

**BỘ Y TẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI**



NGUYỄN THỊ HỒNG VÂN

**GIÁM SÁT BIẾN CỐ BẤT LỢI
LIÊN QUAN ĐẾN THUỐC ARV
THÔNG QUA BÁO CÁO TỰ NGUYỆN
CÓ CHỦ ĐÍCH (TSR)
TẠI CÁC CƠ SỞ ĐIỀU TRỊ HIV/AIDS
CỦA THÀNH PHỐ HÀ NỘI**

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

HÀ NỘI – 2014

**BỘ Y TẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI**

NGUYỄN THỊ HỒNG VÂN

**GIÁM SÁT BIẾN CỐ BẤT LỢI
LIÊN QUAN ĐẾN THUỐC ARV
THÔNG QUA BÁO CÁO TỰ NGUYỆN
CÓ CHỦ ĐÍCH (TSR)
TẠI CÁC CƠ SỞ ĐIỀU TRỊ HIV/AIDS
CỦA THÀNH PHỐ HÀ NỘI
KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ**

Người hướng dẫn:

- 1. Ths. Võ Thị Thu Thủy*
- 2. DS. Trần Ngân Hà*

Nơi thực hiện:

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

HÀ NỘI – 2014

LỜI CẢM ƠN

Trong suốt quá trình học tập và hoàn thành khóa luận, tôi đã nhận được sự chỉ bảo, giúp đỡ quý báu của các thầy cô, anh chị, bạn bè. Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được bày tỏ lời cảm ơn chân thành tới:

***ThS. Võ Thị Thu Thủy, TS. Nguyễn Hoàng Anh** – Những người thầy kính mến đã hướng dẫn, tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành khóa luận này.*

***DS. Trần Ngân Hà, DS. Nguyễn Hoàng Anh** – những người thầy, người anh chị kính mến đã luôn tận tình quan tâm, hướng dẫn, chỉ bảo cho tôi, chia sẻ những khó khăn vướng mắc trong suốt quá trình thực hiện khóa luận này.*

*Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới các cán bộ làm việc tại **Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc** đã giúp đỡ và tạo điều kiện tốt nhất để tôi hoàn thành khóa luận này.*

*Tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc tới **Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo, các thầy cô giáo Trường Đại học Dược Hà Nội** đã dạy bảo, tạo mọi điều kiện thuận lợi giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, rèn luyện 5 năm học tại trường.*

*Cuối cùng cho phép tôi bày tỏ lòng biết ơn vô hạn tới **gia đình và bạn bè** tôi, những người đã luôn quan tâm, động viên và là chỗ dựa tinh thần vững chắc để tôi hoàn thành tốt nhiệm vụ của mình trong 5 năm học tại trường.*

Hà Nội, ngày 14 tháng 5 năm 2013

Sinh viên

Nguyễn Thị Hồng Vân

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC KÍ HIỆU VIẾT TẮT

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN	3
1.1. Thuốc ARV và phản ứng có hại của thuốc ARV	3
1.1.1. Thuốc ARV	3
1.1.2. Phản ứng có hại của các thuốc ARV	4
1.2. Tầm quan trọng của Cảnh giác Dược trong Chương trình phòng, chống HIV/AIDS	9
1.2.1. Sự cần thiết của việc triển khai hoạt động Cảnh giác Dược trong chương trình phòng, chống HIV/AIDS	9
1.2.2. Mục tiêu của Cảnh giác Dược trong Chương trình phòng, chống HIV/AIDS ...	11
1.3. Các phương pháp Cảnh giác Dược trong Chương trình phòng chống HIV/AIDS	12
1.3.1. Phương pháp giám sát thụ động (Passive surveillance)	12
1.3.2. Phương pháp giám sát tích cực (Active surveillance)	13
1.3.3. Báo cáo tự nguyện có chủ đích (Targeted Spontaneous Reporting- TSR)	14
1.4. Hoạt động giám sát phản ứng có hại của thuốc ARV tại Việt Nam	16
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	18
2.1. Đối tượng nghiên cứu	18
2.1.1. Đối tượng theo dõi biến cố bất lợi liên quan đến thuốc	18
2.1.2. Đối tượng tham gia phỏng vấn.....	19
2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	19
2.3. Phương pháp nghiên cứu	19
2.4. Chỉ tiêu nghiên cứu	22
2.5. Xử lý số liệu	23

