BỘ Y TẾ
CỤC PHÒNG, CHỐNG HIV/AIDS

Số: 107 /QĐ-AIDS

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 18 tháng 6 năm 2014

QUYẾT ĐỊNH

Về việc ban hành hướng dẫn theo dõi phản ứng có hại của thuốc kháng HIV (ARV) trong chương trình Phòng, chống HIV/AIDS

CỤC TRƯỞNG CỤC PHÒNG, CHỐNG HIV/AIDS

Căn cứ Quyết định số 288/QĐ-BYT ngày 25/01/2013 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Cục Phòng, chống HIV/AIDS thuộc Bộ Y tế;

Theo đề nghị của Trưởng phòng Điều trị và Chăm sóc HIV/AIDS,

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Ban hành kèm theo Quyết định này "Hướng dẫn theo dõi phản ứng có hại của thuốc kháng HIV (ARV) trong chương trình Phòng, chống HIV/AIDS".

Điều 2. Quyết định này có hiệu lực kể từ ngày ký ban hành.

Điều 3. Các ông, bà: Trưởng phòng Điều trị và Chăm sóc HIV/AIDS - Cục Phòng, chống HIV/AIDS, Giám đốc Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc, Giám đốc Trung tâm khu vực về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc thành phố Hồ Chí Minh, Giám đốc Trung tâm Phòng, chống HIV/AIDS các tỉnh/thành phố, Văn phòng Ủy ban Phòng, chống AIDS thành phố Hồ Chí Minh, Thủ trưởng các đơn vị liên quan chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

Nơi nhận:
- Như Điều 3;
- Cục trưởng (để báo cáo);
- Tổ chức SCMS/MSH, Ban quản lý Dự án Quỹ Toàn cầu PC HIV/AIDS, Tổ chức CDC, Tổ chức HAIVN, Dự án VAAC-US.CDC (để phối hợp);
- Lưu: VT, ĐTr.

KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG

Bùi Đức Dương

LỜI NÓI ĐẦU

Tại Việt Nam, kể từ ca nhiễm virus HIV đầu tiên được phát hiện vào năm 1990, đại dịch HIV/AIDS đang ngày càng lan rộng. Tính đến hết năm 2012, số người bị nhiễm loại virus nguy hiểm này đã lên tới con số 210.703 người kèm theo nhu cầu điều trị HIV/AIDS có xu hướng ngày càng tăng. Hiện nay, tất cả các tỉnh, thành phố trong cả nước đều đã triển khai chương trình điều trị HIV/AIDS bằng thuốc kháng retrovirus (thuốc ARV) tại các phòng khám ngoại trú, với tổng số người nhiễm HIV/AIDS được điều trị tính đến tháng 12/2013 là 82.071 bệnh nhân.

Do điều trị bằng thuốc ARV là điều trị suốt đời nên trong quá trình sử dụng thuốc ARV, các vấn đề liên quan đến an toàn thuốc, đặc biệt là các phản ứng có hại (ADR) nếu xảy ra sẽ gây ảnh hưởng lớn đến tuân thủ điều trị của người bệnh, dẫn tới thất bại điều trị, trong một số trường hợp nghiêm trọng có thể đe dọa tính mạng người bệnh, làm giảm chất lượng cuộc sống của người bệnh. Minh chứng cho tác động của ADR gần đây nhất là khuyến cáo của Tổ chức y tế thế giới (WHO), không sử dụng stavudin (d4T) trong phác đồ điều trị HIV/AIDS do gây ra những phản ứng có hại nghiêm trọng bao gồm nhiễm toan chuyển hóa lactic, rối loạn phân bố mỡ và bệnh lý thần kinh ngoại vi. Vì vậy, chương trình theo dõi, phát hiện, đánh giá và phòng tránh các phản ứng có hại liên quan tới thuốc ARV đóng vai trò quan trọng trong việc tăng cường hiệu quả điều trị, giảm chi phí, ngăn ngừa kháng thuốc và góp phần cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh.

Sau hai năm ban hành Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS, tháng 11/2011, Bộ Y tế đã ra quyết định số 4139/QĐ-BYT về việc sửa đổi, bổ sung các nội dung liên quan đến D4T trong phác đồ điều trị - theo đó quy định thay thế và dần tiến đến loại trừ việc sử dụng stavudin trong thực hành vào tháng 6/2013. Tại thời điểm ra đời quyết định này, trong cơ sở dữ liệu ADR quốc gia, số lượng báo cáo liên quan tới thuốc ARV nói chung và D4T nói riêng chỉ chiếm một tỷ lệ rất nhỏ nên không cho phép đưa ra bất cứ khuyến cáo nào về an toàn thuốc, để thay đổi phác đồ và không phản ánh được thực tế điều trị. Do vậy, việc tăng cường phát hiện, theo dõi, báo cáo và xử trí kịp thời ADR của thuốc ARV một cách có hệ thống cần trở thành một nội dung trong hoạt động thường quy của chăm sóc và điều trị HIV/AIDS.

Cục phòng, chống HIV/AIDS ban hành hướng dẫn này với mục tiêu:

- Nâng cao nhận thức về vấn đề an toàn trong sử dụng thuốc ARV và khuyến khích cán bộ y tế báo cáo phản ứng có hại của thuốc ARV như một nhiệm vụ chuyên môn trong thực hành lâm sàng và là trách nhiệm, đạo đức nghề nghiệp.
- Phát hiện sớm các vấn đề an toàn thuốc ARV, xử trí kịp thời và chủ động thực hiện các biện pháp dự phòng ADR xảy ra trong quá trình sử dụng thuốc ARV trên người bệnh, tăng cường việc sử dụng thuốc hợp lý, giảm tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong liên quan đến thuốc trong thực hành.

Xin trân trọng giới thiệu cùng các đồng nghiệp tại các cơ sở điều trị HIV/AIDS trên toàn quốc hướng dẫn này. Hy vọng đây sẽ là tài liệu chuyên

môn hữu ích giúp các cơ sở chăm sóc và điều trị HIV/AIDS, nhân viên y tế trong triển khai hoạt động giám sát phản ứng có hại của thuốc ARV. Ban Biên soạn cũng mong nhận được những đóng góp ý kiến của các đồng nghiệp để hoàn thiện hơn cuốn tài liệu chuyên môn này.

TM BAN BIÊN SOẠN
PHÓ CỤC TRƯỞNG

Bùi Đức Dương

BỘ Y TẾ

CỤC PHÒNG, CHỐNG HIV/AIDS

HƯỚNG DẪN

THEO DÕI PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC KHÁNG HIV (ARV) TRONG CHƯƠNG TRÌNH PHÒNG, CHỐNG HIV/AIDS

BAN BIÊN SOẠN

1.	PGS. TS. Nguyễn Đăng Hòa	Hiệu trưởng, Trường Đại học Dược Hà Nội.
2.	PGS.TS Bùi Đức Dương	Phó Cục Trưởng, Cục Phòng, chống HIV/AIDS.
3.	PGS. TS. Vũ Thị Ngọc Thanh	Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.
4.	TS. Lê Thị Hường	Phó trưởng phòng Điều trị và chăm sóc HIV/AIDS, Cục Phòng chống HIV/AIDS.
5.	TS. Nguyễn Hoàng Anh	Phó giám đốc Trung tâm DI&ADR Quốc gia.
6.	ThS. Võ Thị Thu Thủy	Phó giám đốc Trung tâm DI&ADR Quốc gia.
7.	DS. Trần Ngân Hà	Trung tâm DI&ADR Quốc gia.
9.	DS. Phạm Lan Hương	Cục Phòng, chống HIV/AIDS.
10.	TS. Nguyễn Thị Liên Hương	Trường Đại học Dược Hà Nội.
11.	PGS.TS. Bùi Vũ Huy	Trưởng khoa Nhi, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.
12.	ThS. Trần Quốc Tuấn	Giám đốc Bệnh viện 09 Hà Nội.
13.	ThS. Nguyễn Tiến Lâm	Trưởng khoa Virus ký sinh trùng, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.
14.	ThS. Đỗ Thiện Hải	Phó trưởng khoa Nhi, Bệnh viện Nhi Trung ương.
15.	TS. Nguyễn Thị Phương Châm	Nguyên chuyên viên Cục Quản lý Khám chữa bệnh.

MỤC LỤC

LỜI NÓI ĐẦU 1

Hướng dẫn theo dõi phản ứng có hại của thuốc kháng HIV (ARV) trong chương trình phòng, chống HIV/AIDS 3

I. Đại cương 3

II. Hướng dẫn báo phản ứng có hại của thuốc ARV 4

III. Phản ứng có hại thường gặp của thuốc ARV và xử trí 8

IV. Quy trình báo cáo và vai trò của các đơn vị trong hoạt động báo cáo ADR của các thuốc ARV 12

CÁC TỪ VIẾT TẮT

ABC	Abacavir
ADR	Adverse drug reactions – Phản ứng có hại của thuốc
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome - Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải
ALT	Ananine amino transferase
ARV	Antiretroviral - Thuốc kháng retrovirus
ART	Antiretroviral therapy – Liệu pháp kháng retrovirus
ATV/r	Atazanavir/ ritonavir
AZT	Zidovudin
DI&ADR	Drug information and Adverse drug reactions - Thông tin thuốc và phản ứng có hại của thuốc
D4T	Stavudin
EFV	Efavirenz
HIV	Human immunodeficiency virus - Virus gây suy giảm miễn dịch ở người
Hgb	Hemoglobuline
LPV/r	Lopinavir/ ritonavir
NNRTI	Non - nucleosid reverse transcriptase inhibitor - Thuốc ức chế enzyme sao chép ngược không phải nucleosid (non – nucleoside)
NRTI	Nucleoside reverse transcriptase inhibitor - Thuốc ức chế enzyme sao chép ngược nucleoside
NVP	Nevirapin
PI	Protease inhibitor - Thuốc ức chế men protease
RTV	Ritonavir
TDF	Tenofovir
3TC	Lamivudin
TSR	Targeted spontaneous reporting – Báo cáo tự nguyện có chủ đích

LỜI NÓI ĐẦU

Tại Việt Nam, kể từ ca nhiễm virus HIV đầu tiên được phát hiện vào năm 1990, đại dịch HIV/AIDS đang ngày càng lan rộng. Tính đến hết năm 2012, số người bị nhiễm loại virus nguy hiểm này đã lên tới con số 210.703 người kèm theo nhu cầu điều trị HIV/AIDS có xu hướng ngày càng tăng. Hiện nay, tất cả các tỉnh, thành phố trong cả nước đều đã triển khai chương trình điều trị HIV/AIDS bằng thuốc kháng retrovirus (thuốc ARV) tại các phòng khám ngoại trú, với tổng số người nhiễm HIV/AIDS được điều trị tính đến tháng 12/2013 là 82.071 bệnh nhân.

Do điều trị bằng thuốc ARV là điều trị suốt đời nên trong quá trình sử dụng thuốc ARV, các vấn đề liên quan đến an toàn thuốc, đặc biệt là các phản ứng có hại (ADR) nếu xảy ra sẽ gây ảnh hưởng lớn đến tuân thủ điều trị của người bệnh, dẫn tới thất bại điều trị, trong một số trường hợp nghiêm trọng có thể đe dọa tính mạng người bệnh, làm giảm chất lượng cuộc sống của người bệnh. Minh chứng cho tác động của ADR gần đây nhất là khuyến cáo của Tổ chức y tế thế giới (WHO), không sử dụng stavudin (d4T) trong phác đồ điều trị HIV/AIDS do gây ra những phản ứng có hại nghiêm trọng bao gồm nhiễm toan chuyển hóa lactic, rối loạn phân bố mỡ và bệnh lý thần kinh ngoại vi. Vì vậy, chương trình theo dõi, phát hiện, đánh giá và phòng tránh các phản ứng có hại liên quan tới thuốc ARV đóng vai trò quan trọng trong việc tăng cường hiệu quả điều trị, giảm chi phí, ngăn ngừa kháng thuốc và góp phần cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh.

