên được điều chỉnh phù hợp trên từng bệnh nhân. Khuyến cáo được xây dựng dựa trên ý kiến đồng thuận của ban biên soạn. ACG đã sử dụng hệ thống GRADE để phân loại và đánh giá chất lượng các bằng chứng (Bảng 1) [3].

## YẾU TỐ NGUY CƠ

Những dữ liệu về di truyền liên quan với DILI vẫn còn hạn chế, những yếu tố đã biết liên quan đến các thuốc cụ thể nằm ngoài phạm vi của hướng dẫn này [4]. Các yếu tố nguy cơ không liên quan đến di truyền có thể phụ thuộc vào người bệnh trong mối liên hệ với các yếu tố môi trường hoặc đặc điểm của các thuốc được sử dụng (Bảng 2).

Mặc dù nhiều yếu tố nguy cơ về người bệnh, môi trường và hoạt chất cụ thể đã được đề cập đến trong y văn, chưa có bằng chứng nào chỉ ra những yếu tố này là nguy cơ chính dẫn đến DILI do mọi nguyên nhân.

Một số yếu tố như tuổi, giới và việc sử dụng rượu bia có thể làm tăng nguy cơ DILI phụ thuộc vào từng thuốc cụ thể [4, 6, 7].

## CHẨN ĐOÁN

Khi có nghi ngờ về DILI, cần thu thập chính xác tiền sử lâm sàng liên quan đến phơi nhiễm thuốc và thời gian khởi phát thông qua các kết quả xét nghiệm gan bất thường.

Chẩn đoán DILI là một chẩn đoán loại trừ, do vậy, cần xem xét loại trừ các

**Bảng 1. Đánh giá mức độ khuyến cáo và chất lượng bằng chứng (GRADE)**

| Mức độ khuyến cáo     | Tiêu chí  |
|-----------------------|---|
| Mạnh                  | Lợi ích vượt trội so với nguy cơ và kết quả khi không thực hiện theo khuyến cáo.                              |
| Cân nhắc              | Chưa chắc chắn về cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn.   |
| Chất lượng bằng chứng | Tiêu chí  |
| Cao                   | Nghiên cứu sâu hơn ít có khả năng làm thay đổi độ tin cậy của ước tính hiệu quả lâm sàng.                     |
| Trung bình            | Nghiên cứu sâu hơn có thể làm thay đổi độ tin cậy của ước tính hiệu quả lâm sàng.                             |
| Thấp                  | Nghiên cứu sâu hơn có thể ảnh hưởng lớn đến độ tin cậy của hiệu quả lâm sàng và có thể làm thay đổi ước tính. |
| Rất thấp              | Ước tính hiệu quả lâm sàng có độ tin cậy rất thấp, hiệu quả lâm sàng thực tế có thể khác biệt đáng kể.        |

**Bảng 2. Các yếu tố nguy cơ dẫn đến tổn thương gan đặc ứng do thuốc**

| Yếu tố về người bệnh                  | Yếu tố môi trường           | Yếu tố liên quan đến thuốc  |
|---------------------------------------|-----------------------------|---|
| Tuổi                                  | Hút thuốc                   | Liều dùng hàng ngày   |
| Giới                                  | Uống rượu bia               | Đặc tính của thuốc (hoạt chất thân dầu và chất chuyển hóa có hoạt tính) |
| Mang thai                             | Các đợt nhiễm trùng và viêm | Tác dụng dược lý của nhóm thuốc và dị ứng chéo                          |
| Suy dinh dưỡng                        |                             | Tương tác thuốc và sử dụng nhiều thuốc đồng thời                        |
| Béo phì                               |                             |   |
| Đái tháo đường                        |                             |   |
| Bệnh mắc kèm bao gồm bệnh gan tiềm ẩn |                             |   |
| Nhiều chỉ định điều trị               |                             |   |

căn nguyên khác một cách có hệ thống [8, 17].

Hình 1 biểu diễn các bước đánh giá tổn thương gan nghi ngờ do thuốc không điển hình. Giá trị R được định nghĩa là tỷ số giữa giá trị nồng độ huyết thanh của alanin aminotransferase (ALT)/ULNALT chia cho giá trị nồng độ huyết thanh của phosphatase kiềm (ALP)/ULNALP, trong đó ULN là ngưỡng trên của giới hạn bình thường. Dựa trên giá trị R tại thời điểm xuất hiện phản ứng, DILI được phân loại thành 3 loại gồm tổn thương tế bào gan, tắc mật và kết hợp. Việc phân loại này cho phép đánh giá các căn nguyên khác dựa trên tiếp cận hệ thống.

Sinh thiết gan có thể cần thiết trên lâm sàng khi nghi ngờ DILI, giúp cung cấp thông tin quan trọng về mức độ nặng của bệnh và loại trừ các nguyên nhân khác gây tổn thương gan.

**Khuyến cáo**

**1. Khi nghi ngờ DILI do tổn thương tế bào gan hoặc DILI kết hợp:**

(a) Cần loại trừ viêm gan virus cấp tính (A, B, C) và viêm gan tự miễn bằng các xét nghiệm huyết thanh tiêu chuẩn và xét nghiệm ARN HCV (khuyến cáo mạnh, chất lượng bằng chứng rất thấp).

(b) Có thể cân nhắc xét nghiệm

kháng thể IgM kháng HEV ở bệnh nhân có nghi ngờ về mật lâm sàng cao (ví dụ: gần đây có đến vùng lưu hành bệnh, kiểu hình DILI đặc ứng hoặc không có tác nhân rõ ràng). Tuy nhiên, cần lưu ý rằng độ tin cậy của các xét nghiệm hiện có trên thị trường là chưa cao (khuyến cáo cân nhắc, chất lượng bằng chứng rất thấp).

(c) Khuyến cáo xét nghiệm nhiễm cytomegalovirus cấp tính, virus Epstein-Barr cấp tính, hoặc virus herpes simplex cấp tính nếu đã loại trừ viêm gan virus điển hình, hoặc có đặc điểm lâm sàng của các tình trạng trên như tăng tế bào lympho không điển hình hoặc nổi hạch (khuyến cáo mạnh, chất lượng bằng chứng rất thấp).

(d) Khuyến cáo đánh giá về bệnh Wilson và hội chứng Budd-Chiari nếu điều kiện lâm sàng cho phép (khuyến cáo cân nhắc, chất lượng bằng chứng rất thấp).

## **2. Khi nghi ngờ DILI do tắc mật:**

(a) Khuyến cáo thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh ổ bụng (siêu âm, chụp cắt lớp vi tính và MRI) để loại trừ bệnh lý đường mật và quá trình thâm nhiễm (khuyến cáo mạnh, chất lượng bằng chứng thấp).

(b) Khuyến cáo hạn chế xét nghiệm huyết thanh cho xơ gan ứ mật nguyên phát đối với trường hợp không có bằng chứng chẩn đoán hình ảnh ổ bụng về bệnh lý đường mật rõ ràng (khuyến cáo mạnh, chất lượng bằng chứng thấp).

(c) Khuyến cáo hạn chế nội soi chụp mật tụy ngược dòng bởi chẩn đoán hình ảnh bao gồm MRI hoặc siêu âm nội soi không thể loại trừ sỏi ống mật chủ, viêm xơ đường mật nguyên phát hoặc bệnh lý ác tính trên đường mật-ống tụy (khuyến cáo cân nhắc, chất lượng bằng chứng rất thấp).

## **3. Khi nào cân nhắc sinh thiết gan?**

(a) Khuyến cáo tiến hành sinh thiết gan nếu nghi ngờ viêm gan tự miễn là căn nguyên và nếu liệu pháp ức chế miễn dịch được cân nhắc (khuyến cáo mạnh, chất lượng bằng chứng thấp).

(b) Nên tiến hành sinh thiết gan nếu các giá trị sinh hóa gan tăng không ngừng hoặc có dấu hiệu suy giảm chức

năng gan mặc dù đã ngừng tác nhân nghi ngờ (khuyến cáo cân nhắc, chất lượng bằng chứng rất thấp).

(c) Nên tiến hành sinh thiết gan nếu giá trị đỉnh của xét nghiệm ALT chưa giảm >50% sau 30-60 ngày kể từ lúc khởi phát trong trường hợp DILI do tổn thương tế bào gan, hoặc giá trị đỉnh của xét nghiệm phosphatase kiềm (ALP) chưa giảm >50% sau 180 ngày trong trường hợp DILI do tắc mật mặc dù đã ngừng tác nhân nghi ngờ (khuyến cáo cân nhắc, chất lượng bằng chứng rất thấp).

(d) Nên tiến hành sinh thiết gan trong trường hợp xem xét tiếp tục hoặc tái sử dụng thuốc nghi ngờ (khuyến cáo cân nhắc, chất lượng bằng chứng rất thấp).

(e) Nên tiến hành sinh thiết gan nếu xét nghiệm sinh hóa gan cho kết quả bất thường kéo dài hơn 180 ngày, đặc biệt nếu đi kèm triệu chứng (vd: ngứa, vàng da, gan to,...) nhằm đánh giá về khả năng mắc bệnh gan mạn tính và DILI mạn tính (khuyến cáo cân nhắc, chất lượng bằng chứng rất thấp).

## **ĐÁNH GIÁ MỐI LIÊN QUAN VỚI THUỐC**

Các thang đánh giá dựa trên việc tính điểm như RUCAM (Bảng 4) không nên được sử dụng đơn độc trong chẩn đoán DILI do độ tin cậy chưa cao, tuy nhiên, có thể được sử dụng làm khung tham chiếu để loại trừ các nguyên nhân khác để chẩn đoán khi có nghi ngờ DILI.

