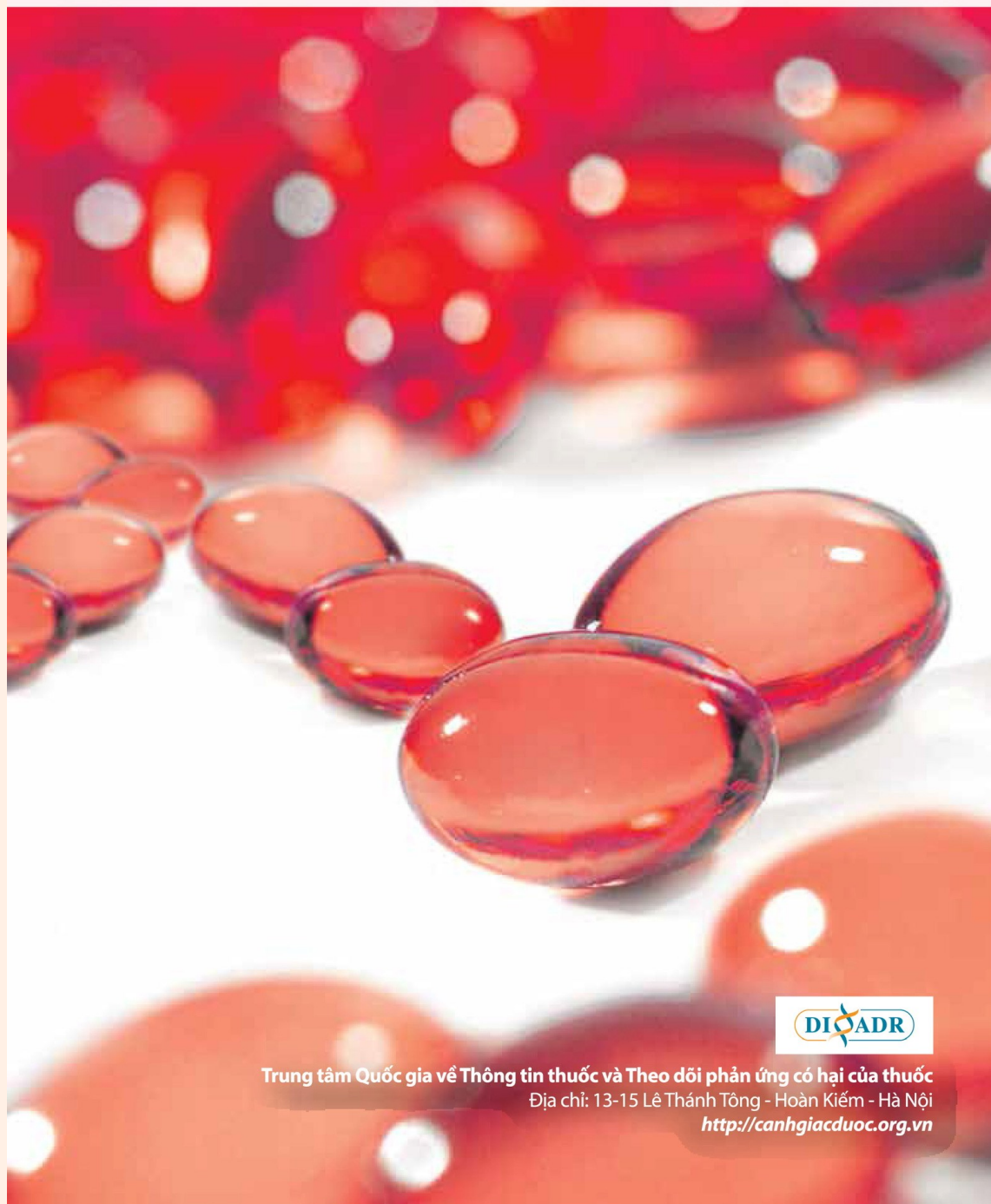


# BẢN TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Bulletin of Pharmacovigilance

Số 1-2025



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



**SỬ DỤNG THUỐC AN TOÀN TRONG THAI KỲ 1**

**RỐI LOẠN TIỂU CẦU  
LIÊN QUAN ĐẾN THUỐC:  
TỪ DỮ LIỆU BÁO CÁO ADR  
ĐẾN TỔNG QUAN Y VĂN 6**

**ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC: 12**

**PROMETHAZIN ĐƯỜNG UỐNG  
MONTELUKAST  
THIICOLCHICOSID  
OPIOID DẠNG GIẢI PHÓNG KÉO DÀI  
METHOTREXAT**

**Chịu trách nhiệm xuất bản:** GS. TS. Nguyễn Hải Nam  
**Chịu trách nhiệm nội dung:** PGS. TS. Nguyễn Hoàng Anh  
**Ban biên tập và trị sự:** ThS. Nguyễn Mai Hoa  
ThS. Đặng Bích Việt

**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  
Email: di.pvcenter@gmail.com

# SỬ DỤNG THUỐC AN TOÀN TRONG THAI KỲ

Cao Hoàng Huy, Phan Hoàng Anh, Bùi An Duy, Nguyễn Mai Hoa

Lược dịch từ: *Australian Prescriber* 2025; 48:5-9

## TỔNG QUAN

Vào những năm 1960, hơn 10.000 trẻ em trên toàn thế giới được sinh ra với các dị tật nghiêm trọng, sau khi người mẹ sử dụng thalidomid để điều trị chứng buồn nôn và nôn, xảy ra phổ biến trong giai đoạn đầu của thai kỳ. Vào thời điểm xảy ra thảm họa này, Úc chưa có hệ thống đánh giá an toàn thuốc trước khi đưa ra lưu hành trên thị trường. Sau đó, Úc (và các quốc gia khác) đã tiến hành thay đổi quy định và triển khai các chiến lược giám sát Cảnh giác Dược để ngăn chặn thảm họa tương tự xảy ra. Thảm họa thalidomid đã ảnh hưởng đến nhận thức của cộng đồng về nguy cơ của thuốc khi sử dụng trong thai kỳ. Các bác sĩ có tâm lý e ngại hơn khi kê đơn thuốc cho phụ nữ mang thai. Một số phụ nữ có thai không sử dụng các thuốc cần thiết, gây ra nguy cơ điều trị không đầy đủ một số tình trạng bệnh lý nghiêm trọng như trầm cảm. Thậm chí, một số phụ nữ còn chủ động đề xuất đình chỉ thai kỳ do lo ngại về khả năng gây dị tật thai nhi.

Thuốc có thể ảnh hưởng đến thai nhi theo nhiều cách khác nhau, trong đó thời điểm thai nhi phơi nhiễm với thuốc trong tử cung là yếu tố quan trọng quyết định sự ảnh hưởng của thuốc đến quá trình phát triển của thai nhi. Dữ liệu về độ an toàn của thuốc đối với thai nhi và người mẹ trong thai kỳ còn hạn chế do phụ nữ trong độ tuổi sinh sản thường bị loại trừ trong các thử nghiệm lâm sàng trong giai đoạn nghiên cứu phát triển thuốc trong khi việc tiến hành các nghiên cứu dịch tễ dược học quy mô lớn lại gặp nhiều khó khăn. Ở một số bệnh nhân, lợi ích của việc dùng thuốc có thể vượt trội hơn so với các nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Điều quan trọng là các bác sĩ kê đơn cần đánh giá và cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ đối với từng bệnh nhân cụ thể. Bản tin này tóm tắt các thông tin về ảnh hưởng của thuốc lên thai nhi và cách đánh giá an toàn của thuốc trong thai kỳ.

## ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC ĐẾN THAI NHI

Thuốc có thể ảnh hưởng đến thai nhi đang phát triển theo nhiều cách khác nhau. Một số thuốc tác động vào quá trình phát triển của thai nhi và có thể gây dị tật bẩm sinh (dạng cấu trúc) khi được dùng trong thời kỳ mang thai. Những thuốc này cũng có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các biến chứng sản khoa như sảy thai, sinh non và thai chết lưu. Việc người mẹ sử dụng một số thuốc như thuốc chống động kinh (ví dụ: natri valproat) có liên quan đến các rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ nhỏ (ví dụ: tự kỷ, chậm phát triển trí tuệ). Các tác dụng không mong muốn khác đối với thai nhi có thể liên quan

đến việc sử dụng thuốc trong thai kỳ được trình bày trong **Bảng 1**.

Ngoài thuốc, các vi sinh vật (ví dụ: cytomegalovirus, virus Rubella, xoắn khuẩn giang mai, toxoplasmosis), hóa chất, kim loại nặng (ví dụ: chì, thủy ngân dạng methyl hóa), bức xạ, một số yếu tố từ môi trường (ví dụ: tăng thân nhiệt) và rượu cũng có thể là nguyên nhân gây ra dị tật thai nhi.

