



## **LUẬN VĂN TỐT NGHIỆP**

***ĐỀ TÀI: “ Phân tích thực trạng báo cáo  
phản ứng có hại (ADR) của thuốc tại các  
cơ sở ở Việt Nam trong giai đoạn từ  
2006-2008”***

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Y học ngày càng phát triển và đạt được nhiều thành tựu, tiến bộ trong quá trình kiểm soát bệnh tật. Tuy nhiên, mặt trái của thuốc- phản ứng có hại của thuốc (adverse drug reaction-ADR) vẫn đang là vấn đề nổi cộm có tính chất phổ biến. Ở một số quốc gia trên thế giới, phản ứng có hại của thuốc nằm trong top 10 nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở bệnh nhân, ngoài ra nó còn kéo dài thời gian nằm viện và tăng chi phí điều trị [32][39].

Với mục đích phòng tránh và giảm thiểu tác hại cho bệnh nhân, việc xây dựng một cơ chế đánh giá và theo dõi an toàn của thuốc trong thực hành lâm sàng là hết sức cần thiết. Điều này có nghĩa là phải tổ chức tốt một hệ thống Cảnh giác dược và sớm đưa hệ thống này đi vào hoạt động.

Sau thảm họa thalidomide năm 1960, phần lớn các nước phương Tây đã hình thành hệ thống Cảnh giác dược quốc gia. Ở mức độ toàn cầu, năm 1968 Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã thiết lập hệ thống theo dõi thuốc quốc tế [32]. Những hệ thống này sử dụng báo cáo tự nguyện và các phương pháp dịch tễ dược học khác để thu thập, phân tích một cách có hệ thống các biến cố bất lợi liên quan đến việc sử dụng thuốc. Tuy vẫn còn có một số hạn chế nhất định, nhưng các phương pháp này cũng đã cung cấp được các bằng chứng cho việc phát hiện và hình thành dấu hiệu về tác dụng có hại của thuốc, từ đó đưa ra những can thiệp cần thiết để bảo vệ sức khỏe cộng đồng.

Tại Việt Nam, công tác theo dõi phản ứng có hại của thuốc đã bắt đầu được triển khai từ những năm 1994 với việc thành lập hai Trung tâm theo dõi ADR phía Bắc và phía Nam. Hai trung tâm này thực hiện việc tiếp nhận, thẩm định và lưu trữ các báo cáo tự nguyện được gửi đến từ các cơ sở điều trị trong phạm vi cả nước. Năm 1998, Trung tâm theo dõi ADR Việt Nam trở thành thành viên thứ 56 của hệ thống theo dõi ADR quốc tế. Thực tế cho thấy, việc tiếp nhận, thẩm định báo cáo ADR bước đầu đã góp phần thúc đẩy công tác sử dụng thuốc an toàn, hợp lý đồng thời nâng cao nhận thức, trách nhiệm của cán bộ y tế trong thực hành điều trị.

Trong bối cảnh xây dựng và hoàn thiện hệ thống Cảnh giác dược quốc gia, với mong muốn có được một cái nhìn khái quát và toàn diện về công tác báo cáo ADR tại Việt Nam, chúng tôi tiến hành đề tài “ **Phân tích thực trạng báo cáo phản ứng có hại (ADR) của thuốc tại các cơ sở ở Việt Nam trong giai đoạn từ 2006-2008**” với mục tiêu:

- Phân tích các báo cáo tự nguyện ADR tại các cơ sở điều trị ở Việt Nam trong giai đoạn từ 2006-2008.

Trên cơ sở đó, đề xuất một số biện pháp nhằm nâng cao số lượng, chất lượng thông tin trong báo cáo và nhận thức của cán bộ y tế về báo cáo ADR.

## **Chương 1: TỔNG QUAN**

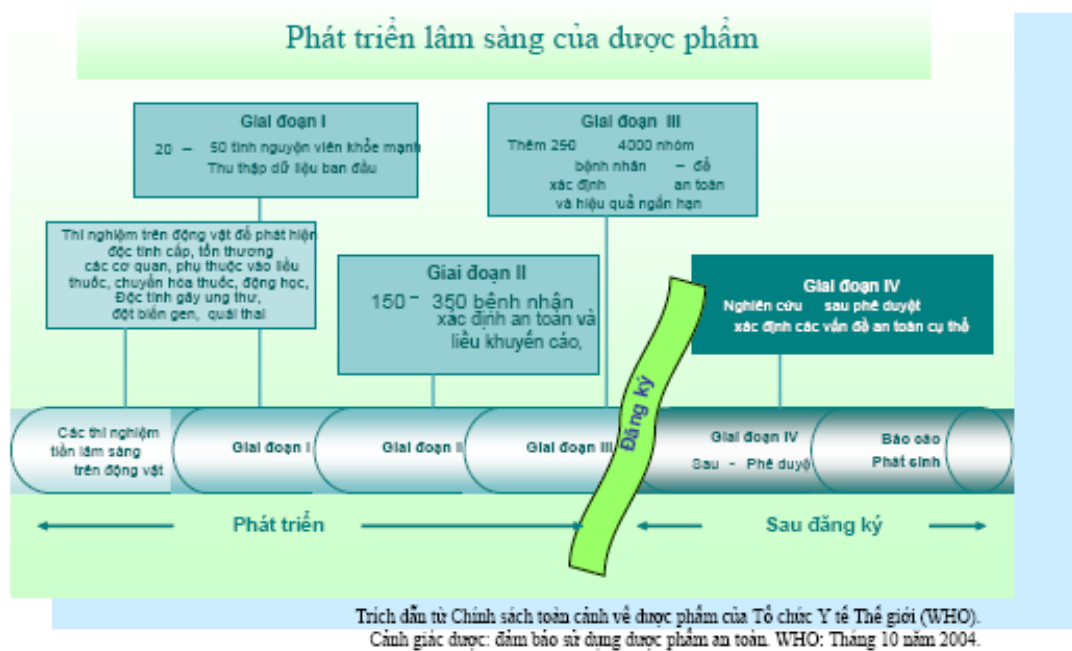
### **1.1 Giới thiệu về Cảnh giác dược và theo dõi an toàn của thuốc**

Ngày nay, nhắc đến thuốc, người ta không chỉ quan tâm đến chất lượng và tính hiệu quả mà còn chú ý đến tính an toàn của nó. Một thực tế không thể phủ nhận là các thử nghiệm lâm sàng không thể cung cấp đầy đủ thông tin về tính an toàn của thuốc, đặc biệt là thông tin về các ADR hiếm, ADR muộn hoặc các tác động lâu dài của thuốc [33]. Vì thế, với mục đích phòng tránh và giảm thiểu tác hại cho bệnh nhân, đồng thời phát triển y tế công cộng thì việc xây dựng một cơ chế đánh giá và theo dõi sự an toàn của thuốc (Drug safety surveillance/monitoring) trong thực hành lâm sàng là một điều hết sức cần thiết. Cảnh giác dược (Pharmacovigilance), theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO) được định nghĩa là: “Môn khoa học và những hoạt động liên quan đến việc phát hiện, đánh giá, hiểu và phòng tránh tác dụng có hại hoặc bất kỳ một vấn đề nào khác liên quan đến thuốc”, là thành phần chủ đạo của hệ thống theo dõi hiệu quả của thuốc, thực hành lâm sàng và các chương trình y tế công cộng [40].

#### **1.1.1 Sự cần thiết của Cảnh giác dược**

Thảm họa thuốc lớn nhất là thảm kịch thalidomide diễn ra trong khoảng thời gian từ 1961-1962. Vào thời điểm ấy, thalidomide được giới thiệu, và chào đón như một loại thuốc ngủ và chống nôn hiệu quả. Nó nhanh chóng trở nên phổ biến trong điều trị buồn nôn và nôn ở phụ nữ mang thai giai đoạn đầu. Sau một thời gian, thalidomide được chứng minh là nguyên nhân chính gây quái thai trên gần 10.000 trẻ em. Thảm họa này dẫn đến việc ra đời của các cơ chế theo dõi quản lý thuốc như ngày nay. Những cơ chế này đòi hỏi thuốc mới phải được cấp phép bởi các tổ chức có thẩm quyền trước khi được đưa vào sử dụng trong lâm sàng. Tuy nhiên, nếu chỉ dừng lại ở đó thì vẫn chưa đủ để đảm bảo sự an toàn trong sử dụng thuốc. Bằng chứng là vẫn có rất nhiều thuốc bị thu hồi giấy phép đăng ký sau khi được đưa ra thị trường với những lý do về an toàn. Nguyên nhân của hiện tượng này là do các giai đoạn thử nghiệm trước khi thuốc được phê duyệt còn hạn chế trong việc phát hiện các phản ứng có hại của thuốc [32].

- **Sự hạn chế của việc phát hiện ADR trong các thử nghiệm lâm sàng**  
Quá trình phát triển của một thuốc được minh họa trong hình 1.1



**Hình 1.1: Quá trình phát triển thuốc trong các giai đoạn của thử nghiệm lâm sàng [39]**

Phase I đến phase III của thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trên một số lượng bệnh nhân hạn chế (vài nghìn người), con số này rất bé để có thể phát hiện ra các ADR không thường gặp hoặc hiếm, ngay cả khi chúng ở mức độ nghiêm trọng. Vì thế, các khảo sát ở giai đoạn sau khi thuốc được đưa ra thị trường, khi thuốc được sử dụng trên một số lượng rất lớn bệnh nhân, sẽ cung cấp rất nhiều thông tin quan trọng về tính an toàn của thuốc. Mặt khác, các thử nghiệm lâm sàng thường chỉ được tiến hành trên những đối tượng được chọn lựa và trong những điều kiện theo dõi nghiêm ngặt. Trong khi đó, một khi thuốc được đưa ra thị trường, nó sẽ được sử dụng trên những nhóm đối tượng khác nhau, bao gồm những nhóm đối tượng có nguy cơ cao và chưa được kiểm chứng tác dụng trong các giai đoạn tiền marketing do nguyên nhân đạo đức như: người già, trẻ em, phụ nữ có thai, bệnh nhân suy gan thận,... và được sử dụng trong rất nhiều các điều kiện khác nhau. Điều

này có thể làm xuất hiện những phản ứng có hại (ADR) chưa được biết đến của thuốc trong các giai đoạn nghiên cứu trước đó. [15][24][27][32]

- **Sự cần thiết phải giám sát sau khi thuốc được đưa ra thị trường**

Sau một thời gian thuốc được lưu hành trên thị trường, cần thiết phải đưa ra một cơ chế giám sát theo dõi để có thể đánh giá lại các chỉ định (bổ sung hay hạn chế); điều chỉnh liều, thay đổi hướng dẫn sử dụng trên các đối tượng đặc biệt như người già, trẻ em; cung cấp thông tin về các sử dụng không đúng cách như lạm dụng thuốc, chỉ định sai; bổ sung thông tin về các ADR hiếm gặp (nhỏ hơn 1/1000 bệnh nhân); hay để đánh giá độc tính trường diễn, nguy cơ/ lợi ích điều trị,...[12]

- **Ảnh hưởng của các phản ứng có hại của thuốc (ADR)**

ADR xếp thứ 4 đến thứ 6 trong các nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở Hoa Kỳ [32]. Có khoảng 2,4-30% bệnh nhân nằm viện sẽ gặp ít nhất một tác dụng có hại của thuốc [18]. ADR kéo dài thời gian nằm viện của bệnh nhân thêm 1,74 ngày và làm tăng chi phí điều trị thêm 2013 đô la Mỹ theo một nghiên cứu được thực hiện tại Hoa kỳ [17]. Kết quả điều tra còn cho thấy, từ 2004-2006, các sai sót trong điều trị đã dẫn tới sự tử vong của 238.337 trường hợp, làm tiêu tốn của chương trình chăm sóc y tế Hoa Kỳ 8,8 tỷ đô la Mỹ [43]. Trong khi đó có đến 70 % phản ứng có hại của thuốc có thể phòng tránh được [29].

Điều đó chứng tỏ, Cảnh giác Dược đóng vai trò rất quan trọng trong việc phát hiện và đo lường nguy cơ về ADR của thuốc, từ đó hình thành các biện pháp ngăn chặn những hậu quả khác có thể xảy ra, đảm bảo sự an toàn cho người sử dụng thuốc, đồng thời giảm bớt gánh nặng về chi phí không đáng có cho hệ thống chăm sóc sức khỏe cộng đồng.

### **1.1.2 Mục đích của Cảnh giác Dược**

Mục đích của Cảnh giác Dược là để bảo vệ sức khỏe cộng đồng và tăng cường sử dụng thuốc hợp lý thông qua việc thu thập, đánh giá và truyền thông các nguy cơ và lợi ích một cách hiệu quả, kịp thời. Từ đó, giúp các cấp quản lý khác nhau trong hệ thống y tế đưa ra quyết định cần thiết [12].

