

# GIÁM SÁT CHỦ ĐỘNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC ARV TẠI 5 CƠ SỞ TRỌNG ĐIỂM ĐIỀU TRỊ HIV/AIDS

Trần Ngân Hà<sup>1</sup>, Nguyễn Phương Thúy<sup>1</sup>, Đào Xuân Thức<sup>1</sup>, Phạm Lan Hương<sup>2</sup>.

Hướng dẫn khoa học: TS. Nguyễn Hoàng Anh<sup>1</sup>, TS. Lê Thị Hương<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc,  
Trường Đại học Dược Hà Nội.

<sup>2</sup>Cục Phòng, chống HIV/AIDS, Bộ Y tế.

*Từ khóa:* giám sát chủ động (active surveillance), phản ứng có hại của thuốc (ADR), thuốc kháng retrovirus (ARV).

*Tóm tắt:* Nghiên cứu được thực hiện tại 5 phòng khám ngoại trú điều trị HIV/AIDS (PKNT) để xác định tần suất xuất hiện ADR và các yếu tố nguy cơ thông qua giám sát chủ động các biến cố bất lợi trong quá trình sử dụng thuốc ARV. 317/645 (49,1%) bệnh nhân đã được ghi nhận gặp ít nhất 1 ADR trong quá trình điều trị, trong đó thường gặp nhất là rối loạn gan-mật (25,9%), rối loạn da-mô dưới da (16,0%), rối loạn TKTW và tâm thần (8,2%) và rối loạn hồng cầu-máu (8,1%). Trong số bệnh nhân phải chuyển phác đồ có 64,8% ca liên quan đến ADR. Phân tích hồi quy đa biến Cox cho thấy mối liên hệ giữa phác đồ có chứa d4T với rối loạn gan-mật, phác đồ có chứa AZT với thiếu máu, phác đồ có chứa NVP với rối loạn da và mô dưới da và phác đồ có chứa EFV với rối loạn TKTW và tâm thần. Kết quả này phản ánh tỷ lệ gặp ADR trong quá trình sử dụng thuốc ARV trên quần thể bệnh nhân Việt Nam khá cao, gây tác động bất lợi đến điều trị.

## **Đặt vấn đề**

Bên cạnh hiệu quả điều trị, thuốc ARV cũng gây nhiều phản ứng có hại nghiêm trọng ảnh hưởng lớn đến việc tuân thủ điều trị, hiệu quả điều trị và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân [5]. Trong những năm gần đây, cùng với phương pháp báo cáo tự nguyện, phương pháp giám sát chủ động các biến cố bất lợi liên quan đến thuốc ARV đã được áp dụng trên thế giới. Trong cơ sở dữ liệu ADR Việt Nam, số lượng báo cáo tự nguyện liên quan tới thuốc ARV chỉ chiếm một tỷ lệ rất nhỏ (dưới 2%) [2], không phản ánh được thực tế điều trị, do đó không giúp phát hiện được các vấn đề về an toàn thuốc và cung cấp dữ liệu cho những khuyến cáo về điều chỉnh phác đồ. Vì vậy, chương trình giám sát chủ động này được thực hiện với mục tiêu xác định tỷ lệ và các yếu tố ảnh hưởng làm tăng nguy cơ xuất hiện ADR của thuốc ARV trên quần thể bệnh nhân mới được điều trị lần đầu bằng thuốc ARV tại 5 cơ sở điều trị trọng điểm.

## **1. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**

### **1.1. Đối tượng nghiên cứu**

Tất cả bệnh nhân người lớn được chẩn đoán xác định nhiễm HIV/AIDS, điều trị lần đầu bằng thuốc ARV tại 5 cơ sở điều trị trọng điểm được lựa chọn.

*Tiêu chuẩn loại trừ:* bệnh nhân dưới 18 tuổi, phụ nữ có thai, đang tham gia một nghiên cứu lâm sàng khác có liên quan đến thử nghiệm thuốc, suy giảm chức năng thận nghiêm trọng (độ thanh thải creatinin <10 ml/phút) tại thời điểm ban đầu trước khi sử dụng thuốc ARV.