Sau hai năm ban hành Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS, tháng 11/2011, Bộ Y tế đã ra quyết định số 4139/QĐ-BYT về việc sửa đổi, bổ sung các nội dung liên quan đến D4T trong phác đồ điều trị - theo đó quy định thay thế và dần tiến đến loại trừ việc sử dụng stavudin trong thực hành vào tháng 6/2013. Tại thời điểm ra đời quyết định này, trong cơ sở dữ liệu ADR quốc gia, số lượng báo cáo liên quan tới thuốc ARV nói chung và D4T nói riêng chỉ chiếm một tỷ lệ rất nhỏ nên không cho phép đưa ra bất cứ khuyến cáo nào về an toàn thuốc, để thay đổi phác đồ và không phản ánh được thực tế điều trị. Do vậy, việc tăng cường phát hiện, theo dõi, báo cáo và xử trí kịp thời ADR của thuốc ARV một cách có hệ thống cần trở thành một nội dung trong hoạt động thường quy của chăm sóc và điều trị HIV/AIDS.

Cục phòng, chống HIV/AIDS ban hành hướng dẫn này với mục tiêu:

- Nâng cao nhận thức về vấn đề an toàn trong sử dụng thuốc ARV và khuyến khích cán bộ y tế báo cáo phản ứng có hại của thuốc ARV như một nhiệm vụ chuyên môn trong thực hành lâm sàng và là trách nhiệm, đạo đức nghề nghiệp.
- Phát hiện sớm các vấn đề an toàn thuốc ARV, xử trí kịp thời và chủ động thực hiện các biện pháp dự phòng ADR xảy ra trong quá trình sử dụng thuốc ARV trên người bệnh, tăng cường việc sử dụng thuốc hợp lý, giảm tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong liên quan đến thuốc trong thực hành.

Xin trân trọng giới thiệu cùng các đồng nghiệp tại các cơ sở điều trị HIV/AIDS trên toàn quốc hướng dẫn này. Hy vọng đây sẽ là tài liệu chuyên

môn hữu ích giúp các cơ sở chăm sóc và điều trị HIV/AIDS, nhân viên y tế trong triển khai hoạt động giám sát phản ứng có hại của thuốc ARV. Ban Biên soạn cũng mong nhận được những đóng góp ý kiến của các đồng nghiệp để hoàn thiện hơn cuốn tài liệu chuyên môn này.

TM BAN BIÊN SOẠN
PHÓ CỤC TRƯỞNG

Bùi Đức Dương

HƯỚNG DẪN
Theo dõi phản ứng có hại của thuốc kháng HIV (ARV) trong chương trình phòng, chống HIV/AIDS

I. Đại cương về phản ứng có hại của thuốc

1. Khái niệm

Theo định nghĩa của Tổ chức Y tế thế giới, phản ứng có hại của thuốc (ADR) là phản ứng độc hại, không định trước và xuất hiện ở liều thường dùng cho người với mục đích phòng bệnh, chẩn đoán, điều trị bệnh hoặc làm thay đổi chức năng sinh lý của cơ thể.

Phản ứng có hại của thuốc là một trong những nguyên nhân làm tăng tỷ lệ mắc bệnh, tỷ lệ tử vong, kéo dài thời gian nằm viện, giảm tuân thủ điều trị và tăng chi phí điều trị cho người bệnh. Vì vậy, việc theo dõi phản ứng có hại của thuốc đóng vai trò quan trọng nhằm giảm thiểu những nguy cơ liên quan đến thuốc trong quá trình sử dụng thuốc của người bệnh.

2. Mục đích theo dõi phản ứng có hại của thuốc trong chương trình phòng, chống HIV/AIDS

Mục đích theo dõi phản ứng có hại của thuốc trong chương trình phòng, chống HIV/AIDS là đảm bảo an toàn cho người bệnh khi sử dụng thuốc ARV, nâng cao chất lượng chăm sóc, hiệu quả điều trị cho người bệnh và cung cấp thông tin cần thiết để cập nhật hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh.

3. Mục tiêu của việc theo dõi phản ứng có hại của thuốc trong chương trình HIV/AIDS

- Xác định và giảm thiểu tỷ lệ phản ứng có hại/ độc tính liên quan tới thuốc ARV.
- Giám sát tác động của phản ứng có hại/ độc tính của thuốc tới hiệu quả điều trị bao gồm bỏ trị, biến cố bất lợi để lại di chứng cho người bệnh, buộc người bệnh phải nhập viện để điều trị hoặc kéo dài thời gian nằm viện của người bệnh, đe dọa tính mạng, tử vong và gây dị tật bẩm sinh ở thai nhi.
- Xác định ảnh hưởng của các yếu tố bệnh mắc kèm, các thuốc dùng đồng thời và thuốc có nguồn gốc dược liệu đến tỷ lệ xuất hiện, tính chất và mức độ nghiêm trọng của phản ứng có hại/ độc tính của thuốc ARV.
- Phát hiện các phản ứng có hại/ độc tính hiếm gặp hoặc phản ứng có hại/ độc tính xuất hiện khi sử dụng thuốc kéo dài, chưa được biết đến của thuốc.

4. Cơ sở để triển khai hoạt động

- Luật Dược ban hành năm 2005, Điều 51, khoản 4, điểm a.
- Thông tư số 23/2011/TT-BYT của Bộ Y tế về việc "Hướng dẫn sử dụng thuốc trong các cơ sở y tế có giường bệnh" ban hành ngày 10 tháng 06 năm 2011.
- Quyết định số 3003/QĐ-BYT của Bộ Y tế về việc "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS" ban hành ngày 19 tháng 08 năm 2009.
- Thông tư số 32/2013/TT-BYT của Bộ Y tế về việc "Hướng dẫn quản lý, theo dõi điều trị người nhiễm HIV và người phơi nhiễm với HIV" ban hành ngày 17 tháng 10 năm 2013.

5. Các phương pháp theo dõi phản ứng có hại của thuốc trong chương trình phòng, chống HIV/AIDS

- *Phương pháp giám sát thụ động*: chủ yếu dựa trên hình thức báo cáo tự nguyện. Các báo cáo riêng lẻ về biến cố có hại của thuốc được cán bộ y tế cũng như các công ty dược phẩm báo cáo một cách tự nguyện theo một biểu mẫu báo cáo chung về Trung tâm DI&ADR Quốc gia. Đây là phương pháp đơn giản, ít tốn kém và là phương pháp chính được áp dụng để theo dõi phản ứng có hại của thuốc ở hầu hết các quốc gia.

- *Phương pháp giám sát chủ động*: việc theo dõi người bệnh được tiến hành chủ động và tất cả các biến cố có hại do thuốc xảy ra ngay sau khi bắt đầu điều trị đều được báo cáo. Việc thu thập các báo cáo về phản ứng có hại được thực hiện một cách thường xuyên, định kì từ những bệnh viện, trung tâm y tế, phòng khám ngoại trú hoặc các cơ sở điều trị trọng điểm. Các biến cố có hại được phát hiện bằng cách hỏi trực tiếp người bệnh hoặc theo dõi hồ sơ bệnh án.

- *Phương pháp báo cáo tự nguyện có chủ đích*: được Tổ chức Y tế thế giới đề xuất dựa trên nguyên tắc của hình thức báo cáo tự nguyện. Tuy nhiên, khác với báo cáo tự nguyện, thay vì báo cáo tất cả các phản ứng có hại xảy ra trên người bệnh, báo cáo tự nguyện có chủ đích chỉ tập trung theo dõi và báo cáo theo một số tiêu chí nhất định (như trên một nhóm người bệnh cụ thể, một số phản ứng có hại cụ thể của một số thuốc nhất định). Phương pháp báo cáo tự nguyện có chủ đích giữ được các ưu điểm của phương pháp báo cáo tự nguyện (chi phí thấp, dễ áp dụng), đồng thời giúp tập trung vào mục tiêu cụ thể cần theo dõi, nâng cao chất lượng báo cáo và giảm bớt khối lượng công việc cho nhân viên y tế so với báo cáo tự nguyện.

Hướng dẫn này tập trung hướng dẫn theo dõi ADR theo phương pháp báo cáo tự nguyện từ nhân viên y tế.

6. Phạm vi áp dụng và đối tượng thực hiện

Phạm vi áp dụng: các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh và các phòng khám ngoại trú điều trị HIV/AIDS; các Trung tâm phòng, chống HIV/AIDS tỉnh/ thành phố trên phạm vi toàn quốc.

Đối tượng thực hiện: bác sĩ, y sĩ, dược sĩ, dược tá, điều dưỡng, nhân viên tư vấn và các nhân viên y tế khác trong chương trình phòng, chống HIV/AIDS. Sau đây gọi chung là nhân viên y tế.

II. Hướng dẫn báo cáo phản ứng có hại của thuốc ARV

1. Mẫu báo cáo ADR của thuốc ARV sử dụng tại các cơ sở chăm sóc, điều trị người bệnh nhiễm HIV/AIDS. (xem phụ lục 01)

2. Đối tượng làm báo cáo

a) Người trực tiếp làm báo cáo ADR là bác sĩ, cán bộ dược (dược sĩ, dược tá), điều dưỡng viên, tư vấn viên và các cán bộ y tế khác trong chương trình phòng, chống HIV/AIDS. Khuyến khích sự phối hợp của các cán bộ y tế để hoàn thiện báo cáo ADR.

b) Thông tin về người báo cáo, người bệnh và đơn vị báo cáo ghi trong phiếu báo cáo phản ứng có hại của thuốc được Trung tâm DI&ADR Quốc gia bảo mật theo qui định hiện hành.

3. Các trường hợp cần báo cáo

a) Báo cáo tất cả các biến cố bất lợi xảy ra trong quá trình điều trị nghi ngờ là phản ứng có hại gây ra bởi thuốc ARV hoặc các thuốc dùng đồng thời cho người bệnh nhiễm HIV/AIDS.

b) Đặc biệt chú trọng ưu tiên báo cáo:

- Các phản ứng có hại nghiêm trọng:

+ Phản ứng có hại nghiêm trọng ở mức độ 3 và mức độ 4 (theo phân loại mức độ nặng của phản ứng có hại của thuốc tại Phụ lục 6 và Phụ lục 7 - Quyết định số 3003/QĐ-BYT của Bộ Y tế về "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS").

+ Bất kỳ phản ứng nào dẫn đến một trong những hậu quả: thay đổi phác đồ điều trị, bỏ trị, ngừng điều trị hoặc phải cần có can thiệp y khoa để xử trí phản ứng có hại.

+ Bất kỳ phản ứng có hại được cán bộ y tế nhận định là gây ra hậu quả nghiêm trọng về mặt lâm sàng.

- Tất cả phản ứng có hại của các thuốc mới/ phác đồ mới.

- Phản ứng có hại mới chưa được ghi nhận với thuốc (chưa được mô tả trong Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS của Bộ Y tế, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc, Dược thư Quốc gia Việt Nam hay các tài liệu tham khảo thông tin thuốc khác).

4. Thời gian gửi báo cáo

a) Báo cáo cần được gửi trong thời gian sớm nhất có thể sau khi xảy ra phản ứng, ngay cả khi thông tin thu được chưa đầy đủ (***báo cáo ban đầu***). Trong trường hợp này, có thể bổ sung báo cáo nếu thu thập được thêm thông tin (***báo cáo bổ sung***).

b) Bảo đảm việc gửi báo cáo tới Trung tâm DI&ADR Quốc gia đúng thời hạn:

- Báo cáo phản ứng có hại nghiêm trọng gây tử vong hoặc đe dọa tính mạng người bệnh (mức độ 4): gửi trong thời gian sớm nhất có thể nhưng không muộn hơn 7 ngày làm việc kể từ thời điểm phát hiện ra phản ứng.

