

BỆNH VIỆN MẮT-TAI MŨI HỌNG-RĂNG HÀM MẶT
TỈNH AN GIANG

Tổ thông tin thuốc

---o0o---



**BẢN TIN
THÔNG TIN THUỐC**

Tháng 05/2025

MỤC LỤC

TT	NỘI DUNG	TRANG
1	Phản ứng có hại của thuốc	3
2	Hướng dẫn báo cáo các phản ứng có hại của thuốc	9
3	Rối loạn tiêu cầu liên quan đến thuốc: Từ dữ liệu báo cáo ADR đến tổng quan y văn	13
4	CV số 1403/SYT-NVD ngày 06/5/2025 của Sở Y An Giang tế về việc thông báo thu hồi thuốc vi phạm mức độ 3	22

DUYỆT BAN GIÁM ĐỐC



BSCKII. Mã Lan Thanh

TỔ THÔNG TIN THUỐC

DSCKI. Phan Thanh Bình

A blue ink signature of Phan Thanh Bình.

BSCKII. Dương Tòng Chính

A blue ink signature of Dương Tòng Chính.

BSCKI. Phạm Thị Anh Thư

A blue ink signature of Phạm Thị Anh Thư.

BSCKI. Thái Đức Lộc

A blue ink signature of Thái Đức Lộc.

DSCKI. Hồ Thanh Phong

A blue ink signature of Hồ Thanh Phong.

PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

Nguồn: <https://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/phanungcohai.aspx>

DSCKI. Phan Thanh Bình

I. Định nghĩa các thuật ngữ liên quan đến Cảnh giác Dược

1. Phản ứng có hại của thuốc (Adverse Drug Reaction - ADR)

Chương trình giám sát thuốc của tổ chức y tế thế giới đưa ra một định nghĩa về phản ứng có hại của thuốc như sau (WHO, 1972):

“ Phản ứng có hại của thuốc là phản ứng độc hại, không được định trước, xuất hiện ở liều thường dùng cho người để phòng bệnh, chẩn đoán hay chữa bệnh hoặc nhằm thay đổi một chức năng sinh lý. Định nghĩa này không bao gồm các trường hợp thất bại trị liệu, quá liều, lạm dụng thuốc, không tuân thủ và sai sót trong trị liệu ”

Phản ứng có hại của thuốc có thể dự đoán được (nghĩa là có thể kiểm soát, có thể tránh được hoặc không) hoặc không thể dự đoán được; nó có thể xảy ra thường xuyên hoặc không thường xuyên đối với một thuốc hay nhiều thuốc mà hậu quả của nó có thể nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng. Việc phát hiện nhanh những phản ứng có hại phụ thuộc vào thời gian xử trí và công tác tổ chức hệ thống Cảnh giác Dược.

2. Biến cố bất lợi (Adverse Event - AE)

AE là bất kỳ một biến cố nào xảy ra trong quá trình sử dụng thuốc nhưng không nhất thiết do phác đồ điều trị bằng thuốc gây ra, đồng nghĩa có thể không có mối liên hệ nhân quả giữa thuốc và biến cố. Như vậy biến cố bất lợi bao gồm những ảnh hưởng do thuốc gây ra (ADR) và do cách dùng thuốc (giảm liều, quá liều, ngừng điều trị ...)

3. Tác dụng phụ (TDP)

Là tác dụng không định trước của một chế phẩm thuốc xảy ra ở liều thường dùng ở người và liên quan đến đặc tính dược lý của thuốc. Như đã biết, tác dụng kháng cholinergic của các thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể gây ra các tác dụng phụ như khô miệng, táo bón, bí tiểu tiện. Tuy nhiên, tác dụng phụ không hoàn toàn có hại mà trong một số trường hợp có thể có lợi và trở thành tác dụng điều trị chính. Giả sử một bệnh nhân bị trầm cảm và hội chứng ruột kích thích gây tiêu chảy. Lúc này, việc sử dụng thuốc chống trầm cảm ba vòng sẽ có lợi ích với tác dụng kháng cholinergic của

thuốc ngoài tác dụng chống trầm cảm.