Thời điểm thai nhi phơi nhiễm với thuốc là yếu tố quan trọng nhất trong việc quyết định thuốc có ảnh hưởng đến thai nhi hay không, cũng như, đánh giá bản chất của ảnh hưởng đó. Các yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến tác động của thuốc lên thai nhi bao gồm:

**Bảng 1: Ảnh hưởng của một số thuốc lên thai nhi**

| Ảnh hưởng đến thai nhi                                                           | Thuốc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gây dị tật bẩm sinh                                                              | Isotretinoin, lithium, natri valproat, warfarin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Hội chứng kém thích nghi ở trẻ sơ sinh (thường nhẹ và tự thoái lui) <sup>1</sup> | Các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI), thuốc chống trầm cảm ba vòng                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh <sup>2</sup>                                   | Các dẫn chất benzodiazepin, opioid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Liên quan đến cơ chế dược lý của thuốc                                           | <ul style="list-style-type: none"><li>- Thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (gây suy thận ở thai nhi khi phơi nhiễm với thuốc sau 3 tháng đầu thai kỳ)</li><li>- Azathioprin (ức chế tủy xương thoáng qua ở trẻ sơ sinh)</li><li>- Thuốc chẹn beta (gây ngưng thở và nhịp tim chậm)</li><li>- Thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (gây đóng sớm ống động mạch<sup>3</sup>, suy thận ở thai nhi khi phơi nhiễm với thuốc trong giai đoạn cuối của thai kỳ)</li><li>- Warfarin (gây xuất huyết ở thai nhi)</li></ul> |

<sup>1</sup> Hội chứng kém thích nghi xảy ra ở khoảng 1/3 trẻ sơ sinh có phơi nhiễm với các SSRI trong tử cung. Các triệu chứng có thể bao gồm giảm trương lực cơ, run, tăng kích thích, rối loạn giấc ngủ và dễ cáu gắt. Tuy nhiên, các triệu chứng này thường nhẹ, thoáng qua và thường tự thoái lui mà không cần can thiệp y tế.

<sup>2</sup> Hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh xảy ra do sự phơi nhiễm của thai nhi với thuốc đã được người mẹ sử dụng trong thai kỳ bị ngưng đột ngột sau khi sinh.

<sup>3</sup> Ống động mạch là một mạch máu nối động mạch phổi thai nhi với động mạch chủ, giúp máu không đi qua phổi trong thời kỳ bào thai. Sau sinh, ống động mạch này sẽ đóng lại trong vòng vài giờ đến vài ngày.

- Liều lượng (các loại thuốc đều có mức liều không ghi nhận tác dụng bất lợi).
- Đường dùng (các chế phẩm bôi ngoài da thường có mức độ phơi nhiễm toàn thân của mẹ và thai nhi thấp hơn so với các chế phẩm uống hoặc tiêm).
- Di truyền từ mẹ sang thai nhi.
- Lượng thuốc đi qua hàng rào

nhau thai (bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như khối lượng phân tử và mức độ ion hóa của thuốc).

Trong lĩnh vực phôi thai học, thời gian mang thai thường được tính từ thời điểm thụ thai, trong khi thực hành lâm sàng tính tuổi thai từ ngày đầu tiên của kỳ kinh cuối (KKC). Sự khác biệt này có thể gây nhầm lẫn. Việc chia thai kỳ thành ba giai đoạn trong thực hành lâm sàng không phản ánh

đầy đủ các mốc sinh học quan trọng, dẫn đến những khuyến cáo về phơi nhiễm của thai nhi với thuốc có thể không chính xác. Do đó, tác động của thuốc lên thai nhi được phân tích rõ nhất khi xem xét đến các giai đoạn phát triển của thai nhi: giai đoạn “tất cả hoặc không”, giai đoạn phơi thai và giai đoạn bào thai.

### ***Giai đoạn “tất cả hoặc không có gì”***

Hai tuần đầu sau thụ tinh (tương đương từ 2 đến 4 tuần sau KKC) thường được gọi là giai đoạn “tất cả hoặc không có gì” (all-or-none period), do phơi nhiễm thuốc trong giai đoạn này hoặc gây sảy thai, hoặc không để lại hậu quả gì. Thông thường, trong thời gian này, việc phơi nhiễm với thuốc trong tử cung không gây dị tật bẩm sinh, do phôi chỉ là một khối tế bào gốc đang phân chia, có tiếp xúc tối thiểu với tuần hoàn mẹ và chưa biệt hóa thành các cấu trúc hay cơ quan.

### ***Giai đoạn phơi thai***

Giai đoạn phơi hay giai đoạn hình thành cơ quan diễn ra từ 4 đến 11 tuần sau KKC và là giai đoạn phát triển quan trọng nhất của thai nhi. Phơi nhiễm thuốc trong giai đoạn này có nguy cơ cao nhất gây ra dị tật bẩm sinh, bao gồm: dị tật ống thần kinh, dị tật tim bẩm sinh, hở hàm ếch và sảy thai. Hầu hết các thuốc gây dị tật bẩm sinh đều tác động vào một khoảng thời gian nhất định trong giai đoạn này. Ví dụ, thalidomid gây dị tật chỉ khi phơi thai phơi nhiễm với thuốc từ 34 đến 49 ngày sau KKC.

### ***Giai đoạn bào thai***

Giai đoạn bào thai kéo dài từ 11 tuần sau KKC đến khi sinh. Trong giai đoạn này, phơi nhiễm thuốc không gây dị tật bẩm sinh nhưng có thể làm tổn thương các cơ quan đã hình thành bình thường thông qua nhiều cơ chế khác nhau, bao gồm: thiếu oxy mô, co mạch, hạ huyết áp, thiếu ối. Những

tác động này chủ yếu liên quan đến tác dụng dược lý của thuốc (tham khảo **Bảng 1**).

## **ĐÁNH GIÁ ĐỘ AN TOÀN CỦA THUỐC TRONG THAI KỲ**

Việc xác định chắc chắn một thuốc có gây dị tật bẩm sinh hay không là một thách thức lớn, do không có phương pháp đơn lẻ nào có thể chứng minh chắc chắn độ an toàn hay tác hại của thuốc trên thai kỳ. Sau thảm họa thalidomid, nghiên cứu tiền lâm sàng cần tiến hành trên ít nhất 2 loài động vật khác nhau, trong đó có một loài linh trưởng. Mặc dù dữ liệu từ động vật không phải lúc nào cũng áp dụng ngoại suy được cho người, nhưng nếu một thuốc gây dị tật trên nhiều loài động vật thì nguy cơ gây dị tật bẩm sinh trên người của thuốc đó sẽ cao hơn bình thường.

Dưới tác động của thảm họa thalidomid, FDA đã ban hành hướng dẫn vào năm 1977, theo đó phụ nữ trong độ tuổi sinh sản (ngoại trừ những trường hợp bệnh đe dọa tính mạng) bị loại trừ khỏi các giai đoạn đầu của phần lớn thử nghiệm lâm sàng, nhằm giảm thiểu nguy cơ ảnh hưởng đến thai nhi. Tuy nhiên, điều này lại gây ra sự thiếu hụt nghiêm trọng trong dữ liệu về độ an toàn của thuốc đối với phụ nữ mang thai và cho con bú. Hầu hết thông tin hiện nay chỉ thu thập được sau khi thuốc đã được đưa ra thị trường.

Đa số các thuốc gây dị tật bẩm sinh được xác định thông qua các báo cáo ca bệnh đơn lẻ hoặc chuỗi ca bệnh nhỏ, báo cáo tự nguyện, hệ thống đăng ký ca bệnh hoặc giám sát hậu mãi của công ty dược phẩm. Tuy nhiên, các phương pháp theo dõi Cảnh giác Dược này có thể còn nhiều sai lệch, báo cáo không đầy đủ hoặc thiếu theo dõi. Nghiên cứu đánh giá mối liên kết giữa dị tật bẩm sinh và hồ sơ kê đơn của bệnh nhân có thể được áp dụng để phát hiện các tín hiệu tiềm

năng nhưng phương pháp này cũng gặp nhiều vấn đề về phương pháp luận.

Phương pháp tối ưu nhất để đánh giá độ an toàn của thuốc trong thai kỳ là các nghiên cứu dịch tễ hậu mãi quy mô lớn. Nghiên cứu thuần tập tiến cứu so sánh kết cục thai kỳ của phụ nữ có phơi nhiễm với thuốc và nhóm đối chứng không phơi nhiễm với thuốc. Lý tưởng nhất, nghiên cứu này nên bao gồm nhóm đối chứng có bệnh lý tương đương để phân biệt tác động của bệnh nền và thuốc. Tuy nhiên, các nghiên cứu này có chi phí cao và mất nhiều thời gian để thu thập đủ số ca bệnh nên rất khó thực hiện. Nghiên cứu hồi cứu bệnh-chứng giúp đánh giá các dị tật hiếm gặp và tiết kiệm chi phí hơn, nhưng có thể bị sai lệch do hồi tưởng và thường không đánh giá được các hậu quả khác ngoài dị tật bẩm sinh.

### **HỆ THỐNG PHÂN LOẠI NGUY CƠ ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC TRONG THAI KỲ**

Tại Úc, từ thảm họa thalidomid, hệ thống phân loại thuốc sử dụng trong thai kỳ đã được áp dụng (A, B1, B2, B3, C, D, X) và vẫn được sử dụng cho đến nay. Hệ thống này đóng vai trò quan trọng đến việc kê đơn và đánh giá nguy cơ của thuốc trong thai kỳ. Mặc dù hỗ trợ các bác sĩ kê đơn thuận tiện, hệ thống phân loại nguy cơ từ A đến X có phần đơn giản hóa quá mức và có thể gây hiểu lầm khi ngụ ý rằng có một "thang bậc nguy cơ" nhất định. Ví dụ, một thuốc được phân loại nhóm B chưa chắc an toàn hơn thuốc được phân loại nhóm C. Điều này có thể gây nhầm lẫn cho cả bác sĩ và bệnh nhân. Trong trường hợp không có hoặc thiếu dữ liệu nghiên cứu trên người, việc xếp loại dựa chủ yếu trên các nghiên cứu trên động vật và không được cập nhật thường xuyên ngay cả khi có dữ liệu mới trên người (có thể mang lại kết quả an toàn hơn). Ngoài ra, các thuốc thuộc cùng một nhóm không phải lúc nào cũng có mức độ nguy cơ

tương đồng, và hệ thống phân loại này cũng không tính đến thời điểm thai nhi phơi nhiễm với thuốc. Hơn nữa, hệ thống này không áp dụng cho việc sử dụng thuốc trong giai đoạn cho con bú.