Hiện tại, ý kiến đồng thuận của chuyên gia sau khi đánh giá loại trừ các nguyên nhân khác là tiêu chuẩn vàng để xác định mối liên quan hệ với thuốc trên bệnh nhân nghi ngờ DILI, tuy vậy, hướng tiếp cận này không phổ biến và do đó, không được khuyến cáo trong thực hành lâm sàng.

Nếu vẫn không chắc chắn sau khi khai thác tiền sử và đánh giá về nguyên nhân khác, bác sĩ cần yêu cầu hội chẩn để chẩn đoán xác định DILI và tìm tác nhân gây phản ứng.

## **TIÊN LƯỢNG BỆNH VÀ CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG**

Nhìn chung, bệnh nhân DILI cấp tính có thể tự hồi phục trong vòng 6 tháng kể từ khi ngừng sử dụng thuốc nghi ngờ.



**Bảng 3. Đặc điểm tổn thương gan của một số thuốc gây DILI phổ biến nhất**

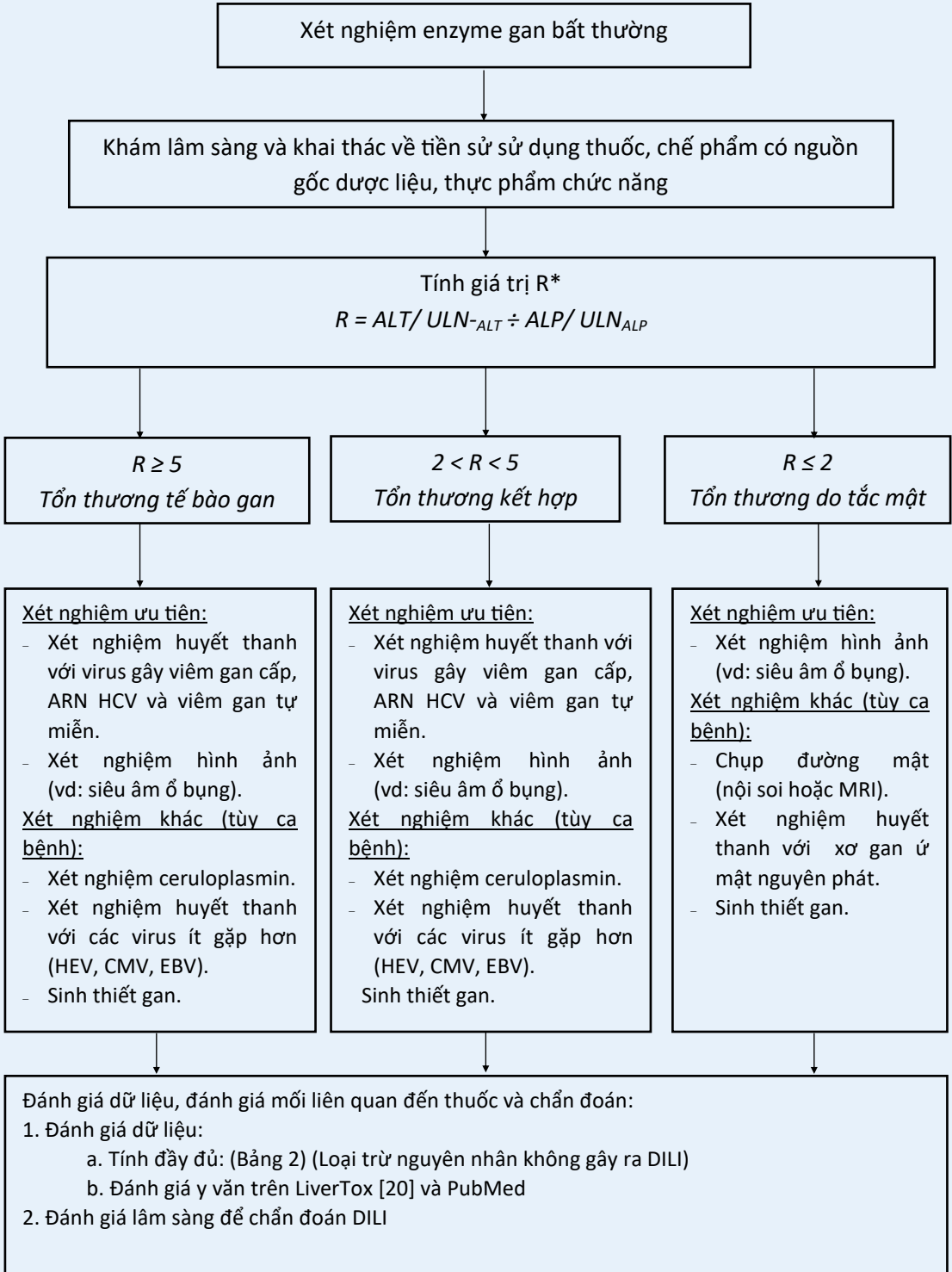
| <b>Thuốc</b>                            | <b>Thời gian khởi phát<sup>a</sup></b>                     | <b>Đặc điểm của tổn thương</b>  |
|---|--|---|
| <b>Kháng sinh</b>                       |  |   |
| Amoxicilin/<br>clavulanat               | Ngắn đến<br>trung bình                                     | Tổn thương do tắc mật, nhưng cũng có thể là tổn thương tế bào gan; DILI thường phát hiện sau khi ngừng thuốc  |
| Isoniazid                               | Trung bình<br>đến dài                                      | Tổn thương tế bào gan cấp tính tương tự viêm gan virus cấp tính   |
| Sulfamethoxazol/<br>trimethoprim        | Ngắn đến<br>trung bình                                     | Tổn thương do tắc mật, nhưng cũng có thể là tổn thương tế bào gan; thường đi kèm đặc điểm của dị ứng miễn dịch (vd: sốt, nổi mẩn, tăng bạch cầu ái toan)  |
| Fluoroquinolon                          | Ngắn   | Đa dạng: tổn thương tế bào gan, tổn thương do tắc mật, hoặc thể kết hợp.  |
| Macrolid                                | Ngắn   | Tổn thương tế bào gan, nhưng cũng có thể là tổn thương do tắc mật   |
| Nitrofurantoin                          |  | Tổn thương tế bào gan   |
| Cấp tính<br>(hiếm gặp)                  | Ngắn   | Thường là tổn thương tế bào gan, thường giống với viêm gan tự miễn vô căn   |
| Mạn tính                                | Trung bình<br>đến dài<br><br>(vài tháng<br>đến vài<br>năm) | Tổn thương tế bào gan   |
| Minocyclin                              | Trung bình<br>đến dài                                      | Tổn thương tế bào gan giống với viêm gan tự miễn  |
| <b>Thuốc chống động kinh</b>            |  |   |
| Phenytoin                               | Ngắn đến<br>trung bình                                     | Tổn thương tế bào gan, tổn thương do tắc mật, hoặc thể kết hợp, thường đi kèm đặc điểm của dị ứng miễn dịch (vd: sốt, nổi mẩn, tăng bạch cầu ái toan) (hội chứng quá mẫn với thuốc chống co giật) |
| Carbamazepin                            | Trung bình   | Tổn thương tế bào gan, tổn thương do tắc mật, hoặc thể kết hợp, thường đi kèm đặc điểm của dị ứng miễn dịch (hội chứng quá mẫn với thuốc chống co giật)   |
| Lamotrigin                              | Trung bình   | Tổn thương tế bào gan thường đi kèm đặc điểm của dị ứng miễn dịch (hội chứng quá mẫn với thuốc chống co giật)   |
| <b>Valproat</b>                         |  |   |
| Tăng amoniac<br>máu                     | Trung bình<br>đến dài                                      | Tăng nồng độ amoniac trong máu và bệnh não gan  |
| Tổn thương tế<br>bào gan                | Trung bình<br>đến dài                                      | Tổn thương tế bào gan   |
| Hội chứng tương<br>tự hội chứng<br>Reye | Trung bình   | Tổn thương tế bào gan, nhiễm toan; sinh thiết thấy ứ đọng mỡ túi nhỏ  |

**Bảng 3. Đặc điểm tổn thương gan của một số thuốc gây DILI phổ biến nhất**

| Thuốc  | Thời gian khởi phát <sup>a</sup> | Đặc điểm của tổn thương   |
|--|----------------------------------|---|
| <b>Thuốc giảm đau</b>  |                                  |   |
| Các NSAID  | Trung bình đến dài               | Tổn thương tế bào gan   |
| Diclofenac   |                                  | Tổn thương tế bào gan có đặc trưng viêm gan tự miễn   |
| <b>Thuốc điều biến miễn dịch</b>   |                                  |   |
| Beta interferon  | Trung bình đến dài               | Tổn thương tế bào gan   |
| Alpha interferon   | Trung bình                       | Tổn thương tế bào gan tương tự viêm gan tự miễn   |
| Thuốc ức chế TNF   | Trung bình đến dài               | Tổn thương tế bào gan, có thể có đặc trưng của viêm gan tự miễn   |
| Azathioprin  | Trung bình đến dài               | Tổn thương tế bào gan hoặc do tắc mật, nhưng có thể xuất hiện tăng áp lực tĩnh mạch cửa (bệnh tắc tĩnh mạch và nốt tăng sinh tái tạo) |
| <b>Thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch</b>   |                                  |   |
| Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, atezolizumab, avelumab, durvalumab | Dưới 12 tuần                     | Ban đầu ở thể kết hợp, sau tiến triển thành thể tổn thương tế bào gan, không xuất hiện đáng kể tự kháng thể                           |
| <b>Thuốc khác</b>  |                                  |   |
| Methotrexat (đường uống)   | Dài                              | Gan nhiễm mỡ, xơ hóa  |
| Allopurinol  | Ngắn đến trung bình              | Tổn thương tế bào gan hoặc thể kết hợp, thường đi kèm đặc điểm dị ứng miễn dịch. Sinh thiết thường thấy u hạt                         |
| Amiodaron (đường uống)   | Trung bình đến dài               | Tổn thương tế bào gan, tổn thương do tắc mật, hoặc thể kết hợp. Sinh thiết thấy gan nhiễm mỡ và viêm gan nhiễm mỡ                     |
| Steroid chứa androgen  | Trung bình đến dài               | Tổn thương gan do tắc mật. Thường xuất hiện ứ máu gan, nốt tăng sinh tái tạo hoặc ung thư biểu mô tế bào gan                          |
| Thuốc gây mê đường hô hấp  | Ngắn                             | Tổn thương tế bào gan, có thể có đặc điểm dị ứng miễn dịch kèm hoặc không kèm sốt   |
| Sulfasalazin   | Ngắn đến trung bình              | Tổn thương tế bào gan, tổn thương do tắc mật, hoặc thể kết hợp, thường đi kèm đặc điểm dị ứng miễn dịch                               |
| Thuốc ức chế bơm proton  | Ngắn                             | Tổn thương tế bào gan. Rất hiếm gặp.  |

<sup>a</sup> Ngắn (3-30 ngày); trung bình (30-90 ngày); dài (>90 ngày).