### **1.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu**

*Địa điểm nghiên cứu:* 5 PKNT thuộc các cơ sở điều trị: (1) Bệnh viện Đa khoa Đống Đa (Hà Nội), (2) Bệnh viện 09 (Hà Nội), (3) Trung tâm phòng, chống HIV/AIDS tỉnh Hải Dương, (4) Trung tâm y tế dự phòng quận Bình Thạnh (TP Hồ Chí Minh), (5) Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới (TP Hồ Chí Minh).

*Thời gian nghiên cứu:* Thu nhận bệnh nhân mới được điều trị lần đầu tại 5 PKNT trong thời gian từ 1/10/2011 đến 30/06/2012, sau đó tiếp tục được theo dõi đến hết 30/06/2013.

### **1.3. Phương pháp nghiên cứu**

Giám sát chủ động biến cố bất lợi trong quá trình sử dụng thuốc ARV dựa trên theo dõi biến cố thuần tập.

*Thiết kế nghiên cứu:* Theo dõi dọc bệnh nhân theo thời gian thông qua ghi nhận thông tin sau mỗi lần tái khám vào mẫu phiếu nghiên cứu. Sau đó, các thông tin này được nhập vào phần mềm SSASSA và được gửi về phân tích tại Trung tâm DI&ADR Quốc gia. Tính toán cỡ mẫu (Số tay hướng dẫn thực hành cảnh giác được của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) [6]): số lượng bệnh nhân tối thiểu cần thiết là 600-700 bệnh nhân.

*Các biến cố bất lợi (ADE) và thời điểm ghi nhận ADE:* Các biến cố bất lợi được ghi nhận dựa trên biểu hiện lâm sàng và kết quả xét nghiệm. Bệnh nhân được ghi nhận các thông tin lâm sàng và xét nghiệm trước khi sử dụng thuốc ARV và trong các lần tái khám định kỳ sau đó (tái khám 1 lần/tuần trong tháng điều trị đầu tiên, và 1 lần/tháng từ tháng thứ 2 trở đi).

*Thẩm định biến cố bất lợi:* thông qua đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa việc sử dụng thuốc nghi ngờ và ADE theo hướng dẫn của WHO [7].

*Đánh giá mức độ nghiêm trọng của ADR:* theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS của Bộ Y tế (2009).

*Xử lý dữ liệu:* Dữ liệu được xuất từ phần mềm SSASSA, được xử lý bằng Microsoft Office Access, Excel 2007 và SPSS 16.0. Sử dụng phương pháp của Kaplan – Meier để ước tính xác suất xuất hiện ADR theo thời gian. Áp dụng hồi quy đa biến Cox để phân tích các biến số có thể ảnh hưởng tới tỷ số rủi ro (HR) liên quan đến khả năng xuất hiện ADR.

## 2. Kết quả nghiên cứu

### 2.1. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Tổng số 645 bệnh nhân đã được lựa chọn tham gia nghiên cứu với thời gian theo dõi trung bình  $11,6 \pm 6,1$  tháng. Đặc điểm lâm sàng và nhân khẩu học của bệnh nhân được trình bày trong bảng 1.

**Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân lúc bắt đầu điều trị thuốc ARV**

Đặc điểm bệnh nhân	Số lượng (n=645)	Tỷ lệ %	Đặc điểm bệnh nhân	Số lượng (n=645)	Tỷ lệ %
<b>Số lượng bệnh nhân tại các PKNT</b>			<b>Giai đoạn miễn dịch</b>		
Bệnh viện Đống Đa	106	16,4	Bình thường/Suy giảm không đáng kể ( $CD4 \geq 500$ )	4	0,6
Bệnh viện 09	85	13,2	Suy giảm nhẹ ( $CD4$ từ 350-499)	16	2,5
Trung tâm phòng, chống HIV/AIDS tỉnh Hải Dương	70	10,9	Suy giảm tiến triển ( $CD4$ từ 200-349)	232	36,0
Trung tâm y tế quận Bình Thạnh	140	21,7	Suy giảm nặng ( $CD4 < 200$ )	350	54,2
Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới	244	37,8	Thiếu thông tin	43	6,7
<b>Giới tính</b>			<b>Phác đồ điều trị ban đầu</b>		
Nam	388	60,2	1a (d4T/3TC/NVP)	45	7,0
Nữ	257	39,8	1b (d4T/3TC/EFV)	30	4,6
<b>Tuổi (năm): (<math>X \pm SD</math>): <math>34,2 \pm 7,9</math> (min: 19, max: 70)</b>			1c (AZT/3TC/NVP)	142	22,0
<b>Đường lây nhiễm HIV</b>			1d (AZT/3TC/EFV)	41	6,3
Nghiện chích ma túy	195	30,2	1e (TDF/3TC/NVP)	54	8,4
Quan hệ tình dục	390	60,5	1f (TDF/3TC/EFV)	332	51,5
Đường khác	8	1,3	Khác (TDF/3TC/LPV/r)	1	0,2
Không biết	46	7,1	<b>Tình hình điều trị</b>		
Không có thông tin	6	0,9	Duy trì phác đồ ban đầu	312	48,4
<b>Giai đoạn lâm sàng</b>			Chuyển phác đồ	145	22,5
Giai đoạn 1	292	45,3	Tử vong	31	4,8
Giai đoạn 2	65	10,1	Chuyển đi	97	15,0
Giai đoạn 3	170	26,3	Bỏ trị	38	5,9
Giai đoạn 4	118	18,3	Mất thông tin	22	3,4
<b>Thời gian theo dõi trên bệnh nhân (tháng): (<math>X \pm SD</math>): <math>11,6 \pm 6,1</math> (min: 0,2, max: 21,0)</b>					

Bệnh nhân nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn (60,2%) so với nữ giới (39,8%). Độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là  $34,2 (\pm 7,9)$ . Bệnh nhân bị lây nhiễm HIV chủ yếu là qua đường tình dục (60,5%) và nghiện chích ma túy (30,2%). Tại thời điểm bắt đầu điều trị ARV, bệnh nhân ở giai đoạn lâm sàng 1 chiếm tỷ lệ cao nhất (45,3%), đa số ở giai đoạn miễn dịch suy giảm nặng (54,2%). Tổng cộng 7 phác đồ đã được lựa chọn điều trị ban đầu cho bệnh nhân, trong đó nhiều nhất là phác đồ 1f (51,5%). Trong thời gian theo dõi, 48,4% số bệnh nhân tiếp tục duy trì phác đồ điều trị ban đầu, 22,5% bệnh nhân đã phải chuyển phác đồ và 4,8% bệnh nhân đã tử vong.

### 2.2. Tỷ lệ xuất hiện ADR của thuốc ARV

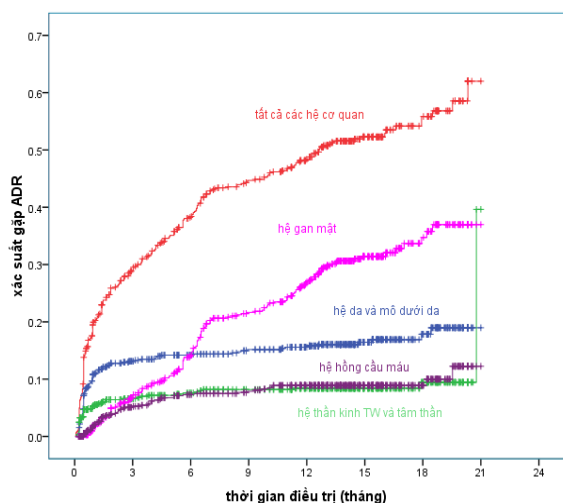
Đã ghi nhận được biến cố bất lợi trên 597 bệnh nhân. Sau khi đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa thuốc nghi ngờ và biến cố bất lợi, ADR đã được xác định xuất hiện trên 317 bệnh nhân (49,1% tổng số bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu). Theo phân loại tổ chức cơ thể, rối loạn gan-mật được ghi nhận nhiều nhất

(25,9%), tiếp theo là rối loạn da và mô dưới da (16,0%), rối loạn TKTW và tâm thần (8,2%) và rối loạn hồng cầu-máu (8,1%). Tất cả 6 phác đồ điều trị khởi đầu trong mẫu nghiên cứu đều ghi nhận được số bệnh nhân gặp ADR cao (trên 40%), trong đó phác đồ 1c và 1a có tỷ lệ cao nhất (trương ứng 55,6% và 53,3%).