Do những hạn chế này, năm 2015, FDA Hoa Kỳ đã loại bỏ hệ thống phân loại A đến X và thay thế bằng quy định ghi nhãn đối với phụ nữ có thai và cho con bú. Trong đó, quy định này yêu cầu trình bày thông tin liên quan đến an toàn sinh sản nhất quán hơn, giúp bác sĩ lâm sàng hiểu rõ và truyền đạt tốt hơn về lợi ích và nguy cơ của việc sử dụng thuốc trong thai kỳ cho bệnh nhân.

### **NGUỒN THÔNG TIN VỀ AN TOÀN THUỐC TRONG THAI KỲ**

Tại Úc và trên thế giới, có nhiều nguồn thông tin về an toàn của thuốc trong thời kỳ mang thai và cho con bú cho cán bộ y tế (**Bảng 2**).

### **TIẾP CẬN SỬ DỤNG THUỐC Ở NGƯỜI BỆNH MANG THAI**

Khi quyết định kê đơn, duy trì hoặc ngừng một thuốc ở phụ nữ mang thai, cần thực hiện đánh giá cá thể hóa dựa trên lợi ích và nguy cơ đối với cả mẹ và thai nhi. Các yếu tố cần xem xét bao gồm mức độ nghiêm trọng của bệnh lý của mẹ, nguy cơ khi tình trạng bệnh ở người mẹ khi không được kiểm soát hoặc điều trị không đầy đủ, nguy cơ và mức độ nghiêm trọng của tác dụng bất lợi lên thai nhi, thời điểm thai nhi phơi nhiễm với thuốc và mong muốn của bệnh nhân. Ví dụ, đối với phụ nữ đang sử dụng thuốc chống trầm cảm (như thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin, SSRI), lợi ích của việc kiểm soát trầm cảm thường vượt trội hơn nguy cơ xảy ra hội chứng thích nghi kém ở trẻ sơ sinh. Trầm cảm không được kiểm soát có liên quan đến các kết cục sản khoa bất lợi như sinh non, nhẹ cân và ảnh hưởng tiềm tàng đến sự phát triển thần kinh của trẻ. Ngoài ra, phụ nữ bị

| Bảng 2: Một số nguồn thông tin dành cho cán bộ y tế về an toàn thuốc trong thời kỳ mang thai và cho con bú |                                                             |                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------|
| Nguồn thông tin                                                                                            | Ví dụ                                                       | Chi phí             |
| Hệ thống thông tin về tác nhân gây dị tật bẩm sinh                                                         | European Network of Teratology Information Services (ENTIS) | Miễn phí            |
|                                                                                                            | UK Teratology Information Services (UKTIS)                  | Miễn phí            |
|                                                                                                            | Teratogen Information System (TERIS)                        | Trả phí             |
| Cơ sở dữ liệu trực tuyến                                                                                   | Reprotox                                                    | Trả phí             |
|                                                                                                            | Reprotext                                                   | Trả phí             |
|                                                                                                            | Shepard's Catalog of Teratogenic Agents                     | Trả phí/<br>Đặt mua |
|                                                                                                            | Lactmed                                                     | Miễn phí            |
| Sách tham khảo                                                                                             | The Women's Pregnancy and Breastfeeding Medicines Guide     | Trả phí             |
|                                                                                                            | Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation                     | Trả phí/<br>Đặt mua |

trầm cảm nặng có nguy cơ tái phát cao hơn nếu ngừng thuốc trong thai kỳ. Các bệnh lý khác cần tiếp tục điều trị trong thai kỳ bao gồm động kinh, đái tháo đường và các bệnh tự miễn như viêm ruột mạn tính. Trong các trường hợp này, việc tư vấn bệnh nhân và tham khảo ý kiến từ bác sĩ chuyên khoa Sản có thể giúp giải quyết lo lắng của bệnh nhân và cung cấp thông tin phù hợp trong từng trường hợp cụ thể.

KẾT LUẬN

Việc sử dụng thuốc trong thai kỳ có thể ảnh hưởng đến thai nhi theo nhiều cách khác nhau, tùy thuộc vào thời điểm thai nhi phơi nhiễm với thuốc trong tử cung. Việc thu thập bằng chứng về độ an toàn của thuốc trong thai kỳ vẫn là một thách thức, do phụ

nữ trong độ tuổi sinh sản thường ít được đưa vào các thử nghiệm lâm sàng. Điều quan trọng là cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ của việc điều trị bằng thuốc, bao gồm cả những nguy cơ khi bệnh lý của mẹ không được kiểm soát, cũng như các nguy cơ tiềm tàng đối với thai kỳ và thai nhi. Mặc dù hệ thống phân loại thuốc trong thai kỳ của Úc có thể hữu ích, nhưng cũng tồn tại những hạn chế quan trọng. Các nguồn tài liệu y khoa dựa trên bằng chứng có thể hỗ trợ nhân viên y tế và cộng đồng trong việc đánh giá nguy cơ phơi nhiễm thuốc trong thai kỳ và thời kỳ cho con bú.

# RỐI LOẠN TIỂU CẦU LIÊN QUAN ĐẾN THUỐC: TỪ DỮ LIỆU BÁO CÁO ADR ĐẾN TỔNG QUAN Y VĂN

Bùi Thị Phương Thảo

Trong năm 2024, Cơ sở dữ liệu Cảnh giác Dược được lưu trữ tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã ghi nhận 336 báo cáo về rối loạn tiểu cầu liên quan đến thuốc (bao gồm: tăng hoặc giảm số lượng tiểu cầu). Trong đó, 6 báo cáo về phản ứng tăng tiểu cầu, 330 báo cáo về phản ứng giảm tiểu cầu có hoặc không kèm biểu hiện xuất huyết trên lâm sàng. Ngoài ra, biến cố rối loạn tiểu cầu cũng bao gồm rối loạn chức năng tiểu cầu, tuy nhiên, việc ghi nhận phản ứng này thường hạn chế và không đầy đủ do không có biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng đặc trưng. Rối loạn tiểu cầu là một phản ứng hiếm gặp, có thể liên quan đến nhiều tình trạng bệnh lý cũng như nhiều loại thuốc, nhóm thuốc khác nhau trong điều trị. Bài viết tập trung tổng quan y văn về các thuốc gây rối loạn tiểu cầu, từ đó, giúp bác sĩ đưa ra quyết định xử trí phù hợp cho bệnh nhân.

## Giảm tiểu cầu do thuốc (Drug-induced thrombocytopaenia)

Giảm tiểu cầu do thuốc là tình trạng phổ biến nhất trong số các rối loạn tiểu cầu do thuốc. Dựa trên cơ chế bệnh sinh, giảm tiểu cầu do thuốc có thể phân loại thành giảm tiểu cầu do thuốc qua miễn dịch (drug-induced immune thrombocytopaenia - DITP), giảm tiểu cầu không qua trung gian miễn dịch và giảm tiểu cầu do heparin (HIT). Giảm tiểu cầu thường đặc trưng bởi tình trạng số lượng tiểu cầu trong máu < 150 G/L. Triệu chứng lâm sàng của giảm tiểu cầu được quan sát thấy có thể từ mức độ nhẹ (như: ban xuất huyết dưới da, bầm tím, chảy máu niêm mạc) đến các biến chứng xuất huyết nghiêm trọng trên lâm sàng [1]. Giảm tiểu cầu là tác dụng không mong muốn đã được ghi nhận đối với nhiều loại thuốc và nhóm thuốc khác nhau. Đặc biệt, hơn 300 loại thuốc được chứng minh là có liên quan đến giảm tiểu cầu do thuốc thông qua miễn dịch [2]. Trong đó, một nghiên cứu tổng quan hệ thống ghi nhận các loại thuốc được báo cáo phổ biến nhất bao gồm heparin, quinin, quinidin, các kháng sinh (vancomycin, sulfamethoxazol/trimethoprim, penicillin, ceftriaxon), rifampin, carbamazepin, ibuprofen, mirtazapin,

oxaliplatin và eptifibatid [2].

## Cơ chế giảm tiểu cầu do thuốc

Giảm tiểu cầu trong DITP là kết quả của sự phá hủy tiểu cầu do các kháng thể phụ thuộc thuốc (drug-dependent antibody - DDABs) phản ứng với glycoprotein trên màng tiểu cầu [3]. Trong đó, các loại thuốc khác nhau thường thể hiện tác dụng này thông qua loại kháng thể phụ thuộc thuốc khác nhau như trình bày tại **Bảng 1**.

Ngược lại, cơ chế của giảm tiểu cầu do thuốc không qua trung gian miễn dịch là tác dụng gây độc tế bào trực tiếp của các phân tử thuốc lên tế bào tủy xương tạo máu và/hoặc tiểu cầu, dẫn đến rối loạn chức năng tạo tiểu cầu của tủy xương hoặc tăng phá hủy tiểu cầu trong tuần hoàn [3]. Ví dụ, các thuốc điều trị ung thư thường gây giảm tiểu cầu do gây độc trực tiếp tế bào gốc tạo máu [3]. Kháng sinh linezolid cũng gây giảm tiểu cầu thông qua ức chế tủy xương [4]. Ngoài ra, các thuốc lợi tiểu thiazid cũng liên quan đến biến cố giảm tiểu cầu không qua trung gian miễn dịch. Bên cạnh đó, một số thuốc (như tamoxifen, methotrexat, aspirin, vancomycin, cisplatin, lovastatin) cho thấy có tác dụng gây chết tiểu cầu theo chương trình (apoptosis). Tuy nhiên, ý nghĩa

**Bảng 1: Một số thuốc liên quan đến giảm tiểu cầu qua miễn dịch**

| Loại kháng thể (DDAbs)                  | Thuốc                                                    |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Loại quinin                             | Quinin, kháng sinh sulfonamid, NSAIDs                    |
| Phụ thuộc Hapten                        | Kháng sinh penicillin<br>Một số kháng sinh cephalosporin |
| Thuốc kháng kết tập tiểu cầu loại fiban | Tirofiban, eptifibatid                                   |
| Thuốc gắn đặc hiệu GPIIIa               | Eptifibatid                                              |
| Cơ chế tự miễn                          | Procainamid                                              |
| Phức hợp miễn dịch                      | Heparin, protamin                                        |

lâm sàng của biến cố giảm tiểu cầu dựa trên tác dụng này còn chưa rõ ràng [3], [5].