## **1.2 Phản ứng có hại của thuốc (ADR)**

### **1.2.1 Định nghĩa phản ứng có hại của thuốc**

Đối tượng nghiên cứu chính của Cảnh giác dược là các phản ứng có hại của thuốc (hay phản ứng bất lợi của thuốc).

Theo WHO (1972): “phản ứng có hại của thuốc là một phản ứng độc hại, không định trước và xuất hiện ở liều thường dùng cho người để phòng bệnh, chẩn đoán hoặc chữa bệnh hoặc làm thay đổi một chức năng sinh lý” [39].

Định nghĩa này đã được chấp nhận trên phạm vi toàn cầu nhưng vẫn còn một số nhược điểm. Một trong số đó là việc các tác dụng có hại có thể xuất hiện tại các liều dùng không được đề cập trong định nghĩa, ví dụ: phản ứng có hại xuất hiện ngay sau test liều. Thêm vào đó, từ “độc hại” (noxious) không bao gồm các tác dụng bất lợi gây khó chịu nhưng không gây hại [30].

Sau đó, Laurence (1998) đã đề xuất một định nghĩa khác như sau: ”ADR là tác dụng có hại hoặc khó chịu đáng kể gây ra bởi thuốc, xuất hiện ở liều điều trị với mục đích chẩn đoán hoặc phòng bệnh, là tác dụng một khi xuất hiện thì phải giảm liều của thuốc hoặc thu hồi thuốc và/hoặc tiên đoán các nguy cơ trong những lần dùng tiếp theo” [30].

Hiệp hội Dược sĩ Hoa kỳ (American Society of Health System Pharmacists ASHP) lại định nghĩa ADR là bất kỳ một đáp ứng không mong muốn, không định trước hoặc một đáp ứng quá mức đối với một thuốc cần phải (1) ngừng thuốc (điều trị hoặc chẩn đoán); (2) thay đổi thuốc điều trị; (3) thay đổi liều (ngoại trừ những điều chỉnh nhỏ); (4) nhập viện; (5) kéo dài thời gian nằm viện; (6) gây khó khăn đáng kể cho quá trình chẩn đoán; (8) tiên lượng xấu hoặc (9) gây ra các thương tật tạm thời hoặc vĩnh viễn, hoặc gây tử vong [42].

Tuy nhiên, những định nghĩa này (và một số định nghĩa khác) đều không bao gồm các ADR do sai sót trong điều trị (mediacation error), các ADR do thuốc bị nhiễm bẩn (ví dụ: thuốc cổ truyền, dược liệu) hoặc ADR do các tá dược trong công thức bào chế [30][4].

### 1.2.2 Phân loại phản ứng có hại của thuốc [30][32]

Năm 1977, lần đầu tiên trên thế giới, Rawlins và Thompson đưa ra một hệ thống phân loại ADR đầu tiên. Theo đó, ADR được chia làm 2 nhóm cơ bản là type A (ADR liên quan đến liều) và type B (không liên quan đến liều). Sau đó, 2 nhóm phản ứng nữa được bổ sung vào bao gồm: phản ứng liên quan đến liều và thời gian (ADR type C), và các phản ứng muộn (ADR type D). Một vài tác giả đề xuất chia nhóm C ra thành 2 nhóm: ADR type C liên quan đến thời gian (continuous) và ADR type E liên quan đến các phản ứng sau khi ngừng thuốc (end of use). Gần đây, nhóm thứ 6 được đề xuất thêm vào gồm: những thất bại không mong muốn trong điều trị. Đặc điểm, ví dụ và biện pháp kiểm soát các type ADR được mô tả trong phụ lục 1.

Tất nhiên, không phải dễ dàng để phân loại một ADR cá biệt vào một trong các loại trên, nhưng khi cơ chế của ADR đó được tìm hiểu một cách rõ ràng thì phân loại ban đầu của nó có thể thay đổi, đồng thời việc phân loại cũng trở nên dễ dàng hơn.

### 1.2.3 Các phương pháp theo dõi phát hiện ADR

Cảnh giác dược là môn khoa học nghiên cứu việc sử dụng, tác dụng của thuốc trên một số lượng lớn người sử dụng, vì thế nó đòi hỏi phải sử dụng các biện pháp dịch tễ học. Như vậy Cảnh giác dược là một nhánh của dịch tễ dược học, tập trung chủ yếu vào nghiên cứu dịch tễ các biến cố bất lợi (adverse event) hay các phản ứng có hại của thuốc.

Các phương pháp trong y tế công cộng đã được sử dụng để phát hiện những dấu hiệu mới có thể xảy ra của các ADR. Nghiên cứu trong dịch tễ dược học thường thuộc các dạng “hình thành giả thuyết” (hypothesis-generation) hoặc “kiểm định giả thuyết” (hypothesis-testing) hoặc kết hợp 2 loại trên. Nghiên cứu phát hiện giả thuyết được tiến hành trên các thuốc mới nhằm mục đích phát hiện các ADR không mong muốn. Trong khi đó, nghiên cứu kiểm định giả thuyết lại được thiết kế để chứng minh một nghi ngờ nào đó là đúng hay sai [32].



- **Các phương pháp hình thành giả thuyết liên quan đến ADR**

- **Báo cáo tự nguyện (spontaneous reporting) [32]**

Cán bộ y tế, bệnh nhân được cung cấp form báo cáo để họ có thể thông báo với các cơ quan chức năng về bất kỳ một ADR nào mà họ phát hiện. Ở Anh, “Yellow card” đã được sử dụng cho mục đích này từ năm 1964. Các mẫu báo cáo tương tự được cung cấp từ Dược thư Anh (BNF) và một số nguồn khác. Tại Hoa Kỳ, mẫu MedWatch được sử dụng và được phân phát rộng khắp cho cán bộ y tế nhằm khuyến khích báo cáo.

Báo cáo tự nguyện là biện pháp vừa đơn giản, rẻ tiền, vừa có hiệu quả cao, nên được ứng dụng rộng rãi nhất hiện nay.

- **Theo dõi tập trung (Intensive monitoring)**

Vào cuối những năm 1970 và đầu năm 1980 mô hình theo dõi chủ động đã được phát triển tại New Zealand (chương trình theo dõi thuốc tập trung: The Intensive Medicines Monitoring Programme) và tại Anh (Giám sát kê đơn: Prescription Event Monitoring). Những hệ thống theo dõi tập trung này sử dụng dữ liệu là các đơn thuốc để xác định đối tượng sử dụng của một thuốc nào đó. Người kê đơn sẽ được hỏi về bất kỳ một biến cố bất lợi nào xảy ra trong quá trình sử dụng thuốc được theo dõi. Những dữ liệu này được thu thập và phân tích để tìm ra dấu hiệu mới.

Ưu điểm nổi bật nhất của phương pháp này là khả năng cung cấp số lượng báo cáo và số lượng bệnh nhân sử dụng thuốc, tất cả đều được thu thập trong một khoảng thời gian quan sát xác định. Hơn nữa, sự lựa chọn thuốc của bác sĩ cho bệnh nhân không chịu tác động của bất kỳ yếu tố nào nên tránh được sai số chọn lọc. Nhược điểm lớn nhất của phương pháp này là chỉ có 50-70% báo cáo được thu hồi, và những gì xảy ra trên số lượng bệnh nhân còn lại có thể rất khác so với những bệnh nhân được báo cáo. Thêm vào đó, phương pháp theo dõi tập trung chỉ giới hạn trong vòng 6-12 tháng, nên không có khả năng phát hiện những biến cố tiềm tàng. Vì vậy, việc khuyến khích bác sĩ tiếp tục gửi các thông tin mà họ nhận được là hết sức quan trọng. [22]

Cho đến nay có khoảng 90 thuốc được nghiên cứu bởi phương pháp theo dõi tập trung, và số lượng bệnh nhân trung bình trong mỗi nghiên cứu vào khoảng trên 10.000 bệnh nhân [32].

- **Các phương pháp kiểm định giả thuyết liên quan đến ADR**

Các phương pháp kiểm định giả thuyết bao gồm nghiên cứu bệnh chứng và nghiên cứu thuần tập.

- **Nghiên cứu bệnh chứng (case-control study)**

Nghiên cứu bệnh chứng là nghiên cứu được thiết kế nhằm xác định xem biến cố bất lợi có xuất phát từ nguy cơ đang được quan tâm hay không bằng cách so sánh nhóm bị bệnh với nhóm không mắc bệnh trong quá trình phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ xảy ra trước đó [1]. Loại thiết kế nghiên cứu này thường được sử dụng để chứng minh phản ứng có hại của thuốc bằng cách khai thác tiền sử của nhóm có dấu hiệu xảy ra ADR (nhóm bệnh) với nhóm các cá thể không có ADR (nhóm chứng) để xác định nguyên nhân khác nhau giữa hai nhóm trong quá trình sử dụng thuốc trước đó.

Trong loại thiết kế nghiên cứu này, việc thiết kế lựa chọn nhóm bệnh và nhóm chứng hết sức quan trọng, làm tốt khâu này có thể hạn chế các sai số trong quá trình nghiên cứu.

Nghiên cứu bệnh chứng đã được tiến hành để xác định mối tương quan giữa hội chứng Reye và việc sử dụng aspirin (Hurwitz và cộng sự, 1987); đánh giá sự liên quan giữa diethylstilbestrol (DES) và ung thư âm đạo ở trẻ em có mẹ sử dụng DES trong thời kỳ mang thai (Herbst và cộng sự, 1974, 1975) [32].

Tuy nhiên, nghiên cứu bệnh chứng có nhược điểm là chi phí cao, không thể phát hiện được các tác dụng mới và dễ mắc sai số [30].

- **Nghiên cứu thuần tập (cohort study)**

Nghiên cứu này tiến hành theo dõi một lượng lớn bệnh nhân trong một thời gian dài đủ để phát hiện hậu quả của vấn đề cần nghiên cứu. Nghiên cứu thuần tập nói chung bao gồm cả nhóm phơi nhiễm và không phơi nhiễm, nhưng thường là phơi nhiễm đơn. Nghiên cứu phải được thiết kế sao cho tối thiểu hóa các sai số. Ưu

điểm của nghiên cứu thuần tập là khả năng của nó trong việc định lượng nguy cơ chắc chắn và nguy cơ liên quan. Nghiên cứu thuần tập có thể tiến hành tiến cứu, nhưng những nghiên cứu như thế thường tốn thời gian và chi phí cao. Nghiên cứu thuần tập hồi cứu có thể tiến hành trên những dữ liệu đã có. [32]

Nghiên cứu bệnh chứng thường được sử dụng để xác định dấu hiệu an toàn liên quan đến các bất lợi hiếm gặp (nhỏ hơn 1/1000). Trong khi đó, nghiên cứu thuần tập thì thường được sử dụng khi hậu quả chưa được xác định hoặc khi có rất nhiều hậu quả được xem xét. Cả hai loại nghiên cứu này đều có thể thực hiện trên những cơ sở dữ liệu đã có.

- **Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có kiểm soát (randomized controlled trial - RCT):**

Trong phương pháp này, một nhóm bệnh nhân được chia làm 2 nhóm ngẫu nhiên. Một nhóm sau đó được phơi nhiễm và nhóm còn lại thì không, vì thế người ta có thể so sánh hậu quả ở 2 nhóm. Tuy nhiên, những nghiên cứu này ít được sử dụng như là một công cụ Cảnh giác dược vì các ADR nghiêm trọng thường không phổ biến, nếu sử dụng RCT trong những trường hợp như vậy thì sẽ rất tốn kém và không kiểm soát được. Gần đây, những thử nghiệm lớn và đơn giản ngày càng trở nên phổ biến khi đánh giá tính an toàn và hiệu quả trong một vài trường hợp đặc biệt như: phát triển vaccin, điều trị thay thế hormone và thuốc điều trị các bệnh tim mạch. [32]

### **1.3 Báo cáo tự nguyện**

#### **1.3.1 Giới thiệu về báo cáo tự nguyện [22]**

Vào năm 1961, tạp chí Lancet đã đăng tải bức thư của một bác sĩ người Úc có tên là WG McBride. Trong bức thư này, ông chia sẻ sự quan sát của mình trên những đứa trẻ mà mẹ của chúng sử dụng thalidomide trong suốt quá trình mang thai. Những đứa trẻ này có tần suất mắc những dị tật bẩm sinh cao hơn những đứa trẻ khác không phơi nhiễm với thalidomide trong giai đoạn bào thai. Nhiều năm sau, nó trở thành bằng chứng chứng minh cho việc hàng nghìn trẻ em được sinh ra với dị tật chân tay là do quá trình sử dụng thalidomide của người mẹ. Nhằm mục

đích ngăn chặn các thảm họa tương tự có thể xảy ra, nhiều hệ thống đã được xác lập trên toàn thế giới để theo dõi và giám sát sự an toàn của thuốc.