TNF: yếu tố hoại tử khối u.



**Hình 1. Sơ đồ đánh giá tổn thương gan đặc ứng do thuốc**

\*Điểm cắt của giá trị R tại 2 và 5 chỉ mang tính tương đối. Lựa chọn xét nghiệm và thứ tự tiến hành xét nghiệm phải dựa trên bối cảnh lâm sàng, cũng như yếu tố nguy cơ của chẩn đoán khác (vd: từng đi qua khu vực có dịch HEV), triệu chứng liên quan (vd: đau bụng, sốt) và thời điểm xét nghiệm (nghĩa là giá trị R có thể thay đổi khi DILI tiến triển). ALP: phosphatase kiềm; ALT: alanin aminotransferase; CMV: cytomegalovirus; EBV: virus Epstein-Barr; HCV: virus viêm gan C; HEV: virus viêm gan E; HSV: virus herpes simplex; ULN: ngưỡng trên của giới hạn bình thường.



**Bảng 4. Thang RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method)**

| Tiêu chí                     |   | RUCAM         |      |   |               |      |
|------------------------------|---|---------------|------|---|---------------|------|
| Loại                         | Tổn thương tế bào gan   |               |      | Tắc mật hoặc thể kết hợp  |               |      |
| Phơi nhiễm thuốc             | Lần đầu   | Lần tiếp theo | Điểm | Lần đầu   | Lần tiếp theo | Điểm |
| Tính từ khi                  |   |               |      |   |               |      |
| Bắt đầu sử dụng thuốc        | 5-90 ngày   | 1-15 ngày     | +2   | 5-90 ngày   | 1-90 ngày     | +2   |
|                              | <5, >90 ngày  | >15 ngày      | +1   | <5, >90 ngày  | >90 ngày      | +1   |
| Ngừng sử dụng thuốc          | ≤15 ngày  | ≤15 ngày      | +1   | ≤30 ngày  | ≤30 ngày      | +1   |
| Tiến triển                   | Độ chênh giữa giá trị ALT đỉnh và ULN   |               |      | Độ chênh giữa giá trị ALP (hoặc bilirubin) đỉnh và ULN                                  |               |      |
| Sau khi ngừng thuốc          | Giảm ≥50% trong 8 ngày  |               | +3   | Giảm ≥50% trong 180 ngày  |               | +2   |
|                              | Giảm ≥50% trong 30 ngày   |               | +2   | Giảm <50% trong 180 ngày  |               | +1   |
|                              | Giảm ≥50% trong >30 ngày  |               | 0    | Không đổi hoặc tăng hoặc không có thông tin   |               | 0    |
|                              | Giảm <50% trong >30 ngày  |               | -1   |   |               |      |
| Yếu tố nguy cơ               | Rượu bia: Có  |               | +1   | Rượu bia hoặc mang thai: Có   |               | +1   |
|                              | Rượu bia: Không   |               | 0    | Rượu bia hoặc mang thai: Không  |               | 0    |
| Tuổi                         | ≥50 tuổi  |               | +1   | ≥50 tuổi  |               | +1   |
|                              | <50 tuổi  |               | 0    | <50 tuổi  |               | 0    |
| Thuốc khác                   | Không dùng hoặc không có thông tin  |               | 0    | Không dùng hoặc không có thông tin  |               | 0    |
|                              | Có dùng thuốc, phù hợp về thời gian sử dụng   |               | -1   | Có dùng thuốc, phù hợp về thời gian sử dụng   |               | -1   |
|                              | Có dùng thuốc có độc tính đã biết trên gan, phù hợp về thời gian sử dụng                |               | -2   | Có dùng thuốc có độc tính đã biết trên gan, phù hợp về thời gian sử dụng                |               | -2   |
|                              | Có dùng thuốc, có bằng chứng khác chứng minh khả năng liên quan (vd: tái sử dụng thuốc) |               | -3   | Có dùng thuốc, có bằng chứng khác chứng minh khả năng liên quan (vd: tái sử dụng thuốc) |               | -3   |
| Nguyên nhân khác ngoài thuốc | Loại trừ tất cả nhóm Ia và nhóm IIb   |               | +2   | Loại trừ tất cả nhóm Ia và nhóm IIb   |               | +2   |
|                              | Loại trừ nhóm I   |               | +1   | Loại trừ nhóm I   |               | +1   |
|                              | Loại trừ 4-5 nguyên nhân nhóm I   |               | 0    | Loại trừ 4-5 nguyên nhân nhóm I   |               | 0    |
|                              | Loại trừ <4 nguyên nhân nhóm I  |               | -2   | Loại trừ <4 nguyên nhân nhóm I  |               | -2   |
|                              | Khả năng cao do các nguyên nhân không liên quan đến thuốc                               |               | -3   | Khả năng cao do các nguyên nhân không liên quan đến thuốc                               |               | -3   |

**Bảng 4. Thang RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method)**

| Tiêu chí          |   | RUCAM |   |    |
|-------------------|---|-------|---|----|
| Thông tin sản có  | Phản ứng được đề cập trong tờ thông tin sản phẩm                                    | +2    | Phản ứng được đề cập trong tờ thông tin sản phẩm                                    | +2 |
|                   | Phản ứng đã được ghi nhận trong y văn, chưa được đề cập trong tờ thông tin sản phẩm | +1    | Phản ứng đã được ghi nhận trong y văn, chưa được đề cập trong tờ thông tin sản phẩm | +1 |
|                   | Phản ứng chưa được biết đến   | 0     | Phản ứng chưa được biết đến   | 0  |
| Tái sử dụng thuốc | Phản ứng xuất hiện lại  | +3    | Phản ứng xuất hiện lại  | +3 |
|                   | Phản ứng khác xảy ra, có liên quan đến phản ứng ban đầu                             | +1    | Phản ứng khác xảy ra, có liên quan đến phản ứng ban đầu                             | +1 |
|                   | Phản ứng không xuất hiện lại  | -2    | Phản ứng không xuất hiện lại  | -2 |
|                   | Không tái sử dụng hoặc không rõ   | 0     | Không tái sử dụng hoặc không rõ   | 0  |

Các mức đánh giá mỗi liên quan:

≤0, loại trừ; 1-2, không chắc chắn; 3-5, có thể; 6-8, có khả năng; ≥9, rất có khả năng.

ALP, phosphatase kiềm; ALT, alanin aminotransferase; CMV, cytomegalovirus; EBV, virus Epstein-Barr; HAV: virus viêm gan A; HBV: virus viêm gan B; HCV: virus viêm gan C; ULN: ngưỡng trên của giới hạn bình thường.

<sup>a</sup>Nhóm I: HAV, HBV, HCV (cấp tính), tắc đường mật, nghiện rượu và hạ huyết áp gần đây (sốc gan).

<sup>b</sup>Nhóm II: Nhiễm CMV, EBV hoặc virus herpes.

Tuy nhiên, một số trường hợp DILI có thể gây ra suy gan cấp hoặc tổn thương gan mạn tính. Trong đó, DILI do tắc mật thường có khả năng chuyển thành tổn thương gan mạn tính cao hơn 2 lần so với DILI do tổn thương tế bào gan. Ngược lại, tổn thương tế bào gan lại dẫn tới nguy cơ tử vong hoặc phải ghép gan cao hơn, mặc dù tỷ lệ xảy ra là hiếm gặp. Trong đa số trường hợp, DILI do tổn thương tế bào gan chuyển suy gan cấp tính có diễn tiến chậm, ngược lại với suy gan cấp do paracetamol [25].

DILI đặc ứng thường có tiên lượng tốt, chỉ có khoảng 10% tới ngưỡng suy gan cấp (rối loạn đông máu, bệnh não gan) và chưa đến 20% trường hợp tiến triển thành tổn thương gan mạn tính [5].

DILI tiến triển suy gan cấp thường có tiên lượng xấu, với 40% bệnh nhân phải ghép gan và 42% bệnh nhân tử vong. Mức độ hôn mê và điểm của mô hình đánh giá bệnh gan giai đoạn cuối (MELD) cao có mối liên quan đến tiên lượng xấu.

Các mô hình tiên lượng sử dụng dữ

liệu lâm sàng và dữ liệu xét nghiệm đã và đang được phát triển, giúp xác định những bệnh nhân có nguy cơ tử vong cao do DILI.

**Khuyến cáo**

4. Nên sử dụng mô hình tiên lượng bao gồm điểm MELD, điểm Charlson và nồng độ albumin huyết tương trên thực hành lâm sàng để dự đoán nguy cơ tử vong trong 6 tháng đối với bệnh nhân nghi ngờ DILI. Công cụ trực tuyến để tính nguy cơ tử vong do DILI: <http://gihep.com/calculators/hepatology/dili-cam/> (khuyến cáo cân nhắc, chất lượng bằng chứng thấp).