Giảm tiểu cầu do heparin có thể do 2 cơ chế bao gồm giảm tiểu cầu không do miễn dịch (HIT loại 1) và giảm tiểu cầu do miễn dịch (HIT loại 2). Cụ thể HIT loại 1 có thể xảy ra trên khoảng 10% đến 30% bệnh nhân được điều trị bằng heparin, trong khi, HIT loại 2 xuất hiện với tần xuất ít hơn. HIT loại 1 do heparin liên kết trực tiếp với tiểu cầu, dẫn đến hoạt hóa tiểu cầu ở mức độ nhẹ. Trong khi, cơ chế bệnh sinh của HIT loại 2 thông qua phản ứng của heparin với yếu tố tiểu cầu 4 (PF4) để tạo ra phức hợp miễn dịch đặc hiệu [3].

***Biểu hiện lâm sàng/cận lâm sàng***

DITP thường liên quan đến nguy cơ xuất hiện biến chứng xuất huyết cao. Một nghiên cứu về các trường hợp có biến cố DITP cho thấy tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng và tử vong chiếm lần lượt khoảng 9% và 0,8% [3]. Thời gian khởi phát thường xảy ra sau khoảng 5 đến 10 ngày kể từ khi sử dụng với thuốc, với ngưỡng tiểu cầu thấp nhất có thể < 20 G/L. Ngoài trừ, các trường hợp giảm tiểu cầu do thuốc đối kháng GPIIb/IIIa (eptifibatid, abciximab) thường xuất hiện sớm trong vòng vài giờ sau khi sử dụng

thuốc [3]. Biện pháp xử trí DITP thường là ngừng thuốc nghi ngờ. Trong trường hợp dùng nhiều loại thuốc, cần ngừng tất cả các thuốc sử dụng trong vòng 2 tuần trước khi xuất hiện biến cố và cân nhắc thuốc thay thế phù hợp nếu cần thiết. Số lượng tiểu cầu thường bắt đầu hồi phục sau 4 đến 5 chu kỳ bán thải của thuốc hoặc chất chuyển hóa có khả năng gây giảm tiểu cầu. Lưu ý, biện pháp truyền tiểu cầu thường không hiệu quả khi các thuốc gây DITP còn trong huyết tương. Liều cao immunoglobulin tĩnh mạch (IVIG) có thể được dùng cho những bệnh nhân bị giảm tiểu cầu nặng và có xuất huyết nghiêm trọng hay ở bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao [1], [3].

Đối với giảm tiểu cầu do heparin, HIT được định nghĩa khi số lượng tiểu cầu giảm >50% so với giá trị cao nhất trước khi điều trị với heparin. HIT loại 1 thường xảy ra trong khoảng 5 ngày đầu tiên khi điều trị heparin. Mức độ giảm tiểu cầu thường nhẹ (số lượng tiểu cầu thường duy trì ở mức 80 - 100 G/L) và không có biến cố nghiêm trọng trên lâm sàng. Biến cố này có khả năng tự phục hồi trong vài ngày mà không cần dừng heparin [3]. Khác với loại 1, HIT loại 2 thường thời gian khởi phát muộn hơn thường từ 5 đến 10 ngày sau khi sử dụng heparin. Đáng

chú ý, HIT loại 2 có thể liên quan đến biến chứng huyết khối. Đây là biến chứng nghiêm trọng nhất của HIT và góp phần gây bệnh tật và tử vong trên bệnh nhân [3]. Do đó, khi chẩn đoán giảm tiểu cầu do heparin loại 2 nên ngừng heparin và cân nhắc liệu pháp thay thế với các thuốc chống đông khác dựa trên tình hình lâm sàng, chức năng gan, thận của bệnh nhân [3].

### Tăng tiểu cầu do thuốc (Drug induced thrombocytosis)

Tăng tiểu cầu do thuốc được phân loại là tình trạng tăng tiểu cầu thứ phát tương đối hiếm gặp, đáng lưu ý là, trên lâm sàng rất khó để chẩn đoán phân biệt với tình trạng tăng tiểu cầu do một số nguyên nhân phổ biến khác (như tình trạng nhiễm trùng, thiếu máu do thiếu sắt, bệnh ung thư, bệnh lý viêm mạn tính, ...) [6]. Vì vậy, hầu hết các nghiên cứu về tăng tiểu cầu thường coi tăng tiểu cầu do thuốc như một loại tăng tiểu cầu thứ phát không rõ nguyên nhân với tỷ lệ xuất hiện dao động từ 2,2 - 9,7% do phụ thuộc vào định nghĩa về tăng tiểu cầu, các yếu tố nguy cơ thuộc về người bệnh trong mẫu nghiên cứu [6]. Năm 2012, Rose và cộng sự đã đánh giá và phân loại được biến cố tăng tiểu cầu do thuốc, từ đó, ghi nhận rằng phản ứng này chiếm khoảng 3% tổng số trường hợp có tăng tiểu cầu thứ phát [7]. Một nghiên cứu tổng quan được công bố năm 2019, cho thấy các tác nhân thường gây tăng tiểu cầu bao gồm các heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH), kháng sinh, clozapin, adrenalin, gemcitabin và alkaloid vinca [6]. Trong khi đó, năm 2024, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã ghi nhận 6 báo cáo về phản ứng tăng tiểu cầu do thuốc, liên quan đến ertapenem (2 báo cáo), meropenem (1 báo cáo), ceftazidim (2 báo cáo) và fluconazol (1 báo cáo).

#### Biểu hiện lâm sàng/cận lâm sàng

Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) khuyến cáo ngưỡng chẩn đoán tăng tiểu cầu là

$\geq 450 \times 10^9$  tế bào/L [8]. Tăng tiểu cầu thứ phát (bao gồm tăng tiểu cầu do thuốc) có thể hồi phục và ít nguy cơ biến chứng mạch máu hơn so với tăng tiểu cầu nguyên phát, bất kể mức độ tăng tiểu cầu. Năm 2019, một nghiên cứu tổng quan ghi nhận được 43 báo cáo ca bệnh và 8 chuỗi ca bệnh về tăng tiểu cầu do thuốc với trung vị thời gian số lượng tiểu cầu đạt đỉnh là 13 ngày và thời gian hồi hồi phục là 14 ngày [6]. Hầu hết các trường hợp tăng tiểu cầu được ghi nhận không yêu cầu biện pháp điều trị can thiệp y tế khác mà tự hồi phục sau khi ngừng thuốc hoặc điều chỉnh liều thuốc [6]. Nghiên cứu này cũng ghi nhận rằng thời gian khởi phát và thời gian phục hồi của tăng tiểu cầu là có sự khác biệt tương đối lớn giữa các loại thuốc nghi ngờ khác nhau. Ngoài các thuốc được trình bày tại **Bảng 2**, các tài liệu y văn cũng ghi nhận được ít nhất một báo cáo mô tả biến cố tăng tiểu cầu liên quan đến các thuốc như cyclosporin, efalizumab, yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt (G-CSF), isotretinoin, leflunomid, methylphenidat, methotrexat, miconazol và các thuốc ức chế tyrosine kinase (erlotinib, ruxolitinib) [6].

#### Cơ chế tăng tiểu cầu do thuốc

Cơ chế gây tăng tiểu cầu do thuốc hiện vẫn chưa rõ ràng. Tuy nhiên, cơ chế được đề xuất trong các tài liệu y văn hiện này bao gồm: (1) tăng sản xuất thrombopoietin, từ đó, kích thích sinh tế bào mẫu tiểu cầu (megakaryocyte) gây tăng sinh tiểu cầu; (2) tăng giải phóng interleukin (IL-6, IL-11) gây tăng sản xuất thrombopoietin thứ phát, dẫn đến tăng số lượng tiểu cầu [9].

#### Rối loạn chức năng tiểu cầu do thuốc (Drug-induced platelet dysfunction)

Khác với tăng tiểu cầu, thuốc được coi là căn nguyên chính gây tình trạng rối loạn chức năng tiểu cầu [10]. Một số thuốc như aspirin, clopidogrel, thuốc chẹn thụ thể (GPIIb-IIIa) đã được biết

**Bảng 2: Một số thuốc liên quan đến tăng tiểu cầu**

| Thuốc                                                                                                                          | Mức độ bằng chứng                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tretinoin (All-Trans Retinoic Acid -ATRA)                                                                                      | Yếu                                                                                                             |
| Kháng sinh (penicillin, cephalosporin, aminoglycosid, clindamycin, erythromycin, sulfamethoxazol/ trimethoprim và tetracyclin) | Chưa xác định do không loại trừ được tăng tiểu cầu do tình trạng nhiễm trùng                                    |
| Clozapin                                                                                                                       | Trung bình                                                                                                      |
| Adrenalin                                                                                                                      | Không rõ                                                                                                        |
| Gemcitabin                                                                                                                     | Chưa xác định do chưa có cơ chế rõ ràng, có thể tăng bạch cầu là phản ứng hồi phục sau giảm bạch cầu do hóa trị |
| Heparin phân tử lượng thấp (LMWH)                                                                                              | Mạnh                                                                                                            |
| Alkaloid chiết xuất từ dừa cạn (vinblastin, vinorelbin, vincristin và vindesin)                                                | Cơ chế rõ ràng nhưng thiếu bằng chứng lâm sàng                                                                  |

đến rộng rãi với tác dụng chống kết tập tiểu cầu. Ngoài ra, biến cố bất lợi này cũng đã được ghi nhận đối với một số thuốc khác trong nhóm kháng sinh beta-lactam, thuốc tim mạch hay các thuốc tác dụng trên hệ thần kinh trung ương [10].