Hệ thống báo cáo tự nguyện được thiết lập và đã trở thành phương pháp chủ đạo trong việc thu thập thông tin về tính an toàn của thuốc trong giai đoạn hậu marketing. Chức năng chính của hệ thống này là phát hiện sớm các dấu hiệu của các ADR mới, hiếm và nghiêm trọng. Hệ thống báo cáo tự nguyện cho phép bác sĩ, dược sĩ, và bệnh nhân báo cáo các ADR nghi ngờ cho các trung tâm Cảnh giác dược và/ hoặc các trung tâm theo dõi ADR. Nhiệm vụ của các trung tâm này là thu thập và phân tích báo cáo để thông báo cho các đối tác liên quan về nguy cơ tiềm ẩn khi các dấu hiệu của ADR xuất hiện. Báo cáo tự nguyện cũng được các nhà sản xuất dược phẩm áp dụng để thu thập thông tin về sản phẩm của mình. Như vậy, hệ thống báo cáo tự nguyện có thể theo dõi tất cả các thuốc trên thị trường trong suốt vòng đời của chúng với chi phí thấp.

Mặt khác, hạn chế chủ yếu của phương pháp báo cáo tự nguyện là báo cáo không đúng mức (underreporting) cả về số lượng và chất lượng. Tỷ lệ ADR thực tế không được báo cáo có thể lên đến 94% theo ước tính Hazell và Sharkir [22]. Hiện tượng này gây khó khăn trong việc phát hiện và hình thành giả thuyết về các nguy cơ an toàn một cách đầy đủ và toàn diện. Ngoài ra, hệ thống báo cáo tự nguyện còn không cho phép hình thành mối quan hệ thuốc – ADR một cách dễ dàng hoặc đưa ra tỷ lệ mắc phải chính xác. Hệ thống này cũng không cho biết các yếu tố nguy cơ hay làm sáng tỏ mô hình sử dụng.

### 1.3.2 Tầm quan trọng của báo cáo tự nguyện trong theo dõi an toàn của thuốc

**Bảng 1.1: Một số vấn đề về an toàn trong sử dụng thuốc tại Châu Âu từ năm 1995 trở lại đây được phát hiện bằng các phương pháp Cảnh giác dược [32]**

<b>Thuốc</b>	<b>Vấn đề an toàn</b>	<b>Bằng chứng chính</b>	<b>Biện pháp can thiệp</b>
Trovofloxacin	Độc tính lên gan	Báo cáo tự nguyện	Thu hồi
Tolcaprone	Độc tính lên gan	Báo cáo tự nguyện	Ngừng sử dụng
Cisapride	Kéo dài khoảng QT; loạn nhịp tim	Báo cáo tự nguyện	Thu hồi giấy phép đăng ký
Bupropion	Động kinh; tương tác thuốc	Báo cáo tự nguyện	Thay đổi liều; cảnh báo
Cerivastatin	Tiêu cơ vân cấp	Báo cáo tự nguyện	Thu hồi
Điều trị thay thế hormon	Nguy cơ tim mạch; ung thư	Nghiên cứu dịch tễ học	Cảnh báo và giới hạn chỉ định
Ức chế tái thu hồi chọn lọc serotonin (SSRI)	Hành vi tự tử ở trẻ em	Thử nghiệm lâm sàng	Cảnh báo kèm theo trong các hướng dẫn điều trị
Ức chế chọn lọc COX 2	Nguy cơ tim mạch	Thử nghiệm lâm sàng	Cảnh báo và các hướng dẫn điều trị
Kháng sinh macrolid dùng đường ngoài da	Nguy cơ bị ung thư	Báo cáo tự nguyện	Hạn chế dùng, kê hoặc quản lý nguy cơ

Mặc dù báo cáo tự nguyện không phải là một phương pháp lý tưởng để theo dõi tính an toàn của thuốc nhưng vai trò của loại hình theo dõi này đã được chứng minh qua thực tế. Trong 11 sản phẩm bị thu hồi tại thị trường Anh và Hoa Kỳ từ năm 1999 đến 2001, có 2 sản phẩm là do các bằng chứng trong thử nghiệm lâm sàng, 2 sản phẩm do các bằng chứng từ các nghiên cứu quan sát so sánh. Tám thuốc bị thu hồi do được cung cấp thông tin từ các báo cáo tự nguyện, trong đó 4

thuốc hoàn toàn chỉ dựa trên cơ sở thông tin thu thập được từ phương pháp theo dõi này. Có 2 sản phẩm mà bằng chứng thu hồi chúng chưa gặp trong tất cả các tài liệu trước đó [16]. Trong 9 vấn đề về an toàn của thuốc được thống kê gần đây tại liên minh Châu Âu EU thì có đến 6 vấn đề được phát hiện là nhờ vào các báo cáo tự nguyện (Bảng 1.1). Điều này chứng tỏ vai trò quan trọng của báo cáo tự nguyện trong việc phát hiện những vấn đề mới về an toàn [32].

### 1.3.3 Quy kết phản ứng có hại của thuốc

Báo cáo sau khi được thu thập và lưu trữ, sẽ được các chuyên gia thẩm định tiến hành đánh giá, quy kết tác dụng có hại nhằm đưa ra một giả thuyết về mối liên hệ giữa việc sử dụng thuốc và một biến cố bất lợi, cùng với phân loại mức độ liên quan, ở các cấp độ từ “không chắc chắn” cho đến “rất chắc chắn”.

Cho đến nay có 34 phương pháp quy kết phản ứng có hại khác nhau, được chia làm 3 nhóm [11][37]:

- Nhóm 1: Nhận định của chuyên gia/hội cứu lại cơ sở dữ liệu quốc tế. Nhóm này gồm 4 phương pháp khác nhau đó là (1) phương pháp của Wilholm, (2) phương pháp của WHO và UMC, (3) phương pháp của Miremont và cộng sự, (4) phương pháp của Arimone và cộng sự. Nhóm phương pháp này xác định ADR dựa vào sự quy kết của các bác sĩ, những người thường xuyên tiếp xúc điều trị cho bệnh nhân, hoặc của dược sĩ lâm sàng. Đây là quá trình mà trong đó một chuyên gia sẽ đưa ra đánh giá của mình về mối quan hệ thuốc – ADR có thể xảy ra dựa trên việc xem xét tất cả các dữ liệu liên quan sẵn có. Rất nhiều báo cáo ADR được dựa trên nhận định của một người đánh giá, hoặc một nhóm các chuyên gia, hoặc các chuyên gia và những thành viên không phải chuyên gia. Đánh giá này chủ yếu được dựa trên kiến thức và kinh nghiệm, do đó giữa các chuyên gia cũng thường xuyên xảy ra các ý kiến bất đồng.
- Nhóm 2: Thuật toán (Algorithms). Nhóm này gồm có 26 phương pháp khác nhau. Thuật toán là một biểu đồ biểu diễn trình tự thao tác đặc hiệu cho vấn đề, hướng dẫn từng bước một để đi đến câu trả lời. Đây là một công cụ lâm sàng dưới dạng một bộ câu hỏi dựa vào các toán tử để quy kết tác dụng có hại của

thuốc. Nhược điểm của phương pháp này là quá chú trọng đến dữ liệu bệnh lý, do đó quá trình quy kết đôi khi rất khó thực hiện hoặc hoàn toàn không thể thực hiện được nếu thiếu các thông tin về bệnh lý.

- Nhóm 3: Phương pháp xác suất (tiếp cận Bayes), gồm 4 phương pháp khác nhau. Phương pháp Bayesian để quy kết tác dụng có hại dựa trên việc ấn định “xác suất định trước” của biến cố được nghiên cứu. Thông tin này có được từ các thử nghiệm lâm sàng trước khi đưa thuốc ra thị trường và các nghiên cứu dịch tễ trên các bệnh nhân đã từng mắc bệnh. Xác suất được xem xét lại khi có các thông tin mới. Phương pháp này cho phép quy kết đồng thời rất nhiều nguyên nhân khác nhau, không giới hạn số lượng trường hợp được quy kết.

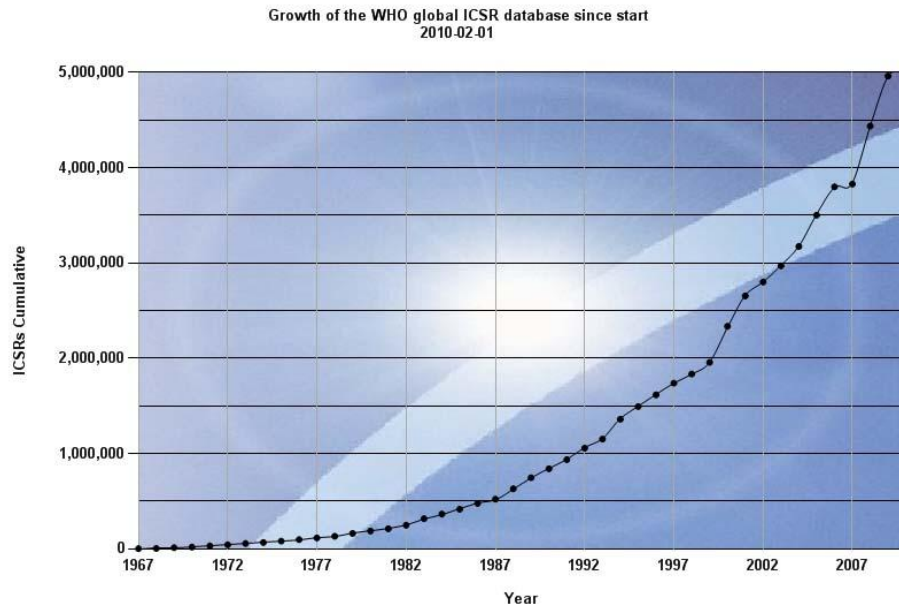
Tại Việt Nam hiện nay, các chuyên gia thẩm định báo cáo ADR của Cục quản lý Dược đang sử dụng nhóm phương pháp một để đánh giá mối quan hệ nhân quả thuốc –ADR.

#### **1.3.4 Tình hình giám sát ADR thông qua báo cáo tự nguyện trên thế giới**

Nhận thức được vai trò của báo cáo tự nguyện trong việc theo dõi và phát hiện phản ứng có hại của thuốc, chương trình theo dõi phản ứng có hại quốc tế của WHO (WHO International Programme for Adverse Reaction Monitoring) đã được thiết lập trong hơn 30 năm qua với mục đích phát hiện các ADR hiếm gặp mà các thử nghiệm lâm sàng không thể tìm thấy được. Việc thu thập nhiều nhất có thể các báo cáo tự nguyện ADR vào một cơ sở dữ liệu thống nhất, sẽ cung cấp những điều kiện tối ưu để phát hiện các dấu hiệu trong thời gian sớm nhất. Quy mô chương trình theo dõi của WHO đang ngày càng được mở rộng để có thể thực hiện công tác theo dõi tính an toàn của thuốc ở mức độ toàn cầu một cách có hiệu quả hơn. [35]

Mỗi quốc gia thành viên trong mạng lưới theo dõi an toàn quốc tế đều có các trung tâm ADR quốc gia với nhiệm vụ thu thập các báo cáo tự nguyện ADR từ cán bộ y tế tại quốc gia đó. Các báo cáo này sau đó sẽ được chuyển sang mẫu báo cáo của WHO và được gửi định kỳ về Trung tâm Uppsala (Uppsala monitoring centre-UMC). Đến tháng 3/2010 đã có 97 nước tham gia chương trình theo dõi thuốc của WHO [44]. Tại UMC, báo cáo sẽ được kiểm tra độ chính xác và sau đó được nhập

vào cơ sở dữ liệu của WHO. Hiện nay, cơ sở dữ liệu này đã đạt đến con số 5 tỷ báo cáo tự nguyện. Theo thống kê trung tâm Uppsala nhận được khoảng 300.000 báo cáo mỗi năm từ các quốc gia thành viên. [35][46]



**Hình 1.2: Sự gia tăng của cơ sở dữ liệu toàn cầu về báo cáo tự nguyện (số liệu tính đến tháng 2 năm 2010) [47]**

UMC được thành lập với sứ mệnh (1) là một trung tâm quốc tế trong công tác giảm thiểu nguy cơ khi sử dụng thuốc và đảm bảo an toàn cho người bệnh, (2) nghiên cứu và phát triển các công cụ, phương pháp áp dụng trong Cảnh giác dược và an toàn của người bệnh, (3) xây dựng cơ sở dữ liệu có giá trị cho tất cả các đối tác liên quan trong quá trình thu thập, mã hóa, đánh giá, phân tích, làm sáng tỏ và truyền thông các dữ liệu liên quan đến các vấn đề an toàn của thuốc và những lưu ý thận trọng về an toàn của bệnh nhân, (4) cung cấp các từ điển thuốc quốc tế, các phân loại quốc tế và danh pháp quốc tế với chất lượng cao và giá thành cạnh tranh, (5) đóng vai trò là một tổ chức mở, hoạt động một cách công bằng, vô tư và vì các giá trị đạo đức y học [45].