**Bảng 2. Thông tin về ADR phân loại theo phác đồ và theo tổ chức cơ thể**

Hệ cơ quan	Tất cả các PD (n=645)	1a (n=45)	1b (n=30)	1c (n=142)	1d (n=41)	1e (n=54)	1f (n=332)	Khác (n=1)
<b>Tất cả các hệ cơ quan</b>	<b>317 (49,1)</b>	<b>24 (53,3)</b>	<b>15 (50,0)</b>	<b>79 (55,6)</b>	<b>20 (48,8)</b>	<b>23 (42,6)</b>	<b>156 (47,0)</b>	-
Gan-mật	167 (25,9)	12 (26,7)	9 (30,0)	42 (29,6)	7 (17,1)	12 (22,2)	85 (26,5)	-
Da và mô dưới da	103 (16,0)	9 (20,0)	3 (10,0)	28 (19,7)	-	11 (20,4)	52 (15,7)	-
Hồng cầu-máu	52 (8,1)	2 (4,4)	2 (6,7)	33 (23,2)	9 (22,0)	2 (3,7)	4 (1,2)	-
TK TW và tâm thần	53 (8,2)	1 (2,2)	3 (10,0)	4 (2,8)	2 (4,9)	2 (3,7)	41 (12,3)	-
Thần kinh ngoại biên	13 (2,0)	3 (6,7)	5 (16,7)	2 (1,4)	-	-	3 (0,9)	-
Tiêu hóa	34 (5,3)	-	2 (6,7)	9 (6,3)	1 (2,4)	2 (3,7)	20 (6,0)	-
Chuyển hóa và dinh dưỡng	24 (3,7)	1 (2,2)	3 (10,0)	6 (4,2)	4 (9,8)	-	10 (3,0)	-
Toàn thân	20 (3,1)	1 (2,2)	2 (6,7)	6 (4,2)	-	3 (5,6)	8 (2,4)	-
Thận tiết niệu	7 (1,1)	-	-	1 (0,7)	-	-	6 (1,8)	-
Khác	11 (1,8)	1 (2,2)	-	2 (1,4)	-	-	7 (1,2)	-

Ước tính tỷ lệ bệnh nhân gặp ADR theo thời gian: Sử dụng phân tích Kaplan-Meier để tính xác suất tích lũy gặp ADR trên tất cả các hệ cơ quan và trên 4 hệ cơ quan hay xảy ra ADR nhất (hình 1) cho thấy trong khoảng thời gian 6 tháng đầu điều trị, độ dốc của đường biểu diễn xác suất tích lũy ADR trên tất cả các hệ cơ quan rất lớn phản ánh khả năng xuất hiện các biến cố bất lợi chủ yếu xảy ra trong khoảng thời gian này (38,4%±2,0%). Sau 12 tháng và 21 tháng điều trị, tỷ lệ này ước tính đạt tương ứng là 48,4%±2,0% và 62,0%±4,3%.



**Hình 1. Đồ thị xác suất tích lũy gặp ADR trên các hệ cơ quan theo thời gian**

**Bảng 3. Mức độ nghiêm trọng và tác động của ADR đến điều trị ARV**

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
<b>Mức độ nghiêm trọng (n=573 ADR)</b>		
- Độ 1	170	29,7
- Độ 2	71	12,4
- Độ 3	31	5,4
- Độ 4	9	1,5
Không phân loại	292	51,0
<b>Tác động của ADR đến điều trị ARV (n=645 bệnh nhân)</b>		
- Giữ nguyên phác đồ điều trị	223	34,6
- Chuyển phác đồ điều trị	94	14,6
<b>ADR gây chuyển phác đồ</b>		
- Phát ban/ mẩn ngứa	52	8,1
- Thiếu máu	24	3,6
- Tê bì tay chân	6	0,9
- Khác	12	2,0

*Mức độ nghiêm trọng và tác động của ADR* : Tỷ lệ các ADR mức độ 1 và 2 lần lượt là 29,7% và 12,4%. Tuy vậy, số ADR không được phân loại mức độ nghiêm trọng cũng chiếm tỷ lệ lớn (51,0%). 94 bệnh nhân trong số 317 bệnh nhân gặp ADR ghi nhận được chuyển phác đồ (14,6%). Phát ban/mẩn ngứa và thiếu máu là nguyên nhân chính gây chuyển phác đồ trên bệnh nhân (bảng 3).