II. Phân loại ADR

1. Phân loại theo mức độ nặng

Mức độ nặng để lượng giá các triệu chứng và có tính chủ quan, thay đổi tùy đối tượng. Theo Tangrea et al (1991), có 3 loại:

- Nhẹ: Gây ảnh hưởng ít, giảm khi điều trị triệu chứng.
- Trung bình: Gây khó chịu, ảnh hưởng đến sinh hoạt, chỉ thuyên giảm một phần khi điều trị triệu chứng.
- Nặng: Ngăn cản sinh hoạt, không giảm khi điều trị triệu chứng.

Hoặc một cách phân loại khác theo ECDEU (The Early Clinical Drug Evaluation Program):

- Nhẹ: Triệu chứng xảy ra không làm thay đổi chức năng sống bình thường của bệnh nhân.
- Trung bình: Triệu chứng ảnh hưởng đến chức năng sống nhưng không nguy hiểm.
- Nặng: Triệu chứng gây nguy hiểm đến tính mạng, làm ảnh hưởng nghiêm trọng chức năng sống hoặc làm mất hết năng lực. (Assenzo and Sho, 1982).

Nhìn chung, cách phân loại theo mức độ nặng thường dựa vào khả năng cần phải có sự thay đổi trong dùng thuốc và mức độ ADR cần phải xử trí.

Bảng 1. Phân loại ADR theo mức độ

Mức độ	Mô tả	Ví dụ	
Nhẹ	Không cần xử trí hoặc dùng thuốc giải độc; không kéo dài thời gian nằm viện	Kháng histamin Opioid	Gây buồn ngủ Táo bón
Trung bình	Cần thay đổi điều trị hiện thời (điều chỉnh liều, thêm thuốc), nhưng không cần ngừng thuốc; có thể kéo dài thời gian nằm viện, hoặc điều trị đặc hiệu	Thuốc tránh thai NSAID	Thuyên tắc tĩnh mạch Tăng huyết áp và phù
Nặng	ADR có thể đe dọa tính mạng	Thuốc ức chế men	Phù mạch

Mức độ	Mô tả	Ví dụ	
	và cần ngừng thuốc, kèm điều trị đặc hiệu.	chuyển Phenothiazin	Bất thường nhịp tim
Tử vong	ADR trực tiếp hoặc gián tiếp làm bệnh nhân tử vong	Paracetamol Thuốc chống đông	Hoại tử gan Xuất huyết

Biến cố bất lợi nghiêm trọng của thuốc [*serious adverse event* - SAE]: là các biến cố có hại dẫn đến một trong những hậu quả

- Tử vong.
- Đe dọa tính mạng.
- Phải nhập viện hoặc kéo dài thời gian nằm viện.
- Để lại di chứng nặng nề hoặc vĩnh viễn.
- Gây dị tật bẩm sinh ở thai nhi.
- Các hậu quả tương tự khác.

2. Phân loại theo thời gian khởi phát

Thời gian khởi phát được tính từ khi dùng thuốc lần cuối cho đến khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên (Hoigne et al, 1990)

- Cấp : 0-60 phút (chiếm 4,3%).
- Bán cấp : 1- 24 giờ (86,5%).
- Muộn : 1 ngày – nhiều tuần (3,5%).