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	24
3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu.....	24
3.1.1. Đặc điểm lâm sàng và nhân khẩu học của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu	24
3.1.2. Tình trạng tuân thủ điều trị	26
3.2. Tần suất gặp biến cố bất lợi trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần liên quan đến EFV và trên thận liên quan đến TDF.....	27
3.2.1. Số lượng bệnh nhân được tuyển chọn vào nhóm xử lý số liệu AE.....	27
3.2.2. Tần suất bệnh nhân gặp AE trên thần kinh trung ương và tâm thần liên quan đến EFV	28
3.2.3. Tần suất bệnh nhân gặp AE trên thận liên quan đến TDF.....	32
3.3. Ý kiến của nhân viên y tế về phương pháp báo cáo tự nguyện có chủ đích trong giám sát biến cố bất lợi của thuốc ARV.....	35
3.3.1. Đặc điểm đối tượng tham gia phỏng vấn	35
3.3.2. Nhận thức về phản ứng có hại của thuốc	36
3.3.3. Thái độ của nhân viên y tế về hoạt động báo cáo tự nguyện có chủ đích	36
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN	41
KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT.....	48
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC KÍ HIỆU VIẾT TẮT

ADE/AE	Biến cố bất lợi của thuốc (Adverse Event)
ADN/DNA	Acid desoxyribonucleic
ADR	Phản ứng có hại của thuốc (Adverse Drug Reaction)
AIDS	Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (Acquired Immuno Deficiency Syndrome)
ARN/RNA	Acid ribonucleic
ARV	Thuốc kháng retrovirus (Antiretroviral)
AZT	Azido Thymidin (Zidovudine)
CD4	Tế bào lympho T mang thụ thể CD4
CEM	Theo dõi biến cố thuần tập (Cohort Event Monitoring)
DI & ADR	Thông tin thuốc và Phản ứng có hại của thuốc (Drug Information and Adverse Drug Reaction)
D4T	Stavudin
EFV	Efavirenz
eGFR	Độ lọc cầu thận ước tính
HAART	Điều trị kháng retrovirus hoạt tính cao (Highly Active Anti Retroviral Therapy)
HIV	Vi rút gây suy giảm miễn dịch ở người (Human Immunodeficiency Virus)
NNRTI	Thuốc ức chế enzym sao chép ngược non-nucleosid (Non-Nucleosid Reverse Transcriptase Inhibitor)
NRTI	Thuốc ức chế enzym sao chép ngược nucleosid (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor)
NVP	Nevirapin
Phác đồ 1e	Phác đồ điều trị kết hợp 3 thuốc TDF/3TC/NVP
Phác đồ 1f	Phác đồ điều trị kết hợp 3 thuốc TDF/3TC/EFV

PKNT	Phòng khám ngoại trú
TDF	Tenofovir
TSR	Báo cáo tự nguyện có chủ đích (Targeted Spontaneous Reporting)
WHO	Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization)

DANH MỤC CÁC BẢNG

STT	Bảng	Tên bảng	Trang
1	1.1	Các nhóm thuốc ARV	3
2	1.2	Phác đồ điều trị HIV/AIDS theo “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS” của Bộ Y Tế	4
3	1.3	Phản ứng có hại của các thuốc sử dụng trong Chương trình phòng, chống HIV/AIDS tại Việt Nam	5
4	1.4	Xử trí các độc tính trên hệ thần kinh trung ương-tâm thần của EFV	7
5	3.1	Đặc điểm bệnh nhân lúc bắt đầu theo dõi	24
6	3.2	Tình trạng tuân thủ điều trị	26
7	3.3	Lý do đổi phác đồ	26
8	3.4	Các AE trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần	28
9	3.5	Thời gian từ khi dùng thuốc đến khi xuất hiện AE trên thần kinh trung ương và tâm thần	29
10	3.6	Mức độ nặng của AE trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần	31
11	3.7	Các biện pháp xử trí AE trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần	32
12	3.8	Thời gian từ khi dùng thuốc đến khi xuất hiện AE trên thận	32
13	3.9	Phân loại mức độ nặng của AE trên thận	34
14	3.10	Phân loại mức độ nặng của AE theo thang RIFLE và AKIN	34
15	3.11	Đặc điểm đối tượng tham gia phỏng vấn	35
16	3.12	Vai trò của các nhân viên y tế tham gia hoạt động TSR	36
17	3.13	Điền mẫu báo cáo	37
18	3.14	Những thuận lợi của việc theo dõi AE bằng phương pháp TSR	37
19	3.15	Những khó khăn gặp phải khi theo dõi AE bằng phương pháp TSR	38
20	3.16	Ý kiến của nhân viên y tế về việc tiếp tục sử dụng phương pháp TSR	39