**Cơ chế rối loạn chức năng tiểu cầu do thuốc**

Các thuốc khác nhau gây rối loạn chức năng tiểu cầu theo cơ chế khác nhau. Đối với các nhóm thuốc chống kết tập tiểu cầu, ảnh hưởng lên chức năng tiểu cầu thường thường là tác dụng dược lý mong muốn của các thuốc đó [11]. Cụ thể, aspirin (ASA) ức chế quá trình hình thành thromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), trong khi, clopidogrel và ticagrelor đối kháng trực tiếp thụ thể P2Y<sub>12</sub> trên màng tiểu cầu, dẫn đến ức chế quá trình hoạt hóa tiểu cầu. Ngoài ra, eptifibatid chống kết tập tiểu cầu thông qua ức chế thụ thể glycoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) trên bề mặt tiểu cầu, ngăn cản quá trình kết tập và hình thành nút tiểu cầu [11]. Ngược lại, rối

loạn chức năng tiểu cầu do các nhóm thuốc khác (như: kháng sinh beta-lactam, thuốc tim mạch, các thuốc tác dụng trên hệ thần kinh trung ương) lại là tác dụng không mong muốn của các nhóm thuốc này với cơ chế chưa rõ ràng [10]. Ý nghĩa trên lâm sàng và cơ chế được đề xuất của một số thuốc, nhóm thuốc gây rối loạn chức năng tiểu cầu được trình bày tại **Bảng 3**.

**Biểu hiện lâm sàng/cận lâm sàng**

Về cận lâm sàng, kết quả xét nghiệm bất thường về chức năng tiểu cầu hoặc thời gian chảy máu đã được ghi nhận đối với nhiều thuốc và nhóm thuốc như: aspirin, NSAID, kháng sinh penicillin, cephalosporin, các nhóm thuốc tim mạch, các statin, thuốc chống đông, thuốc ức chế tái thu hồi chọn lọc serotonin (SSRI). Tuy nhiên, hiện chỉ có aspirin và các thuốc nhóm SSRI đã được xác định có liên quan đến biến cố chảy máu trên lâm sàng [10]. Với aspirin, ức chế chức năng tiểu cầu do aspirin thường khởi phát nhanh trong vòng 60 phút sau khi sử dụng

| Bảng 3: Một số thuốc liên quan rối loạn chức năng tiểu cầu                      |                                   |                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Thuốc                                                                           | Ý nghĩa trên lâm sàng             | Cơ chế                                                                                            |
| Asprin                                                                          | Gây chảy máu trên lâm sàng        | Ức chế không hồi phục COX-1                                                                       |
| Thuốc chống viêm không steroid (NSAID)                                          | Không                             | Ức chế có hồi phục COX-1                                                                          |
| Kháng sinh beta-lactam                                                          | Chưa rõ                           | Giảm tác động của các yếu tố kích thích với các thụ thể tương ứng trên bề mặt tiểu cầu            |
| <b>Thuốc tim mạch</b>                                                           |                                   |                                                                                                   |
| Nitrat                                                                          | Chưa rõ                           | Tăng ra nitric oxid (NO), gây tăng nồng độ các chất truyền tín hiệu nội bào tiểu cầu (cAMP, cGMP) |
| Thuốc chẹn kênh calci                                                           | Chưa rõ                           | Ức chế phản ứng của tiểu cầu TXA2 và/hoặc serotonin                                               |
| Thuốc ức chế enzym chuyển (ACE), thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB)           | Chưa rõ                           | Giảm biểu hiện của thụ thể GPIIb/IIIa trên bề mặt tiểu cầu                                        |
| <b>Thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương</b>                                 |                                   |                                                                                                   |
| Thuốc chống trầm cảm ba vòng                                                    | Không                             | Chưa rõ                                                                                           |
| Thuốc ức chế tái thu hồi chọn lọc serotonin (fluoxetin, paroxetin và sertralin) | Có thể gây chảy máu trên lâm sàng | Nhiều cơ chế                                                                                      |
| Thuốc chống đông máu (heparin không phân đoạn và LMWH)                          | Chưa rõ                           | Giảm tạo thrombin, tăng hoạt hóa thụ thể GPIIb/IIIa                                               |

thuốc. Tác dụng ức chế không hồi phục mà kéo dài suốt vòng đời của tiểu cầu (khoảng 8 -10 ngày) [12]. Bên

cạnh đó, các nghiên cứu cũng đã ghi nhận tỷ lệ cao hơn của các tình trạng như xuất huyết tiêu hóa hay chảy máu

trong máu trong phẫu thuật ở bệnh nhân sử dụng các thuốc ức chế tái thu hồi chọn lọc serotonin (SSRI) [10]. Do đó, việc sử dụng đồng thời aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) với SSRI gây tăng đáng kể nguy cơ xuất huyết tiêu hóa, đặc biệt trên bệnh nhân cao tuổi [10]. Rối loạn chức năng tiểu cầu do thuốc gây ra thường nhẹ, một số triệu chứng lâm sàng thường gặp như dễ bầm tím, chảy máu cam, ban xuất huyết, xuất huyết tiêu hóa đã được ghi nhận khi sử dụng aspirin hay các SSRI [10], [13]. Một số xét nghiệm cận lâm sàng như thời gian chảy máu, xét nghiệm chức năng tiểu cầu PFA-100 có thể sử dụng để chẩn đoán xác định tình trạng này. Ngoài ra, trên lâm sàng một số yếu tố nguy cơ liên quan đến rối loạn tiểu cầu cần lưu ý như bệnh lý mắc kèm (bệnh lý gan mạn tính, suy thận, ...), đang sử dụng đồng thời các thuốc (kháng virus, kháng sinh, thuốc chống đông) [10].

### ***Biện pháp xử trí***

Biến cố rối loạn tiểu cầu liên quan đến thuốc thường biểu hiện bởi các tình trạng xuất huyết mức độ nhẹ và ít ảnh hưởng đến lâm sàng trên bệnh nhân. Tuy nhiên, cần đánh giá các vấn đề liên quan biến cố bất lợi này (bao gồm sự cần thiết của thuốc nghi ngờ, mối quan hệ thuốc – ADR, tiền sử bệnh lý, tiền sử sử dụng thuốc) để giảm thiểu tỷ lệ xuất huyết trên bệnh nhân [10]. Đa số các biến cố xuất huyết mức độ nhẹ khi sử dụng các thuốc kháng tiểu cầu sẽ cải thiện sau khi ngừng thuốc. Một số ít trường hợp xuất huyết nghiêm trọng có thể cần truyền tiểu cầu cấp cứu. Việc ngừng điều trị thuốc nghi ngờ hay truyền tiểu cầu đều cần dựa trên đánh giá cẩn thận lợi ích và nguy cơ huyết khối trên từng cá thể người bệnh [14].

### ***Kết luận***

Biến cố rối loạn tiểu cầu (bao gồm tăng/giảm số lượng tiểu cầu, rối loạn chức năng tiểu cầu) đã được ghi nhận liên quan đến nhiều thuốc và nhóm

thuốc khác nhau. Giảm tiểu cầu do thuốc là phản ứng phổ biến nhất, đồng thời, dữ liệu báo cáo ADR và y văn hiện nay đều đã ghi nhận tương đối rõ ràng và đầy đủ về phản ứng có hại này. Trong đó, các thuốc gây giảm tiểu cầu phổ biến nhất như heparin, thuốc điều trị ung thư, kháng sinh. Với tăng tiểu cầu và rối loạn chức năng tiểu cầu, tổng quan các tài liệu y văn cho thấy chỉ một số ít các thuốc, nhóm thuốc nghi ngờ có cơ chế rõ ràng và bằng chứng lâm sàng đầy đủ. Cụ thể, LMWH gây phản ứng tăng tiểu cầu với mức độ bằng chứng mạnh, trong khi, mức độ bằng chứng yếu hơn được ghi nhận đối với một số thuốc như clozapin, tretinoin. Đối với tình trạng rối loạn tiểu cầu do thuốc, chỉ aspirin và các thuốc SSRI được chứng minh là liên quan đến biến cố xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng. Do đó, các tình trạng rối loạn tiểu cầu trong thực tế lâm sàng cần được đánh giá một cách thận trọng, từ đó đưa ra các biện pháp xử trí phù hợp cho người bệnh.

### ***Tài liệu tham khảo***

1. Wolters Kluwer. Drug-induced immune thrombocytopenia Uptodate [accessed 04/05/2025].
2. Arnold DM, Kukaswadia S, Nazi I, Esmail A, Dewar L, Smith JW, et al. A systematic evaluation of laboratory testing for drug-induced immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2013;11(1):169-76.
3. Bakchoul T, Marini I. Drug associated thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;2018(1):576-83.
4. Cossu AP, Musu M, Mura P, De Giudici LM, Finco G. Linezolid-induced thrombocytopenia in impaired renal function: is it time for a dose adjustment? A case report and review of literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(1):23-8.