- Báo cáo phản ứng có hại nghiêm trọng mức độ 3: gửi trong thời gian sớm nhất có thể nhưng không muộn hơn 15 ngày làm việc kể từ thời điểm phát hiện ra phản ứng.

- Các phản ứng có hại khác có thể tập hợp gửi hàng tháng, trước ngày mùng 5 của tháng kế tiếp.

5. Hướng dẫn điền mẫu báo cáo phản ứng có hại của thuốc

a) Nguyên tắc chung

- Nhân viên y tế cần hoàn thành mẫu báo cáo với tối đa thông tin có được. Mỗi người bệnh cần được báo cáo bằng một bản báo cáo riêng. Ghi các thông tin rõ ràng nhất có thể và hạn chế sử dụng các từ viết tắt.

- Không cần báo cáo những biểu hiện lâm sàng có liên quan rõ ràng với tình trạng bệnh (như nhiễm trùng huyết, lao đa kháng thuốc, viêm màng não, hội chứng viêm do phục hồi đáp ứng miễn dịch, tử vong do biến chứng của HIV…).

b) Các thông tin tối thiểu cần điền trong mẫu báo cáo ADR

- Thông tin về người bệnh: mã số bệnh án, tuổi, giới, cân nặng, chiều cao.

- Thông tin về thuốc ARV nghi ngờ: điền phác đồ người bệnh đang sử dụng, dạng phối hợp/viên rời, liều dùng, thời gian bắt đầu dùng thuốc.

- Thông tin về phản ứng có hại: ghi rõ ngày xảy ra phản ứng, đánh dấu (√) vào ô phản ứng có hại hoặc mô tả chi tiết và phần xử trí.

- Thông tin về người và đơn vị báo cáo: tên đơn vị báo cáo, họ và tên người báo cáo, chức vụ, số điện thoại liên lạc hoặc địa chỉ email (nếu có).

- Với các thông tin còn lại trong mẫu báo cáo, khuyến khích cán bộ y tế thu thập, bổ sung tối đa thông tin.

c) Hướng dẫn chi tiết các thông tin cần điền trong báo cáo ADR

- *Thông tin hành chính*

+ Tên cơ sở điều trị: Ghi tên khoa/phòng điều trị, tên cơ sở điều trị hay nơi phát hiện phản ứng và tên tỉnh/thành phố.

+ Mã số báo cáo của đơn vị: qui định cách đánh mã "yy mm xxx"

Trong đó: yy là 2 số cuối của năm xảy ra phản ứng

mm là 2 số chỉ tháng xảy ra phản ứng

xxx là số thứ tự của báo cáo của đơn vị trong năm đó.

+ Mã số báo cáo của Trung tâm ADR: phần này do Trung tâm DI&ADR Quốc gia điền sau khi nhận được báo cáo.

- *Thông tin về người bệnh*: ghi rõ mã số bệnh án, ngày sinh (hoặc tuổi), giới tính giúp cho việc tra cứu hoặc làm rõ thêm thông tin về người bệnh (nếu cần); thông tin về cân nặng, chiều cao (lần gần nhất nếu có thông tin) giúp xác định tình trạng hiện tại của người bệnh (chỉ số BMI, độ thanh thải creatinin), đặc biệt với người bệnh đang mang thai.

- *Thông tin về thuốc ARV nghi ngờ gây ADR*

+ Phác đồ đang sử dụng: điền đầy đủ các thuốc trong phác đồ đang sử dụng trên người bệnh (có thể dùng tên viết tắt).

+ Dạng phối hợp: đánh dấu (√) vào một trong các ô tương ứng thể hiện dạng thuốc kết hợp sử dụng cho người bệnh bao gồm: 1 viên kết hợp 3 thành phần, 1 viên rời và 1 viên kết hợp 2 thành phần, 3 viên rời và trường hợp khác.

+ Thuốc ARV: Liệt kê các thuốc nghi ngờ cùng với liều dùng, thời gian bắt đầu sử dụng và can thiệp xử trí với từng thuốc. Mẫu báo cáo để khoảng trống có thể ghi tối đa 4 thuốc nghi ngờ gây ra phản ứng. Mỗi thuốc được điền vào 1 dòng tương ứng. Trường hợp viên dạng kết hợp thì chỉ cần điền chung 1 dòng (Ví dụ: viên kết hợp 3 thành phần TDF/3TC/EFV, viên kết hợp 2 thành phần TDF/3TC). Cần ghi rõ, đầy đủ các mục yêu cầu để giúp cho việc thẩm định của các chuyên gia về các trường hợp ADR do thuốc nghi ngờ gây nên.

+ Thuốc dùng đồng thời với thuốc ARV (trừ các thuốc sử dụng để điều trị phản ứng có hại) bao gồm: thuốc điều trị nhiễm trùng cơ hội, thuốc chăm sóc giảm nhẹ, thuốc không kê đơn (thuốc giảm đau, thuốc bổ, vitamin…), thực phẩm chức năng, thuốc cổ truyền (nếu có thông tin). Liệt kê các thuốc dùng

đồng thời với liều dùng, thời gian bắt đầu và kết thúc sử dụng các thuốc đó. Thông tin này sẽ giúp cho việc thẩm định, phát hiện trường hợp có tương tác thuốc và tránh bỏ sót thuốc có thể gây ra ADR. Mẫu báo cáo để khoảng trống có thể ghi 5 thuốc dùng đồng thời với thuốc ARV, trường hợp nhiều hơn 5 thuốc thì điền các thuốc còn lại vào mặt sau của mẫu báo cáo.

+ Tiền sử dùng thuốc ARV: nếu có sử dụng phác đồ ARV khác trước phác đồ hiện tại thì điền phác đồ và ngày bắt đầu dùng phác đồ của phác đồ gần nhất trước phác đồ hiện tại đang sử dụng trên người bệnh.

+ Tiền sử dị ứng: điền thông tin về tiền sử dị ứng của người bệnh (nếu khai thác được thông tin) như: dị ứng thuốc, dị ứng thức ăn, …

- *Thông tin về phản ứng có hại*

+ Ghi rõ ngày xảy ra phản ứng, cùng với ngày bắt đầu sử dụng thuốc. Đây là thông tin quan trọng để xem xét mối quan hệ thời gian giữa phản ứng xảy ra trên người bệnh và thuốc nghi ngờ gây phản ứng.

+ Biểu hiện của phản ứng có hại: Đánh dấu (√) vào một hoặc nhiều ô thể hiện biểu hiện ADR/ độc tính xảy ra trên người bệnh. Nếu biểu hiện ADR là biểu hiện khác với các biểu hiện đã ghi trên báo cáo thì tích vào ô "Khác" và ghi rõ biểu hiện cụ thể.

Với các biểu hiện có giá trị xét nghiệm đi kèm: cần điền giá trị xét nghiệm liên quan vào dòng tương ứng. Ví dụ: thiếu máu – kết quả xét nghiệm hemoglobin, độc tính trên thận – kết quả xét nghiệm nồng độ creatinin huyết thanh,…

Với các biểu hiện mô tả chung (như phản ứng trên da, phản ứng quá mẫn, độc tính trên thần kinh trung ương, bệnh lý thần kinh ngoại biên, rối loạn phân bố mỡ): cần mô tả chi tiết thêm vào mục "Mô tả chi tiết biến cố" như: phản ứng trên da: phát ban, ngứa; phản ứng quá mẫn: sốc phản vệ; độc tính trên thần kinh trung ương: ác mộng, mơ nhiều, mất ngủ, có ý định tự tử, trầm cảm, hoang tưởng, lo lắng,…; bệnh lý thần kinh ngoại biên: tê tay, tê chân,…; rối loạn phân bố mỡ: teo mặt, mông,…

+ Mức độ nặng của phản ứng: Đánh dấu (√) vào một ô thể hiện các mức độ nặng tương ứng của phản ứng theo bảng phân loại mức độ nặng của phản ứng tại phụ lục 4 và 5.

+ Xử trí: Đánh dấu (√) vào một hoặc nhiều ô thể hiện các biện pháp xử trí đã thực hiện.Ngoài các xử trí liên quan đến thuốc nghi ngờ gây phản ứng có hại như ngừng thuốc, giảmthì các xử trí khác như dùng thuốc để điều trị triệu chứng, tư vấn cách dùng thuốc,... Trường hợp phải đổi phác đồ điều trị do phản ứng có hại thể hiện mức độ nghiêm trọng của phản ứng và giúp bổ sung thông tin hữu ích trong việc thống kê các biện pháp xử trí phản ứng có hại cho người bệnh.

+ Kết quả sau xử trí ADR: Đánh dấu (√) vào một trong các ô tương ứng. Thông tin này giúp cho việc thống kê phản ứng đã xảy ra có thể khắc phục được ở mức độ nào và hậu quả do ADR gây ra cho người bệnh.

- *Thông tin về người báo cáo*: điền đầy đủ các thông tin cá nhân bao gồm: họ và tên, nghề nghiệp/chức vụ, điện thoại liên lạc, email (nếu có), chữ ký và ngày báo cáo. Thông tin về người báo cáo sẽ được bảo mật. Các thông tin này

giúp Trung tâm DI&ADR Quốc gia liên hệ trong trường hợp cần thiết để thu thập thông tin và phản hồi kết quả thẩm định báo cáo ADR sau đó cho cán bộ y tế đã gửi báo cáo.

6. Hình thức gửi báo cáo ADR

Báo cáo ADR được điền vào mẫu báo cáo theo qui định và gửi về Trung tâm DI&ADR Quốc gia bằng một trong 4 hình thức sau:

- Cách 1: Gửi qua thư điện tử (email)

- Cách 2: Gửi qua bưu điện

- Cách 3: Gửi qua fax

- Cách 4: Điện thoại báo cáo trực tiếp cho Trung tâm trong trường hợp rất khẩn cấp theo số điện thoại. Thông tin sau đó cần được điền vào mẫu báo cáo và gửi về Trung tâm theo một trong 3 cách nêu trên.

7. Nơi nhận báo cáo ADR

Báo cáo xin gửi về địa chỉ sau:

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

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

Điện thoại: 043 933 5618

Fax: 043 933 5642

E-mail: di.pvcenter@vnn.vn

Cổng thông tin điện tử: http://canhgiacduoc.org.vn

III. Phản ứng có hại thường gặp của thuốc ARV và xử trí

1. Phản ứng có hại ở mức độ nhẹ của thuốc ARV phát hiện qua biểu hiện trên lâm sàng

Các triệu chứng	Biện pháp xử trí
Buồn nôn	Nên uống thuốc cùng với thức ăn
Tiêu chảy	Bù nước và điện giải. Có thể sử dụng loperamid
Đau đầu	Dùng paracetamol. Nếu đau dai dẳng từ 2 tuần trở lên cần thăm khám lại
Mệt mỏi	Thường chỉ kéo dài 4-6 tuần, nếu lâu hơn cần thăm khám lại
Khó chịu ở bụng	Nếu xuất hiện liên tục cần khám lại
Nổi mẩn nhẹ	Điều trị bằng thuốc kháng histamin. Nếu nặng xem xét khả năng có phản ứng quá mẫn với thuốc
Buồn ngủ	Uống thuốc trước khi đi ngủ
Mất ngủ	Có thể dùng thuốc hỗ trợ. Nếu người bệnh mất ngủ nhiều do EFV, có thể chuyển EFV sang uống buổi sáng nhưng không nên sử dụng máy móc hoặc lái xe
Ác mộng, chóng mặt	Thường xảy ra khi uống EFV và kéo dài không quá 3 tuần

2. Phản ứng có hại của các thuốc ARV đang sử dụng trong chương trình phòng, chống HIV/AIDS

2.1. Tenofovir (TDF)

- Suy thận cấp, protein niệu, hội chứng Fanconi, hoại tử ống thận là các độc tính trên thận có thể xảy ra khi sử dụng TDF.