## **1.4 Tình hình theo dõi phản ứng có hại tại Việt Nam**

### **1.4.1 Quá trình theo dõi phản ứng có hại của thuốc tại Việt Nam**

#### **1.4.1.1 Hoạt động công tác theo dõi và báo cáo ADR từ khi hệ thống được thiết lập [8]**

Công tác theo dõi phản ứng có hại của thuốc tại Việt Nam đã được bắt đầu từ năm 1994. Từ đó đến nay, hệ thống theo dõi đã trải qua nhiều giai đoạn phát triển khác nhau.

- **Giai đoạn hoạt động dưới sự tài trợ của SIDA**

Trung tâm theo dõi ADR Hà Nội được thành lập năm 1994 trên cơ sở là một hoạt động của chương trình Hợp tác Y tế Việt Nam- Thụy Điển. Trung tâm này hoạt động dựa trên nguồn kinh phí được hỗ trợ từ Cơ quan Hợp tác Phát triển Quốc tế Thụy Điển (SIDA) cho đến khi chương trình hợp tác này kết thúc vào năm 2006.

Năm 1998, Việt Nam trở thành thành viên của Hệ thống theo dõi ADR quốc tế. Trong giai đoạn từ 1999-2006, Trung tâm theo dõi ADR đã tiến hành thẩm định báo cáo ADR thu thập được vào 2 đợt:

- Đợt 1: Năm 2001 tiến hành thẩm định báo cáo ADR thu thập được từ 1999 đến 2001
- Đợt 2: Năm 2006 tiến hành thẩm định báo cáo ADR thu thập được từ 2003 đến tháng 6/2006

- **Giai đoạn từ 2006 đến tháng 11/2008:**

Do một số yếu tố khách quan, việc thẩm định báo cáo phải tạm dừng. Cán bộ trung tâm theo dõi ADR vẫn thực hiện các bước thu thập và tiếp nhận báo cáo theo quy trình đã có nhưng không thành lập được nhóm chuyên gia thẩm định báo cáo. Tuy nhiên cán bộ trung tâm vẫn tiếp tục gửi phản hồi cho các đơn vị tham gia gửi báo cáo ADR. Thư phản hồi được vào sổ công văn đi theo các thông tin sau: số thứ tự công văn đi, ngày tháng công văn đi và nơi gửi. Trong thời gian qua, trung tâm theo dõi ADR đã gửi phản hồi cho tất cả các đơn vị gửi báo cáo ADR về trung tâm, không để xảy ra tình trạng chậm trễ hoặc không có phản hồi.

- Giai đoạn hiện tại:

Triển khai hoạt động thẩm định các báo cáo ADR tồn đọng từ năm 2006 đến nay, sau đó tiếp tục duy trì hoạt động thẩm định báo cáo thành một hoạt động thường xuyên.

#### **1.4.1.2 Cơ sở pháp lý cho công tác Cảnh giác dược ở Việt Nam**

Trong quá trình hình thành và phát triển hệ thống theo dõi phản ứng có hại của thuốc, một số văn bản tài liệu là cơ sở pháp lý tạo điều kiện cho việc khuyến khích công tác thực hiện báo cáo của cán bộ y tế đã được ban hành. Những cơ sở pháp lý này đã góp phần tăng cường số lượng và chất lượng báo cáo ADR. Một số văn bản pháp quy phục vụ cho công tác Cảnh giác dược tại Việt Nam được liệt kê sau đây:

- Luật Dược Việt Nam [10]: Điều 51 của Luật quy định:

“Cơ sở khám chữa bệnh, cán bộ, nhân viên y tế có trách nhiệm theo dõi và báo cáo cho người phụ trách cơ sở, cơ quan có thẩm quyền quản lý thuốc về các phản ứng có hại của thuốc”

“Trong quá trình lưu hành thuốc, cơ sở sản xuất, phân phối thuốc phải theo dõi, báo cáo cho người phụ trách cơ sở và cơ quan có thẩm quyền quản lý thuốc các phản ứng có hại của thuốc do cơ sở mình sản xuất, phân phối”

“Bộ trưởng Bộ Y tế có trách nhiệm tổ chức hệ thống thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc nhằm đảm bảo việc sử dụng thuốc hợp lý, an toàn cho nhân dân, quy định về hoạt động thông tin thuốc tại các cơ sở”

- Nghị định của chính phủ số 79/2006/NĐ-CP ngày 09 tháng 8 năm 2006 quy định chi tiết thi hành một số điều của Luật Dược [6]:

“Bộ Y tế có trách nhiệm quy định việc kê đơn hướng dẫn sử dụng thuốc an toàn, hợp lý và hiệu quả, triển khai thực hiện các biện pháp phòng chống tác dụng có hại của thuốc”

- Thông tư số 13/2009/TT- BYT ngày 01 tháng 09 năm 2009 hướng dẫn hoạt động thông tin quảng cáo thuốc có quy định [5]:

“Trong quá trình lưu hành thuốc, đơn vị kinh doanh thuốc, đơn vị đăng ký thuốc có trách nhiệm theo dõi và báo cáo kịp thời về Cục Quản lý dược và Trung tâm Quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc các thông tin mới được phát hiện của thuốc, các phản ứng có hại của thuốc và các biểu hiện suy giảm chất lượng của thuốc do đơn vị kinh doanh.”

“Cơ sở bán lẻ thuốc cung cấp những thông tin có liên quan, hướng dẫn sử dụng thuốc khi bán lẻ cho người mua thuốc; thu thập và báo cáo phản ứng có hại của thuốc, các biểu hiện suy giảm chất lượng thuốc tới cơ quan quản lý chuyên môn trực tiếp”.

Gần đây, vào ngày 24/3/2009, Bộ y tế có quyết định 991/QĐ-BYT về việc thành lập Trung tâm quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI/ADR Quốc gia), đặt tại trường đại học Dược Hà Nội [3]. Với chức năng giúp Bộ Y tế xây dựng và cung cấp cơ sở dữ liệu thông tin về thuốc, bao gồm cả thông tin về cảnh giác Dược, đào tạo, nghiên cứu khoa học, chỉ đạo tuyến, hợp tác quốc tế, tư vấn dịch vụ về thông tin thuốc và Cảnh giác Dược, sự ra đời của trung tâm dược hy vọng là một bước chuyển trong quá trình xây dựng hệ thống Cảnh giác dược ở Việt Nam.

#### **1.4.1.3 Kết quả quá trình hoạt động [8][9]**

- Trung tâm theo dõi ADR Việt Nam trở thành thành viên thứ 56 của hệ thống theo dõi ADR quốc tế vào năm 1998.
- Trung tâm gửi báo cáo sang trung tâm theo dõi ADR quốc tế (UMC) báo cáo ADR các năm từ 1999-2008.
- Xuất bản một số poster, tài liệu về phản ứng có hại của thuốc.
- Tổ chức một số lớp tập huấn cho cán bộ y tế về phản ứng có hại của thuốc (60 lớp)
- Giải đáp thắc mắc của cán bộ y tế về phản ứng có hại của thuốc.

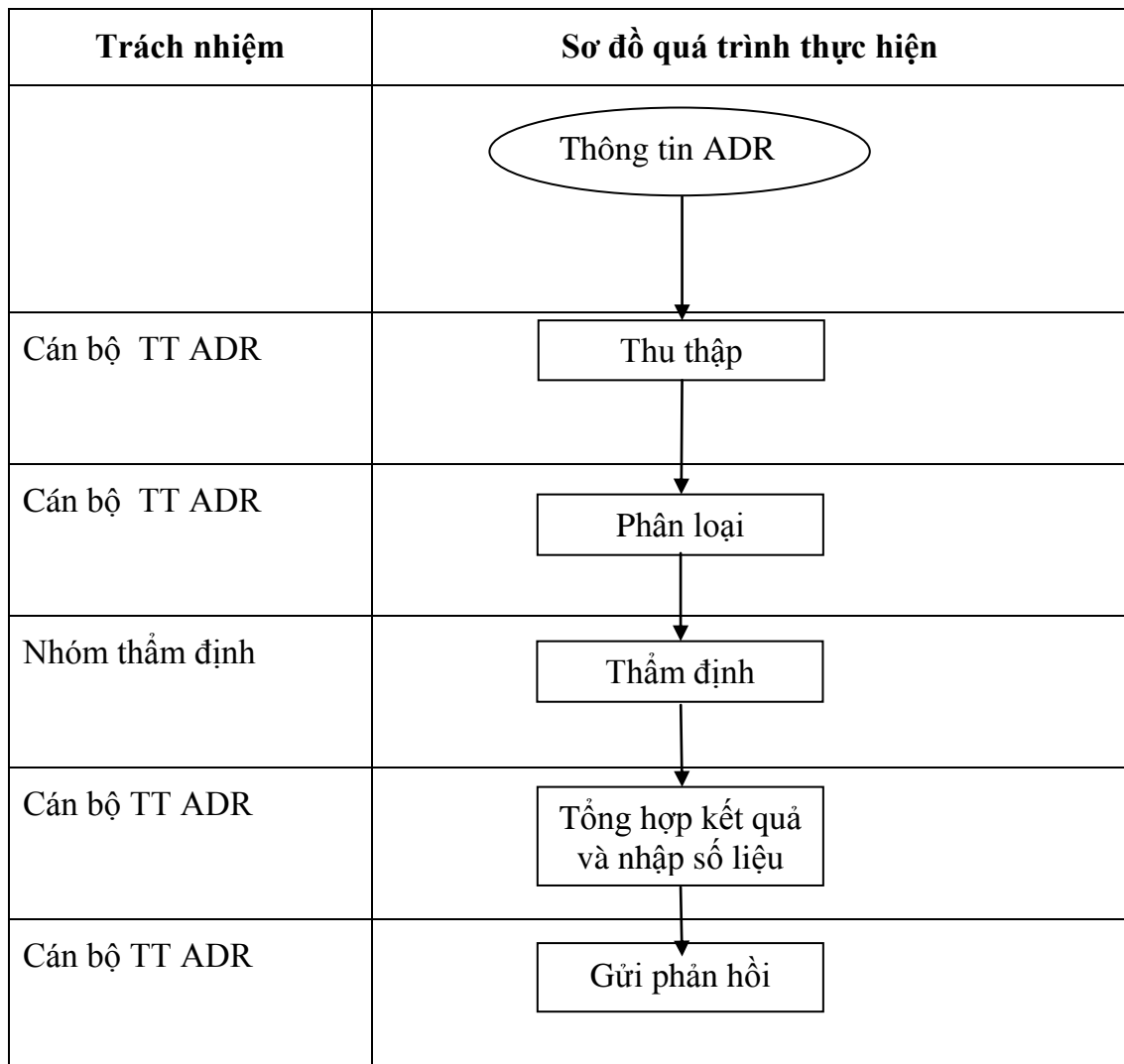
#### **1.4.2 Các bước thu thập, tiếp nhận và xử lý báo cáo [7]**

Kể từ ngày 1/1/2010 tất cả các báo cáo tự nguyện theo dõi ADR trên cả nước sẽ được gửi về Trung tâm DI/ADR Quốc gia thay vì gửi về Cục quản lý Dược. Quy

trình thu thập tiếp nhận và xử lý báo cáo được xây dựng bởi Cục Quản lý Dược và vẫn đang được sử dụng tại trung tâm DI/ADR Quốc gia.

#### 1.4.2.1 Thu thập

Trung tâm theo dõi ADR là nơi thu thập báo cáo về phản ứng có hại của thuốc từ các nguồn: bệnh nhân; cơ sở khám chữa bệnh, bác sĩ, dược sĩ, y tá, điều dưỡng,...; các đơn vị sản xuất kinh doanh dược, văn phòng đại diện các công ty nước ngoài



**Hình 1.3 : Sơ đồ quá trình thu thập, tiếp nhận và xử lý báo cáo ADR [7]**

#### 1.4.2.2 Phân loại

Cán bộ Trung tâm theo dõi ADR tiến hành:

- Mã hóa các báo cáo tiếp nhận được theo quy định của WHO

- Phân loại báo cáo theo nhóm thuốc nghi ngờ gây ra phản ứng có hại sau đó chuyển cho nhóm thẩm định báo cáo (nhóm thẩm định được thành lập theo quyết định của Lãnh đạo Cục Quản lý Dược).