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ

STT	Hình	Tên hình	Trang
1	1.1	Mối liên hệ giữa báo cáo tự nguyện, báo cáo tự nguyện có chủ đích (TSR) và theo dõi biến cố thuận tập (CEM)	15
2	2.1	Chu trình báo cáo AE	21
3	3.1	Sơ đồ tuyển chọn bệnh nhân	27
4	3.2	Đồ thị xác suất gặp AE trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần tích lũy theo thời gian	30
5	3.3	Đồ thị xác suất gặp AE trên thận tích lũy theo thời gian	33

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại Việt Nam, tính đến hết 30/11/2013, số trường hợp báo cáo hiện nhiễm HIV là 216.254 trường hợp và tính đến tháng 10/2013 số bệnh nhân HIV/AIDS được điều trị bằng thuốc kháng retrovirus (ARV) là 80.702 người [3]. Các thuốc ARV đã giúp cải thiện đáng kể sự tiến triển của bệnh, đem lại nhiều lợi ích cho bệnh nhân HIV/AIDS tuy nhiên trong quá trình sử dụng vẫn thường xảy ra các vấn đề liên quan đến an toàn thuốc, đặc biệt là các biến cố bất lợi nghiêm trọng khiến bệnh nhân phải đổi phác đồ, tác động đến việc tuân thủ điều trị, dẫn tới nguy cơ virus kháng thuốc, thất bại điều trị, khó kiểm soát dịch bệnh [42], [43], [46]. Vì vậy, Cảnh giác Dược trong Chương trình HIV/AIDS đóng vai trò quan trọng trong việc nâng cao hiệu quả điều trị, tiết kiệm chi phí, góp phần cải thiện chất lượng cuộc sống bệnh nhân [42].

Tại Việt Nam, hoạt động giám sát phản ứng có hại của các thuốc thông qua hệ thống báo cáo tự nguyện được triển khai từ năm 1994, nhưng số lượng báo cáo về phản ứng có hại của thuốc ARV còn rất hạn chế (11 báo cáo năm 2011 và 15 báo cáo năm 2012), số liệu này không phản ánh đúng thực tế điều trị. Năm 2011, hoạt động giám sát tích cực dựa trên hình thức theo dõi biến cố thuần tập được triển khai tại 5 cơ sở điều trị trọng điểm trong cả nước đã thu được nhiều kết quả [7]. Tuy nhiên, một thách thức đặt ra là phương pháp này tiêu tốn nhiều kinh phí, nhân lực và thời gian vì vậy khó có thể duy trì lâu dài và nhân rộng trong cả nước [50]. Do vậy, việc tìm ra phương pháp giám sát hiệu quả có thể nhân rộng và áp dụng lâu dài tại Việt Nam trở nên cần thiết.

Tháng 11/2011 Bộ Y tế đã ra quyết định 4139/QĐ-BYT về việc sửa đổi, bổ sung các nội dung liên quan đến stavudin trong phác đồ điều trị do thuốc này gây nhiều tác dụng phụ – trong đó khuyến cáo dần dần không sử dụng stavudin (d4T) và thay thế dần bằng các phác đồ TDF+ 3TC+ NVP/EFV [2]. Do đó, có một lượng lớn bệnh nhân đã được sử dụng phác đồ có chứa TDF và EFV. Một số phản ứng có hại được quan tâm với phác đồ mới này bao gồm phản ứng có hại trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần của EFV và độc tính trên thận của TDF [49].