3. Phân loại theo tần suất xảy ra ADR

Bảng 2. Phân loại theo tần suất xảy ra ADR

Rất thường gặp	$\geq 1/10$
Thường gặp	$< 1/10$ nhưng $\geq 1/100$
Ít gặp	$< 1/100$ nhưng $\geq 1/1000$
Hiếm gặp	$< 1/1000$ nhưng $\geq 1/10\ 000$
Rất hiếm gặp	$< 1/10\ 000$

4. Phân loại ADR theo tác dụng dược lý (Rawlins & Thompson 1977)

Năm 1977, Rawlins và Thompson đề nghị cách phân loại ADR thành loại A và loại B, và sau đó để dễ nhớ hơn, xếp thành loại A (Augmented – Quá mức) và loại B (Bizarre – Lạ thường) (1981)

Loại A (augmented – Quá mức)

Các phản ứng loại A bao gồm những đáp ứng bình thường và gia tăng phản ứng không mong muốn với thuốc, chiếm khoảng 75% các phản ứng có hại. Ví dụ, digoxin làm chậm nhịp tim phụ thuộc liều, nhưng tác dụng này trở thành một phản ứng có hại nếu nhịp tim quá chậm.

Các phản ứng loại A bao gồm đáp ứng dược lý tăng thêm quá mức tại vị trí tác dụng (như tác dụng hạ đường huyết quá mức của sulfonylurea), tác dụng dược lý mong muốn xảy ra tại một vị trí tác động khác (như đau đầu do giãn mạch não khi dùng nitroglycerin), và tác dụng dược lý thứ phát (như tác dụng hạ huyết áp tư thế đứng do phenothiazin).

Các phản ứng này thường phụ thuộc liều, dự đoán được và thường phát hiện được trước khi thuốc ra thị trường. Tuy nhiên, có một số tác dụng xảy ra muộn như tác dụng gây ung thư hoặc tác dụng có hại trên hệ sinh sản. Ví dụ ung thư âm đạo ở con gái có mẹ dùng diethylstilbestrol (DES) trong thai kỳ.

Loại B (bizzare – Lạ thường)

Các phản ứng loại B không liên quan đến tác dụng dược lý đã biết của thuốc, thường do cơ chế miễn dịch hoặc di truyền. Phản ứng loại B thường không liên quan đến liều, có thể xảy ra ở liều rất thấp. Mặc dù hiếm, nhưng khi xảy ra thường đột ngột, gây bệnh nặng hoặc tử vong. Ví dụ, phản ứng miễn dịch như shock phản vệ với penicilin, thiếu máu bất sản với cloramphenicol hay tăng thân nhiệt ác tính với thuốc gây mê. Với tính chất như vậy, các phản ứng loại B thường dẫn đến việc thuốc bị rút khỏi thị trường.

Bảng 3. Điểm khác biệt chính giữa phản ứng loại A và loại B

Tiêu chuẩn so sánh	A	B
Tác dụng dược lý có thể dự đoán được	Có	Không

Tiêu chuẩn so sánh	A	B
Phụ thuộc liều sử dụng	Có	Không
Tỷ suất bệnh	Cao	Thấp
Tỷ lệ tử vong	Thấp	Cao
Điều trị	Điều chỉnh liều	Ngừng thuốc

Mặc dù cách phân loại như trên đơn giản, một số phản ứng có hại không thể xếp vào một trong hai loại vừa nêu. Các phân loại khác sau đó được đề nghị thêm, gồm loại C (chronic – mạn tính), là phản ứng chỉ xảy ra sau một thời gian điều trị lâu dài, liên quan đến liều lượng và thời gian và loại D (delayed – chậm), là phản ứng xuất hiện sau khi đã ngừng điều trị trong một thời gian. Loại cuối là loại E (end of use – ngừng sử dụng), liên quan đến việc ngừng thuốc đột ngột (Aronson 1992). Mặc dù cách phân loại này mở rộng hơn, nhưng lại phụ thuộc vào các đặc điểm về cơ chế và thời gian. Trong một số tài liệu khác, người ta thêm vào loại F (Failure of efficacy) – Mất hiệu lực. Đây là phản ứng xảy ra do hiệu lực của thuốc, hoặc có thể do thuốc giả hoặc thuốc kém chất lượng. Ví dụ như: sự đề kháng kháng sinh; thuốc điều trị hạ áp không kiểm soát được huyết áp... Các phân loại này được đề cập trong bảng 4.