**TÁI SỬ DỤNG THUỐC**

Nhìn chung, cần tránh tái sử dụng thuốc nghi ngờ gây độc gan trên bệnh nhân đang mắc hoặc từng mắc DILI. Trong một số trường hợp, bệnh nhân được dùng lại thuốc do phản ứng trước đó không được phát hiện. Ngoài ra, khi mối liên hệ giữa phản ứng và thuốc là không chắc chắn hoặc không rõ về tiền sử dùng thuốc, và/hoặc loại thuốc đó là

rất cần thiết cho người bệnh, việc tái sử dụng thuốc vẫn được thực hiện. Việc dùng lại một thuốc trong các trường hợp trên có thể dẫn tới tổn thương gan xuất hiện trở lại sớm hơn lần đầu, với hậu quả nặng nề hơn mặc dù phản ứng lần đầu chỉ ở mức độ nhẹ. Mặc dù có thể được thực hiện có chủ đích và cân nhắc đến các nguy cơ, việc tái sử dụng thuốc vẫn không được khuyến cáo, ngoại trừ các tình huống đe dọa tính mạng người bệnh mà không có thuốc thay thế phù hợp [10, 11]. Bác sĩ cũng cần hướng dẫn cho bệnh nhân thận trọng với các thuốc nghi ngờ gây độc gan trước đó và lưu ý về những nguy cơ có thể gặp phải khi sử dụng lại các thuốc này.

### **Khuyến cáo**

5. Đặc biệt khuyến cáo không tái sử dụng thuốc nghi ngờ gây độc cho gan, đặc biệt khi tổn thương gan nguyên phát có liên quan đến tăng aminotransferase đáng kể (ví dụ: tăng >5 lần giới hạn trên của ngưỡng bình thường, thỏa mãn định luật Hy, hoặc xuất hiện vàng da), ngoại trừ các trường hợp đe dọa tính mạng mà không có thuốc thay thế phù hợp (khuyến cáo mạnh, chất lượng bằng chứng thấp).

### **ĐIỀU TRỊ**

Biện pháp quan trọng nhất trong điều trị DILI là ngừng sử dụng thuốc nghi ngờ. Hiện tại, chưa có thuốc nào được cấp phép cho điều trị đặc hiệu suy gan cấp do DILI không điển hình.

Việc sử dụng corticosteroid trên bệnh nhân DILI nặng là tương đối phổ biến, tuy nhiên, chưa có thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên nào được thực hiện để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của liệu pháp này.

N-acetylcystein (NAC), thuốc điều trị đặc hiệu trong ngộ độc paracetamol (DILI điển hình), đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với placebo về suy gan cấp không gây ra bởi paracetamol [23]. Khi phân tích nhóm DILI được sử dụng NAC, những bệnh nhân hôn mê giai đoạn đầu (I-II) có kết quả cải thiện đáng kể so với nhóm placebo. Tuy nhiên, ở một thử nghiệm khác, nhóm bệnh nhi bị suy gan cấp không do paracetamol khi sử dụng NAC dường như lại có tỷ

lệ sống sót sau 1 năm thấp hơn [24]. Kết quả một nghiên cứu khác về tổn thương gan trên bệnh nhân lao cho thấy nên cân nhắc sử dụng NAC để xử trí cho bệnh nhân nhập viện do DILI liên quan đến thuốc kháng lao [12].

### **Khuyến cáo**

6. Khuyến cáo ngừng sử dụng (các) thuốc nghi ngờ ở bệnh nhân nghi ngờ DILI, đặc biệt khi giá trị xét nghiệm sinh hóa gan tăng nhanh hoặc khi có bằng chứng về suy giảm chức năng gan (khuyến cáo mạnh, chất lượng bằng chứng thấp).

7. Tuy không có phác đồ điều trị DILI kèm hoặc không kèm suy gan cấp, khuyến cáo cân nhắc sử dụng N-acetylcystein (NAC) để điều trị suy gan cấp giai đoạn đầu trên người trưởng thành, do NAC tương đối an toàn và có bằng chứng về hiệu quả trên bệnh nhân hôn mê giai đoạn đầu (khuyến cáo cân nhắc, chất lượng bằng chứng thấp).

8. Không nên sử dụng NAC trên bệnh nhi bị DILI nặng tiến triển thành suy gan cấp (khuyến cáo cân nhắc, chất lượng bằng chứng thấp).

9. Chưa có nghiên cứu đáng tin cậy về việc sử dụng corticosteroid trên bệnh nhân DILI. Tuy nhiên, corticosteroid có thể được sử dụng trên bệnh nhân DILI có biểu hiện như viêm gan tự miễn (khuyến cáo cân nhắc, chất lượng bằng chứng thấp).

### **THEO DÕI BỆNH NHÂN**

Bệnh nhân gặp bất kỳ bệnh lý gan cấp tính nào cũng nên được theo dõi cho đến khi tình trạng bệnh được cải thiện. DILI mạn tính có thể mang biểu hiện giống viêm gan tự miễn và có đáp ứng với corticosteroid, các dấu hiệu huyết thanh học và kết quả sinh thiết gan là những yếu tố gợi ý để chẩn đoán. Xơ gan tiến triển muộn và những biến chứng liên quan đã được ghi nhận nhưng khá hiếm gặp sau đợt DILI cấp tính.

### **TÔN THƯƠNG GAN DO CHẾ PHẨM CÓ NGUỒN GỐC DƯỢC LIỆU VÀ THỰC PHẨM CHỨC NĂNG (HDS)**

Các quy định hiện hành để quản lý các chế phẩm có nguồn gốc dược liệu và thực phẩm chức năng (HDS) có nhiều khác biệt so với các loại thuốc kê đơn

thông thường. Điều quan trọng nhất là không có các yêu cầu về phân tích độ an toàn của HDS trước khi các chế phẩm này được lưu hành trên thị trường [13].

Nhân viên y tế và bệnh nhân phải lưu ý rằng các quy định hiện hành chưa đủ nghiêm ngặt để đảm bảo hoàn toàn về độ an toàn của các chế phẩm HDS đang được lưu hành. Bệnh nhân cần nắm được rằng HDS có nguy cơ gây tổn thương gan.

Các phương pháp đánh giá quan hệ nhân-quả hiện có không thích hợp để áp dụng đối với độc tính trên gan do HDS bởi sự khác biệt giữa các chế phẩm và vấn đề tạp chất; tuy nhiên, tham khảo ý kiến chuyên gia có khả năng là phù hợp nhất bởi tất cả các thông tin đều được xem xét trong việc chẩn đoán tổn thương trên gan.

Việc chẩn đoán nhiễm độc gan do HDS có hướng tiếp cận lâm sàng tương tự với thuốc kê đơn và phụ thuộc vào việc loại trừ các nguyên nhân khác gây tổn thương gan. Tuy nhiên, bác sĩ cần khai thác kỹ tiền sử sử dụng HDS của bệnh nhân, do nhiều bệnh nhân có thể không sẵn sàng tiết lộ thông tin này [9].

Khi bác sĩ gần như chắc chắn HDS có liên quan đến tổn thương gan, cần ngừng ngay thuốc nghi ngờ và giám sát chặt chẽ bệnh nhân bởi các chế phẩm có nguồn gốc dược liệu có thể dẫn tới quá trình tổn thương khó dự đoán.

**Khuyến cáo**

*10. Khuyến khích bệnh nhân báo cáo về tiền sử sử dụng HDS cho bác sĩ và lưu ý bệnh nhân rằng thực phẩm chức năng không chịu sự kiểm soát nghiêm ngặt về độ an toàn và hiệu quả như thuốc kê đơn (khuyến cáo mạnh, chất lượng bằng chứng thấp).*

*11. Khuyến cáo áp dụng phương pháp chẩn đoán tương tự đối với DILI cho trường hợp nhiễm độc gan nghi ngờ do HDS. Các dạng tổn thương gan khác cần được loại trừ thông qua việc sàng lọc kỹ tiền sử, xét nghiệm cận lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh gan mật. Sau khi loại trừ các nguyên nhân khác, có thể chẩn đoán nhiễm độc gan do HDS nếu bệnh nhân có sử dụng HDS gần đây (khuyến cáo mạnh, chất lượng bằng chứng thấp).*

*12. Khuyến cáo ngừng sử dụng tất cả các HDS trên bệnh nhân nhiễm độc gan nghi ngờ do HDS và tiếp tục theo dõi sự phục hồi sau tổn thương gan (khuyến cáo mạnh, chất lượng bằng chứng thấp).*

*13. Khuyến cáo cân nhắc ghép gan trên bệnh nhân bị tổn thương gan do HDS tiến triển thành suy gan cấp và tổn thương tắc mật mức độ nặng (khuyến cáo mạnh, chất lượng bằng chứng thấp).*

**TÔN THƯƠNG GAN DO THUỐC ỨC CHẾ ĐIỂM KIỂM SOÁT MIỄN DỊCH (ICI)**

Ngày càng có nhiều bệnh nhân ung thư được ghi nhận tổn thương gan liên quan đến việc sử dụng các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (ICI) [14, 15].

Trước khi bắt đầu sử dụng ICI hoặc thuốc hóa trị khác, nên xét nghiệm huyết thanh đối với viêm gan B và C; những người có kết quả dương tính cần được điều trị bằng thuốc kháng virus viêm gan B hoặc C phù hợp, hoặc dự phòng viêm gan B từ trước hoặc đồng thời tùy theo tình trạng lâm sàng [16].