Năm 2010, WHO phát triển phương pháp báo cáo tự nguyện có chủ đích (Targeted spontaneous reporting - TSR) giúp hài hòa giữa phương pháp báo cáo tự nguyện và phương pháp theo dõi tích cực, qua đó cải thiện chất lượng báo cáo, đồng thời giúp tập trung vào các nhóm thuốc và đối tượng bệnh nhân cụ thể, giảm thiểu khối lượng công việc cho các cán bộ y tế, tiết kiệm kinh phí [30]. Việt Nam được lựa chọn là một trong bốn nước triển khai thí điểm hoạt động TSR nhằm đánh giá tính khả thi của phương pháp TSR trong thực hành và đồng thời theo dõi và ghi nhận biến cố bất lợi của TDF trên chức năng thận và biến cố bất lợi của EFV trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần.

Xuất phát từ thực tế trên, chúng tôi thực hiện đề tài ***“Giám sát biến cố bất lợi liên quan đến thuốc ARV thông qua báo cáo tự nguyện có chủ đích (TSR) tại các cơ sở điều trị HIV/AIDS của thành phố Hà Nội”*** với mục tiêu:

1. Khảo sát đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu.
2. Xác định tần suất gặp biến cố bất lợi trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần liên quan đến EFV và trên thận liên quan đến TDF.
3. Khảo sát ý kiến của nhân viên y tế về phương pháp báo cáo tự nguyện có chủ đích trong giám sát biến cố bất lợi của thuốc ARV.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Thuốc ARV và phản ứng có hại của thuốc ARV

1.1.1. Thuốc ARV

HIV là RNA virus thuộc lớp retrovirus, khác với các virus khác, các retrovirus một khi xâm nhập vào tế bào đích sẽ sử dụng men sao chép ngược RT (reverse transcriptase) để chuyển RNA của chúng thành DNA rồi gắn vào bộ gen của tế bào vật chủ, sau đó sao chép tổng hợp ra virus mới. Dựa trên những hiểu biết về cấu trúc và sinh bệnh học của HIV, các thuốc ARV đã được nghiên cứu phát triển và được phê duyệt để sử dụng điều trị cho bệnh nhân nhiễm HIV. Các thuốc ARV có tác dụng ngăn cản các giai đoạn khác nhau trong chu kỳ sao chép và nhân lên của virus trong tế bào vật chủ [10]. Một số nhóm thuốc điều trị HIV/AIDS được trình bày trong bảng 1.1.

Bảng 1.1. Các nhóm thuốc ARV [44], [46], [48]

Các nhóm thuốc ARV	Ví dụ
Ức chế enzym sao chép ngược loại nucleosid (NRTI)	zidovudin (AZT), lamivudin (3TC), tenofovir (TDF), stavudin (d4T), didanosin (ddI), abacavir (ABC).
Ức chế enzym sao chép ngược loại không phải nucleosid (NNRTI)	nevirapin (NVP), efavirenz (EFV).
Ức chế men protease (PI)	ritonavir (RTV), lopinavir (LPV), atazanavir (ATV)
Ức chế men tích hợp (enzym integrase)	raltegravir (RAL)
Ức chế cổng vào (thụ thể CCR5)	maraviroc (MVC)
Ức chế sự hòa màng/xâm nhập	enfuvirtide (T20)

Các thuốc ARV được sử dụng tại Việt Nam hiện nay thuộc 3 nhóm: NRTI, NNRTI, PI [1].

Trong thời gian đầu, phác đồ ARV bao gồm một thuốc, sau đó tăng lên 2 thuốc ARV, tuy nhiên hiệu quả điều trị vẫn kém. Từ năm 1997, WHO đã hướng dẫn áp dụng phác đồ điều trị kháng retrovirus hiệu lực cao (Highly active

antiretroviral therapy - HAART). Đây là phác đồ kết hợp ít nhất 3 loại thuốc ARV, giúp cải thiện đáng kể tiến triển của bệnh, giảm tỷ lệ nhập viện và giảm tỷ lệ tử vong do AIDS [21], [25], [48]. Các hướng dẫn điều trị hiện nay đều sử dụng HAART trong điều trị HIV/AIDS [1], [46], [48]. Các phác đồ điều trị HIV/AIDS theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS của Bộ Y tế năm 2009 được trình bày trong bảng 1.2.