### 2.3. Các yếu tố ảnh hưởng tới sự xuất hiện ADR

Các yếu tố ảnh hưởng tới sự xuất hiện ADR được thể hiện trong bảng 4.

Với rối loạn da và mô dưới da, nguy cơ gặp biến cố bất lợi khi sử dụng phác đồ chứa EFV thấp hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân sử dụng phác đồ có chứa NVP, HR= 0,668 (95% CI: 0,449-0,995). Với bệnh nhân sử dụng phác đồ chứa NVP, khi tăng 1 đơn vị của giá trị CD4, nguy cơ gặp ADR tăng lên khoảng 0,2% (p=0,046).

Với rối loạn hồng cầu-máu, phác đồ có chứa AZT gây rối loạn hồng cầu-máu cao hơn rõ rệt so với phác đồ có chứa d4T và TDF (HR=0,20; 95% CI: 0,06-0,65 và HR=0,05; 95% CI: 0,02-0,12).

Với rối loạn TKTW và tâm thần, nguy cơ gặp biến cố ở bệnh nhân sử dụng phác đồ chứa EFV cao hơn rõ rệt so với bệnh nhân sử dụng phác đồ có chứa NVP, HR= 4,724 (95% CI: 2,112-10,565). Nguy cơ này giảm dần trên các bệnh nhân ở giai đoạn lâm sàng 3 và 4 tại thời điểm mới bắt đầu điều trị, HR tương ứng là 0,357 (95%CI: 0,146-0,873) và 0,206 (95%CI: 0,064-0,663). Tuổi cũng là yếu tố ảnh hưởng tới khả năng xảy ra rối loạn TKTW và tâm thần, khi tăng thêm 1 tuổi, nguy cơ gặp ADR trên hệ này giảm khoảng 5%.

Với bệnh nhân sử dụng phác đồ khởi đầu có chứa TDF, nguy cơ gặp biến cố bất lợi trên gan-mật thấp hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân sử dụng phác đồ khởi đầu có chứa d4T (HR =0,572; 95% CI: 0,349-0,938).

**Bảng 4. Các yếu tố ảnh hưởng tới sự xuất hiện ADR**

Yếu tố ảnh hưởng	Tỷ số rủi ro HR	p
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>		
Phác đồ có NVP	1	-
Phác đồ có EFV	0,668 (0,449 - 0,955)	0,047
Chỉ số CD4 khi bắt đầu điều trị	1,002 (1,000 - 1,003)	0,046
<b>Rối loạn hồng cầu-máu</b>		
Phác đồ có AZT	1	-
Phác đồ có d4T	0,201 (0,062 - 0,651)	0,007
Phác đồ có TDF	0,048 (0,019 - 0,122)	0,000
<b>Rối loạn TKTW và tâm thần</b>		
Phác đồ có NVP	1	-
Phác đồ có EFV	4,724 (2,112 - 10,565)	0,000
Giai đoạn lâm sàng 1	1	-
Giai đoạn lâm sàng 2	0,946 (0,396 - 2,258)	0,900
Giai đoạn lâm sàng 3	0,357 (0,146 - 0,873)	0,024
Giai đoạn lâm sàng 4	0,206 (0,064 - 0,663)	0,008
CD4	1,001 (0,999 - 1,004)	0,244
Tuổi	0,947 (0,908 - 0,988)	0,013
<b>Rối loạn gan-mật</b>		
Phác đồ có d4T	1	-
Phác đồ có AZT	0,658 (0,383 - 1,131)	0,130
Phác đồ có TDF	0,572 (0,349 - 0,938)	0,027
Nữ	1	-
Nam	1,370 (0,98 - 1,913)	0,064