#### **1.4.2.3 Thẩm định báo cáo ADR**

Nhóm thẩm định tiến hành xem xét:

- Thu thập thêm thông tin liên quan đến thuốc nghi ngờ gây phản ứng như liều dùng, số lô, hạn dùng của thuốc,...., chi tiết diễn biến phản ứng có hại xảy ra (nếu cần thiết) qua việc liên hệ trực tiếp với đơn vị gửi báo cáo.

- Tra cứu tài liệu chuyên môn liên quan.

- Xác định mối quan hệ nhân quả giữa việc sử dụng thuốc và phản ứng có hại.

Sau khi có kết luận về phản ứng có hại, nhóm thẩm định chuyển lại kết quả cho cán bộ trung tâm theo dõi ADR.

#### **1.4.2.4 Tổng hợp kết quả và nhập số liệu**

- Tổng hợp kết quả: Cán bộ của trung tâm theo dõi ADR vào biểu theo dõi thông tin phản ứng có hại, lưu hồ sơ tại Trung tâm theo dõi ADR.

- Nhập số liệu: Cán bộ Trung tâm ADR nhập toàn bộ số liệu, kết quả thẩm định báo cáo ADR theo phần mềm WINADR của Trung tâm Uppsala - Thụy Điển.

#### **1.4.2.5 Gửi kết quả phản hồi**

- Phản hồi kết quả thẩm định tới đơn vị gửi báo cáo.

- Phản hồi kết quả thẩm định tới các cơ quan chức năng có liên quan.

- Báo cáo phản ứng có hại (đã được thẩm định và kết luận) sang trung tâm theo dõi ADR của WHO tại Uppsala, Thụy Điển.

## **Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1 Đối tượng nghiên cứu:**

Đối tượng nghiên cứu là tất cả các báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại của thuốc trên phạm vi cả nước, được gửi đến, tổ chức thẩm định và lưu trữ tại Cục quản lý Dược từ tháng 6/2006 đến tháng 12/2008.

Cấu trúc đối tượng nghiên cứu bao gồm:

Báo cáo ADR tự nguyện của Việt Nam (phụ lục 2): gồm các phần thông tin về bệnh nhân (tuổi, giới, cân nặng, chiều cao, địa chỉ,...); thông tin về thuốc nghi ngờ gây ADR (tên thuốc, hàm lượng nồng độ, lý do dùng thuốc,...); thông tin về các thuốc dùng đồng thời và bệnh sử; thông tin về cách xử trí ADR; thông tin về người báo cáo (tên, địa chỉ, chuyên môn, ngày báo cáo, đơn vị báo cáo,...).

ADR trong các báo cáo tự nguyện sẽ được phân tích và quy kết mối liên hệ với việc sử dụng các thuốc nghi ngờ, sau đó kết quả sẽ được tổng hợp trong báo cáo thẩm định (phụ lục 3), theo đó, ADR được phân loại theo 6 cấp độ theo thang phân loại của WHO [30] (phụ lục 4): chắc chắn (certain); có khả năng (probable/ likely), có thể (possible), không chắc chắn (unlikely), không phân loại được (conditional/ unclassified), không thể đánh giá hay phân loại được (unassessable/ unclassifiable), cùng với ý kiến của chuyên gia thẩm định.

Toàn bộ thông tin trong 2 loại báo cáo trên được tổng hợp trong mẫu báo cáo của WHO (phụ lục 5) để gửi về Trung tâm UMC.

### **2.2 Phương pháp nghiên cứu**

Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

- Thu thập báo cáo: các báo cáo được thu thập tại Cục quản lý Dược.
- Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu dữ liệu từ các báo cáo ADR đã qua thẩm định trên phạm vi cả nước được lưu trữ tại Cục quản lý Dược từ tháng 6/2006 đến tháng 12/2008.

- Cấu trúc của dữ liệu

Dữ liệu gồm 3 phần thông tin chính: thông tin về báo cáo; thông tin về thuốc nghi ngờ; thông tin về ADR. Do đó, mỗi báo cáo có thể liên quan đến một hay nhiều thuốc với một hay nhiều ADR.

## 2.3 Chỉ tiêu nghiên cứu

### 2.3.1 Thông tin về báo cáo

- Số lượng báo cáo, số lượng ADR liên quan và tỷ lệ ADR/báo cáo
- Thông tin về bệnh nhân:
  - Phân bố tuổi
  - Phân bố giới
- Thời gian từ lúc xuất hiện ADR đến ngày báo cáo.
- Thông tin về đối tượng báo cáo
  - Thông tin về người báo cáo
  - Thông tin về đơn vị báo cáo
- Thông tin về mối quan hệ nhân quả thuốc - ADR

### 2.3.2 Thông tin về thuốc nghi ngờ

- Các nhóm thuốc có tần suất báo cáo nhiều nhất.
- Các nhóm dược lý có tần suất báo cáo nhiều nhất và tần suất báo cáo của dược liệu.
- Mùoi thuốc có tần suất báo cáo nhiều nhất và biểu hiện ADR liên quan.
- Số lượng báo cáo của các thuốc thuộc chương trình thuốc quốc gia.
- Chỉ định điều trị của các thuốc được báo cáo ADR.

### 2.3.3 Thông tin về ADR

- Diễn biến của ADR được ghi nhận (outcome)
- Biểu hiện ADR thường gặp trong các báo cáo tự nguyện.

## 2.4 Phương pháp xử lý số liệu:

Toàn bộ dữ liệu được lưu trữ, quản lý và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0.

Trong đó:

- Thuốc nghi ngờ gây ADR được mã hóa theo hệ thống phân loại ATC (Anatomical Therapeutic Chemical).
- Biểu hiện ADR được mã hóa theo WHO- adverse reaction terminology (WHO-ART), mức độ thuật ngữ thấp nhất (PT: Preferred terms). Mỗi PTs lại được mã hóa bằng một mã SOC (System Organ Class) tương ứng. SOC là một nhóm các PTs gắn liền với cùng một hệ thống cơ quan của cơ thể. Việc thống kê các biểu hiện ADR được dựa trên mã SOC của nó.
- Mục đích sử dụng thuốc trong mỗi báo cáo được mã hóa theo phân loại bệnh tật quốc tế ICD 10.
- Mỗi đơn vị báo cáo được phân loại theo 3 tiêu chí: vị trí địa lý (miền Bắc, miền Trung, miền Nam), tuyến y tế (tuyến trung ương, tuyến tỉnh, tuyến cơ sở), loại hình sở hữu (công hữu và tư hữu), loại hình bệnh viện ( đa khoa hay chuyên khoa).
- Kết quả được xử lý bằng phương pháp thống kê mô tả và so sánh các tỷ lệ bằng kiểm định Khi bình phương ( $\chi^2$ ) với mức ngưỡng có ý nghĩa thống kê là 5%.



### Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1 Thông tin về báo cáo:

##### 3.1.1 Số lượng báo cáo, số lượng ADR liên quan và tỷ lệ ADR/báo cáo

Từ 6/2006 cho đến 12/2008 đã có 4064 báo cáo được thu thập và thẩm định (Bảng 3.1).

**Bảng 3.1: Số lượng báo cáo ADR và số lượng ADR trong báo cáo**

	2006	2007	2008	3 năm
Số lượng báo cáo	704	1328	2032	4064
Số lượng ADR liên quan	1699	3195	5045	9939
Tỷ lệ ADR/ báo cáo	2,4	2,4	2,5	2,4

Số lượng báo cáo tăng dần theo thời gian (704 báo cáo năm 2006, 1328 báo cáo năm 2007 và 2032 báo cáo năm 2008). Các báo cáo trong khoảng thời gian nghiên cứu kể trên liên quan đến 9939 ADR. Như vậy trung bình có khoảng 2,4 ADR trong 1 báo cáo ADR.

##### 3.1.2 Thông tin về bệnh nhân trong các báo cáo ADR

###### 3.1.2.1 Phân bố tuổi

Thông tin về tuổi và phân bố tuổi của bệnh nhân trong các báo cáo ADR được thể hiện lần lượt trong các bảng 3.2 và bảng 3.3.

**Bảng 3.2: Thông tin về tuổi của bệnh nhân trong báo cáo**

	2006	2007	2008	3 năm
Trung vị (năm)	32,9	31	34	32
Nhỏ nhất (năm)	0	0	0	0
Lớn nhất (năm)	99	98	95	99
Không có thông tin	0	10	49	59

Do phân bố tuổi của bệnh nhân trong các báo cáo ADR tản mạn và không tuân theo phân bố chuẩn nên mẫu được đại diện bằng giá trị trung vị. Trung vị tuổi

của bệnh nhân vào khoảng 32 tuổi, biến thiên từ vài ngày tuổi cho đến 99 tuổi. Phân bố theo lứa tuổi được thể hiện ở bảng 3.3, theo đó, ADR thường gặp nhất ở nhóm đối tượng từ 18-60 tuổi, chiếm 61,5%; tiếp theo là đối tượng người già >60 tuổi, chiếm 14,5 %; ADR ở trẻ em  $\leq 1$  tuổi cũng chiếm tỷ lệ khá cao 6,2%.

**Bảng 3.3: Phân bố tuổi của bệnh nhân trong báo cáo**

<b>Độ tuổi (năm)</b>	<b>Tần số</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
$\leq 1$ tuổi	253	6,2
>1-12 tuổi	425	10,5
>12-18 tuổi	236	5,8
>18-60 tuổi	2500	61,5
>60 tuổi	591	14,5
Không có thông tin	59	1,5
Tổng	4064	100,0

### 3.1.2.2 Phân bố giới

Phân bố giới của bệnh nhân trong các báo cáo ADR được thể hiện trong bảng 3.4.

**Bảng 3.4: Phân bố giới của bệnh nhân trong báo cáo**

	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>3 năm</b>
Nam	310	631	979	1920
Nữ	392	690	1038	2120
Không có thông tin	2	7	15	24
Tỷ lệ nam: nữ	0,8	0,9	0,9	0,9

Theo bảng trên, tỷ lệ nam: nữ trong các báo cáo vào khoảng 0,9. Tỷ lệ này có xu hướng tăng nhẹ qua 3 năm.

### 3.1.3 Khoảng thời gian từ lúc xuất hiện phản ứng có hại đến thời điểm báo cáo ADR:

Thông tin về khoảng thời gian từ lúc xuất hiện phản ứng có hại đến thời điểm báo cáo ADR được trình bày trong bảng 3.5. Tính chung cho cả 3 năm, giá trị trung vị của thời gian này là 3 ngày. Thời gian báo cáo nhanh nhất là trong vòng 1 ngày (báo cáo ngay) và chậm nhất là sau 300 ngày.

**Bảng 3.5: Thông tin về thời gian từ lúc xuất hiện phản ứng có hại đến thời điểm báo cáo ADR**

	2006	2007	2008
Nhỏ nhất (ngày)	1	1	1
Lớn nhất (ngày)	130	300	295
Trung vị (ngày)	2	2	3
Không có thông tin	78	289	396

Thời gian kể từ lúc xuất hiện phản ứng có hại đến thời điểm báo cáo ADR được phân chia thành 3 khoảng thời gian khác nhau, kết quả được trình bày trong bảng 3.6. Do không tính các báo cáo không có thông tin về thời gian nên cỡ mẫu lúc này là 3301 báo cáo ADR.

**Bảng 3.6: Tần suất báo cáo ADR**

Tần suất báo cáo	Số lượng	%
Báo cáo ngay	1088	33
Trong vòng 15 ngày	1660	50,3
Trong vòng 1 tháng	467	14,1
Tổng	3301	100

Như vậy, hầu hết các báo cáo (trên 50%) đều được gửi đi trong vòng 15 ngày kể từ thời điểm xuất hiện ADR. Báo cáo được gửi đi ngay cũng chiếm tỷ lệ khá lớn (33%).

### 3.1.4 Thông tin về đối tượng báo cáo ADR

#### 3.1.4.1 Thông tin về người báo cáo ADR

Theo bảng 3.7, bác sĩ là đối tượng chủ yếu tham gia báo cáo ADR, chiếm trên 60%, xu hướng này không có sự khác biệt trong 3 năm ( $p > 0,05$ ). Trong khi đó, đối tượng báo cáo dược sĩ chiếm 16,2%, 11,3% và 12,1% lần lượt vào năm 2006, 2007 và 2008. Ngoài bác sĩ và dược sĩ là đối tượng báo cáo chính, y tá điều dưỡng cũng tham gia báo cáo với tỷ lệ khoảng 14%.