Cần xét nghiệm creatinin/ độ thanh thải creatinin trước khi điều trị bằng phác đồ có chứa TDF và định kỳ 6 tháng/1 lần và hiệu chỉnh liều khi người bệnh có suy giảm chức năng thận theo độ thanh thải creatinin (CrCl) theo công thức Cockcroft-Gault:

$$\text{Với nam giới: CrCl (nam)} = \frac{[140 - \text{tuổi (năm)}] \times \text{cân nặng (kg)}}{0{,}81 \times \text{nồng độ creatinin huyết thanh (µmol)}}$$

Với nữ giới: CrCl (nữ) = CrCl (nam) x 0,85.

Hiệu chỉnh liều TDF theo bảng sau:

CrCl	**> 50 ml/phút**	**30 - 49 ml/phút**	**10- 29 ml/phút**	**< 10 ml/phút**
Liều TDF	Ngày uống 1 lần: 1 viên TDF 300 mg	2 ngày uống 1 lần: 1 viên TDF 300 mg	3 - 4 ngày uống 1 lần: 1 viên TDF 300 mg (tuần 2 viên)	Không có chỉ định điều trị

Nếu CrCl <10 ml/phút, thay thế TDF bằng AZT hoặc ABC.

- TDF ảnh hưởng lên sự phát triển xương. Cần tránh sử dụng cho phụ nữ có thai và trẻ em.

2.2. Zidovudin (AZT)

- Thiếu máu thường xảy ra trong vòng 4-6 tuần đầu điều trị.
- Cần loại trừ các nguyên nhân khác gây ra thiếu máu hoặc suy tủy.
- Xác định mức độ thiếu máu và xử trí:

Mức độ	**Hgb**	**Xử trí**
Mức độ 1 (Nhẹ)	80 - 94 g/l	- Tiếp tục dùng AZT - Bổ sung vi chất: vitamine B12, viên sắt, acid folic, tư vấn về chế độ ăn. - Xét nghiệm công thức máu lại sau 1 tháng và 3 tháng. Nếu tình trạng người bệnh ổn định hoặc cải thiện thì tiếp tục dùng AZT và tư vấn về chế độ ăn phù hợp.
Mức độ 2 (Trung bình)	70 - 79 g/l	
Mức độ 3 (Nặng)	65 - 69 g/l	- Thay AZT bằng TDF sau khi loại trừ các nguyên nhân khác có thể gây thiếu máu hoặc suy tủy. - Truyền khối hồng cầu hoặc máu toàn phần - Bổ sung vi chất, vitamine B12, viên sắt, acid folic
Mức độ 4 (Nặng đe dọa tính mạng)	Hgb <65 g/l	

2.3. Nevirapin (NVP)

a) Phát ban

- Thường xảy ra trong vòng 2-8 tuần đầu điều trị.
- Theo dõi người bệnh chặt chẽ và đánh giá mức độ phát ban. Tư vấn cho người bệnh đến tái khám ngay khi phát ban nặng lên, hoặc phát ban kèm theo các triệu chứng toàn thân như sốt, mệt mỏi,...
- Điều trị triệu chứng, sử dụng kháng histamin hoặc corticosteroid tùy mức độ nghiêm trọng của phản ứng. Theo dõi chặt chẽ diễn biến lâm sàng và chức năng gan của người bệnh (xét nghiệm men gan ALT).
- Xử trí liên quan đến phác đồ điều trị ARV tùy theo mức độ phát ban:

Mức độ	Biểu hiện	Xử trí
Mức độ 1 (Nhẹ)	Ban đỏ, không kèm theo các triệu chứng khác	Tiếp tục NVP, có thể trì hoãn việc tăng liều NVP thêm vài ngày đến khi tình trạng phát ban được cải thiện (chú ý không nên sử dụng mức liều NVP 200mg/ngày quá 3 tuần).
Mức độ 2 (Trung bình)	Ban sẩn lan tỏa hoặc bong tróc da khô khu trú	
Mức độ 3 (Nặng)	Ban đỏ toàn thân hoặc bọng nước phồng rộp hoặc tróc da ướt	- Ngừng NVP và tiếp tục uống 2 thuốc còn lại trong 7 ngày sau đó thay NVP bằng EFV nếu tình trạng phát ban đã cải thiện hoặc - Nếu sau 7 ngày phát ban chưa cải thiện hoàn toàn, nên ngừng tiếp 2 thuốc còn lại. Khi người bệnh hồi phục, thay NVP bằng EFV và tiếp tục dùng hai thuốc còn lại.
Mức độ 4 (Nặng đe dọa tính mạng)	Tổn thương cả niêm mạc và các hốc tự nhiên, hội chứng Steven Johnson, hồng ban đa dạng	- Ngừng toàn bộ các thuốc, nhập viện hoặc chuyển tuyến. - Chỉ điều trị lại bằng thuốc khi người bệnh hoàn toàn hồi phục. Thay NVP bằng EFV hoặc TDF hoặc LPV/r.

b) Nhiễm độc gan

- Cần xét nghiệm men gan (ALT) trước khi bắt đầu điều trị phác đồ có chứa NVP. Thực hiện thêm các xét nghiệm HBsAg và antiHCV nếu có điều kiện.
- Các biểu hiện: giá trị ALT tăng gấp 1,25 lần trở lên, có thể kèm hoặc không kèm theo các triệu chứng lâm sàng như phát ban, sốt, khó chịu, nôn, buồn nôn, vàng da, đau bụng. Thường xảy ra sau khi bắt đầu điều trị phác đồ ARV có chứa NVP vài tuần đến vài tháng,
- Nguy cơ nhiễm độc gan cao xảy ra trên (1) phụ nữ mang thai có CD4 >250 TB /mm^3, (2) người bệnh có giá trị ALT trước điều trị cao, (3) người bệnh đồng nhiễm HIV với viêm gan B hoặc C và (4) người bệnh đồng nhiễm lao đang điều trị bằng phác đồ có rifampicin.

- Cần theo dõi chức năng gan với người bệnh sử dụng NVP, đặc biệt là đối với người bệnh có yếu tố nguy cơ nói trên.
- Tuỳ theo mức độ tăng men gan (ALT), xử trí điều trị ARV cụ thể như sau:

Mức độ	ALT	Xử trí
Mức độ 1 (Nhẹ)	Tăng 1,25 – 2,50 lần so với giới hạn trên của khoảng giá trị bình thường	- Tiếp tục sử dụng NVP. - Theo dõi ALT 2 tuần/ lần
Mức độ 2 (Trung bình)	Tăng 2,50 – 5 lần so với giới hạn trên của khoảng giá trị bình thường	
Mức độ 3 (Nặng)	Tăng 5 – 10 lần so với giới hạn trên của khoảng giá trị bình thường	- NGỪNG ngay NVP. Tiếp tục uống 2 thuốc còn lại trong 7 ngày sau đó thay NVP bằng EFV nếu ALT đã cải thiện hoặc - Nếu như ALT chưa cải thiện thì ngừng tiếp 2 thuốc còn lại. Chỉ điều trị lại ARV và thay NVP bằng EFV khi ALT đã cải thiện.
Mức độ 4 (Nặng đe dọa tính mạng)	Tăng > 10 lần so với giới hạn trên của khoảng giá trị bình thường	- Kết hợp chặt chẽ giữa ALT và lâm sàng để có quyết định phù hợp. - Có thể ngừng toàn bộ các thuốc, nhập viện hoặc chuyển tuyến. - Tùy từng trường hợp có thể bắt đầu điều trị lại ARV và thay NVP bằng EFV, hoặc TDF hoặc LPV/r.

2.4. Efavirenz (EFV)

Phản ứng có hại/ độc tính	Xử trí
Nhiễm độc nặng dai dẳng hệ thần kinh trung ương. Có khả năng gặp chứng vú to ở nam	Thay EFV bằng NVP hoặc TDF hoặc LPV/r.
Phát ban, ngộ độc gan	Tương tự NVP. Mức độ 3, 4: thay EFV bằng NVP hoặc TDF hoặc LPV/r
Có thể gây dị tật thai nếu sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ	Không sử dụng EFV trong 3 tháng đầu của thai kỳ**

** EFV có thể gây dị dạng thai nếu sử dụng trong 3 tháng đầu của thai kỳ nhưng không có chỉ định đình thai nghén nếu bệnh nhân có sử dụng EFV.

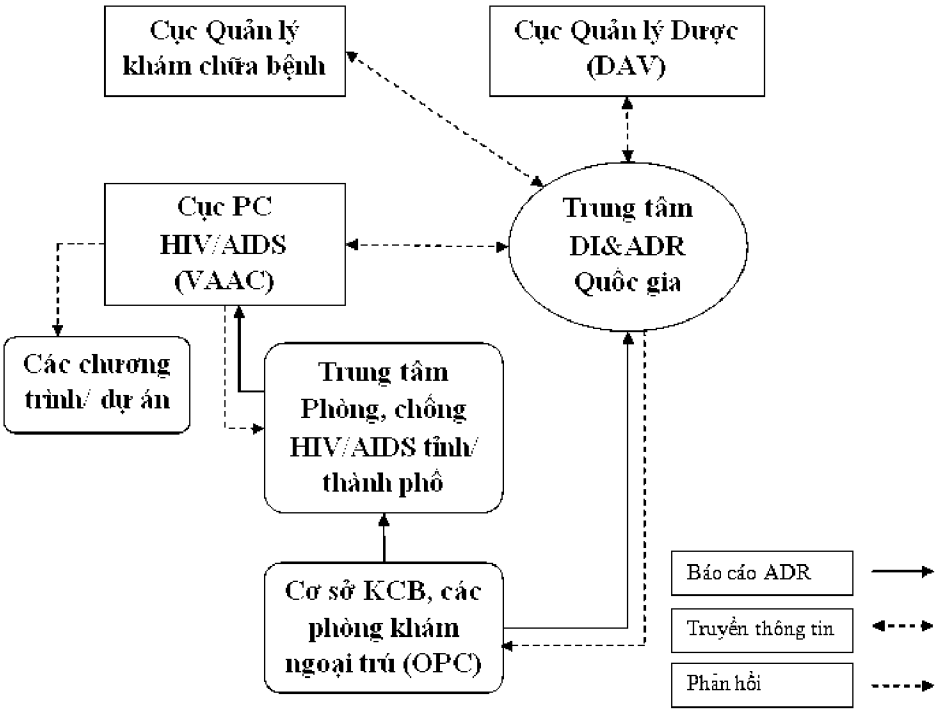
2.5. Abacavir (ABC)

- Phản ứng quá mẫn thường xảy ra trong 6 tuần đầu điều trị với các biểu hiện: phát ban rải rác (có thể không có ban); sốt; mệt mỏi; buồn nôn, nôn, tiêu chảy; khó thở, ho, đau họng; tăng men gan, phosphatase kiềm, LDH.
- Xử trí: Điều trị triệu chứng. Ngừng vĩnh viễn ABC (vì điều trị lại bằng ABC có thể gây truỵ mạch và tử vong).