*(xem tiếp trang 17)*

## ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Nguyễn Hà Nhi, Bùi Thị Phương Thảo, Phạm Thị Thu Hà, Nguyễn Mai Hoa

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH PROMETHAZIN ĐƯỜNG UỐNG CHO TRẺ EM DƯỚI 6 TUỔI: THÔNG TIN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM AUSTRALIA (TGA)

Ngày 19/11/2024, TGA đã đưa ra khuyến cáo chống chỉ định các thuốc chứa promethazin đường uống cho trẻ dưới 6 tuổi do nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần. Trước đó, ngày 13/05/2024, Cơ quan An toàn Thuốc và Thiết bị Y tế New Zealand (Medsafe) cũng đã đưa ra khuyến cáo tương tự.

Nhà sản xuất của biệt dược gốc Phenergan đã tiến hành đánh giá dữ liệu an toàn của thuốc trên trẻ từ 2 đến 5 tuổi. Kết quả cho thấy có mối quan hệ nhân quả giữa việc sử dụng promethazin (và các chế phẩm phối hợp) và nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần trên nhóm đối tượng này. Trước đó, vào tháng 03/2018, TGA khuyến cáo chống chỉ định các thuốc kháng histamin thế hệ 1, trong đó có các chế phẩm dạng dung dịch uống chứa promethazin cho trẻ dưới 2 tuổi do nguy cơ suy hô hấp, có thể dẫn đến tử vong. Kể từ ngày 01/09/2020, tất cả các thuốc không kê đơn (OTC) đường uống chứa thuốc kháng histamin thế hệ 1 có tác dụng an thần được yêu cầu phải có cảnh báo "Không sử dụng cho trẻ em dưới 2 tuổi". Các chế phẩm uống điều trị ho, cảm lạnh và cúm cũng phải có cảnh báo: "Không sử dụng cho trẻ em dưới 6 tuổi" và "Chỉ nên sử dụng cho trẻ em từ 6 đến 11 tuổi theo khuyến cáo của bác sĩ, dược sĩ hoặc điều dưỡng". Ngày 11/08/2022, TGA đưa ra cảnh báo nhắc lại cho nhân viên y tế và bệnh nhân về việc không sử dụng thuốc kháng histamin thế hệ 1 để điều

trị các triệu chứng ho, cảm lạnh và cúm ở trẻ em dưới 6 tuổi. Thuốc cũng chống chỉ định cho trẻ dưới 2 tuổi với tất cả các chỉ định.

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

Nhân viên y tế cần lưu ý đến thông tin cập nhật và tư vấn phù hợp cho cha mẹ hoặc người chăm sóc trẻ có ý định sử dụng các thuốc chứa promethazin dạng uống cho trẻ dưới 6 tuổi.

Tư vấn về các thuốc thay thế cho cha mẹ và người chăm sóc trẻ.

Trong thời gian để các thuốc tại nhà thuốc cập nhật nhãn mới, khuyến cáo không sử dụng promethazin dạng uống cho trẻ dưới 6 tuổi.

Không áp dụng khuyến cáo này với thuốc chứa promethazin đường tiêm, do chế phẩm này là thuốc kê đơn.

### CẬP NHẬT CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VỀ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN TRÊN TÂM THẦN KINH KHI SỬ DỤNG MONTELUKAST: THÔNG TIN TỪ TGA

Ngày 16/01/2025, TGA thông báo bổ sung Cảnh báo đặc biệt kèm theo hướng dẫn xử trí biến cố trên tâm thần kinh cho bác sĩ kê đơn và bệnh nhân khi sử dụng montelukast. Các thông tin an toàn này nhằm nhấn mạnh thêm cho cảnh báo hiện có về biến cố nghiêm trọng trên tâm thần kinh (bao gồm cả thay đổi hành vi, trầm cảm và có ý định tự sát) khi sử dụng thuốc này.

Từ tháng 07/2018, TGA đã tiến hành đánh giá mối liên quan giữa việc sử dụng montelukast và biến cố bất lợi trên tâm thần kinh, rà soát dữ liệu y văn, tham vấn ý kiến từ các Cơ quan Quản lý (CQQL) trên thế giới và xin tư vấn chuyên môn của Ủy ban Tư vấn về

thuốc của Úc (ACM). Đến năm 2024, độ an toàn của montelukast tiếp tục được đánh giá lại, sau khi các CQQL Dược phẩm trên thế giới tăng cường cảnh báo về nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn trên tâm thần kinh. Các chuyên gia của ACM đưa ra kết luận không phát sinh nguy cơ mới, đồng thời, bằng chứng về mối liên quan giữa biến cố tâm thần kinh và việc sử dụng montelukast hiện chưa chắc chắn.

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

Nhân viên y tế cần được cảnh báo về nguy cơ gặp biến cố trên tâm thần kinh khi sử dụng montelukast. Biến cố này đã được ghi nhận trên mọi độ tuổi, thường ở mức độ nhẹ và có thể xảy ra ở bất kỳ bệnh nhân nào. Tuy nhiên, triệu chứng có thể trầm trọng hơn nếu tiếp tục sử dụng thuốc sau khi xảy ra biến cố. Một số trường hợp hiếm gặp ghi nhận bệnh nhân tử vong sau khi có ý định tự sát.

Nhân viên y tế cần theo dõi sát triệu chứng tâm thần kinh của bệnh nhân và ngừng sử dụng montelukast trong trường hợp bệnh nhân xuất hiện triệu chứng tâm thần kinh mới hoặc trầm trọng hơn.

Khuyến khích bệnh nhân và người chăm sóc theo dõi các biến cố tâm thần kinh và đi khám ngay nếu xuất hiện triệu chứng này. Trong nhiều trường hợp, triệu chứng thuyên giảm khi ngừng sử dụng thuốc; tuy nhiên một số trường hợp ghi nhận triệu chứng vẫn còn dai dẳng sau khi ngừng thuốc. Với những trường hợp đó, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ dưới sự giám sát của nhân viên y tế. Bác sĩ kê đơn cần thận trọng đánh giá lợi ích và nguy cơ của việc tiếp tục sử dụng montelukast ở bệnh nhân đã từng gặp biến cố trên tâm thần kinh khi dùng thuốc.

Tính đến ngày 18/12/2024, Cơ sở dữ liệu Cảnh giác Dược của Úc ghi nhận 356 báo cáo biến cố rối loạn tâm thần kinh khi sử dụng montelukast. Các triệu chứng được ghi nhận phổ biến nhất bao gồm hung hăng (100 báo cáo), lo âu (87 báo cáo), có ý định tự sát (72 báo cáo), trầm cảm (71 báo cáo), mất ngủ (52 báo cáo) và gặp ác mộng (50 báo cáo). Trong 91 báo cáo đề cập đến hành vi tự sát, có 10 báo cáo có hậu quả tử vong. Từ đó, ACM khuyến cáo, từ tháng 01/2025, thông tin sản phẩm của các thuốc chứa montelukast cần cập nhật thêm Cảnh báo đặc biệt để tương đồng với các CQQL được phẩm khác trên thế giới.

**MỞ RỘNG CHỐNG CHỈ ĐỊNH CỦA THIOLCHICOSID DO NGUY CƠ ĐỘT BIẾN GEN TIỀM ẨN: THÔNG TIN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM PHÁP (ANSM)**

Ngày 5/2/2025, ANSM đưa ra các khuyến cáo mới nhằm giảm thiểu nguy cơ đột biến gen tiềm ẩn khi sử dụng thuốc chứa thiocolchicosid, bao gồm mở rộng chống chỉ định trên nam giới không sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả cao. Đồng thời, thời gian sử dụng biện pháp tránh thai sau khi ngừng sử dụng thuốc là 1 tháng đối với nữ giới và 3 tháng đối với nam giới.

Thiocolchicosid là thuốc có nguy cơ gây đột biến gen, do đó, thuốc đã bị chống chỉ định trên phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú, nữ giới trong độ tuổi sinh sản không sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả cao. Các nghiên cứu tiền lâm sàng trên động vật với liều dùng đường uống tối đa hàng ngày 16 mg (8 mg x 2 lần/ngày) cho thấy chất chuyển hóa của thuốc gây ra hiện tượng lệch bội (bất thường về số lượng nhiễm sắc thể sau khi phân chia tế bào), dẫn đến thay đổi DNA của giao tử đực và cái. Hiện tượng lệch bội là một yếu tố nguy cơ gây dị tật thai nhi, độc bào thai, tăng nguy cơ sảy thai, suy giảm khả năng sinh sản của

nam giới và có thể dẫn đến ung thư. Nguy cơ tăng lên khi thời gian phơi nhiễm với thuốc kéo dài.

Nhằm giảm thiểu nguy cơ tổn thương ADN do thuốc và đảm bảo giao tử không bị ảnh hưởng tại thời điểm thụ thai, bệnh nhân được khuyến cáo sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả cao trong những khoảng thời gian sau:

- Trong suốt thời gian sử dụng thuốc (đối với cả nam giới và nữ giới trong độ tuổi sinh sản);

- Sau khi ngừng sử dụng thuốc: 1 tháng đối với nữ giới, và 3 tháng đối với nam giới.

### **LOẠI BỎ CHỈ ĐỊNH GIẢM ĐAU SAU PHẪU THUẬT CỦA CÁC THUỐC OPIOID DẠNG GIẢI PHÓNG KÉO DÀI: THÔNG TIN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM ANH (MHRA)**

Ngày 12/03/2025, MHRA thông báo không tiếp tục cấp phép cho chỉ định giảm đau sau phẫu thuật của tất cả các dẫn chất opioid dạng giải phóng kéo dài do tăng nguy cơ sử dụng opioid kéo dài sau phẫu thuật và suy hô hấp do opioid.