Bảng 1.2. Phác đồ điều trị HIV/AIDS theo “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS” của Bộ Y Tế [1], [2]

Phác đồ bậc 1		Phác đồ bậc 2		
Theo “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS” của Bộ Y Tế ngày 19/8/2009				
Phác đồ ưu tiên	d4T/ AZT + 3TC + NVP/ EFV	TDF + 3TC (±AZT) hoặc ddI + ABC	+	LPV/r
Phác đồ thay thế	TDF + 3TC + NVP/EFV	ddI + ABC hoặc AZT + 3TC		
	AZT/ d4T + 3TC + TDF/ ABC	EFV/ NVP + ddI		
Theo Quyết định sửa đổi, bổ sung “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS” của Bộ Y Tế ngày 02/11/2011				
Phác đồ ưu tiên	TDF + 3TC + NVP/ EFV	AZT + 3TC + LPV/r hoặc ATV/r		
Phác đồ thay thế	AZT + 3TC + NVP/ EFV	TDF + 3TC+ LPV/r hoặc ATV/r		

Ghi chú: LPV/r (thuốc kết hợp lopinavir và ritonavir), ATV/r (thuốc kết hợp atazanavir và ritonavir).

1.1.2. Phản ứng có hại của các thuốc ARV

Các thuốc ARV mặc dù giúp cải thiện đáng kể sự tiến triển của bệnh nhưng trong quá trình sử dụng vẫn thường xảy ra các ADR, thậm chí nghiêm trọng. Các ADR do thuốc ARV có thể xuất hiện trong thời gian ngắn (từ vài ngày đến vài tuần sau khi bắt đầu điều trị) nhưng cũng có thể xuất hiện ở giai đoạn trung bình (sau vài tháng đến một năm) hoặc giai đoạn muộn (từ năm thứ hai trở đi). Các phản ứng có hại thường gặp của thuốc ARV được thể hiện trong bảng 1.3.

Bảng 1.3. Phản ứng có hại của các thuốc sử dụng trong Chương trình phòng, chống HIV/AIDS tại Việt Nam [1], [46], [48]

Nhóm thuốc ARV	Thuốc ARV	ADR/ độc tính chính
Ức chế enzym sao chép ngược loại nucleotid (NRTI)	ABC	Phản ứng quá mẫn
	AZT	Thiếu máu, giảm bạch cầu hạt, bệnh lý cơ, teo mô mỡ hoặc loạn dưỡng mỡ
		Nhiễm toan lactic hoặc gan to và gan nhiễm mỡ nặng
	TDF	Rối loạn chức năng ống thận, hội chứng Fanconi
		Giảm mật độ khoáng của xương
		Nhiễm toan chuyển hóa lactic hay bệnh gan to kèm thoái hóa gan nặng, viêm tụy nặng
		Bùng phát viêm gan B trên đối tượng bệnh nhân đồng nhiễm viêm gan B sau khi ngừng điều trị TDF
	D4T	Bệnh lý thần kinh ngoại vi, teo mỡ hoặc loạn dưỡng mỡ
		Toan lactic hoặc gan to và nhiễm mỡ nặng, viêm tụy nặng
	Ức chế enzym sao chép ngược loại không phải nucleotid (NNRTI)	EFV
Độc tính với gan		
Co giật		
Phản ứng quá mẫn, hội chứng Steven-Johnson. Nguy cơ dị tật ống thần kinh bẩm sinh (nguy cơ rất thấp ở người). Chứng vú to ở nam giới.		
NVP		Độc tính với gan
		Phản ứng trên da và quá mẫn nặng (hội chứng Steven-Johnson)
Ức chế enzym protease (PIs)	LPV/r	Điện tâm đồ bất thường (kéo dài khoảng QT và PR, xoắn đỉnh)
		Kéo dài khoảng QT
		Độc tính với gan
		Viêm tụy
		Nguy cơ dậy thì sớm, teo mỡ hoặc hội chứng chuyển hóa, rối loạn mỡ máu hoặc tiêu chảy nặng

Theo khuyến cáo mới của WHO tháng 6/2013, phác đồ TDF+3TC+EFV được xem là lựa chọn ưu tiên trong điều trị ARV bậc một cho người trưởng thành [48]. Trong đó, một số phản ứng có hại của thuốc ARV được quan tâm là ADR trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần của EFV và ADR trên thận của TDF [49].