**Bảng 3.7: Thông tin về đối tượng báo cáo ADR**

	Năm 2006		Năm 2007		Năm 2008	
	Số lượng	%	Số lượng	%	Số lượng	%
Bác sĩ	440	62,5	810	61,0	1285	63,2
Dược sĩ	114	16,2	150	11,3	245	12,1
Y tá- Điều dưỡng	72	10,2	190	14,3	287	14,1
Nữ hộ sinh	0	0,0	14	1,1	33	1,6
Khác	29	4,1	84	6,3	182	9,0
Không có thông tin	49	7,0	80	6,0	0	0,00
Tổng	704	100	1329	100	2032	100

#### 3.1.4.2 Thông tin về đơn vị báo cáo ADR

Thông tin về vị trí địa lý, tuyến, loại hình bệnh viện, loại hình sở hữu của các đơn vị báo cáo ADR được thể hiện trong bảng 3.8. Trong đó, báo cáo từ các đơn vị ở miền Nam chiếm tỷ lệ lớn nhất khoảng 60%, tiếp đến là miền Bắc và miền Trung.

Trong các đơn vị báo cáo, các cơ sở y tế tuyến tỉnh chiếm tỷ lệ cao nhất (khoảng 70%), vượt xa các bệnh viện thuộc tuyến cơ sở (khoảng 20%) và tuyến trung ương (khoảng 10%).

Các bệnh viện đa khoa là các đơn vị chính gửi báo cáo chiếm 58,5% số lượng đơn vị báo cáo năm 2006, 75,4% năm 2007, 69,2% năm 2008. Tỷ lệ này vượt xa các bệnh viện chuyên khoa.

Báo cáo chủ yếu nhận được từ các đơn vị công lập, chiếm 80,5% năm 2006, 74,5% năm 2007 và 69,2% năm 2008. Các đơn vị ngoài công lập (các bệnh viện tư, các phòng khám tư,...) cũng tham gia báo cáo với tỷ lệ tăng dần qua các năm, đạt 19,7% năm 2008.

**Bảng 3.8 Thông tin các đơn vị báo cáo ADR về vị trí địa lý, tuyến, loại hình bệnh viện và loại hình sở hữu**

		Năm 2006		Năm 2007		Năm 2008	
		Số lượng	%	Số lượng	%	Số lượng	%
Vị trí địa lý	Miền Bắc	99	14,1	342	25,8	425	20,9
	Miền Trung	56	8,0	230	17,3	251	12,4
	Miền Nam	469	66,6	731	55,0	1192	58,7
	Không có thông tin	80	11,4	25	1,9	164	8,1
Tuyến	Trung ương	14	2,0	25	1,9	83	4,1
	Tỉnh	434	61,6	999	75,2	1468	72,2
	Cơ sở	175	24,9	279	21,0	288	14,2
	Không có thông tin	81	11,5	25	1,9	193	9,5
Loại bệnh viện	Đa khoa	412	58,5	1001	75,4	1407	69,2
	Chuyên khoa	210	29,8	302	22,7	432	21,3
	Không có thông tin	82	11,6	25	1,9	193	9,5
Loại hình sở hữu	Công lập	567	80,5	1170	88,1	1439	70,8
	Ngoài công lập	56	8,0	133	10,0	400	19,7
	Không có thông tin	81	11,5	25	1,9	193	9,5
Tổng		704	100	1328	100	2032	100

### 3.1.5 Thông tin về mối quan hệ nhân quả thuốc –ADR:

Mối quan hệ nhân quả thuốc-ADR được quy kết theo phương pháp nhận định của chuyên gia, kết quả của quá trình quy kết báo cáo ADR qua 3 năm được thể hiện trong bảng 3.9. Trong đó, các ADR ở mức độ chắc chắn, có khả năng và có thể chiếm 92,3% tổng số các ADR được thẩm định.

**Bảng 3.9: Thông tin về quy kết quan hệ ADR- thuốc**

	2006		2007		2008	
	Số lượng	%	Số lượng	%	Số lượng	%
1. Chắc chắn	237	13,9	280	8,8	795	15,8
2. Có khả năng	887	52,2	1719	53,8	2311	45,8
3. Có thể	479	28,2	1000	31,3	1462	29,0
4. Không chắc chắn	54	3,2	123	3,8	158	3,1
5. Không phân loại	21	1,2	59	1,8	75	1,5
6. Không thể phân loại được	11	0,6	5	0,2	114	2,3
7. Tương tác thuốc	2	0,1	4	0,1	2	0,0
Không có thông tin	8	0,5	5	0,2	128	2,5
Tổng	1699	100	3195	100	5045	100

## 3.2 Thông tin về các thuốc được báo cáo ADR

### 3.2.1 Nhóm thuốc hay được báo cáo

Thuốc trong các báo cáo ADR được mã hóa theo phân loại ATC. Thuốc có nhiều mã ATC sẽ được thống kê cho tất cả các mã. Tổng số mã ATC thu được trong các báo cáo ADR là 15380 mã. Bảng 3.10 trình bày 5 nhóm thuốc được báo cáo nhiều nhất trong 3 năm, từ 2006 đến 2008.

**Bảng 3.10: Các nhóm thuốc được báo cáo nhiều nhất**

<b>Mã ATC</b>	<b>Tên nhóm thuốc</b>	<b>Số lượng</b>	<b>%</b>
J	Thuốc kháng khuẩn dùng đường toàn thân	7124	46,3
S	Thuốc tác dụng trên cơ quan thụ cảm	1811	11,8
A	Thuốc tác dụng trên đường tiêu hóa và chuyển hóa	1703	11,1
N	Thuốc tác dụng trên hệ thần kinh trung ương	987	6,4
M	Thuốc tác dụng trên hệ cơ xương	752	4,9
Khác		3003	19,5
<b>Tổng</b>		<b>15380</b>	<b>100</b>

Nhóm thuốc kháng khuẩn dùng đường toàn thân là nhóm thuốc được báo cáo nhiều nhất với tỷ lệ lên đến 46,3%, sau đó là các nhóm thuốc tác dụng trên cơ quan thụ cảm (11,8%), thuốc tác dụng trên đường tiêu hoá và chuyển hoá (11,1%), thuốc tác dụng trên hệ thần kinh trung ương (6,4%) và cuối cùng là thuốc tác dụng trên hệ cơ xương (4,9%).

### **3.2.2 Họ dược lý hay được báo cáo nhất:**

Bảng 3.11 trình bày 10 họ dược lý được báo cáo nhiều nhất. Nhóm thuốc kháng sinh betalactam khác (bao gồm các cephalosporin từ thế hệ I đến thế hệ IV, các monobactam và carbapenem) là họ dược lý được báo cáo ADR nhiều nhất chiếm 16,4%. Sau đó là các nhóm thuốc điều trị lao (10,3%), kháng sinh nhóm aminoglycosid (7,0%), thuốc chống nhiễm khuẩn ruột (gồm các kháng sinh: neomycin, nystatin,...; dẫn chất của imidazol) (6,5%), thuốc kháng khuẩn nhóm beta lactam, các penicillin (gồm các penicilin và dạng kết hợp giữa penicilin và chất ức chế beta-lactamase) (4,9%), thuốc chống nhiễm khuẩn dùng cho mắt (gồm các kháng sinh: cloramphenicol, neomycin,...; các sulfamid) (4,5%), thuốc giảm đau và hạ sốt khác (salicylic và dẫn chất, paracetamol) (4,1%), các thuốc chống nhiễm khuẩn khác cho tai và mắt (neomycin, tetracyclin, polimycin) (2,5%), thuốc

chống viêm và điều trị thấp khớp, không có cấu trúc steroid (2,5%), thuốc bôi ngoài da chống đau khớp và cơ (2,0%).

Có 118 báo cáo ADR liên quan đến dược liệu (0,8%) được ghi nhận trong vòng 3 năm.

**Bảng 3.11: Họ dược lý được báo cáo nhiều nhất trong 3 năm, từ 2006-2008:**

Mã ATC	Tên họ dược lý	Số lượng N = 15380	%
J01D	Kháng khuẩn beta lactam khác	2521	16,4
J04A	Thuốc điều trị lao	1583	10,3
J01G	Kháng sinh nhóm aminoglycosid	1077	7,0
A07A	Thuốc chống nhiễm khuẩn ruột (các kháng sinh: neomycin, nystatin,...; dẫn chất của imidazol)	1007	6,5
J01C	Kháng khuẩn nhóm beta lactam, các penicillin (các penicilin và dạng kết hợp giữa penicilin và chất ức chế beta-lactamase)	757	4,9
S01A	Thuốc chống nhiễm khuẩn dùng cho mắt (các kháng sinh: cloramphenicol, neomycin,...; các sulfamid)	689	4,5
N02B	Thuốc giảm đau và hạ sốt khác (salicylic và dẫn chất, paracetamol)	630	4,1
S03A	Các thuốc chống nhiễm khuẩn khác cho tai và mắt (neomycin, tetracyclin, polimycin)	384	2,5
M01A	Thuốc chống viêm và điều trị thấp khớp, không có cấu trúc steroid	379	2,5
M02A	Thuốc bôi ngoài da chống đau khớp và cơ	307	2,0
	Dược liệu	118	0,8
Tổng		15380	100



### 3.2.3 Mùoi thuốc hay đượ báo cáo ADR

Mùoi thuốc đượ báo cáo nhiều nhất trong các báo cáo ADR bao gồm ceftriaxon (5,9%), streptomycin (5,8%), cefotaxime (5,3%), rifampicin (3,7%), pyrazinamid (3,3%), paracetamol (3,2%), isoniazid (2,5%), amoxicillin (1,8%), cefalexin (1,3%), diclofenac (1,2%). Các biểu hiện ADR thường gặp chung của 10 thuốc này bao gồm: ngứa, ban đỏ, shock phản vệ, mảy đay,...

**Bảng 3.12: Mùoi thuốc đượ báo cáo ADR nhiều nhất trong 3 năm, từ 2006 -2008**

	Mã ATC	Tên thuốc	Số lượng	%
1	J01DD04	Ceftriaxon	912	5,9
2	A07AA04	Streptomycin	891	5,8
3	J01DD01	Cefotaxime	819	5,3
4	J04AB02	Rifampicin	567	3,7
5	J04AK01	Pyrazinamid	505	3,3
6	N02BE01	Paracetamol	496	3,2
7	J04AC01	Isoniazid	384	2,5
8	J01CA04	Amoxicillin	280	1,8
9	J01DB01	Cefalexin	199	1,3
10	M01AB05	Diclofenac	192	1,2
Tổng			15380	100,0

### 3.2.4 Báo cáo ADR của các thuốc nằm trong các chương trình y tế quốc gia

Số lượng thuốc thuộc các chương trình y tế quốc gia trọng điểm trong các báo cáo ADR đượ thể hiện trong bảng 3.13. Số lượng báo cáo ADR liên quan đến các thuốc trong chương trình chống lao chiếm tỷ lệ cao nhất (10,3%). Trong khi đó, ADR đượ báo cáo liên quan đến vaccin (chống virus và vi khuẩn) chỉ chiếm 1,1%, báo cáo ADR liên quan đến thuốc kháng virus chiếm 0,6%. Không có báo cáo nào liên quan đến các thuốc chống sốt rét.

**Bảng 3.13: Thông tin về thuốc sử dụng trong các chương trình y tế quốc gia được báo cáo ADR**

Mã ATC	Tên nhóm thuốc	Số lượng	%
J07	Vaccin	165	1,1
J05	Thuốc kháng virus	86	0,6
P01B	Thuốc chống sốt rét	0	0,0
J04A	Thuốc trị lao	1583	10,3
Tổng		15380	100

### 3.2.5 Chỉ định điều trị của thuốc được báo cáo ADR

Mục đích sử dụng thuốc nghi ngờ gây phản ứng có hại được mô tả trong các báo cáo ADR và sau đó được phân loại theo phân loại bệnh tật quốc tế ICD10. Mỗi báo cáo tương ứng với 1 chỉ định. Bảng 3.14 trình bày 5 chỉ định điều trị thường gặp của các thuốc được báo cáo ADR trong thời gian 3 năm

**Bảng 3.14: Các chỉ định điều trị thường gặp của thuốc được báo cáo ADR**

Ký hiệu	Tên nhóm	N= 4064	%
A-B	Bệnh nhiễm trùng và ký sinh trùng	1005	24,7
J	Bệnh thuộc hệ hô hấp	677	16,7
Z	Các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng sức khỏe và tiếp xúc dịch vụ y tế	273	6,7
O	Thai nghén, sinh đẻ và hậu sản	263	6,5
R	Các triệu chứng, dấu hiệu và những biểu hiện lâm sàng bất thường	230	5,7
Không có thông tin		485	11,9
Khác		1131	27,8
Tổng		4064	100

Kết quả cho thấy rằng, trong 3 năm các thuốc gây ADR được kê chủ yếu cho nhóm bệnh nhiễm trùng và ký sinh trùng, chiếm 24,7%. Các thuốc được chỉ định cho các bệnh thuộc hệ hô hấp chiếm 16,7%. Thuốc được dùng trong quá trình thai nghén, sinh đẻ và hậu sản chiếm 6,5%.