Các dẫn chất opioid dạng giải phóng kéo dài (giải phóng biến đổi) được chỉ định giảm đau mức độ từ trung bình đến nặng và đau do ung thư. Theo hướng dẫn điều trị của Viện Y tế và Chất lượng Điều trị Quốc gia Anh (National Institute of Health and Care Excellence – NICE), các thuốc opioid không được khuyến cáo trong các trường hợp đau mạn tính nguyên phát khi không có tình trạng bệnh lý nền gây đau. Một số dẫn chất opioid giải phóng kéo dài chứa morphin hoặc oxycodon được cấp phép giảm đau sau phẫu thuật. Tuy nhiên, gần đây, MHRA đã ghi nhận tình trạng gia tăng của việc sử dụng opioid kéo dài sau phẫu thuật (persistent post-operative opioid – PPOU) và suy hô hấp do opioid

(opioid-induced ventilatory impairment – OIVI).

PPOU được định nghĩa là việc sử dụng các dẫn chất opioid kéo dài quá 90 ngày sau phẫu thuật. Kết quả đánh giá dữ liệu từ các nước trong Liên minh Châu Âu và Vương quốc Anh, cho thấy tỷ lệ PPOU dao động từ 2% đến 44% bệnh nhân được điều trị bằng opioid dạng giải phóng kéo dài. Trong đó, PPOU cũng được ghi nhận phổ biến hơn (chiếm khoảng 60%) ở những bệnh nhân đã sử dụng opioid dạng giải phóng kéo dài trước phẫu thuật. Suy hô hấp là một tác dụng không mong muốn đã ghi nhận được của opioid, đặc biệt khi dùng quá liều hoặc kết hợp với các thuốc an thần khác (ví dụ: dẫn chất benzodiazepin, pregabalin hoặc gabapentin) có thể dẫn đến hôn mê và tử vong. Trong đó, OIVI là tình trạng suy hô hấp nghiêm trọng, với tần suất dao động từ 0,4% đến 41%. OIVI đặc trưng bởi các biểu hiện: ức chế trung tâm hô hấp (giảm tần số và/hoặc độ sâu của nhịp thở), an thần (giảm tỉnh táo), tắc nghẽn đường hô hấp trên (giảm trương lực cơ đường hô hấp trên).

Sau khi MHRA hoàn tất việc đánh giá an toàn và xin tư vấn từ Ủy ban thuốc sử dụng cho người (CHM), MHRA thông báo không tiếp tục cấp phép cho chỉ định giảm đau sau phẫu thuật của các thuốc morphin giải phóng kéo dài và oxycodon giải phóng kéo dài. Các opioid giải phóng kéo dài còn lại cũng sẽ không được khuyến cáo để giảm đau cấp tính sau phẫu thuật, thậm chí, không được chỉ định trong điều trị cơn đau cấp tính hoặc chống chỉ định trong các trường hợp này.

### **Khuyến cáo kê đơn trong giảm đau sau phẫu thuật**

Cơn đau sau phẫu thuật thường không kéo dài, khoảng từ 5 đến 7 ngày, do đó, chỉ cần giảm đau ngắn hạn bằng opioid dạng giải phóng tức

thì. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân xuất viện được kê đơn các thuốc giảm đau opioid với liều vượt quá nhu cầu kiểm soát cơn đau cấp tính sau phẫu thuật. Điều này làm tăng nguy cơ PPOU, lệ thuộc, nghiện hoặc cơ lạm dụng opioid và OIVI.

Do đó, MHRA khuyến cáo bệnh nhân chỉ nên được kê đơn thuốc opioid giải phóng tức thì với liều thấp nhất có hiệu quả khi xuất viện. Bên cạnh đó, nhiều hướng dẫn điều trị hiện tại cũng đồng thuận rằng việc sử dụng opioid trước phẫu thuật cần được đánh giá lại trước khi tiến hành phẫu thuật.

### **Yếu tố nguy cơ gặp phản ứng có hại nghiêm trọng liên quan đến các thuốc opioid**

Có thể cần hiệu chỉnh liều hoặc chế độ dùng thuốc giảm đau opioid ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, bao gồm:

- Bệnh nhân cao tuổi (> 65 tuổi);
- Suy giảm chức năng hô hấp hoặc mắc các bệnh lý hô hấp;
- Bệnh nhân có bệnh lý thần kinh, tim mạch;
- Suy giảm chức năng thận;
- Đang sử dụng đồng thời các thuốc ức chế thần kinh trung ương;
- Có tình trạng dung nạp opioid;
- Có sử dụng opioid trước phẫu thuật.

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

Các thuốc opioid dạng giải phóng kéo dài được chỉ định để giảm đau trong trường hợp đau nặng và kéo dài, không nên sử dụng trong trường hợp đau cấp tính sau phẫu thuật.

Các thuốc opioid dạng giải phóng kéo dài có liên quan đến nguy cơ PPOU và OIVI, dẫn đến suy hô hấp nghiêm trọng, an thần, giảm trương lực cơ đường hô hấp trên.

*Trước phẫu thuật, nhân viên y tế nên trao đổi với bệnh nhân về:*

- Nguy cơ sử dụng opioid kéo dài sau phẫu thuật, từ đó tiềm ẩn nguy cơ lệ thuộc thuốc, nghiện thuốc và triệu chứng cai thuốc.

- Nguy cơ suy hô hấp do opioid, đặc biệt đối với bệnh nhân có bệnh lý hô hấp tiềm ẩn.

- Sử dụng thuốc opioid dạng giải phóng tức thì trong trường hợp đau cần điều trị bằng opioid trong thời gian ngắn.

- Chiến lược giảm đau cho bệnh nhân bao gồm: sử dụng opioid dạng giải phóng tức thì, phương pháp giảm đau đa mô thức và kế hoạch kết thúc điều trị.

- Bệnh nhân đang điều trị bằng opioid trước phẫu thuật nên được đánh giá điều trị trước và sau phẫu thuật dựa theo hướng dẫn điều trị

*Khi bệnh nhân xuất viện, nhân viên y tế cần:*

- Kê đơn opioid dạng giải phóng tức thì với liều thấp nhất có hiệu quả trong điều trị đau cấp tính sau phẫu thuật để giảm thiểu nguy cơ PPOU, lệ thuộc thuốc, dự trữ thừa opioid và nguy cơ lạm dụng opioid.

- Trao đổi về chiến lược giảm đau với các cơ sở y tế ban đầu trong tiếp nhận và chăm sóc cho bệnh nhân trong cộng đồng, đồng thời ghi lại đầy đủ thông tin trong hồ sơ của bệnh nhân.

- Báo cáo các trường hợp gặp phản ứng có hại như lệ thuộc thuốc hoặc suy hô hấp liên quan các opioid.

### **MỘT SỐ ĐIỂM LƯU Ý KHI SỬ DỤNG METHOTREXAT: THÔNG TIN TỪ CƠ QUAN QUẢN LÝ DƯỢC PHẨM NEW ZEALAND (MEDSAFE)**

Trong năm 2024, 101 báo cáo ca phản ứng có hại liên quan đến methotrexat đã được ghi nhận tại New Zealand. Trong đó, 89 trường hợp được đánh giá ở mức độ nghiêm trọng.

Về đặc điểm của bệnh nhân trong các báo cáo, phần lớn là người cao tuổi (tuổi trung vị 66 tuổi), người gốc châu Âu/chúng tộc khác (71 báo cáo), nữ giới (71 báo cáo) và được chỉ định methotrexat trong điều trị vảy nến và viêm khớp dạng thấp. Các phản ứng có hại được báo cáo thường xuyên nhất bao gồm: buồn nôn (12 báo cáo), viêm phổi (10 báo cáo), giảm ba dòng tế bào máu (10 báo cáo), loét miệng (7 báo cáo), viêm phổi kẽ (6 báo cáo), mệt mỏi (5 báo cáo), giảm tiểu cầu (5 báo cáo), đau đầu (4 báo cáo), tăng men gan (4 báo cáo), giảm bạch cầu trung tính (4 báo cáo), nhiễm trùng huyết (4 báo cáo).

Để điều trị vảy nến hay viêm khớp dạng thấp, cần lưu ý tần suất sử dụng methotrexat là hàng tuần (1 lần/tuần). Việc sử dụng methotrexat hàng ngày làm tăng nguy cơ xuất hiện độc tính nghiêm trọng của thuốc, thậm chí gây tử vong cho người bệnh. Nguy cơ này cao hơn khi sử dụng methotrexat ở mức liều trên 20 mg mỗi tuần.

**Phản ứng có hại liên quan đến methotrexat**

Methotrexat có thể gây ra các phản ứng có hại nghiêm trọng trên nhiều hệ cơ quan trong cơ thể. Cụ thể được trình bày tại bảng dưới đây:

| Hệ cơ quan           | Tác dụng không mong muốn                                                                                                       |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Máu và hệ bạch huyết | Thiếu máu, giảm ba dòng tế bào máu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, xuất huyết                         |
| Hệ miễn dịch         | Nhiễm trùng, bao gồm cả nhiễm trùng huyết                                                                                      |
| Hệ tiêu hóa          | Nôn, tiêu chảy, loét miệng, viêm nướu, viêm ruột, nhiễm độc gan, suy gan                                                       |
| Hệ hô hấp            | Viêm phổi kẽ, tràn dịch màng phổi, xơ hóa phổi                                                                                 |
| Da và mô dưới da     | Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), hồng ban đa dạng, nhạy cảm với ánh sáng, tăng nguy cơ ung thư da |
| Thận                 | Bệnh lý cầu thận nghiêm trọng, suy thận                                                                                        |
| Hệ sinh dục          | Khiếm khuyết trong quá trình hình thành tinh trùng và trứng, dị tật bẩm sinh, thai chậm phát triển, sảy thai                   |

**Sử dụng thuốc trong thai kỳ và thời kỳ cho con bú**

Methotrexat chống chỉ định trong thai kỳ vì nguy cơ gây dị tật bẩm sinh. Do đó, khi đang điều trị bằng methotrexat, bệnh nhân cần sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong suốt thời gian điều trị và sau khi ngừng thuốc (ít nhất 3 tháng đối với nam giới và ít nhất 6 tháng đối với nữ giới).