3. Phản ứng có hại của các thuốc ARV khác theo khuyến cáo của WHO tháng 6/2013 (xem phụ lục 04)

IV. Tổ chức thực hiện và trách nhiệm của các đơn vị trong hoạt động báo cáo ADR của các thuốc ARV

1. Tổ chức thực hiện



Hình 1: Sơ đồ tổ chức thực hiện theo dõi ADR của thuốc ARV

2. Trách nhiệm của các đơn vị liên quan trong hệ thống

a) Nhân viên y tế tại cơ sở điều trị

- Phát hiện phản ứng có hại trên người bệnh.
- Tiến hành biện pháp xử trí phù hợp (nếu có thể).
- Điền và gửi báo cáo ADR theo mẫu (phụ lục 1) tới Trung tâm DI&ADR Quốc gia.
- Gửi báo cáo tổng hợp (phụ lục 2) tới Trung tâm phòng, chống HIV/AIDS tỉnh/ thành phố hàng tháng trước ngày 5 của tháng kế tiếp.

b) Trung tâm Phòng, chống HIV/AIDS tỉnh/ thành phố

- Giám sát hỗ trợ chuyên môn hoạt động theo dõi ADR tại cơ sở điều trị.
- Nhận báo cáo tổng hợp từ các cơ sở điều trị.
- Chịu trách nhiệm tổng hợp báo cáo và gửi báo cáo tổng hợp (theo phụ lục 3) về Cục Phòng, chống HIV/AIDS trước ngày 10 hàng tháng.

c) Cục Phòng, chống HIV/AIDS

- Nhận báo cáo tổng hợp từ các Trung tâm Phòng, chống HIV/AIDS tỉnh/thành phố.
- Phối hợp Trung tâm DI&ADR Quốc gia đánh giá và phản hồi thông tin về báo cáo phản ứng có hại của thuốc cho nhân viên y tế, cơ sở điều trị và Trung tâm Phòng, chống HIV/AIDS tỉnh/thành phố.

- Tập hợp thông tin về độ an toàn để cập nhật hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/ AIDS và các vấn đề chuyên môn khác.

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

- Khi nhận được báo cáo ADR, Trung tâm DI&ADR Quốc gia sẽ gửi thư xác nhận tới đơn vị/cá nhân đã gửi báo cáo.
- Báo cáo ADR sẽ được Trung tâm DI&ADR Quốc gia thẩm định theo Quy trình xử lý báo cáo ADR của Trung tâm.
- Định kỳ hàng năm, Trung tâm DI&ADR Quốc gia tổ chức tổng kết, phân loại báo cáo ADR, gửi báo cáo tổng kết công tác báo cáo ADR về Cục Phòng, chống HIV/AIDS, Trung tâm phòng, chống HIV/AIDS các tỉnh/thành phố và các đơn vị tham gia gửi báo cáo.
- Trong trường hợp cần phản hồi nhanh, đặc biệt với các ADR nghiêm trọng, Trung tâm DI&ADR Quốc gia sẽ tiến hành thu thập thông tin và thẩm định theo qui trình xử lý khẩn của Trung tâm để phản hồi kết quả cho cán bộ y tế, cơ sở khám bệnh, chữa bệnh đã gửi báo cáo trong thời gian ngắn nhất.

Phụ lục 1

BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC KHÁNG HIV (ARV)

Mẫu dùng để báo cáo các phản ứng có hại nghiêm trọng hoặc mới chưa được ghi nhận với thuốc ARV

DI ADR

Thông tin về người báo cáo, người bệnh và đơn vị báo cáo sẽ được bảo mật

Tên cơ sở điều trị:	Mã báo cáo của đơn vị: Mã báo cáo của Trung tâm ADR: VNM

A. THÔNG TIN NGƯỜI BỆNH

Mã số bệnh án:_____ Ngày sinh:___/___/_____

Giới tính: ☐ Nam ☐ Nữ ☐ Khác (hoặc tuổi):_____

Chiều cao:_____(cm) Cân nặng:_____(kg)

Mang thai: ☐ Có ☐ Không ☐ Không rõ

Bệnh mắc kèm:

☐ Lao *(ngày điều trị gần nhất:___/___/ 20___)*

☐ HBV ☐ HCV *(ngày điều trị gần nhất:___/___/ 20___)*

☐ Bệnh khác:_____

CD4 (lần gần nhất):_____*(ngày ___/___/20___)*

B. THUỐC ARV NGHI NGỜ GÂY PHẢN ỨNG CÓ HẠI

Phác đồ ARV đang sử dụng: _____/_____/_____

Dạng phối hợp: ☐ 1 viên kết hợp 3 thành phần ☐ 1 viên rời và 1 viên kết hợp 2 thành phần ☐ 3 viên rời ☐ Khác

Thuốc ARV	Hàm lượng	Liều dùng	Ngày bắt đầu	Ngày kết thúc
			___/___/20___	___/___/20___
			___/___/20___	___/___/20___
			___/___/20___	___/___/20___
			___/___/20___	___/___/20___

Tiền sử dùng thuốc ARV *(gần nhất)*	Thuốc dùng đồng thời	Liều dùng	Ngày bắt đầu	Ngày kết thúc
Phác đồ:_____/_____/_____ *Ngày bắt đầu:____/____/20___*			___/___/20___	___/___/20___
			___/___/20___	___/___/20___
Tiền sử dị ứng			___/___/20___	___/___/20___
			___/___/20___	___/___/20___
			___/___/20___	___/___/20___

C. PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC (ADR)

Ngày bắt đầu xuất hiện ADR:_____/_____/20_____

☐ Phản ứng trên da

☐ Phản ứng quá mẫn

☐ Độc tính trên thần kinh trung ương

☐ Dị tật bẩm sinh/ độc với thai nhi

☐ Chứng vú to ở nam

☐ Rối loạn phân bố mỡ

☐ Bệnh lý thần kinh ngoại biên

☐ Tử vong (Nguyên nhân nghi ngờ do:_____)

☐ Độc tính trên thận (Creatinin:_____µmol/L)

☐ Thiếu máu (Hgb:_____g/L)

☐ Giảm bạch cầu trung tính (Số lượng:_____tế bào/mm^3)

☐ Tăng lipid máu (Triglycerid:_____mmol/L)

☐ Nhiễm toan lactic (Lactate:_____mmol/L)

☐ Tăng acid uric máu (Acid uric:_____µmol/L)

☐ Viêm gan (AST:_____, ALT:_____UI/mL)

☐ Viêm tụy (Amylase:_____U/L)

☐ Các biến cố có hại khác (Ghi rõ:_____)

Mô tả chi tiết phản ứng (bao gồm dấu hiệu /triệu chứng và diễn biến):

Mức độ nặng của ADR: ☐ Mức độ 1 (nhẹ) ☐ Mức độ 2 (trung bình) ☐ Mức độ 3 (nặng) ☐ Mức độ 4 (đe dọa tính mạng)

Xử trí: ☐ Ngừng thuốc (ghi rõ tên thuốc):_____ Ngày ngừng thuốc: :_____/_____/20___

☐ Giảm liều (ghi rõ tên thuốc và liều giảm):_____ Ngày giảm liều: :_____/_____/20___

☐ Dùng các thuốc xử trí ADR (ghi rõ):_____

☐ Đổi phác đồ ARV: Phác đồ ARV mới:_____/_____/_____ Ngày đổi phác đồ:_____/_____/20___

☐ Chuyển tuyến trên ☐ Khác (ghi rõ):_____

Kết quả sau khi xử trí ADR

☐ Tử vong do ADR *(ngày:____/____/20___)*

☐ Tử vong không liên quan đến thuốc *(ngày:____/____/20___)*

☐ Chưa hồi phục ☐ Đang hồi phục

☐ Hồi phục có để lại di chứng ☐ Hồi phục không để lại di chứng

D. THÔNG TIN NGƯỜI BÁO CÁO

Người báo cáo:_____ Nghề nghiệp/Chức vụ:_____

Email:_____ Điện thoại:_____

Chữ ký: Ngày báo cáo:_____/_____/20____

MỘT SỐ THÔNG TIN QUAN TRỌNG

Xin hãy báo cáo phản ứng có hại kể cả khi:

Không chắc chắn về thuốc gây ra phản ứng và/hoặc không có đầy đủ các thông tin.

Người báo cáo:

Bác sĩ, y sĩ, dược sĩ, dược tá, điều dưỡng, nhân viên tư vấn.

Các trường hợp cần báo cáo:

- **Các phản ứng có hại nghiêm trọng**

+ Phản ứng có hại nghiêm trọng ở mức độ 3 và mức độ 4 (theo phân loại mức độ nghiêm trọng phản ứng có hại của thuốc tại Phụ lục 6 và Phụ lục 7 - Quyết định 3003/QĐ-BYT của Bộ Y tế về "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS").

Mức độ 3 (nặng): Hoạt động của người bệnh bị hạn chế đáng kể, thường cần đến sự trợ giúp; đòi hỏi phải can thiệp hoặc điều trị bằng thuốc, có thể phải nằm viện.

Mức độ 4 (đe dọa tính mạng): Hoạt động của người bệnh bị hạn chế rất nặng, cần sự trợ giúp đáng kể; đòi hỏi phải can thiệp hoặc điều trị tích cực, cần nằm viện hoặc chăm sóc giảm nhẹ.

+ Bất kỳ phản ứng nào dẫn đến một trong những hậu quả: thay đổi phác đồ điều trị, bỏ trị, ngừng điều trị hoặc cần có can thiệp y khoa để xử trí phản ứng có hại.

+ Bất kỳ phản ứng có hại được cán bộ y tế nhận định là gây ra hậu quả nghiêm trọng về mặt lâm sàng.

- **Tất cả phản ứng có hại của các thuốc mới/ phác đồ mới.**

- **Phản ứng có hại mới chưa được ghi nhận với thuốc** (chưa được mô tả trong Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS của Bộ Y tế, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc, Dược thư Quốc gia Việt Nam hay các tài liệu tham khảo thông tin thuốc khác).

Thời gian báo cáo:

Tất cả các cơ sở chăm sóc và điều trị bệnh nhân HIV/AIDS, hoàn thiện báo cáo và gửi tới Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc với thời gian gửi tùy theo mức độ nghiêm trọng của phản ứng:

- Mức độ 4: gửi trong thời gian sớm nhất có thể nhưng không muộn hơn 7 ngày làm việc kể từ thời điểm phát hiện ra phản ứng
- Mức độ 3: gửi trong thời gian sớm nhất có thể nhưng không muộn hơn 15 ngày làm việc kể từ thời điểm phát hiện ra phản ứng
- Các báo cáo khác tập hợp gửi hàng tháng, trước ngày 5 của tháng kế tiếp.

Cách báo cáo:

- Điền đầy đủ thông tin vào mẫu báo cáo
- Gửi báo cáo theo một trong các hình thức sau:

Email: di.pvcenter@vnn.vn hoặc di.pvcenter@gmail.com.

Bưu điện: **Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc**
Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Quận Hoàn Kiếm, Hà Nội

Fax: 04.3.9335642

Điện thoại: 04.3.9335618

Nếu có bất kỳ thắc mắc nào, đồng nghiệp 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 043 933 5618 hoặc theo địa chỉ email di.pvcenter@vnn.vn hoặc di.pvcenter@gmail.com.

Phụ lục 2

THỐNG KÊ SỐ LƯỢNG BÁO CÁO ADR LIÊN QUAN ĐẾN THUỐC ARV TẠI CƠ SỞ ĐIỀU TRỊ

Tháng……/ Năm 20….