### 3.3 Thông tin về ADR

#### 3.3.1 Diễn biến của ADR đã được ghi nhận

**Bảng 3.15: Diễn biến của ADR đã được ghi nhận trong thời gian 3 năm**

Năm	2006		2007		2008		3 năm	
	Số lượng	%	Số lượng	%	Số lượng	%	Số lượng	%
A. Hồi phục không có di chứng	609	86,5	1101	82,9	1622	79,8	3332	82,0
B. Hồi phục có di chứng	5	0,7	12	0,9	24	1,2	41	1,0
C. Chết- có thể do thuốc	8	1,1	2	0,2	5	0,2	15	0,4
D. Chết- do tác dụng có hại của thuốc	1	0,1	5	0,4	5	0,2	11	0,3
F. Chưa hồi phục	6	0,9	7	0,5	28	1,4	41	1,0
U. Không rõ	60	8,5	176	13,3	278	13,7	514	12,6
Không có thông tin	15	2,1	25	1,9	70	3,4	110	2,7
Tổng	704	100	1328	100	2032	100	4064	100

Các ADR được báo cáo chủ yếu là các ADR nhẹ, hồi phục không có di chứng, chiếm tỷ lệ khoảng trên 80%. ADR nghiêm trọng gây tử vong (nhóm C và D) trên 26 bệnh nhân, chiếm 0,7% trong vòng 3 năm. Tác dụng có hại của thuốc để lại di chứng trên bệnh nhân chiếm tỷ lệ xấp xỉ 1%.

### 3.3.2 Biểu hiện ADR thường gặp trong các báo cáo phản ứng có hại của thuốc

Biểu hiện ADR trong các báo cáo tự nguyện được phân loại theo phân loại tổ chức và được trình bày ở bảng 3.16.

**Bảng 3.16: Biểu hiện ADR thường gặp trong 3 năm, từ 2006 đến 2008**

Số thứ tự	Tên	Số lượng	%
1	Rối loạn da và phần phụ	4705	47,3
2	Rối loạn toàn thân	1851	18,6
3	Rối loạn hệ thần kinh trung ương và ngoại biên	696	7,0
4	Rối loạn đường tiêu hoá	615	6,2
5	Rối loạn hệ thống hô hấp	361	3,6
6	Rối loạn tim mạch chung	306	3,1
7	Rối loạn gan mật	271	2,7
8	Rối loạn nhịp tim	213	2,1
9	Rối loạn hệ thống tiết niệu	199	2,0
Tổng		9939	100

Kết quả cho thấy, các biểu hiện ADR thường gặp là các rối loạn ngoài da và phần phụ (47,3%) với các triệu chứng như ngứa, ban đỏ, dị ứng. Tác dụng có hại là các rối loạn toàn thân như sốt, phù, mệt,... chiếm 18,6%. Sau đó là các biểu hiện rối loạn hệ thần kinh trung ương và ngoại biên (7,0%), rối loạn đường tiêu hoá (6,2%), rối loạn hệ hô hấp (3,6%), rối loạn tim mạch chung (3,1%), rối loạn gan mật (2,7%), rối loạn nhịp tim (2,1%), rối loạn hệ thống tiết niệu (2,0%).

#### **Chương 4: BÀN LUẬN**

Cảnh giác dược sử dụng rất nhiều biện pháp dịch tễ dược học (báo cáo tự nguyện, giám sát kê đơn, nghiên cứu bệnh chứng, nghiên cứu thuần tập,...) trong quá trình theo dõi, phát hiện và đánh giá nguy cơ tác dụng có hại của thuốc. Trong các phương pháp đó, báo cáo ADR tự nguyện, với những ưu điểm như chi phí thấp, hiệu quả cao và có thể áp dụng rộng rãi với mọi loại thuốc, cho đến nay vẫn đang là công cụ chủ đạo và không thể thay thế của Cảnh giác dược [32].

Ở Việt Nam, tất cả các báo cáo tự nguyện được gửi đến trung tâm ADR trong khoảng thời gian 3 năm, từ 2006 đến 2008 đều được tổ chức thẩm định nhằm quy kết quan hệ nhân quả thuốc – ADR. Kết quả cho thấy, giữa các thuốc nghi ngờ và các ADR được báo cáo đều có mối quan hệ nhân quả rõ rệt (các ADR ở mức độ chắc chắn, có khả năng và có thể chiếm 92,3% tổng số các ADR được thẩm định). Như vậy, càng nhiều báo cáo ADR được thu thập thì càng có nhiều điều kiện để phát hiện ADR, đặc biệt là các ADR hiếm và nghiêm trọng. Theo UMC, một Trung tâm Cảnh giác dược quốc gia được đánh giá là hoạt động có hiệu quả trong việc thu thập ADR thông qua báo cáo tự nguyện khi có tỷ lệ lớn hơn 200 báo cáo ADR trên 1 triệu dân [44]. Tỷ lệ này tại Việt Nam vào năm 2008 là khoảng 25 báo cáo ADR trên 1 triệu dân. Như vậy, tuy số lượng báo cáo ADR thu thập tại nước ta đang có xu hướng tăng theo thời gian (704 báo cáo vào nửa cuối năm 2006, 1328 báo cáo năm 2007 và 2032 báo cáo vào năm 2008), nhưng vẫn còn thấp so với số lượng báo cáo của các quốc gia thành viên UMC và tiêu chuẩn của UMC kể trên [48]. Qua đó có thể thấy được rằng tỷ lệ báo cáo không đúng mức (underreporting) về số lượng ở nước ta hiện nay vẫn đang còn rất cao. Tình trạng này không những làm chậm việc phát hiện dấu hiệu ADR, mà còn gây ra những đánh giá không đúng mức về tần suất xuất hiện của phản ứng có hại và mức độ ảnh hưởng của nó. Để hạn chế tình trạng trên, cần thiết phải có các biện pháp nhằm nâng cao nhận thức của cán bộ y tế về công tác báo cáo ADR đồng thời tạo mọi điều kiện thuận lợi để việc thực hiện báo cáo tự nguyện được dễ dàng.

Theo lý thuyết, việc thẩm định/đánh giá báo cáo ADR nhằm nhận diện các vấn đề liên quan đến an toàn thuốc và giúp cơ quan quản lý dược đưa ra các khuyến cáo phù hợp để đảm bảo sử dụng thuốc hợp lý an toàn. Để đạt được mục tiêu này thì việc thẩm định/đánh giá báo cáo ADR phải tiến hành sớm, tốt nhất là ngay khi nhận được báo cáo thì thông tin mới có tác dụng và phải có phần mềm thích hợp để phân tích số liệu. Tuy nhiên, quá trình quy kết thẩm định ở nước ta hiện nay chỉ được tiến hành mỗi năm một lần cho tất cả các báo cáo tự nguyện được thu thập trong năm đó. Phản ứng có hại trong các báo cáo không được phân loại theo mức độ nghiêm trọng nên không có sự ưu tiên trong việc thẩm định các báo cáo ADR. Vì thế, số lượng ADR phải được quy kết đánh giá trong mỗi đợt thẩm định là rất lớn. Kết quả thẩm định các báo cáo ADR cho thấy có 26 trường hợp bệnh nhân tử vong do ADR của thuốc. Con số này tuy nhỏ nhưng cũng đã thể hiện mức độ nghiêm trọng của ADR trong việc sử dụng thuốc của bệnh nhân. Tuy nhiên, hầu hết các ADR được thu thập từ các báo cáo tự nguyện tại nước ta trong 3 năm qua đều là các ADR nhẹ, không để lại di chứng trên bệnh nhân, dễ quan sát và đã được biết đến. Không có một báo cáo nào ghi nhận ADR mới, chưa từng có trong y văn, hay ADR hiếm gặp. Do vậy, nên chững ADR trong báo cáo tự nguyện sau khi được thu thập, trước hết, nên được phân loại theo mức độ nghiêm trọng (phụ lục 5), sau đó, chỉ nên tiến hành thẩm định các ADR của thuốc mới, ADR mới, ADR nghiêm trọng để giảm gánh nặng về thời gian và tiền bạc cho quá trình thẩm định, đồng thời có thể đưa ra các can thiệp kịp thời nhằm bảo vệ sự an toàn cho người sử dụng thuốc.

Số lượng cũng như chất lượng thông tin trong báo cáo ADR phụ thuộc rất nhiều vào đối tượng thực hiện báo cáo. Trên thế giới, dược sĩ là đối tượng chính báo cáo ADR: Canada (88,3%), Australia (40,3%), Hà Lan (40,2%), Nhật Bản (39%) [26]. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra vai trò quan trọng của dược sĩ trong hệ thống báo cáo tự nguyện [20][26]. Theo đó, có thể thấy dược sĩ có đầy đủ khả năng phát hiện, theo dõi ADR và việc tham gia của đối tượng này góp phần làm tăng số lượng và chất lượng báo cáo. Tuy nhiên, tại Việt Nam, đối tượng báo cáo ADR chủ yếu là bác sĩ (chiếm trên 60%), số lượng báo cáo ADR từ dược sĩ chỉ chiếm từ 12-16%.

Như vậy, sự đóng góp của dược sĩ trong hệ thống báo cáo ADR vẫn còn thấp. Đặc biệt trong 3 năm không có một báo cáo ADR nào được gửi đến từ dược sĩ cộng đồng, trong khi dược sĩ cộng đồng chính là những người trực tiếp phân phát thuốc, tư vấn sử dụng thuốc và nhận phản hồi từ một lượng lớn bệnh nhân. Tình trạng tương tự cũng xảy ra ở Thổ Nhĩ Kỳ, chỉ có 7% dược sĩ cộng đồng tham gia gửi báo cáo ADR đến Trung tâm quốc gia về theo dõi phản ứng có hại của thuốc [21]. Nguyên nhân có thể là do dược sĩ nói chung và dược sĩ cộng đồng nói riêng chưa được thông tin một cách đầy đủ về tầm quan trọng của Cảnh giác dược, thực hành lâm sàng và chưa nhận thức đầy đủ vai trò của họ trong việc tích cực tham gia vào hệ thống theo dõi và báo cáo ADR [21].

Bên cạnh bác sĩ và dược sĩ, y tá-điều dưỡng cũng có sự đóng góp không nhỏ vào công tác thực hiện báo cáo ADR. Y tá-điều dưỡng là những cán bộ y tế trực tiếp tiếp xúc, chăm sóc theo dõi bệnh nhân hàng ngày và hỗ trợ bác sĩ trong quá trình điều trị, do đó có điều kiện để phát hiện, theo dõi những dấu hiệu, triệu chứng trên người bệnh. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng y tá-điều dưỡng có đủ khả năng để tham gia vào quá trình báo cáo ADR và chất lượng báo cáo của họ tương đương với báo cáo do các đối tượng khác thực hiện [13][25][34]. Tỷ lệ báo cáo ADR do y tá điều dưỡng thực hiện trong vòng 3 năm từ 2006 đến 2008 tại Việt Nam tăng từ 10% lên 14%. Tỷ lệ này ở Thụy Điển vào năm 2005 là 20% [25]. Điều này cho thấy y tá điều dưỡng ngày càng đóng vai trò quan trọng trong hệ thống báo cáo tự nguyện.

Báo cáo ADR không chỉ được gửi từ nhiều đối tượng khác nhau mà còn được gửi đi từ nhiều địa phương trên cả nước. Trong đó, phần lớn các báo cáo được gửi là từ các đơn vị ở miền Nam. Nguyên nhân có thể do hoạt động khám chữa bệnh ở miền Nam diễn ra mạnh mẽ hơn các vùng miền khác trong cả nước (chiếm 52,6% lượt khám chữa bệnh trong cả nước năm 2008 [2]) nên tần suất gặp và phát hiện ADR cũng lớn hơn. Bên cạnh đó, số lượng báo cáo ở miền Nam lớn hơn còn có thể do cán bộ y tế miền Nam nhận thức rõ hơn về vai trò và trách nhiệm của mình trong việc theo dõi tính an toàn của thuốc thông qua việc thực hiện báo cáo ADR tự nguyện.