Bảng 4. Phân loại theo tính chất dược lý mở rộng

Loại	Định nghĩa	Thí dụ	Xử trí
A (Augmented) <i>Gia tăng</i>	- Có thể dự đoán được - Liên quan tác dụng dược lý - Phụ thuộc liều dùng - Thường gặp - Hiếm khi gây tử vong	- Hạ đường huyết do tiêm insulin - Nhịp chậm do thuốc chẹn badrenergic - Chảy máu do thuốc kháng đông	- Giảm liều hoặc tạm ngừng thuốc - Cân nhắc tác dụng của các thuốc dùng kèm, tương tác thuốc
B (Bizarre)	- Không dự đoán được - Không liên quan tác dụng dược lý	- Phản ứng dị ứng với penicilin - Hoại tử tế bào gan cấp	Ngừng ngay thuốc và tránh sử dụng trong tương

Loại	Định nghĩa	Thí dụ	Xử trí
<i>Lạ thường</i>	- Không liên quan đến liều dùng - Không thường gặp - Tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao	- do halothan - Suy tủy do cloramphenicol	lai
C (Chronic/ Continuous) <i>Mạn tính</i>	- Liên quan đến tích lũy liều - Không thường gặp	- Úc chế trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận do corticoid - Rối loạn chức năng đại tràng do dùng thuốc xổ	- Giảm liều hoặc tạm ngừng thuốc - Để ngừng thuốc hẳn có thể cần thời gian dài
D (Delayed) <i>Chậm</i>	- Thường liên quan đến liều dùng - Không thường gặp - Xảy ra hoặc trở nên rõ sau khi đã ngừng điều trị một thời gian	- Ung thư do tác nhân alkyl hóa trong điều trị Hodgkin. - Dị dạng xương mặt ở trẻ em có mẹ dùng isotretinoin	Thường khó điều trị
E (Ending of use) <i>Hội chứng ngừng thuốc</i>	- Không thường gặp - Xảy ra sau khi ngừng dùng thuốc, đặc biệt khi ngừng đột ngột.	- Hội chứng cai opioid - Co giật khi ngừng dùng thuốc chống co giật (phenobarbital, phenytoin)	Ngừng thuốc từ từ
F (Failure of therapy) <i>Thuốc mất hiệu lực</i>	- Thường gặp - Liên quan đến liều dùng - Có thể do tương tác thuốc	Dùng không đủ liều thuốc tránh thai, đặc biệt khi dùng đồng thời với các thuốc gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc ở gan	- Tăng liều - Cân nhắc tác dụng của các thuốc dùng đồng thời, tương tác thuốc

Hiện nay, còn thêm một loại thứ 7 là loại G (genetic/genomic) liên quan đến di truyền (Aronson, 2002).

HƯỚNG DẪN BÁO CÁO CÁC PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

Nguồn: <https://vienhuyethoc.vn/huong-dan-bao-cao-cac-phan-ung-co-hai-cua-thuoc/>

DSCKI. Phan Thanh Bình

Một biến cố bất lợi xảy ra trong quá trình điều trị có thể xuất phát từ tiến triển bệnh lý của bệnh nhân hoặc do thuốc gây ra. Các phản ứng có hại của thuốc nên được báo cáo sớm nhất có thể sau khi xảy ra. Dưới đây là một số lưu ý khi báo cáo các phản ứng có hại của thuốc.

Ai nên báo cáo về phản ứng có hại của thuốc?

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), **phản ứng có hại của thuốc** (Adverse Drug Reaction – **ADR**) là phản ứng độc hại, không được định trước, xuất hiện ở liều thường dùng cho người để phòng bệnh, chẩn đoán hay chữa bệnh hoặc nhằm thay đổi một chức năng sinh lý.

Tất cả các cán bộ y tế, bao gồm bác sĩ, dược sĩ, điều dưỡng, kỹ thuật viên đều có thể báo cáo phản ứng có hại của thuốc. Người bệnh với sự trợ giúp của nhân viên y tế cũng có thể báo cáo ADR.