Tỉnh/ Thành phố:…… Điện thoại:……

Quận/ Huyện:…….. Fax:……

Tên cơ sở điều trị:……..... Email (nếu có):……

STT	Thuốc ARV nghi ngờ liên quan đến phản ứng có hại	Số lượng báo cáo ADR liên quan
1		
2		
3		
4		
5		
…		

Cán bộ chịu trách nhiệm:
(Ký, ghi rõ họ tên)

Ngày tháng năm
Lãnh đạo đơn vị ký và đóng dấu

Phụ lục 3

THỐNG KÊ SỐ LƯỢNG BÁO CÁO ADR LIÊN QUAN ĐẾN THUỐC ARV TRÊN ĐỊA BÀN TỈNH/ THÀNH PHỐ

Tỉnh/ Thành phố:…… Điện thoại:……

Quận/ Huyện:…….. Fax:……

Tên cơ sở điều trị:……..... Email (nếu có):……

STT	Tên cơ sở điều trị	Số lượng báo cáo phản ứng có hại trong tháng	Các thuốc ARV liên quan đến phản ứng có hại
1			
2			
3			
4			
5			
…			

Cán bộ chịu trách nhiệm:
(Ký, ghi rõ họ tên)

Ngày tháng năm
Lãnh đạo đơn vị ký và đóng dấu

Phụ lục 4

CÁC PHẢN ỨNG CÓ HẠI/ ĐỘC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN THUỐC ARV
(Theo "Hướng dẫn về sử dụng thuốc ARV trong dự phòng và điều trị HIV/AIDS của WHO – tháng 6/2013)

1. Phản ứng có hại của các thuốc đang sử dụng trong chương trình phòng, chống HIV/AIDS tại Việt Nam

Nhóm thuốc ARV	Thuốc ARV	ADR/ độc tính chính	Yếu tố nguy cơ	Xử trí
Ức chế enzym sao chép ngược loại nucleotid (NRTI)	ABC	Phản ứng quá mẫn	Người bệnh có gen HLA-B*5701	- Nếu đang sử dụng ABC trong điều trị ARV bậc một, thay bằng TDF hoặc AZT. - Nếu đang sử dụng ABC trong điều trị ARV bậc hai, thay thế bằng TDF.
	AZT	Thiếu máu, giảm bạch cầu hạt, bệnh lý cơ, teo mô mỡ hoặc loạn dưỡng mỡ	- Thiếu máu hoặc giảm bạch cầu hạt trước điều trị - CD4 ≤ 200 tế bào/mm^3	- Nếu đang sử dụng AZT trong điều trị ARV bậc một, thay thế bằng TDF hoặc ABC. - Nếu đang sử dụng AZT trong phác đồ điều trị ARV bậc hai, thì thay thế bằng d4T.
		Nhiễm toan lactic hoặc gan to và gan nhiễm mỡ nặng	- BMI > 25 (hoặc trọng lượng cơ thể >75 kg) - Phơi nhiễm kéo dài với các thuốc tương tự nucleosid	
	TDF	Rối loạn chức năng ống thận, hội chứng Fanconi	- Bệnh lý thận tiềm tàng - Tuổi cao - BMI <18,5 (hoặc cân nặng <50 kg) - Đái tháo đường không điều trị - Tăng huyết áp không được điều trị - Sử dụng đồng thời các thuốc độc tính với thận hoặc PI	- Nếu đang sử dụng TDF trong điều trị ARV bậc một, thay thế bằng AZT hoặc ABC hoặc d4T. - Nếu đang sử dụng TDF trong điều trị ARV bậc 2 (sau khi sử dụng d4T + AZT ở điều trị ARV bậc 1), thay thế bằng bằng ABC hoặc ddI.

			tăng cường	
		Giảm mật độ khoáng của xương	- Tiền sử loãng xương hoặc gẫy xương bệnh lý - Các yếu tố nguy cơ loãng xương và mất xương.	
		Nhiễm toan chuyển hóa lactic hay bệnh gan to kèm thoái hóa gan nặng, viêm tụy nặng	- Phơi nhiễm kéo dài với các thuốc tương tự nucleosid - Béo phì	
		Bùng phát viêm gan B (bùng phát viêm gan)	Ngừng sử dụng TDF do độc tính	Sử dụng thuốc thay thế để điều trị viêm gan B (như entecavir)
Ức chế enzym sao chép ngược loại không phải nucleotid (NNRTI)	EFV	Độc tính thần kinh trung ương kéo dài (giấc mơ nghịch thường, trầm cảm hoặc rối loạn ý thức)	- Trầm cảm hoặc các hội chứng thần kinh khác (trước đây hoặc trước khi bắt đầu điều trị) - Dùng thuốc ban ngày	- Thay bằng NVP. - Nếu người bệnh không thể dung nạp NNRTI, sử dụng PI tăng cường.
		Độc tính với gan	- Bệnh gan tiềm tàng như đồng nhiễm HBV và HCV - Sử dụng đồng thời các thuốc có độc tính gan	
		Co giật	Tiền sử động kinh	
		Phản ứng quá mẫn, hội chứng Steven-Johnson. Nguy cơ dị tật ống thần kinh bẩm sinh (nguy cơ rất thấp ở người). Chứng vú to ở nam giới.	Không rõ yếu tố nguy cơ	
	NVP	Độc tính đối với gan	- Viêm gan - Đồng nhiễm HBV và HCV	- Thay bằng EFV. - Nếu người bệnh không thể dung nạp

			- Sử dụng đồng thời cùng các thuốc gây độc với gan. - CD4> 250 tế bào/mm^3 ở nữ giới - CD4> 400 tế bào/mm^3 ở nam giới - Tháng đầu tiên điều trị (nếu không sử dụng liều khởi đầu)	bất cứ NNRTI nào, sử dụng PI tăng cường (có phối hợp với ritonavir)
		Phản ứng trên da và quá mẫn nặng (hội chứng Steven-Johnson)	Chưa rõ các yếu tố nguy cơ	
Ức chế enzym protease (PIs)	LPV/r	Điện tâm đồ bất thường (kéo dài khoảng QT và PR, xoắn đỉnh)	- Đang có bệnh lý dẫn truyền trong tim - Sử dụng đồng thời các thuốc khác có khả năng kéo dài khoảng PR	- Nếu LPV/r được sử dụng trong phác đồ ARV bậc một cho trẻ em, sử dụng một NNRTI phù hợp lứa tuổi (NVP đối với trẻ em dưới 3 tuổi và EFV đối với trẻ từ 3 tuổi trở lên). ATV có thể được sử dụng cho trẻ em trên 6 tuổi. - Nếu LPV/r được sử dụng trong phác đồ ARV bậc 2 cho người trưởng thành, sử dụng ATV/r. Nếu có chống chỉ định với PI tăng cường và người bệnh đã thất bại điều trị ARV bậc một có chứa NNRTI, cân nhắc các chất ức chế integrase.
		Kéo dài khoảng QT	- Hội chứng QT kéo dài bẩm sinh - Hạ kali máu - Sử dụng đồng thời các thuốc có khả năng kéo dài khoảng QT	
		Độc tính đối với gan	- Bệnh gan tiềm tàng như đồng nhiễm HBV và HCV - Sử dụng đồng thời các thuốc có độc tính gan	
		Viêm tụy	Bệnh HIV tiến triển	
		Nguy cơ dậy thì sớm, teo mỡ hoặc hội chứng chuyển hóa, rối loạn mỡ máu hoặc tiêu chảy nặng	Chưa rõ yếu tố nguy cơ	

2. Phản ứng có hại của các thuốc ARV khác

Nhóm thuốc ARV	Thuốc ARV	ADR/ độc tính chính	Yếu tố nguy cơ	Xử trí
Ức chế enzym protease (PIs)	ATV/r	Điện tâm đồ bất thường (kéo dài khoảng PR)	- Đang có các bệnh lý dẫn truyền trong tim - Sử dụng đồng thời các thuốc khác có khả năng kéo dài khoảng PR	- Thay bằng LPV/r - Nếu có chống chỉ định với PI tăng cường và NNRTI đã thất bại điều trị ARV bậc 1, cân nhắc các thuốc ức chế integrase.
		Tăng bilirubin gián tiếp (vàng da lâm sàng)	- Bệnh gan tiềm tàng như đồng nhiễm HBV và HCV - Sử dụng đồng thời các thuốc có độc tính gan	
		Sỏi thận và nguy cơ dậy thì sớm	Các yếu tố nguy cơ chưa được xác định	

3. Giám sát phản ứng có hại của thuốc ARV

3.1. TDF

- Không bắt buộc phải tiến hành xét nghiệm chức năng thận trước khi bắt đầu điều trị TDF, trừ người bệnh có nguy cơ cao bao gồm: người cao tuổi, đang mắc bệnh lý thận, đái tháo đường lâu năm hoặc tăng huyết áp chưa được kiểm soát, dùng phối hợp TDF với các thuốc ức chế protease hoặc các thuốc khác gây độc với thận để phát hiện và hạn chế sự tiến triển của suy thận.

- Có thể theo dõi huyết áp thường xuyên để đánh giá tình trạng tăng huyết áp.

- Kiểm tra định kỳ glucose niệu để phát hiện đường niệu liên quan đến độc tính thận nặng của TDF ở những người bệnh không mắc đái tháo đường sử dụng phác đồ có TDF.

- Nếu thực hiện được xét nghiệm creatinin huyết thanh, sử dụng mức lọc cầu thận ước tính (độ thanh thải creatinin) lúc ban đầu trước khi bắt đầu phác đồ TDF.

- Không điều trị TDF khi mức lọc cầu thận ban đầu < 50 ml/phút hoặc với người bệnh đái tháo đường lâu năm, tăng huyết áp chưa được kiểm soát.

- Theo dõi sự phát triển chiều cao ở trẻ em sử dụng TDF để đánh giá nguy cơ giảm mật độ khoáng trong xương có liên quan đến sử dụng TDF.

3.2. AZT

Cần ưu tiên xét nghiệm hemoglobin trước khi bắt đầu điều trị ARV cho người trưởng thành và trẻ em nhẹ cân, người có số lượng CD4 thấp và người bệnh HIV ở giai đoạn tiến triển. Không nên sử dụng AZT để bắt đầu điều trị cho bệnh nhân bị thiếu máu (Hgb <70 g/L).

3.3. EFV

- Độc tính chính của EFV thể hiện trên thần kinh trung ương, thường thoái lui sau vài tuần. Tuy nhiên, ở một số trường hợp, các biểu hiện này có thể tồn tại dai dẳng hàng tháng hoặc không mất đi hoàn toàn.
- Mặc dù có những quan ngại về nguy cơ tiềm tàng gây dị tật thai nhi liên quan đến việc sử dụng EFV trong thai kỳ, nghiên cứu gần đây chưa ghi nhận được sự tăng tần suất dị tật bẩm sinh với các trường hợp có phơi nhiễm với EFV trong 3 tháng đầu của thai kỳ so với các thuốc ARV khác.

3.4. NVP

- Xét nghiệm men gan có giá trị dự đoán rất thấp cho các phác đồ có NVP. Tuy nhiên, theo dõi men gan được khuyến cáo nếu khả thi, đặc biệt đối với phụ nữ nhiễm HIV có số CD4 > 250 tế bào/mm^3 và những người nhiễm HIV đồng nhiễm HBV hoặc HCV.
- Thận trọng khi sử dụng NVP ở phụ nữ có thai và những phụ nữ có thể mang thai và chỉ sử dụng sau khi đã cân nhắc nguy cơ và lợi ích và những lựa chọn thay thế.
- Các lựa chọn thay thế cho NVP là ABC và PI tăng cường cũng được chấp nhận nhưng chỉ nên được sử dụng khi NVP không sẵn có.