Để điều trị nhiễm độc gan do ICI từ trung bình đến nặng, cần cân nhắc ngừng hoặc trì hoãn việc dùng thuốc và bắt đầu liệu pháp ức chế miễn dịch. Corticosteroid là lựa chọn hàng đầu, có thể phối hợp với các thuốc khác như mycophenolat mofetil trong điều trị nhiễm độc gan nặng không đáp ứng hoặc khi bệnh nhân gặp biến cố bất lợi liên quan tới corticosteroid đường toàn thân. Ở bệnh nhân có HBV tái hoạt, cần tập trung điều trị viêm gan B [4, 14, 21, 22].

**DILI TRÊN BỆNH NHÂN MẮC BỆNH LÝ GAN MẠN TÍNH**

Không có dữ liệu chắc chắn cho thấy bệnh gan mạn tính là yếu tố nguy cơ chính gây ra DILI do mọi nguyên nhân, tuy nhiên, bệnh gan mạn tính có thể làm tăng nguy cơ DILI sau khi sử dụng một số thuốc nhất định. Bệnh nhân viêm gan B và viêm gan C mạn tính có nguy cơ gặp tổn thương gan cao hơn khi sử dụng một số thuốc như isoniazid và thuốc kháng virus, và cũng như có thể gặp các biến chứng nặng hơn.

Tiền sử gan nhiễm mỡ không làm gia tăng nguy cơ nhiễm độc gan do các

statin. Đánh giá lại chỉ định statin trên bệnh nhân xơ gan mất bù do nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên ở nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhân xơ gan mất bù mắc viêm gan C mạn tính nên tránh sử dụng các thuốc ức chế protease. Acid obeticholic có mối liên quan với xơ gan mất bù ở bệnh nhân xơ gan ứ mật nguyên phát và xơ gan Child-Pugh nhóm B và C sử dụng thuốc với liều cao hơn khuyến cáo [18].

**Khuyến cáo**

*14. Việc chẩn đoán DILI ở bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính cần được đánh giá chặt chẽ, loại trừ các nguyên nhân thông thường gây ra tổn thương gan cấp, bao gồm cả đợt cấp của bệnh gan hiện mắc (khuyến cáo mạnh, chất lượng bằng chứng thấp).*

*15. Việc chỉ định thuốc có khả năng gây độc gan trên bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính cần được thực hiện dựa trên cân bằng lợi ích-nguy cơ của phác đồ điều trị theo cá thể người bệnh (khuyến cáo cân nhắc, chất lượng bằng chứng thấp).*

*16. Chưa có dữ liệu để khuyến cáo một chương trình cụ thể về theo dõi sinh hóa gan khi chỉ định các thuốc có khả năng gây độc gan trên những bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính. Thông tin trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc thường không đầy đủ hoặc không thực sự hữu ích. Cần lưu ý bệnh nhân phải thông báo ngay bất kì triệu chứng mới xuất hiện như vàng mắt, đau bụng/khó chịu vùng bụng, buồn nôn/nôn, ngứa hoặc nước tiểu sẫm màu. Bên cạnh đó, nên xét nghiệm theo dõi sinh hóa gan định kỳ 4-6 tuần một lần, đặc biệt trong 6 tháng đầu khi sử dụng thuốc có khả năng gây độc gan (khuyến cáo cân nhắc, chất lượng bằng chứng thấp).*

**DILI Ở TRẺ EM**

Trẻ em hiếm khi gặp DILI. Tại Hoa Kỳ, các kháng sinh như minocyclin điều trị mụn trứng cá trên mặt và thuốc chống động kinh là những tác nhân gây DILI phổ biến nhất trên trẻ em [19].

DILI trên trẻ em có liên quan đến tỷ lệ tàn tật (bao gồm cần phải ghép gan) và tử vong cao.

DILI do minocyclin có thể có thời gian

tiềm tàng kéo dài (trên 1 năm) và có biểu hiện tương tự viêm gan tự miễn. Thanh thiếu niên có biểu hiện bệnh tự miễn như bệnh gan cần được khai thác kỹ tiền sử sử dụng minocyclin để điều trị mụn trứng cá [19].

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Eddy DM; American College of Physicians. A Manual for Assessing Health Practices & Designing Practice Policies: The Explicit Approach. American College of Physicians: Philadelphia, PA, 1992.
2. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG clinical guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol 2014;109(7):950-66; quiz 967.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924-6.
4. Andrade RJ, Chalasani N, Bjornsson ES, et al. Drug-induced liver injury. Nat Rev Dis Primers 2019;5(1):58.
5. Temple R. Hy's law: Predicting serious hepatotoxicity. Pharmacopidemiol Drug Saf 2006;15(4):241-3.
6. Lucena MI, Sanabria J, Garcia-Cortes M, et al. Drug-induced liver injury in older people. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5(9):862-74.
7. Chalasani N, Bjornsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. Gastroenterology 2010;138(7):2246-59.
8. Agarwal VK, McHutchison JG, Hoofnagle JH; Drug-Induced Liver Injury Network. Important elements for the diagnosis of drug-induced liver injury. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8(5):463-70.
9. Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, et al. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: Comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. Hepatology 2010;51(6):2117-26.
10. FDA Guidance for Industry. Drug-



- Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. FDA: Silver Spring, MD, 2019.
11. Papay JI, Clines D, Rafi R, et al. Drug-induced liver injury following positive drug rechallenge. *Regul Toxicol Pharmacol* 2009;54(1):84–90.
  12. Moosa MS, Maartens G, Gunter H, et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine in the management of anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *Clin Infect Dis* 2020.
  13. McLean L, Patel T. Racial and ethnic variations in the epidemiology of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Liver Int* 2006;26(9):1047–53.
  14. Peeraphatdit TB, Wang J, Odenwald MA, et al. Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors: A systematic review and management recommendation. *Hepatology* 2020;72(1):315–29.
  15. Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, et al. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. *Liver Int* 2018;38(6):976–87.
  16. Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, et al. Hepatitis B virus screening and management for patients with cancer prior to therapy: ASCO provisional clinical opinion update. *J Clin Oncol* 2020;38(31):3698–715.
  17. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: Summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010;52(2):730–42.
  18. Hoofnagle JH. Hepatic decompensation during direct-acting antiviral therapy of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2016;64(4):763–5.
  19. DiPaola F, Molleston JP, Gu J, et al. Antimicrobials and antiepileptics are the leading causes of idiosyncratic drug-induced liver injury in American children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;69(2):152–9.
  20. Tujios S, Fontana RJ. Mechanisms of drug-induced liver injury: From bedside to bench. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8(4):202–11.
  21. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714–68.
  22. Trinh S, Le A, Gowani S, et al. Management of immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitor therapy: A mini-review of current clinical guidelines. *Asia Pac J Oncol Nurs* 2019;6(2):154–60.
  23. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137(3):856–64, 864.e1.
  24. Squires RH, Dhawan A, Alonso E, et al. Intravenous N-acetylcysteine in pediatric patients with non-acetaminophen acute liver failure: A placebo-controlled clinical trial. *Hepatology* 2013;57(4):1542–9.
  25. Reddy KR, Ellerbe C, Schilsky M, et al. Determinants of outcome among patients with acute liver failure listed for liver transplantation in the United States. *Liver Transpl* 2016;22(4):505–15.

*(Tiếp theo trang 19)*

nhận bất cứ trường hợp báo cáo nào về phản ứng tiềm ẩn này tại Anh. MHRA đã yêu cầu các nhà sản xuất sản phẩm thuốc nhuận tràng PEG tại Vương quốc Anh bổ sung thông tin về phản ứng có

hại của tương tác tiềm ẩn này vào Tóm tắt Đặc tính Sản phẩm và Tờ Thông tin dành cho bệnh nhân.

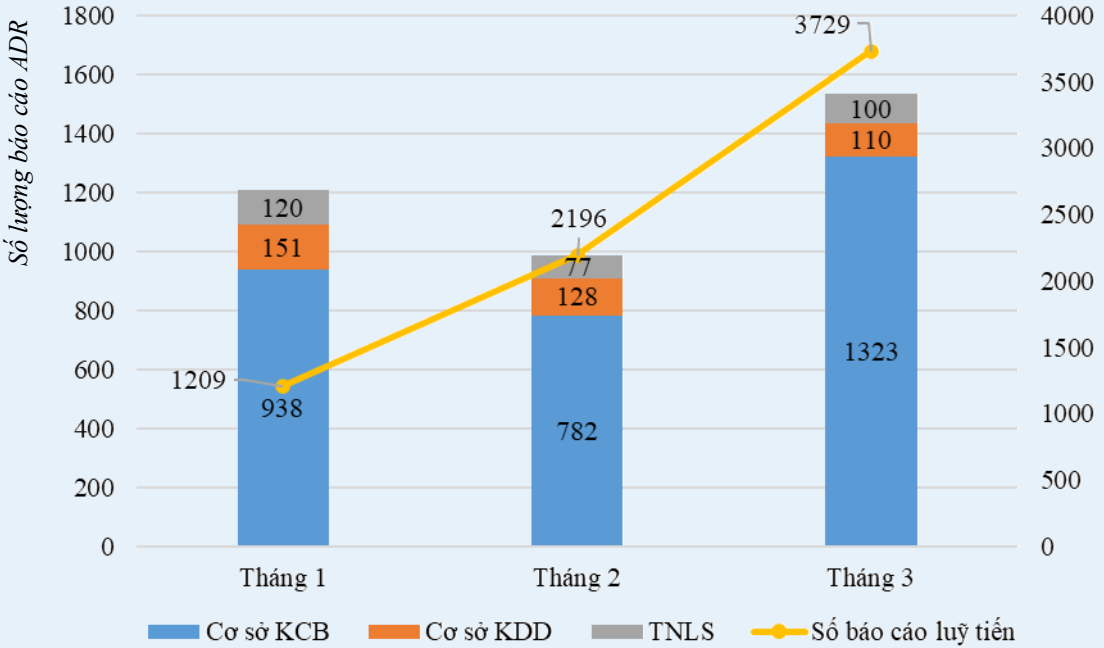


# TỔNG KẾT HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC QUÝ 1 NĂM 2021

Trần Ngân Hà

Trong quý I năm 2021, Trung tâm DI & ADR Quốc gia và Trung tâm DI & ADR khu vực TP. Hồ Chí Minh đã tiếp nhận 3729 báo cáo ADR (tăng 5,7% so với cùng kỳ năm 2020). Trong đó, 3043 báo cáo ADR được gửi từ các cơ sở khám,

chữa bệnh và 389 báo cáo ADR xảy ra trên lãnh thổ Việt Nam từ các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm và 297 báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng. Số lượng báo cáo ADR lũy tiến theo tháng được thể hiện trong hình 1.