Methotrexat cũng chống chỉ định sử dụng trong thời kỳ cho con bú.

**Thông tin dành cho nhân viên y tế**

Methotrexat chỉ nên được kê đơn bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng methotrexat và nắm rõ nguy cơ khi sử dụng thuốc này.

Trước khi khởi đầu điều trị với methotrexat, bệnh nhân cần được tiến

hành xét nghiệm công thức máu, đánh giá chức năng gan và thận, chụp X-quang ngực. Đồng thời, khai thác tiền sử bệnh gan, sử dụng rượu hoặc tình trạng loét đường tiêu hóa. Dựa trên đánh giá lâm sàng, bác sĩ có thể chỉ định xét nghiệm sàng lọc lao, viêm gan B, viêm gan C và xét nghiệm thai kỳ.

Trong quá trình điều trị cần:

- Theo dõi công thức máu, chức năng gan và thận trong suốt quá trình điều trị bằng methotrexat. Đặc biệt, cần làm các xét nghiệm này thường xuyên hơn trong giai đoạn đầu điều trị, khi tăng liều methotrexat, khi chức năng thận của bệnh nhân biến đổi hoặc khi sử dụng đồng thời với các thuốc có tương tác với methotrexat hoặc ở bệnh nhân nguy cơ cao (như bệnh nhân cao tuổi).

- Có thể bổ sung acid folic và acid folinic khi sử dụng methotrexat để giảm nguy cơ gặp độc tính trên đường tiêu hóa.

- Nhắc nhở bệnh nhân, gia đình hoặc người chăm sóc cần thông báo ngay lập tức cho bác sĩ điều trị nếu xuất hiện triệu chứng ngộ độc methotrexat, bao gồm: đau họng, bầm tím, loét miệng, buồn nôn, nôn, bụng khó chịu, nước tiểu sẫm màu, khó thở hoặc ho.

- Theo dõi bệnh nhân thường xuyên để đánh giá đáp ứng điều trị, phát hiện độc tính và xử trí kịp thời.

Đảm bảo bệnh nhân, gia đình hoặc người chăm sóc hiểu đúng số lượng viên thuốc cần uống, ngày uống thuốc trong tuần và cách xử lý trong trường hợp quên liều.

---

(Tiếp theo trang 11)

5. Towhid ST, Tolios A, Münzer P, Schmidt EM, Borst O, Gawaz M, et al. Stimulation of platelet apoptosis by balhimycin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;435(2):323-6.

6. Vo QT, Thompson DF. A Review and Assessment of Drug-Induced Thrombocytosis. *Ann Pharmacother.* 2019;53(5):523-36.

7. Rose SR, Petersen NJ, Gardner TJ, Hamill RJ, Trautner BW. Etiology of thrombocytosis in a general medicine population: analysis of 801 cases with emphasis on infectious causes. *J Clin Med Res.* 2012;4(6):415-23.

8. Spivak JL, Silver RT. The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal. *Blood.* 2008;112(2):231-9.

9. Schafer AI. Thrombocytosis. *N Engl J Med.* 2004;350(12):1211-9.

10. Scharf RE. Drugs that affect

platelet function. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(8):865-83.

11. Scharf RE. Management of bleeding in patients using antithrombotic agents: prediction, prevention, protection and problem-oriented intervention. *Hamostaseologie.* 2009;29(4):388-98.

12. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):199s-233s.

13. Movig KL, Janssen MW, de Waal Malefijt J, Kabel PJ, Leufkens HG, Egberts AC. Relationship of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients. *Arch Intern Med.* 2003;163(19):2354-8.

14. Scharf RE, Rahman MM, Seidel H. The impact and management of acquired platelet dysfunction. *Hamostaseologie.* 2011;31(1):28-40.



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:...../...../.....<br>Hoặc tuổi:..... |                          |                                                                                         | 3. Giới tính:<br><input type="checkbox"/> Nam <input type="checkbox"/> Nữ |                                                         | 4. Cân nặng:<br>.....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...)   |                                                                           |                                                         |                                                         |                          |                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                      |                          |                                                         |                                                   |                          | 10. Cách xử trí phản ứng                                                                |                                                                           |                                                         |                                                         |                          |                  |
| 11. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng<br><input type="checkbox"/> Tử vong <input type="checkbox"/> Nhập viện/Kéo dài thời gian nằm viện <input type="checkbox"/> Dị tật thai nhi<br><input type="checkbox"/> Đe dọa tính mạng <input type="checkbox"/> Tàn tật vĩnh viễn/nặng nề <input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng                                    |                                                                                      |                          |                                                         |                                                   |                          |                                                                                         |                                                                           |                                                         |                                                         |                          |                  |
| 12. Kết quả sau khi xử trí phản ứng<br><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<br><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<br>T<br>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)<br>Bắt đầu      Kết thúc |                          | Lý do dùng thuốc |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | i                                                                                    |                          |                                                         |                                                   |                          |                                                                                         |                                                                           |                                                         |                                                         |                          |                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | ii                                                                                   |                          |                                                         |                                                   |                          |                                                                                         |                                                                           |                                                         |                                                         |                          |                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | iii                                                                                  |                          |                                                         |                                                   |                          |                                                                                         |                                                                           |                                                         |                                                         |                          |                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | iv                                                                                   |                          |                                                         |                                                   |                          |                                                                                         |                                                                           |                                                         |                                                         |                          |                  |
| STT<br>(Tuong ung 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/ hoặc phục hồi hậu quả của ADR)                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                      |                          |                                                         |                                                   |                          |                                                                                         |                                                                           |                                                         |                                                         |                          |                  |
| Tên thuốc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                      | Dạng bào chế, hàm lượng  | Ngày điều trị (ngày/tháng/năm)<br>Bắt đầu      Kết thúc |                                                   | Tên thuốc                |                                                                                         | Dạng bào chế, hàm lượng                                                   | Ngày điều trị (ngày/tháng/năm)<br>Bắt đầu      Kết thúc |                                                         |                          |                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                      |                          |                                                         |                                                   |                          |                                                                                         |                                                                           |                                                         |                                                         |                          |                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                      |                          |                                                         |                                                   |                          |                                                                                         |                                                                           |                                                         |                                                         |                          |                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                      |                          |                                                         |                                                   |                          |                                                                                         |                                                                           |                                                         |                                                         |                          |                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                      |                          |                                                         |                                                   |                          |                                                                                         |                                                                           |                                                         |                                                         |                          |                  |

D. PHẢN THAM ĐỊNH ADR CỦA ĐƠN VỊ

17. Đánh giá mối liên quan giữa thuốc và ADR

☐ Chắc chắn

☐ Có khả năng

☐ Có thể

☐ Không chắc chắn

☐ Chưa phân loại

☐ Không thể phân loại

☐ Khác

18. Đơn vị thẩm định ADR theo thang nào?

☐ Thang WHO

☐ Thang Naranjo

☐ 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:

☐ Lần đầu/

☐ Bổ sung

23. Ngày báo cáo:

Xin chân thành cảm ơn!

HƯỚNG DẪN LÂM 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 phản ánh/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://canhgiacdruoc.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://canhgiacdruoc.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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                          | 4. Nhập dữ liệu vào hệ cơ sở dữ liệu quốc gia | <input type="checkbox"/> |
| <div><input type="checkbox"/> Thuốc mới</div> <div><input type="checkbox"/> Thuốc cũ</div> <div><input type="checkbox"/> Nghiêm trọng</div> <div><input type="checkbox"/> Không nghiêm trọng</div>                                                                                                                                                                                                           | <input type="checkbox"/> | 5. Nhập dữ liệu vào phần mềm Vigiflow         | <input type="checkbox"/> |
| 6. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                          |                                               |                          |
| <div><input type="checkbox"/> đe dọa tính mạng/ gây tử vong</div> <div><input type="checkbox"/> Nhập viện/ kéo dài thời gian nằm viện</div> <div><input type="checkbox"/> Gây dị tật/ tàn tật</div> <div><input type="checkbox"/> Liên quan tới lạm dụng/ phụ thuộc thuốc</div>                                                                                                                              |                          |                                               |                          |
| 7. Gửi báo cáo tới hội đồng thẩm định                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/> | Ngày gửi                                      | Ngày gửi                 |
| 9. Kết quả thẩm định                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                          | 8. Gửi báo cáo cho UMC                        |                          |
| <div><div><div><input type="checkbox"/> Chắc chắn</div><div><input type="checkbox"/> Có khả năng</div><div><input type="checkbox"/> Có thể</div></div><div><div><input type="checkbox"/> Không chắc chắn</div><div><input type="checkbox"/> Chưa phân loại</div><div><input type="checkbox"/> Không thể phân loại</div></div><div><div><input type="checkbox"/> Khác</div><div></div><div></div></div></div> |                          |                                               |                          |
| 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