### **3. Bàn luận**

Nghiên cứu đã xác định được tần suất xuất hiện ADR của thuốc ARV, tác động của ADR đến tình trạng tuân thủ điều trị của bệnh nhân và đánh giá được các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện ADR trên bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS điều trị bằng thuốc ARV. Về tần suất xuất hiện ADR của thuốc ARV, số bệnh nhân gặp phải ADR trong nghiên cứu này (49,1%) tương đối thấp khi so sánh với nghiên cứu tương tự được tiến hành ở Ấn Độ (90,6%) [4]. Sự khác biệt này có thể do phác đồ điều trị trong các nghiên cứu khác nhau, trong khi cả hai nghiên cứu này phác đồ có chứa d4T chiếm tỷ lệ cao hơn hẳn phác đồ có chứa AZT và không sử dụng phác đồ có chứa TDF thì nghiên cứu của chúng tôi, phác đồ có chứa TDF lại là phác đồ chiếm ưu thế. Tỷ lệ bệnh nhân gặp ADR theo các phác đồ trong nghiên cứu này như sau: 1a (53,3%), 1b (50,0%), 1c (55,6%), 1d (48,8%). Tỷ lệ này tương tự như những kết quả trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Kính (2010): tỷ lệ bệnh nhân điều trị phác đồ 1a-1b và 1c-1d gặp phải ADR lần lượt là 50,0% và 58,5% [1].

Tỷ lệ bệnh nhân đổi phác đồ do ADR trong nghiên cứu của chúng tôi (14,6%) thấp hơn nghiên cứu của Khalili tại Iran (44%) [3]. Sự khác biệt này có thể do phác đồ sử dụng trong các nghiên cứu là khác nhau.

Về các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện ADR, kết quả của nghiên cứu này tương tự như kết quả trong nghiên cứu của Khalili và cộng sự [3]: phác đồ có chứa d4T và giới tính nam làm tăng tỷ lệ xuất hiện rối loạn gan-mật; rối loạn về da và mô dưới da (phát ban, ngứa) thường gặp hơn ở bệnh nhân điều trị phác đồ có chứa NVP, bệnh nhân điều trị phác đồ chứa AZT có nguy cơ cao gặp rối loạn hồng cầu máu (thiếu máu), bệnh nhân điều trị phác đồ chứa EFV có nguy cơ cao gặp ADR trên hệ thần kinh trung ương (đau đầu, chóng mặt, mất ngủ...).

Đây là lần đầu một nghiên cứu giám sát chủ động ADR của thuốc ARV được triển khai ở Việt Nam. Những kết quả của nghiên cứu có thể được áp dụng trong việc lựa chọn phác đồ và theo dõi bệnh nhân trong quá trình điều trị cũng như tạo tiền đề cho những nghiên cứu dịch tễ sâu hơn để đánh giá tác dụng không mong muốn của các thuốc ARV.

### **4. Kết luận**

Kết quả thu được từ nghiên cứu bổ sung dữ liệu về tần suất và các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng tới sự xuất hiện ADR trên quần thể bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS tại Việt Nam cũng như cung cấp thông tin phục vụ công tác phát hiện, xử trí và phòng ngừa ADR, góp phần tăng cường tuân thủ điều trị, hiệu quả điều trị và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân HIV/AIDS đang điều trị bằng thuốc ARV.

### **Tài liệu tham khảo**

1. Nguyễn Văn Kính (2010), “Nghiên cứu tác dụng phụ hay gặp của phác đồ ARV bậc 1”, *Tạp chí Y học thực hành*, số 3 (708).
2. Trung tâm DI và ADR quốc gia (2012), *Tổng kết công tác báo cáo ADR tự nguyện năm 2012*, Hà Nội.
3. Khalili H., Dashti-Khavidaki S., Mohraz M., Etghani A., Almasi F. (2009). Antiretroviral induced adverse drug reactions in Iranian human immunodeficiency virus positive patients. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 18(9), pp. 848-57.
4. Modayil R.R., et. al. (2010), “Adverse drug reactions to antiretroviral therapy (ART): an experience of spontaneous reporting and intensive monitoring from ART center in India”, *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2010, 19, pp. 247-255.
5. WHO (2010), Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: Recommendations for a public health approach, 2010 revision.
6. WHO (2009), A practical handbook on the pharmacovigilance of antiretroviral Medicines, pp 6-30.
7. WHO (2012), Pharmacovigilance Toolkit truy cập ngày 24 tháng 09 năm 2013  
[http://www.pvtoolkit.org/index.php?option=com\\_content&view=featured&Itemid=435](http://www.pvtoolkit.org/index.php?option=com_content&view=featured&Itemid=435).