Hình 1: Số lượng báo cáo ADR quý I năm 2021

## Báo cáo ADR từ các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh

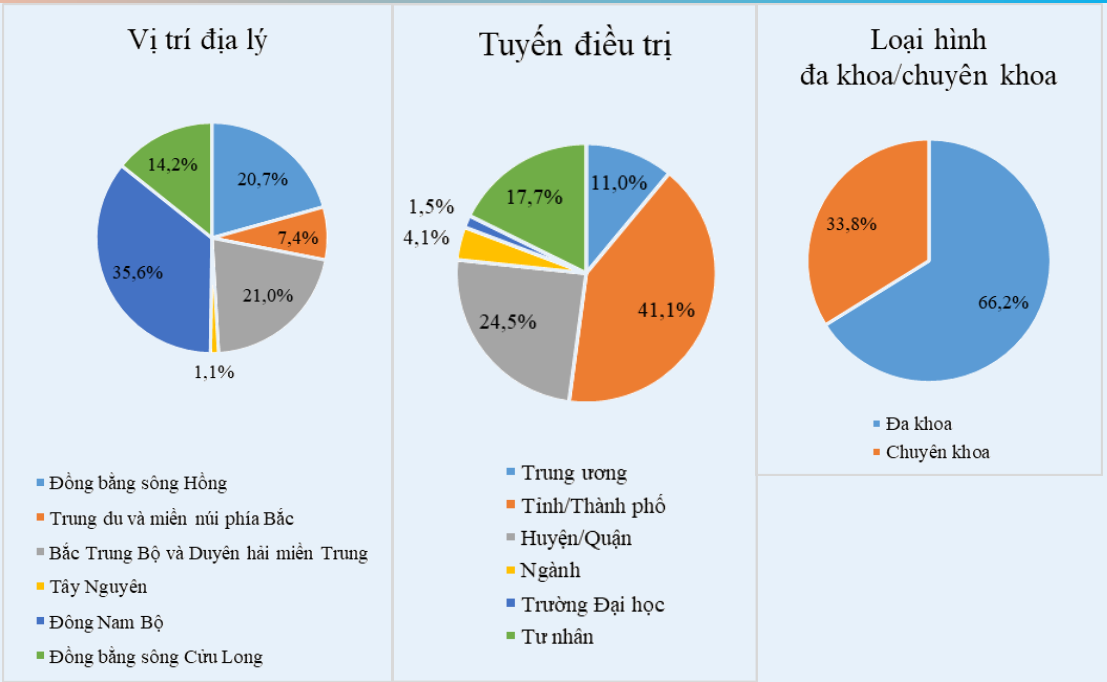
Tính đến hết ngày 31/3/2021, 476 cơ sở khám bệnh, chữa bệnh của 63 tỉnh, thành phố trong cả nước đã gửi báo cáo ADR. Phần lớn báo cáo được gửi từ các đơn vị ở vùng Đông Nam Bộ, sau đó là Bắc Trung Bộ và Duyên hải miền Trung và đồng bằng sông Hồng. Bên cạnh đó, báo cáo được gửi chủ yếu từ các bệnh viện tuyến tỉnh, bệnh viện đa khoa và bệnh viện thuộc khối công lập (hình 2). Trong đó, thành phố Hồ Chí Minh và Hà Nội có số lượng báo cáo cao nhất (tương ứng 29,1% và 13,2% 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 (102,5 báo cáo/1

triệu dân) (hình 3). Các đơn vị có số lượng báo cáo ADR cao tập trung tại TP. Hồ Chí Minh. Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch là đơn vị có số báo cáo ADR nhiều nhất trong cả nước, chiếm 3,5% tổng số báo cáo ADR từ các đơn vị khám, chữa bệnh (bảng 1).

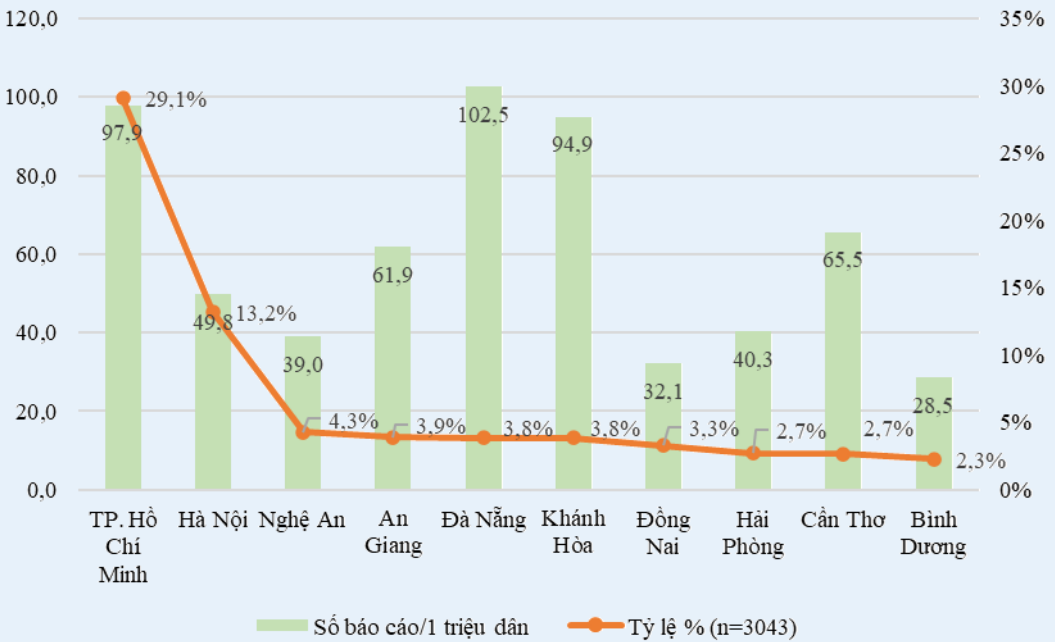
## Báo cáo ADR từ các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm

Trong quý I năm 2021, 27 cơ sở kinh doanh dược đã gửi báo cáo ADR đơn lẻ 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 ghi nhận là 389 (trong đó không có báo cáo nào trùng với báo cáo từ các cơ sở khám, chữa bệnh). Các cơ sở kinh doanh dược có số lượng báo cáo ADR



**Hình 2: Phân loại báo cáo ADR về vị trí địa lý, tuyến và loại hình đơn vị gửi báo cáo**



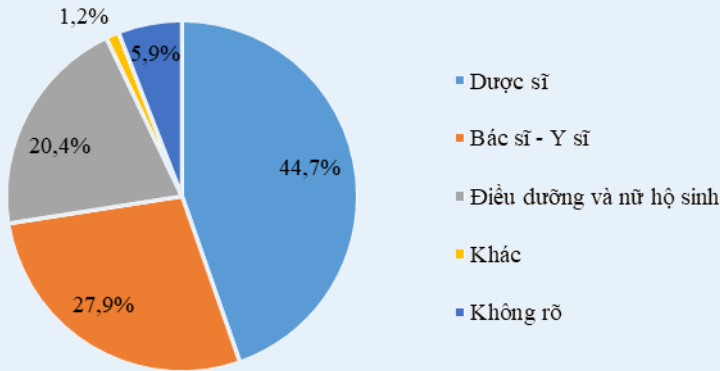
\* Dân số tính theo số liệu sơ bộ của Tổng cục Thống kê năm 2019

**Hình 3: Danh sách 10 tỉnh/thành phố gửi báo cáo ADR nhiều nhất**

**Bảng 1: Danh sách 10 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= 3043) |
|-----|---|-----------------|------------|-------------------|
| 1   | Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch                     | TP. Hồ Chí Minh | 106        | 3,5               |
| 2   | Bệnh viện Trung ương Quân đội 108             | Hà Nội          | 75         | 2,5               |
| 3   | Bệnh viện Hùng Vương                          | TP. Hồ Chí Minh | 67         | 2,2               |
| 4   | Bệnh viện Quốc tế Hoàn Mỹ Đồng Nai            | Đồng Nai        | 63         | 2,1               |
| 5   | Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng           | Hải Phòng       | 59         | 1,9               |
| 6   | Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Central Park | TP. Hồ Chí Minh | 55         | 1,8               |
| 7   | Bệnh viện Phổi Trung ương                     | Hà Nội          | 54         | 1,8               |
| 8   | Bệnh viện Thống Nhất                          | TP. Hồ Chí Minh | 50         | 1,6               |
| 9   | Bệnh viện Bình Dân                            | TP. Hồ Chí Minh | 46         | 1,5               |
| 10  | Bệnh viện Trung ương Huế                      | Thừa Thiên Huế  | 46         | 1,5               |

Đối tượng gửi báo cáo chủ yếu là dược sĩ (44,7%), bác sĩ - y sĩ (27,9%), tiếp theo là điều dưỡng và nữ hộ sinh (20,4%) (hình 4).