Phụ lục 5
PHÂN ĐỘ PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA CÁC THUỐC ARV Ở NGƯỜI LỚN

Thông số/ biểu hiện	**Mức độ 1 (nhẹ)** Các biểu hiện thoáng qua hoặc nhẹ; hoạt động của người bệnh không bị hạn chế;không đòi hỏi phải can thiệp hoặc điều trị bằng thuốc	**Mức độ 2 (vừa)** Hoạt động của người bệnh có bị hạn chế, có thể cần đến một vài sự trợ giúp; không đòi hỏi phải can thiệp hoặc điều trị, hoặc can thiệp và điều trị ở mức tối thiểu.	**Mức độ 3 (nặng)** Hoạt động của người bệnh bị hạn chế đáng kể, thường cần đến sự trợ giúp; đòi hỏi phải can thiệp hoặc điều trị bằng thuốc, có thể phải nằm viện.	**Mức độ 4 (nặng đe dọa tính mạng)** Hoạt động của người bệnh bị hạn chế rất nặng, cần sự trợ giúp đáng kể; đòi hỏi phải can thiệp hoặc điều trị tích cực, cần nằm viện hoặc chăm sóc giảm nhẹ.
Huyết học	**Mức độ 1**	**Mức độ 2**	**Mức độ 3**	**Mức độ 4**
Hgb	80-94 g/l	70-79 g/l	65-69g/l	<65 g/l
Bạch cầu hạt trung tính	1.000-1.500/mm^3 hoặc1,0-1,5/G/l*	750-999/mm^3 hoặc 0,75- 0,99/G/l*	500-749/mm^3 hoặc 0,5-0,749/G/l*	<500/ mm^3 hoặc <0,5 /G/l*
Tiểu cầu	75.000-99.000/mm^3 hoặc75-99/G/l*	50.000-74.999/mm^3 50- 74,9/G/l*	20.000-49.999/mm^3 hoặc20-49,9/G/l*	<20.000/mm^3 hoặc<20/G/l*
Sinh hoá	**Mức độ 1**	**Mức độ 2**	**Mức độ 3**	**Mức độ 4**
Hạ Na	130-135meq/l hoặc130-135 mmol/l	123-129 meq/l hoặc 123-129 mmol/l	118-122 meq/l hoặc 118-122 mmol/l	<116 meq/l hoặc <116 mmol/l
Tăng Na	146-150meq/l hoặc 146-150 mmol/l	151-157 meq/l hoặc151- 157 mmol/l	158-165 meq/l hoặc158-165 mmol/l	>165 meq/l hoặc >165 mmol/l
Tăng K	5,6-6 meq/l hoặc 5,6-6 mmol/l	6,1-6,5 meq/l hoặc 6,1-6,5 mmol/l	6,6-7,0 meq/l hoặc 6,6-7,0 mmol/l	>7,0 meq/l hoặc >7,0 mmol/l
Hạ K	3,0-3,4 meq/l hoặc 3,0-3,4 mmol/l	2,5-2,9 meq/l hoặc 2,52,9 mmol/l	2,0-2,4 meq/l hoặc 2,0-2,4 mmol/l	<2,0 meq/l hoặc <2,0 mmol/l
T ăng bilirubin	>1,0-1,5x giới hạn bình thường	>1,5-2,5 lần giới hạn bình thường	>2,5-5 lần giới hạn bình thường	>5 lần giới hạn bình thường
Hạ đường máu	55-64 mg/dl hoặc 3,01-355 mmol/l	40-54 mg/dl hoặc 2,19-3,00 mmol/l	30-39 mg/dl hoặc1,67- 2,18 mmol/l	<30 mg/dl hoặc <1,67 mmol/
T ăng đường máu	116-160 mg/dl hoặc 6,44-8,90 mmol/l	161-250 mg/dl hoặc 8,91-13,88 mmol/l	251-500 mg/dl hoặc 13,89-27,76 mmol/l	>500 mg/dl hoặc > 27,76 mmol/l
Triglyceride	200-399 mg/dl hoặc 2,25-4,51 mmol/l	400-750 mg/dl hoặc 4,52-8,47 mmol/l	751-1200 mg/dl hoặc 8,48-13,55 mmol/l	>1200 mg/dl hoặc >13,55 mmol/l
Creatinine	>1,0-1,5 lần giới hạn bình thường	>1,5-3,0 lần giới hạn bình thường	>3,0-6,0 lần giới hạn bình thường	>6,0 lần giới hạn bình thường
AST (SGOT)	1,25-2,5 lần giới hạn bình thường	>2,5-50 lần giới hạn bình thường	>5,0-10,0 lần giới hạn bình thường	>10,0 lần giới hạn bình thường

ALT (SGPT)	1,25-2,5 lần giới hạn bình thường	>2,5-5,0 lần giới hạn bình thường	>5,0-10,0 lần giới hạn bình thường	>10,0 lần giới hạn bình thường
GGT	1,25-2,5 lần giới hạn bình thường	>2,5-5,0 lần giới hạn bình thường	>5,0-10,0 lần giới hạn bình thường	>10,0 lần giới hạn bình thường
Phosphatase kiềm	1,25-2,5 lần giới hạn bình thường	>2,5-5 lần giới hạn bình thường	>5-10 lần giới hạn bình thường	>10 lần giới hạn bình thường
Men tuỵ	**Mức độ 1**	**Mức độ 2**	**Mức độ 3**	**Mức độ 4**
Amylase	>1,0-1,5 lần giới hạn bình thường	>1,5-2,0 lần giới hạn bình thường	>2,0-5,0 lần giới hạn bình thường	>5,0 lần giới hạn bình thường
Men tuỵ	>1,0-1,5 lần giới hạn bình thường	>1,5-2,0 lần giới hạn bình thường	>2,0-5,0 lần giới hạn bình thường	>5,0 lần giới hạn bình thường
Lipase	>1,0-1,5 lần giới hạn bình thường	>1,5-2,0 lần giới hạn bình thường	>2,0-5,0 lần giới hạn bình thường	>5,0 lần giới hạn bình thường
Lac tíc	<2,0 lần giới hạn bình thường không đi kèm tăng acid	>2,0 lần giới hạn bình thường không đi kèm tăng acid	Tăng lac tic với pH< 7,3 không đe doạ tính mạng	Tăng lac tic với pH< 7,3 đe doạ tính mạng
Tiêu hóa	**Mức độ 1**	**Mức độ 2**	**Mức độ 3**	**Mức độ 4**
Buồn nôn	Nhẹ hoặc thoáng qua; lượng ăn uống duy trì ở mức chấp nhân được	Khó chịu mức trung bình hoặc lượng ăn uống giảm < 3 ngày	Khó chịu mức trung bình hoặc lượng ăn uống giảm > 3 ngày	Cần nhập viện
Nôn	Nhẹ hoặc tạm thời, 2-3 lần/ngày hoặc nôn ít kéo dài < 1 tuần	Trung bình hoặc dai dẳng; 4- 5 lần/ngày hoặc nôn kéo dài > 1 tuần	Nôn nặng, nôn ra hết thức ăn và dịch trong 24 h hoặc hạ huyết áp tư thế hoặc cần truyền dịch tĩnh mạch	Shock hạ huyết áp hoặc phải nhập viện để truyền TM
Tiêu chảy	Nhẹ hoặc tạm thời; 3-4 lần phân nát một ngày hoặc tiêu chảy kéo dài <1 tuần	Trung bình hoặc dai dẳng ; 5-7 lần phân nát một ngày hoặc tiêu chảy trên 1 tuần	Phân có máu hoặc tiêu chảy> 7lần/ngày hoặc hạ huyết áp tư thế hoặc cần truyền dịch tĩnh mạch	Shock hạ huyết áp hoặc phải nhập viện
Hô hấp	**Mức độ 1**	**Mức độ 2**	**Mức độ 3**	**Mức độ 4**
Khó thở	Khó thở khi gắng sức	Khó thở khi hoạt động bình thường	Khó thở khi nghỉ ngơi	Khó thở đòi hỏi điều trị O2
Nước tiểu	**Mức độ 1**	**Mức độ 2**	**Mức độ 3**	**Mức độ 4**
Protein niệu (Đinh tính)	1 +	2+ hoặc 3+	4+	Hội chứng thận hư
Protein niệu (Nước tiểu 24h)	Mất 200 mg tới 1g/ngày hoặc < 0,3% hoặc <3g/l	Mất 1-2 g/ngày hoặc < 0,3-1% hoặc 3-10g/l	Mất 2-3,5 g/ngày hoặc > 1 % hoặc > 10 g/l	Hội chứng thận hư hoặc mất > 3,5 g/ngày

Đái máu đại thể	Chỉ thấy trên soi cặn tiểu	Nhìn thấy nhưng không có máu cục	Có máu cục	Tắc nghẽn
Biểu hiện khác	**Mức độ 1**	**Mức độ 2**	**Mức độ 3**	**Mức độ 4**
Sốt	37,7- 38,5 ^{o}C	38,6- 39,5^{o}C	39,6-40,5^{o}C	> 40,5^{o}C kéo dài >12 giờ liên tục
Đau đầu	Nhẹ, hoặc không cần điều trị	Trung bình, đáp ứng với thuốc giảm đau không gây nghiện	Nặng, đáp ứng với thuốc giảm đau gây nghiện nhẹ	Không chịu đựng được
Dị ứng	Ngứa, không có ban	Ban sẩn giới hạn	Ban sẩn lan tỏa, phù mao mạch	Shock phản vệ
Ban dị ứng	Ban đỏ, ngứa	Ban dát sẩn lan tỏa hoặc bong da khô	Phỏng nước hoặc bong vẩy ướt hoặc loét	Hội chứng Steven-Johnsons, bong da hoại tử nhiễm độc, hồng ban đa dạng, viêm tróc da
Mệt mỏi	Hoạt động bình thường giảm < 25%	Hoạt động bình thường giảm 25-50%	Hoạt động bình thường giảm > 50 %; không thể làm việc được	Không thể tự chăm sóc bản thân

Phụ lục 6

PHÂN ĐỘ PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA CÁC THUỐC ARV Ở TRẺ EM

THÔNG SỐ	NHẸ	TRUNG BÌNH	NẶNG	NẶNG, NGUY CƠ ĐE DỌA TÍNH MẠNG
HƯỚNG DẪN CHUNG ĐỂ ƯỚC TÍNH MỨC ĐỘ NẶNG				
Đặc điểm triệu chứng và hướng dẫn chung về xử trí.	Các triệu chứng không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng tối thiểu đến các hoạt động xã hội và hoạt động chức năng thông thường[a]: Không cần điều trị, chỉ theo dõi	Các triệu chứng gây ảnh hưởng trên mức tối thiểu đến các hoạt động xã hội và hoạt động chức năng thông thường: Có thể cần can thiệp và theo dõi tối thiểu.	Các triệu chứng làm mất khả năng thực hiện các hoạt động xã hội và hoạt động chức năng thông thường: Đòi hỏi chăm sóc y khoa và có thể phải nhập viện.	Các triệu chứng làm mất khả năng thực hiện các chức năng tự chăm sóc cơ bản[c]: Đòi hỏi can thiệp y khoa hay can thiệp nhanh chóng để ngăn ngừa tàn phế vĩnh viễn, mất khả năng kéo dài, hoặc tử vong.
HUYẾT HỌC (*Các đơn vị tiêu chuẩn quốc tế được in nghiêng*)				
Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối	750 - <1.000/mm^3 *0.75 x10^9 - <1x10^9/L*	500 - 749/mm^3 *0.5 x10^9 - 0.749x10^9/L*	250 - 500/mm^3 *0.25 x10^9 - 0.5x10^9/L*	<250/mm^3 *<0.250x10^9/L*
Hemoglobin (Trẻ > 60 ngày tuổi)	8.5 - 10.0 g/dL *1.32 - 1.55 mmol/L*	7.5 - <8.5 g/dL *1.16 - <1.32 mmol/L*	6.5 - <7.5 g/dL *1.01 - <1.16 mmol/L*	< 6.5 g/dL *< 1.01 mmol/L* Hoặc các triệu chứng lâm sàng nặng do thiếu máu (ví dụ suy tim) không đáp ứng với điều trị hỗ trợ.
Tiểu cầu	100.000- <125.000/mm^3 *100x10^9 - 125x10^9/L*	50.000- <100.000/mm^3 *50x10^9- <100x10^9/L*	25.000- <50.000/mm^3 *25x10 - <50x10^9/L*	<25.000/mm^3 < *25x10^9/L* Hoặc chảy máu
TIÊU HÓA				
Xét nghiệm				
ALT (SGPT)	1,25 - 2,5 lần giới hạn bình thường	2,6 - 5,0 lần giới hạn bình thường	5,1 - 10,0 lần giới hạn bình thường	> 10,0 lần giới hạn bình thường
AST (SGOT)	1,25 - 2,5 lần giới hạn bình thường	2,6 - 5,0 lần giới hạn bình thường	5,1 - 10,0 lần giới hạn bình thường	> 10,0 lần giới hạn bình thường
Bilirubin (>2 tuần tuổi)	1,1 - 1,5 lần giới hạn bình thường	1,6 - 2,5 lần giới hạn bình thường	2,6 - 5,0 lần giới hạn bình thường	> 5,0 lần giới hạn bình thường
Lipase	1,1 - 1,5 lần giới hạn bình thường	1,6 - 3,0 lần giới hạn bình thường	3,1 - 5,0 lần giới hạn bình thường	> 5,0 lần giới hạn bình thường
Amylase tụy	1,1 - 1,5 lần giới	1,6 - 2,0 lần giới	2,1 - 5,0 lần giới	> 5,0 lần giới hạn