Cách báo cáo một trường hợp nghi ngờ là phản ứng có hại của thuốc

Bộ Y tế đã ban hành mẫu báo cáo phản ứng có hại của thuốc tại Phụ lục 5, Thông tư 23/2011/TT-BYT ngày 10/6/2011 về “Hướng dẫn sử dụng thuốc trong các cơ sở y tế có giường bệnh”. Đây là cách báo cáo đã và đang được áp dụng từ trước đến nay.



BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

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

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

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

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

Biểu mẫu quy định tại Phụ lục 5, Thông tư 23/2011/TT-BYT ngày 10/6/2011 về “Hướng dẫn sử dụng thuốc trong các cơ sở y tế có giường bệnh”

Ngoài ra, để thuận tiện hơn cho việc báo cáo, Viện Huyết học – Truyền máu TW đã xây dựng biểu mẫu online. Nhân viên y tế hoặc người bệnh có thể truy cập link báo cáo theo các cách sau:

Cách 1: Sử dụng link (Click vào link dưới)

<https://bit.ly/3pKwgZK>

Cách 2: Sử dụng smartphone quét mã QR (dùng camera trên điện thoại hoặc trên phần mềm có quét mã QR như Zalo..)



Mọi thông tin về bệnh nhân và người báo cáo đều được bảo mật

Nội dung báo cáo

Nội dung báo cáo cần bao gồm tất cả các biến cố nghi ngờ là phản ứng có hại gây ra bởi các yếu tố sau:

- Thuốc và các chế phẩm sinh học, vắc xin
- Thuốc cổ truyền và thuốc có nguồn gốc được liệu
- Thực phẩm chức năng

Đặc biệt, người báo cáo nên chú trọng đến các phản ứng có hại của **thuốc mới**, phản ứng **ng nghiêm trọng**, phản ứng **chưa từng được biết đến với thuốc đó**. Ngoài ra, cán bộ y tế được khuyến khích báo cáo các vấn đề về chất lượng thuốc và những sai sót trong sử dụng thuốc. Người báo cáo ADR cần tuân thủ các nguyên tắc chung như sau:

- Hoàn thiện báo cáo với đầy đủ thông tin nhất có thể
- Sử dụng báo cáo riêng với mỗi người bệnh
- Trường hợp dùng thuốc để điều trị ADR nhưng gây ra ADR khác cần tách thành báo cáo riêng
- Chữ viết rõ ràng, viết chính xác tên thuốc, hạn chế viết tắt
- Điền thông tin chính xác, thống nhất, tránh mâu thuẫn

Thời hạn gửi báo cáo

Tùy vào mức độ nghiêm trọng của phản ứng mà có thời hạn gửi báo cáo thuốc khác nhau.

Mức độ nghiêm trọng của phản ứng	Thời hạn gửi báo cáo
Tử vong đe dọa tính mạng	Trong vòng 7 ngày
Các phản ứng nghiêm trọng khác	Trong vòng 15 ngày
Phản ứng không nghiêm trọng	Trước ngày 5 tháng sau

Nhân viên y tế được khuyến khích báo cáo phản ứng có hại của thuốc ngay cả khi thông tin thu được chưa đầy đủ. Báo cáo trong khi bệnh nhân vẫn còn nằm viện sẽ tạo điều kiện thuận lợi hơn để khai thác đủ thông tin và tiến hành các xét nghiệm cận lâm sàng nếu cần thiết.

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

Nguồn: <http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/313>

Hồ Thanh Phong

Tóm tắt

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.

Nội dung bài

Giảm tiểu cầu do thuốc (Drug-induced thrombocytopenia)

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 thrombocytopenia - 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**.

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 Một số kháng sinh cephalosporin
Thuốc kháng kết tập tiểu cầu loại fiban	Tirofiban, eptifibatid
Thuốc gắn đặc hiệu GPIIb/IIIa	Eptifibatid
Cơ chế tự miễn	Procainamid
Phức hợp miễn dịch.	Heparin, protamin

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 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 suất 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 dùng 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 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].