Như vậy có thể thấy, hoạt động báo cáo ADR phụ thuộc rất nhiều vào nhận thức của cán bộ y tế về tầm quan trọng của báo cáo ADR và vai trò của họ trong việc theo dõi an toàn của thuốc. Vì thế để hình thành một hệ thống Cảnh giác dược có hiệu quả, việc đào tạo trang bị cho cán bộ y tế những kiến thức cần thiết về báo cáo tự nguyện như nội dung và cách thức thực hiện là điều hết sức quan trọng và cấp thiết.

Những nội dung quan trọng trong báo cáo tự nguyện bao gồm thông tin về thuốc bị nghi ngờ gây tác dụng có hại và biểu hiện ADR của thuốc.

Về vấn đề thuốc, trong các báo cáo ADR được gửi đến, thuốc được báo cáo phản ứng có hại nhiều nhất là nhóm thuốc kháng khuẩn dùng đường toàn thân. Trong nhóm thuốc này, các kháng sinh betalactam khác (bao gồm các cephalosporin từ thế hệ I đến thế hệ IV, các monobactam và carbapenem) là họ được lý do đứng đầu về tần suất báo cáo. Kết quả này tương đồng với một nghiên cứu tương tự được tiến hành trên các báo cáo tự nguyện tại Hàn Quốc, theo đó kháng sinh là nhóm thuốc được báo cáo nhiều nhất (31,6%) [41]. Trong khi đó, tại Pháp, các thuốc tác dụng trên hệ thần kinh trung ương là nhóm thuốc được báo cáo nhiều nhất (23%), kháng sinh chỉ đứng vị trí thứ 3 với tần suất báo cáo là 17% [19]. Sự khác biệt này có thể do sự khác biệt về mô hình bệnh tật đặc trưng cho điều kiện của từng quốc gia. Tại Việt Nam, các bệnh về nhiễm khuẩn và ký sinh trùng có tỷ lệ mắc cao [2]. Thêm vào đó, tình trạng lạm dụng kháng sinh cũng góp phần gia tăng tần suất gặp ADR trên nhóm thuốc này.

Ngoài các thuốc hóa dược, thuốc có nguồn gốc dược liệu cũng là đối tượng của Cảnh giác dược trong việc theo dõi an toàn. Thuốc có nguồn gốc dược liệu hay thuốc có nguồn gốc tự nhiên thường được cho là hiệu quả và an toàn, đặc biệt khi sử dụng dài ngày. Tuy nhiên, ngoài một số dược liệu vốn đã có độc tính thì cũng có rất nhiều thuốc có nguồn gốc tự nhiên có thể gây ADR, nhất là khi chúng được dùng kết hợp với các thuốc hóa dược khác. Ở nước ta, tỷ lệ cáo cáo ADR liên quan đến các thuốc có nguồn gốc dược liệu chiếm 0,8% tổng số báo cáo. Tỷ lệ này trong một nghiên cứu tiến hành tại Thụy Điển là 1,2% [23]. Trong hầu hết các báo cáo ADR



về thuốc có nguồn gốc dược liệu, tên thuốc không được ghi rõ thành phần, mà người báo cáo chỉ dùng những từ chung chung như “dược liệu”, “herbal medicine”, “traditional medicine”, ... Điều này gây khó khăn cho quá trình xác định thành phần gây tác dụng có hại của thuốc và đưa ra cảnh báo cho người sử dụng. Trong bối cảnh mà tính an toàn và hiệu quả của thuốc có nguồn gốc tự nhiên vẫn chưa được chứng minh một cách rõ ràng thì cán bộ y tế cần phải tăng cường hơn nữa công tác giáo dục và hướng dẫn bệnh nhân trong việc sử dụng thuốc. Khuyến khích báo cáo ADR đối với nhóm thuốc này cũng là một trong những biện pháp góp phần tăng cường nhận thức của cán bộ y tế và bệnh nhân về nguy cơ và lợi ích của thuốc [28].

Biểu hiện ADR thường gặp được ghi nhận trong thời gian qua là các rối loạn ngoài da và phản phụ (ban da, mẩn, ngứa). Một số tổng kết trước đó tại Pháp và Hàn quốc cũng cho những kết quả tương tự, ADR ngoài da chiếm tỷ lệ 29% tại Pháp và 41,8% tại Hàn quốc [19][41]. Điều này một phần có thể do những ADR này dễ dàng được nhận thấy và phát hiện. Do đó, để có thể phát hiện và theo dõi các ADR mới, hiếm, nghiêm trọng thì cần phải có các khóa tập huấn để hướng dẫn cán bộ y tế theo dõi và phát hiện các ADR dựa trên các triệu chứng và kết quả xét nghiệm cận lâm sàng [14].

Bên cạnh thông tin về thuốc, báo cáo tự nguyện còn cung cấp thông tin về các đặc điểm của bệnh nhân như phân bố tuổi và giới. Kết quả quá trình phân tích cho thấy không có sự khác biệt về đặc điểm tuổi giới của bệnh nhân trong các báo cáo ADR ở Việt Nam với các nghiên cứu được tiến hành trước đó trên thế giới.

ADR xảy ra trên bệnh nhân ở mọi lứa tuổi, nhưng hay gặp nhất là ở người trưởng thành (từ 18 đến 60 tuổi) (61,5 %). Bên cạnh đó, tỷ lệ ADR trên người già (>60 tuổi) và trẻ em <1 tuổi cũng khá cao (14,5 % và 6,2 % theo thứ tự đó). Một nghiên cứu trước đó tại Anh cũng cho thấy tần suất gặp ADR tỷ lệ thuận với độ tuổi của bệnh nhân, đặc biệt ở người 70 tuổi trở lên [31]. Nguyên nhân có thể do người già thường phải dùng nhiều thuốc, mặt khác, các chức năng chuyển hóa, phân bố thải trừ bị suy giảm do tuổi tác nên nguy cơ gặp ADR sẽ cao hơn các đối tượng

khác. Trong khi đó, trẻ em dưới 1 tuổi cũng có thể phải sử dụng nhiều thuốc, bao gồm cả vaccin. Chức năng giải độc ở trẻ nhỏ lại chưa được hoàn thiện nên có khả năng gặp ADR và tương tác thuốc nhiều hơn người trưởng thành. Thêm vào đó, trẻ nhỏ còn có khả năng gặp ADR vì các sai sót trong hiệu chỉnh liều do thiếu thông tin về lâm sàng [19].

Các báo cáo ADR thu thập được cho thấy tỷ lệ ADR xuất hiện ở nữ nhiều hơn ở nam. Tỷ lệ nam/nữ của bệnh nhân trong các báo cáo ADR theo tổng kết tại Pháp là 0,82 [19]. Một nghiên cứu tại Anh cũng chỉ ra nữ giới là đối tượng được báo cáo gặp ADR nhiều hơn nam giới (55,7%) [31]. Việc ADR gặp ở nữ nhiều hơn nam tại nước ta có thể liên quan đến việc thuốc nghi ngờ gây ADR được chỉ định trong quá trình thai nghén, sinh đẻ và hậu sản chiếm tỷ lệ khá cao (6,5%). ADR do các thuốc này gây ra có thể ảnh hưởng đến sức khỏe của bà mẹ và thai nhi. Bên cạnh đó, các thử nghiệm tiền lâm sàng không được tiến hành trên phụ nữ có thai nên dẫn đến sự thiếu hụt thông tin về tính an toàn của thuốc trên nhóm đối tượng này. Vì vậy, cần phải chú trọng tiến hành thêm các theo dõi và nghiên cứu đánh giá việc sử dụng thuốc trên phụ nữ có thai cũng như trên các nhóm đối tượng nhạy cảm khác (người già, trẻ em,...).

Qua phân tích, có thể thấy số lượng báo cáo ADR ở Việt Nam vẫn đang còn thấp và chất lượng thông tin của báo cáo còn chưa cao. Một trong nhiều nguyên nhân gây ra tình trạng trên là do nhận thức của cán bộ y tế về công tác thực hiện báo cáo ADR chưa đầy đủ. Bên cạnh đó, cơ chế chính sách, khung pháp lý khuyến khích cán bộ y tế tham gia báo cáo ADR còn chưa được hoàn thiện. Do đó, cần phải tiến hành một số biện pháp nhằm nâng cao số lượng và chất lượng báo cáo như:

- Tăng cường nhận thức của cán bộ y tế về tầm quan trọng của việc thực hiện báo cáo ADR trong quá trình theo dõi tính an toàn của thuốc bằng cách: (1) tổ chức các chương trình giáo dục, đào tạo, tuyên truyền, tập huấn cho cán bộ y tế về tầm quan trọng của việc tham gia báo cáo, cách thức, nội dung báo cáo; (2) xuất bản các bài báo trên các tạp chí y học; (3) tổ chức các buổi hội thảo khoa học về cảnh giác dược, khuyến khích dược sĩ tham gia và xử trí

báo cáo ADR; (4) đưa nội dung theo dõi phản ứng có hại của thuốc vào chương trình giảng dạy cho sinh viên y dược [38].

- Tạo điều kiện để việc báo cáo được diễn ra dễ dàng như cung cấp mẫu báo cáo cho các khoa phòng; đa dạng hóa các hình thức báo cáo như qua mail, fax, điện thoại [38].
- Trung tâm sau khi nhận được báo cáo thì phải có hình thức hồi đáp cho đơn vị báo cáo. Một nghiên cứu chỉ ra rằng thông tin hồi đáp càng chi tiết thì càng khuyến khích cán bộ y tế tham gia báo cáo [36].
- Đồng thời, xây dựng một khung pháp lý nhằm hỗ trợ, khuyến khích quá trình thực hiện báo cáo tự nguyện trong cán bộ y tế [38].

## KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT

### KẾT LUẬN

Mô tả và phân tích thông tin trong các báo cáo ADR được gửi đến, thẩm định và lưu trữ tại Cục quản lý Dược từ tháng 6/2006 đến tháng 12/2008 cho thấy:

- Số lượng báo cáo tăng dần theo thời gian. ADR gặp ở nữ nhiều hơn nam và thường gặp ở nhóm đối tượng từ 18 đến 60 tuổi. Trung vị thời gian từ lúc xuất hiện phản ứng ADR cho đến thời điểm báo cáo là 3 ngày. Đối tượng thực hiện báo cáo chủ yếu là bác sĩ và phần lớn báo cáo được gửi từ các đơn vị phía Nam, từ các bệnh viện đa khoa, bệnh viện tuyến tỉnh và bệnh viện thuộc khối công lập. Mỗi quan hệ nhân quả thuốc – ADR khá rõ ràng, ADR thuộc 3 mức độ chắc chắn, có thể và có khả năng chiếm trên 90% tổng số ADR.
- Nhóm thuốc, họ dược lý và thuốc có tần suất báo cáo ADR nhiều nhất tương ứng là nhóm kháng khuẩn dùng đường toàn thân, họ dược lý betalactam khác và ceftriaxon. Trong các thuốc thuộc chương trình y tế quốc gia thì thuốc thuộc chương trình chống lao có tỷ lệ được báo cáo ADR nhiều nhất. Dược liệu cũng đã được báo cáo ADR nhưng với tỷ lệ không cao. Thuốc bị nghi ngờ gây ADR trong các báo cáo tự nguyện phần lớn được chỉ định cho các bệnh nhiễm trùng và ký sinh trùng.
- Hầu hết các ADR được ghi nhận là các ADR nhẹ, không để lại di chứng, và thường là các rối loạn ngoài da.

### ĐỀ XUẤT

- Xây dựng và thực hiện các biện pháp nhằm nâng cao số lượng và chất lượng báo cáo trong cán bộ y tế: giáo dục truyền thông về tầm quan trọng của báo cáo tự nguyện và vai trò của cán bộ y tế trong hệ thống theo dõi an toàn của thuốc.
- Tạo mọi điều kiện để việc báo cáo diễn ra được dễ dàng thuận tiện như: đa dạng hoá phương thức báo cáo, cung cấp trang thiết bị như máy tính, điện thoại, Internet cho các khoa phòng để báo cáo được kịp thời.

- Làm tốt hơn nữa công tác báo cáo đối với các thuốc thuộc chương trình thuốc quốc gia: thuốc chống lao, sốt rét, vaccin, HIV/AIDS, dược liệu và các thuốc mới.
- Cần có cơ chế chính sách pháp luật hợp lý để khuyến khích việc báo cáo đồng thời xây dựng một hệ thống thu thập và xử lý báo cáo kịp thời, hoàn thiện để đưa ra những cảnh báo cần thiết và can thiệp kịp thời để giảm thiểu nguy cơ ADR cho cộng đồng.