	hạn bình thường	hạn bình thường	hạn bình thường	bình thường
Lâm sàng				
Tiêu chảy > 1 năm tuổi **< 1 năm tuổi**	Các đợt thoáng qua hoặc cách quãng, phân không thành khuôn HOẶC đại tiện tăng < 3 lần trên mức bình thường mỗi ngày. Đại tiện phân lỏng (nát hơn bình thường) nhưng số lần bình thường.	Các đợt dai dẳng, đại tiện phân nát tới lỏng HOẶC đại tiện tăng 4-6 lần trên mức bình thường mỗi ngày. Đại tiện phân lỏng cùng với tăng số lần đại tiện HOẶC mất nước nhẹ.	Ỉa chảy phân máu đại thể HOẶC tăng > 7 lần đại tiện mỗi ngày HOẶC phải chỉ định truyền dịch tĩnh mạch. Đại tiện phân lỏng với mất nước trung bình.	Các hậu quả đe doạ đến tính mạng (ví dụ. sốc tụt huyết áp) Đại tiện phân lỏng dẫn đến mất nước nặng phải chỉ định bù nước tích cực HOẶC sốc tụt huyết áp.
Buồn nôn	Buồn nôn thoáng qua (< 24 giờ) hoặc cách quãng mà không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng tối thiểu đến ăn uống qua đường miệng	Buồn nôn dai dẳng dẫn đến giảm ăn uống qua đường miệng trong 24-48 giờ.	Buồn nôn dai dẳng dẫn đến chỉ ăn uống được tối thiểu qua đường miệng kéo dài > 48 giơ HOẶC phải chỉ định bù nước tích cực (ví dụ truyền dịch TM)	Buồn nôn dai dẳng không ăn uống được hoặc chỉ ăn uống được tối thiểu qua đường miệng dẫn đến mất nước phải chỉ định bù nước tích cực (ví dụ truyền dịch)
Viêm tuỵ cấp	Không có	Có triệu chứng VÀ không phải chỉ định nhập viện (ngoại trừ điều trị cấp cứu)	Có triệu chứng VÀ không phải chỉ định nhập viện (ngoại trừ điều trị cấp cứu)	Các hậu qủa đe doạ tính mạng (ví dụ. suy tuần hoàn, xuất huyết, nhiễm trùng huyết)
Nôn	Nôn thoáng qua hoặc cách quãng không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng tối thiểu đến ăn uống qua đường miệng	Các đợt nôn thường xuyên không gây mất nước hoặc gây mất nước nhẹ.	Nôn dai dẳng dẫn đến hạ huyết áp tư thế HOẶC cần chỉ định bù nước tích cực (ví dụ. truyền dịch TM)	Các hậu qủa đe doạ tính mạng (ví dụ. sốc tụt huyết áp)
DỊ ỨNG/DA LIỄU				
Phản ứng dị ứng toàn thân cấp	Mày đay khu trú kéo dài vài giờ.	Mày đay khu trú cần chỉ định điều trị nội khoa HOẶC phù mạch nhẹ.	Mày đay toàn thể HOẶC phù mạch cần chỉ định can thiệp y tế HOẶC triệu chứng co thắt phế quản nhẹ.	Phản vệ cấp HOẶC co thắt phế quản đe doạ đến tính mạng hoặc phù thanh quản.
Phản ứng da – phát ban	Phát ban dạng dát khu trú	Phát ban lan toả, dạng dát, dát sần, hoặc dạng sởi HOẶC tổn thương đích.	Phát ban lan toả, dạng dát, dát sần, hoặc dạng sởi có phỏng nước hoặc bọng nước số lượng hạn chế HOẶC loét niêm mạc nông giới hạn ở một vị trí.	Các tôn thương bọng nước lan tỏa hoặc toàn thể HOẶC hội chứng Stevens Johnson HOẶC loét niêm mạc liên quan đến hai vị trí khác nhau trở lên HOẶC hoại tử ly thượng bì

				nhiễm độc ' (TEN)
THẦN KINH				
Biến đôi nhân cách - hành vi hoặc cảm xúc[b]	Biến đổi không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng tối thiểu đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường[b]	Biến đổi gây ảnh hưởng trên mức tối thiểu đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường[b]	Biến đôi làm mất khả năng thực hiện các hoạt động chức năng và xã hội thông thường[b] VÀ cần chỉ định can thiệp	Các hành vi có khả năng làm hại đến bản thân và người khác hoặc các hậu quả đe doạ đến tính mạng
Rối loạn tinh thần	Rối loạn tinh thần không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng tối thiểu đến các hoạt động xã hộit và hoạt động chức năng thông thường[b]	Lơ mơ nhẹ hoặc ngủ gà gây ảnh hưởng trên mức tối thiểu đến các hoạt động xã hội và hoạt động chức năng thông thường[b]	Bắt đầu lẫn lộn, rối loạn trí nhớ, lơ mơ, ngủ gà làm mất khả năng thực hiện các hoạt động xã hội và hoạt động chức năng thông thường[b]	Bắt đầu sảng, ý thức u ám, hoặc hôn mê.
Yếu thần kinh cơ (bao gồm bệnh lý cơ và thần kinh)	Không có triệu chứng nhưng giảm cơ lực khi khám HOẶC yếu cơ tối thiểu không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng tối thiểu đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường[b]	Yếu cơ gây ảnh hưởng trên mức tối thiểu đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường[b]	Yếu cơ làm mất khả năng thực hiện các hoạt động chức năng và xã hội thông thường[b]	Yếu cơ gây tàn phế làm mất khả năng thực hiện các chức năng tự chăm sóc cơ bản HOẶC yếu cơ hô hấp làm giảm thông khí.
Biến đôi thần kinh cảm giác (bao gồm bệnh lý thần kinh gây đau)	Không có triệu chứng nhưng thay đổi cảm giác khi khám HOẶC dị cảm tối thiểu không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng tối thiểu đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Thay đổi cảm giác hoặc dị cảm gây ảnh hưởng trên mức tối thiểu đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Thay đôi cảm giác hoặc dị cảm làm mất khả năng thực hiện các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Thay đôi cảm giác gây tàn phế hoặc dị cảm làm mất khả năng thực hiện các chức năng tự chăm sóc cơ bản [c]
CÁC THÔNG SỐ XÉT NGHIỆM KHÁC *(Các đơn vị tiêu chuẩn quốc tế được in nghiêng)*				
Cholesterol (lúc đói, bệnh nhi <18 tuổi)	170 - < 200 mg/dL *4,40 - 5,15 mmol/L*	200 - 300 mg/dL *5,16 - 7,77 mmol/L*	> 300 mg/dL > *7,77 mmol/L*	Chưa xác định
Glucose, huyết thanh, cao: không phải lúc đói	116 - < 161 mg/dL *6,44 - < 8,89 mmol/L*	161 - <251 mg/dL *8,89 - < 13,89 mmol/L*	251 - 500 mg/dL *13,89 - 27,75 mmol/L*	> 500 mg/dL > *27,75 mmol/L*
Glucose, huyết thanh, cao: đói	110 - < 126 mg/dL *6,11 - < 6,95 mmol/L*	126 - <251 mg/dL *6,95 - < 13,89 mmol/L*	251 - 500 mg/dL *13,89 - 27,75 mmol/L*	> 500 mg/dL > *27,75 mmol/L*

Lactate	< 2,0 lần giới hạn bình thường	□ 2,0 lần giới hạn bình thường	Tăng lactate với pH < 7.3 mà không có hậu quả đe doạ đến tính mạng hoặc có mặt tình trạng có liên quan	Tăng lactate với pH < 7.3 mà có hậu quả đe doạ đến tính mạng (ví dụ. các triệu chứng thần kinh,hôn mê) hoặc có mặt tình trạng có liên quan
Triglycerides (đói)	Không có	500 - <751 mg/dL *5,65 - < 8,49 mmol/L*	751 - 1.200 mg/dL *8,49 - 13,56 mmol/L*	> 1.200 mg/dL > *13,56 mmol/L*
Chú thích: a. Các giá trị được đưa ra cho trẻ em nói chung trừ trường hợp các nhóm tuổi được chú ý đặc biệt. b. Các hoạt động chức năng và xã hội thông thường của trẻ nhỏ bao gồm các hoạt động phù hợp với lứa tuổi và văn hoá (ví dụ. các tương tác xã hội, các hoạt động vui chơi, học tập, v. v.) c. Các hoạt động phù hợp với lứa tuổi và văn hoá lứa tuổi (ví dụ. tự ăn uống bằng các vật dụng ăn uống phù hợp với với văn hoá, đi bộ hoặc sử dụng hai bàn tay).				

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Luật Dược ban hành năm 2005, điều 51, khoản 4, điểm a.

2. Thông tư 13/2009/TT-BYT năm 2009 "Hướng dẫn hoạt động thông tin, quảng cáo thuốc"

3. Quyết định 991/QĐ-BYT ngày 24/03/2009 của Bộ trưởng Y tế về việc thành lập Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (gọi tắt là Trung tâm DI & ADR Quốc gia)

4. Quyết định số 571/QĐ-BYT ngày 01/03/2011 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc thành lập Trung tâm khu vực về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc thành phố Hồ Chí Minh

5. Thông tư 22/2011/TT-BYT năm 2011 "Quy định tổ chức và hoạt động của khoa Dược bệnh viện"

6. Thông tư số 23/2011/TT-BYT năm 2011 của Bộ Y tế về việc "Hướng dẫn sử dụng thuốc trong các cơ sở y tế có giường bệnh" ban hành ngày 10/06/2011.

7. Quyết định số 1088/QĐ-BYT của Bộ Y tế về việc "Hướng dẫn giám sát phản ứng có hại của thuốc tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh" ban hành ngày 4/4/2013.

8. Thông tư số 20/2013/TT-BYT của Bộ Y tế về việc "Quy định về tổ chức và hoạt động của Hội đồng thuốc và điều trị trong bệnh viện" của Bộ Y tế ban hành ngày 08/08/2013.

9. Quyết định 3003/QĐ-BYT năm 2009 của Bộ Y tế về việc "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS" ban hành ngày 19/08/2009.

10. Quyết định 4139/QĐ-BYT của Bộ Y tế về việc sửa đổi, bổ sung Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS ban hành ngày 02/11/2011.

11. Thông tư 32/2013/TT-BYT của Bộ Y tế về việc "Hướng dẫn quản lý, theo dõi điều trị người nhiễm HIV và người phơi nhiễm với HIV" ban hành ngày 17/10/2013.

12. Tài liệu hướng dẫn tổng hợp về sử dụng thuốc kháng vi rút sao chép ngược trong dự phòng và điều trị nhiễm HIV của Tổ chức Y tế thế giới – tháng 06/2013.