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 phục hồi sau giảm bạch cầu do hóa trị
Heparin phân tử thấp (LMWH)	Mạnh
Alcaloid chiết xuất từ cây dừa cạn (vinblastin, vinorelbin, vincristin và vindesin)	Cơ chế rõ ràng nhưng thiếu bằng chứng lâm sàng

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 nay 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 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 A₂ (TXA₂), trong khi, clopidogrel và ticagrelor đối kháng trực tiếp thụ thể P2Y₁₂ 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**.

Bảng 3: Một số thuốc liên quan rối loạn chức năng tiểu cầu		
Thuốc	Ý nghĩa trên lâm sàng	Cơ chế
Aspirin	Gây chảy máu trên lâm sàng	Ức chế không phục hồi COX-1
Thuốc chống viêm không steroid (NSAID)	Không	Ức chế có phục hồi 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
Thuốc tim mạch		
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 TXA ₂ và/hoặc serotonin
Thuốc ức chế men chuyển (ACE), thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB)	Chưa rõ	Giảm biểu hiện của thụ thể GPIIb/IIIa trên bề mặt tiểu cầu
Thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương		

Thuốc chống trầm cảm 3 vòng	Không	Chưa rõ
Thuốc ức chế tái thu hồi chọn lọc serotonin (fluoxetine, paroxetine và sertraline)	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

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 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.

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.

UBND TỈNH AN GIANG
SỞ Y TẾ

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

Số:1403 /SYT-NVD
V/v thông báo thu hồi thuốc
vi phạm mức độ 3

An Giang, ngày 06 tháng 5 năm 2025

Kính gửi:

- Văn phòng HĐND và UBND huyện, thị, thành phố;
- Giám đốc các đơn vị y tế trong tỉnh.

Căn cứ Công văn số 1245/QLD-CL ngày 29 tháng 04 năm 2025 của Cục Quản lý Dược về việc thông báo thu hồi thuốc vi phạm mức độ 3.

1. Sở Y tế thông báo thu hồi đối với toàn bộ lô thuốc thuộc số đăng ký sau:

Tên thuốc	Tên đơn vị SX	Số đăng ký, số lô, hạn dùng	Lý do thu hồi
Viên nén Tegrucil-1 (Acenocoumarol 1mg)	Do Công ty CPDP Đạt Vi Phú sản xuất.	GDCLH:VD-27453-17 Số lô: 241600 NSX: 01/07/2024 HD: 01/07/2027	Mẫu thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu Đồng đều hàm lượng (vi phạm mức độ 3).

2. Sở Y tế yêu cầu:

- Văn phòng HĐND và UBND các huyện, thị xã, thành phố trong tỉnh thông báo cho tất cả các cơ sở kinh doanh, phân phối, sử dụng thuốc trên địa bàn ngưng sử dụng và khẩn trương thu hồi các lô thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng nêu trên gửi trả về nhà cung cấp;

- Thủ trưởng các đơn vị y tế trong tỉnh chịu trách nhiệm phổ biến rộng rãi nội dung thông báo này cho tất cả các nhân viên y tế trong đơn vị biết để thực hiện;

- Thanh tra Sở Y tế tăng cường kiểm tra, giám sát việc thực hiện thông báo này, nếu phát hiện có cơ sở vi phạm, xử lý theo quy định hiện hành và báo cáo về Cục Quản lý Dược và các cơ quan chức năng có liên quan..

Sở Y tế thông báo để các đơn vị biết và khẩn trương thực hiện./.

Nơi nhận:

- Như trên;
- TTrà SYT;
- Công thông tin điện tử SYT;
- Lưu: VT, NVD.

**KT. GIÁM ĐỐC
PHÓ GIÁM ĐỐC**



Từ Hoàng Tước