**Bảng 2: Danh sách các đơn vị sản xuất, kinh doanh dược phẩm gửi báo cáo ADR nhiều nhất**

| STT | Đơn vị báo cáo                         | Số báo cáo | Tỷ lệ % (n=389) |
|-----|--|------------|-----------------|
| 1   | VPĐD Hoffmann La Roche Ltd             | 143        | 36,8            |
| 2   | VPĐD GlaxoSmithKline Pte Ltd           | 83         | 21,3            |
| 3   | VPĐD Boehringer Ingelheim Int GmbH     | 23         | 5,9             |
| 4   | VPĐD Janssen - Cilag Ltd               | 22         | 5,7             |
| 5   | Công ty Sanofi - Aventis Việt Nam      | 20         | 5,1             |
| 6   | VPĐD Merck Sharp & Dohme (Asia) Ltd    | 20         | 5,1             |
| 7   | VPĐD Novartis Pharma Services AG       | 17         | 4,4             |
| 8   | VPĐD Bayer (South East Asia) Pte Ltd   | 9          | 2,3             |
| 9   | VPĐD Astellas Pharma Singapore Pte Ltd | 9          | 2,3             |
| 10  | VPĐD A Menarini Singapore Pte Ltd      | 6          | 1,5             |
| 11  | Công ty Fresenius Kabi Việt Nam        | 6          | 1,5             |

nhieu nhất được tổng hợp trong *bảng 2*.

### **Báo cáo ADR từ nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng**

Từ tháng 01/2021 đến hết tháng 03/2021, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã nhận được 297 báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng trong 47 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng được ghi nhận tại 36 tổ chức nhận thử tại Việt Nam.

#### **Kết luận**

Trong quý 1 năm 2021, số lượng báo cáo ADR được tiếp nhận là 3729 báo

cáo. Số lượng báo cáo ghi nhận 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.

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**

Hoàng Hải Linh, Vương Thị Hương, Lê Thị Nguyệt Minh, Đinh Thị Thủy, Nguyễn Thị Tuyền

### **Nguy cơ rất hiếm gặp viêm cơ tim và viêm màng ngoài tim liên quan đến Corminaty và Spikevax (Vắc xin của PiferBioNTech và Moderna): Kết luận từ EMA**

Thông tin dành cho cộng đồng

- Các trường hợp viêm cơ tim và viêm màng ngoài tim rất hiếm gặp (tình trạng viêm của tim) đã xảy ra ở những người được tiêm Corminaty và Spikevax (tên cũ là vắc xin Covid-19 Moderna).

- Khả năng xảy ra các tình trạng này rất thấp, nhưng người được tiêm vắc xin cần lưu ý các triệu chứng để có thể được điều trị kịp thời nhằm hạn chế biến chứng và nhanh hồi phục.

- Cần liên hệ y tế ngay nếu xuất hiện các triệu chứng dưới đây sau khi tiêm vắc xin:

- + khó thở
- + tim đập mạnh có thể không đều
- + đau ngực

- Trao đổi với cán bộ y tế và liên hệ với cơ quan y tế tại địa phương nếu có băn khoăn về việc sử dụng vắc xin.

Thông tin dành cho nhân viên y tế

- Cảnh giác với các dấu hiệu và triệu chứng viêm cơ tim và viêm màng ngoài tim sau tiêm vắc xin Corminaty và Spikevax;

- Trao đổi với người được tiêm vắc xin về việc cần gọi hỗ trợ y tế ngay nếu có dấu hiệu gợi ý viêm cơ tim và viêm màng ngoài tim như đau ngực, đánh trống ngực, thở gấp. Người viêm cơ tim và viêm màng ngoài tim cần được điều trị chuyên khoa;

- Tham khảo các Hướng dẫn điều trị hiện hành và/hoặc tư vấn bởi chuyên gia như bác sĩ tim mạch để chẩn đoán và điều trị các tình trạng này.

- Tờ thông tin sản phẩm sẽ được cập nhật để bổ sung viêm cơ tim và viêm màng ngoài tim trong mục phản ứng có hại và chưa rõ tần suất xảy ra phản ứng.

Ủy ban đánh giá nguy cơ Cảnh giác Dược của EMA (PRAC) vừa đưa ra kết luận rằng viêm cơ tim và viêm màng ngoài tim có thể xảy ra với tỷ lệ rất hiếm gặp sau khi tiêm vắc xin COVID-19 như Comirnaty và Spikevax (tên cũ là vắc xin COVID-19 Moderna). Do đó, Ủy ban này khuyến cáo bổ sung viêm cơ tim và viêm màng ngoài tim vào mục phản ứng có hại trong Tờ thông tin sản phẩm của các vắc xin này, đồng thời đưa ra cảnh báo nhằm tăng cường nhận thức của nhân viên y tế và người sử dụng vắc xin.

Viêm cơ tim và viêm màng ngoài tim là các tình trạng viêm của tim. Triệu chứng của các phản ứng này rất đa dạng nhưng thường bao gồm khó thở, tim đập mạnh có thể không đều (đánh trống ngực), và đau ngực. Để đưa ra kết luận trên, PRAC đã xem xét cẩn thận tất cả dữ liệu hiện có. Dữ liệu bao gồm 145 trường hợp viêm cơ tim sau tiêm Cormirnaty và 19 trường hợp viêm cơ tim sau khi tiêm Spikevax. PRAC cũng rà soát 138 trường hợp viêm màng ngoài tim sau khi tiêm Cormirnaty và 19 trường hợp sau tiêm Spikevax. Tính đến ngày 31/5/2021, có khoảng 177 triệu liều Comirnaty và 20 triệu liều Spike đã được sử dụng trên toàn Khu vực kinh tế chung Châu Âu (EEA). Ngoài ra, PRAC cũng xem xét các trường hợp được báo cáo trên thế giới. Ủy ban này kết luận rằng các trường hợp chủ yếu xảy ra trong vòng 14 ngày sau tiêm vắc xin, thường xảy ra sau liều thứ 2 và ở nam giới, trẻ tuổi. Có 5 trường hợp bệnh nhân tử vong được ghi nhận trong khu vực EEA, đều là người cao tuổi và có bệnh đồng mắc. Các dữ liệu hiện có gợi ý rằng diễn biến của viêm cơ tim và viêm màng ngoài tim sau tiêm vắc xin tương tự diễn biến điển hình của các tình trạng này, đồng thời thường cải thiện khi bệnh nhân được nghỉ ngơi hoặc điều trị.

Nhân viên y tế nên cảnh giác với các dấu hiệu và triệu chứng của viêm cơ tim và viêm màng ngoài tim. Đồng thời, nên tư vấn cho người được tiêm vắc xin cần gọi hỗ trợ y tế ngay nếu có triệu chứng nghi ngờ viêm cơ tim hoặc viêm màng ngoài tim xảy ra. Các triệu chứng này gồm có khó thở, tim đập mạnh có thể không đều và đau ngực. Nhân viên y tế nên tham khảo các Hướng dẫn điều trị

hiện hành và/hoặc tư vấn bởi chuyên gia như bác sĩ tim mạch để chẩn đoán và điều trị các tình trạng này. Tại thời điểm này, không có mối liên hệ nhân quả được thiết lập giữa viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim và 2 vắc xin khác được cấp phép lưu hành tại EEA và vắc xin Covid-19 Janssen và Vaxzevria (AstraZeneca), và PRAC đã yêu cầu dữ liệu bổ sung từ các công ty sản xuất 2 loại vắc xin này.

EMA khẳng định lợi ích của tất cả các vắc xin phòng ngừa Covid-19 tiếp tục vượt trội nguy cơ liên quan đến vắc xin, nguy cơ mắc Covid-19 và biến chứng kèm theo cũng như các bằng chứng khoa học chỉ ra rằng vắc xin có thể làm giảm tỷ lệ tử vong và nhập viện do Covid-19. Đối với tất cả các loại vắc xin, EMA sẽ tiếp tục theo dõi tính an toàn và hiệu quả của vắc xin và cập nhật thông tin mới nhất cho cộng đồng, đặc biệt khi ngày càng có nhiều trẻ vị thành niên và thanh thiếu niên được tiêm liều vắc xin thứ 2. EMA sẽ có biện pháp quản lý phù hợp khi xác định vấn đề mới về độ an toàn của vắc xin.

### **Không sử dụng Vaxzevria cho người có tiền sử rò mao mạch: Khuyến cáo từ EMA**

Ủy ban đánh giá nguy cơ Cảnh giác dược của EMA (PRAC) kết luận không sử dụng vaccin Vaxzevria (trước đây là vắc xin COVID-19 AstraZeneca) cho những người có tiền sử rò mao mạch. PRAC cũng kết luận rằng nên bổ sung hội chứng rò mao mạch là một phản ứng có hại mới của vắc xin trong Tờ thông tin sản phẩm, kèm theo cảnh báo dành cho các nhân viên y tế và bệnh nhân.

PRAC đã đánh giá 6 trường hợp rò mao mạch ở người được tiêm vắc xin Vaxzevria, đa số xảy ra ở phụ nữ và trong vòng 4 ngày sau tiêm. Trong đó, có 3 trường hợp có tiền sử rò mao mạch và một người tử vong sau đó. Tính tới ngày 27/5/2021, có hơn 78 triệu liều Vaxzevria đã được sử dụng tại Liên minh Châu Âu/Khu vực kinh tế chung Châu Âu (EU/EEA) và Vương quốc Anh.

Hội chứng rò mao mạch là tình trạng hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, gây ra sự rò rỉ dịch từ các mạch máu nhỏ (mao mạch), dẫn tới sưng phù tay chân, hạ



huyết áp, máu đặc và nồng độ albumin huyết tương thấp (một loại protein quan trọng trong máu). Các nhân viên y tế cần nhận biết được các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng này, cũng như nguy cơ tái phát ở những người đã từng mắc phải.

Những người được tiêm vaccin Vaxzevria cần tìm đến sự hỗ trợ y tế ngay lập tức nếu có các dấu hiệu như phù tay chân hoặc đột ngột tăng cân sau khi tiêm. Những triệu chứng này thường đi kèm cảm giác sắp ngất (do hạ huyết áp).

PRAC sẽ tiếp tục theo dõi và đưa ra các biện pháp can thiệp khi cần thiết. Ủy ban cũng đã yêu cầu AstraZeneca, công ty hiện đang phân phối Vaxzeria, cung cấp thêm thông tin về cơ chế của hội chứng rò mao mạch sau khi sử dụng vaccin này.

**Thông tin dành cho bệnh nhân**

Đã có một số trường hợp bệnh nhân gặp hội chứng rò mao mạch sau khi tiêm vắc xin Vaxzevria (tên gọi trước đây là COVID-19 AstraZeneca).

Không sử dụng vắc xin Vaxzevria nếu có tiền sử mắc hội chứng rò mao mạch.

Hội chứng rò mao mạch là một tình trạng nghiêm trọng. Nguy cơ xảy ra tình trạng này là rất hiếm, tuy nhiên cần nhận biết các triệu chứng để kịp thời tìm kiếm hỗ trợ y tế để tránh các biến chứng.

Phải gọi hỗ trợ y tế ngay lập tức nếu có các dấu hiệu phù tay chân và/hoặc đột ngột tăng cân sau khi tiêm, thường đi kèm cảm giác sắp ngất (do hạ huyết áp):

Trao đổi với nhân viên y tế hoặc Cơ quan quản lý y tế nếu có băn khoăn về vắc xin.

**Thông tin dành cho nhân viên y tế**

EMA đã ghi nhận một số trường hợp mắc hội chứng rò mao mạch trên những đối tượng tiêm Vaxzevria (tên gọi trước đây là vắc xin COVID-19 AstraZeneca).

Nhân viên y tế không được tiêm Vaxzevria cho những người có tiền sử mắc hội chứng rò mao mạch.

Hội chứng rò mao mạch rất hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, có thể gây tử vong nếu bệnh nhân không được điều trị kịp thời. Sự rò rỉ dịch từ mao mạch dẫn đến phù nề chủ yếu ảnh hưởng đến các chi, gây hạ huyết áp, cô đặc máu và giảm albumin huyết thanh.

Nhân viên y tế cần nhận thức được nguy cơ tái phát hội chứng rò rỉ mao mạch ở những người có tiền sử mắc hội chứng này.

Nhân viên y tế cần nhận biết được các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng rò mao mạch. Bệnh nhân cần được điều trị ngay khi gặp phản ứng cấp tính sau tiêm vắc xin, đồng thời có thể yêu cầu các chuyên gia theo dõi liên tục và điều trị hỗ trợ tích cực.

Nhân viên y tế nên tư vấn cho những đối tượng được tiêm vắc xin để họ nắm được cần phải tìm đến sự hỗ trợ y tế nếu như vài ngày sau tiêm thấy xuất hiện các triệu chứng – có thể liên quan đến cảm giác sắp ngất (do hạ huyết áp) – như:

- + Phù chi
- + Tăng cân đột ngột

Thông tin sản phẩm sẽ được cập nhật chống chỉ định với người có tiền sử mắc hội chứng rò mao mạch. Hội chứng này cũng sẽ được liệt kê như là 1 phản ứng có hại với tần suất chưa được xác định.

Truyền thông trực tiếp tới nhân viên y tế bao gồm các thông tin về việc kê đơn, cấp phát và sử dụng vắc xin sẽ được gửi sớm nhất có thể.

**Thông tin thêm về thuốc**

Vaxzevria (tên gọi trước đây là vắc xin COVID-19 AstraZeneca) là vắc xin phòng bệnh COVID-19 do vi rút SARS-CoV-2 gây ra, cho người từ 18 tuổi trở lên. Vắc xin này được điều chế từ 1 loại vi rút khác (trong họ adenovirus), sửa đổi để chứa gen tạo ra protein S của SARS-CoV-2. Bản thân vắc xin không chứa vi rút và không thể gây ra COVID-19.

Các phản ứng có hại phổ biến nhất của vắc xin thường ở mức nhẹ hoặc trung bình và cải thiện sau vài ngày tiêm vắc xin.



## **Tương tác tiềm ẩn giữa thuốc nhuận tràng PEG và chất làm đặc có bản chất tinh bột dẫn đến gia tăng nguy cơ hít phải: Cảnh báo từ MHRA (Anh)**

### ***Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế***

- Nhiều báo cáo đã ghi nhận tương tác gây hại tiềm ẩn khi trộn các thuốc nhuận tràng polyethylen glycol (PEG) và các chất làm đặc có bản chất tinh bột.
- Việc kết hợp hai hợp chất này có thể làm mất tác dụng làm đặc và tạo ra chất lỏng loãng như nước.
- Các bệnh nhân khó nuốt (chứng khó nuốt) tiềm ẩn nguy cơ bị hít phải cao hơn bởi những chất lỏng loãng hơn này.
- Tránh trộn lẫn trực tiếp các thuốc nhuận tràng PEG và các chất làm đặc có bản chất tinh bột, đặc biệt ở những bệnh nhân khó nuốt có nguy cơ cao hít phải như người cao tuổi và những người bị thương tật có ảnh hưởng đến khả năng nuốt.
- Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ của thuốc đến các Trung tâm theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

### ***Thông tin về thuốc nhuận tràng chứa polyethylen glycol (PEG)***

Các chế phẩm nhuận tràng chứa polyethylene glycol (PEG) điều trị táo bón thông qua hiệu ứng thẩm thấu. Các thuốc này được chỉ định hầu hết cho người lớn với một số công thức cũng được chỉ định để sử dụng cho trẻ em. Một số sản phẩm nhuận tràng PEG như Movicol, Macrogol 3350 và Moviprep có sẵn ở dạng bột, phải được hòa tan trong chất lỏng trước khi sử dụng.

### ***Thông tin về chất làm đặc có bản chất tinh bột***

Chất lỏng được cô đặc thường được sử dụng cho những bệnh nhân bị khó nuốt, bao gồm người cao tuổi và những người có khuyết tật trong việc nuốt. Làm đặc chất lỏng trước khi nuốt giúp kiểm soát để không nuốt quá nhiều chất lỏng và làm giảm nguy cơ hít phải, các tình trạng có thể đe dọa tính mạng.

Có 2 loại chất làm đặc chính: Chất làm đặc có bản chất tinh bột (như bột bắp) và bản chất gum (xanthan gum). Hầu hết các chất làm đặc được xếp vào nhóm các thực phẩm phục vụ cho mục đích y khoa đặc biệt và được sử dụng để làm đặc cả chất lỏng và thức ăn đến nhiều độ đặc khác nhau. Có nhiều nhãn hiệu chất làm đặc có sẵn khác nhau và chúng có thể ở dạng bột hoặc dạng lỏng.

Lời khuyên cho việc sử dụng một chất làm đặc là cần dựa trên mức độ khó nuốt của bệnh nhân và nguy cơ hít phải tiềm ẩn, yêu cầu về kết cấu và độ đặc mong muốn, cảm giác ngon miệng, và cân

nhắc bối cảnh lâm sàng khác.

### ***Các báo cáo về tác dụng có hại tiềm ẩn***

Viện Thực hành Thuốc An toàn Canada (ISMP) đã đưa ra một bản tin An toàn thuốc cảnh báo về tương tác có hại có thể xảy ra giữa thuốc nhuận tràng PEG và chất làm đặc có bản chất tinh bột. Báo cáo về một trường hợp đã được xác định, trong đó bệnh nhân được chuyển sang chế độ ăn đặc vì chứng khó nuốt. PEG-3350 được trộn với nước trái cây đã được làm đặc trước bởi chất có bản chất tinh bột. Vào ngày dùng thuốc thứ 2, bệnh nhân có dấu hiệu hít phải chất lỏng sau khi nuốt và tử vong sau đó vài giờ. Mặc dù khó xác định nguyên nhân tử vong do bệnh nhân mắc các bệnh lý nền khác, nhưng hít phải hỗn hợp được cho là một yếu tố có liên quan.

Việc trộn thuốc nhuận tràng chứa PEG vào chất lỏng đã được làm đặc bởi các chất có bản chất tinh bột có thể làm giảm độ nhớt của hỗn hợp (lỏng hơn và bị chảy nước) - gây mất độ đặc mong muốn. Bệnh nhân bị chứng khó nuốt khi nuốt loại chất lỏng loãng hơn sẽ có nguy cơ cao hít phải chất lỏng này.

Tình trạng táo bón đi kèm chứng khó nuốt ngày càng phổ biến ở người cao tuổi và ở những người có khuyết tật ảnh hưởng đến khả năng nuốt. Vì vậy, những đối tượng này có thể có nguy cơ đặc biệt gặp phản ứng có hại nếu thuốc PEG được thêm vào chất lỏng đã được làm đặc bằng tinh bột. MHRA hiện chưa ghi

*(Xem tiếp trang 12)*



**D. PHÂN 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. Phân 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
- Vắc xin
- 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: (024) 3933 5642



Điện thoại: (024) 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 DI & 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"/> Thuốc mới<br><input type="checkbox"/> Nghiêm trọng | <input type="checkbox"/> Thuốc cũ<br><input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng | 4. Nhập dữ liệu vào hệ cơ sở dữ liệu quốc gia   |
|  |   |  | 5. Nhập dữ liệu vào phần mềm Vigiflow           |
| 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"/> |
|  |   | ...../...../.....  | Ngày gửi  |
|  |   | ...../...../.....  | ...../...../.....                               |
| 9. Kết quả thẩm định   |   |  |   |
| <input type="checkbox"/> Chắc chắn   |   | <input type="checkbox"/> Không chắc chắn   |   |
| <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>