a) Phản ứng có hại trên thần kinh trung ương và tâm thần của efavirenz

Efavirenz (EFV) là thuốc ức chế men sao chép ngược không phải nucleosid (NNRTI) được khuyến cáo sử dụng rộng rãi nhất, phối hợp với 2 thuốc NRTI khác trong phác đồ kháng virus hiệu lực cao [26], [36], [39]. Tuy nhiên, các nghiên cứu và thực hành lâm sàng cho thấy EFV liên quan đến phản ứng có hại trên thần kinh trung ương và tâm thần như hoa mắt, chóng mặt và rối loạn giấc ngủ [27], [46]. EFV với đặc tính hóa học của nó có thể đi qua được hàng rào máu não và được xem như một chất có tác động lên thần kinh trung ương [26]. Nồng độ của EFV trong não cao hơn so với các thuốc ARV khác và có thời gian bán thải dài, xấp xỉ 40-55 giờ [39], [46].

Các phản ứng có hại trên tâm thần, thần kinh trung ương gây ra bởi EFV bao gồm: hoa mắt, chóng mặt, mất ngủ, ảo giác, lo lắng, đau đầu, mơ nhiều/giấc mơ rõ ràng, giảm/mất tập trung, ác mộng thường xảy ra và các biểu hiện nghiêm trọng như trầm cảm, có ý định tự tử, kích động/muốn đánh nhau, hoang tưởng, vui buồn thất thường hiếm khi xảy ra hơn [11], [16]. Tổng quan hệ thống của Kenedi và Goforth chỉ ra rằng xấp xỉ 50% bệnh nhân gặp phản ứng có hại trên thần kinh trung ương và tâm thần sau khi bắt đầu dùng EFV. Phản ứng thường xảy ra sau một vài ngày đầu, đạt cao nhất trong 7-14 ngày và hầu hết tự mất dần trong vòng 1 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị [22]. Tuy nhiên, trong một số trường hợp dai dẳng đến hơn 3 tháng [22], [26], [39]. Fumaz và cộng sự báo cáo rằng các phản ứng có hại của thuốc này vẫn còn xuất hiện đến 2 năm kể từ khi sử dụng EFV [17]. Tỷ lệ bệnh nhân phải chuyển phác đồ do phản ứng có hại trên thần kinh trung ương và tâm thần khác nhau giữa các nghiên cứu dao động từ 4-10% [22], [26], chủ yếu trong tháng đầu tiên sau khi dùng thuốc. Các phản ứng có hại thường sẽ mất đi sau vài ngày ngừng thuốc [22]. Các yếu tố làm tăng nguy cơ xuất hiện ADR khi sử dụng EFV bao gồm tiền sử bệnh lý tâm thần, thần kinh trung ương, dùng đồng thời với các thuốc có cùng độc tính và có nồng độ EFV cao trong huyết tương do đột biến gen hoặc tăng hấp thu, giảm chuyển hóa, do quá liều EFV... [12], [48]. Các phản ứng có hại của thuốc trên thần kinh trung ương và tâm thần liên quan đến EFV thường ở

mức độ nhẹ, đa số bệnh nhân vẫn dung nạp thuốc tốt và tiếp tục phác đồ điều trị. Tuy nhiên vẫn cần phải theo dõi và tư vấn cho bệnh nhân đặc biệt trong thời gian đầu điều trị để tránh các phản ứng có hại của thuốc và có hướng xử trí phù hợp, tăng tuân thủ điều trị, dung nạp thuốc tốt, giảm kháng thuốc. Cách xử trí các triệu chứng trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần của EFV được trình bày trong bảng 1.4.

Bảng 1.4. Xử trí các độc tính trên hệ thần kinh trung ương-tâm thần của EFV [1]

Các triệu chứng	Xử trí
Đau đầu	Dùng paracetamol. Nếu liên tục trong 2 tuần cần khám lại
Mệt mỏi	Thường chỉ kéo dài 4-6 tuần, nếu lâu hơn cần thăm khám lại
Buồn ngủ	Uống thuốc trước khi đi ngủ
Mất ngủ	Có thể dùng thuốc hỗ trợ. Có thể chuyển sang uống buổi sáng nhưng không được sử dụng máy móc hoặc lái xe
Ác mộng, chóng mặt	Thường kéo dài không quá 3 tuần. Nếu kéo dài cần gặp bác sĩ để được xử trí kịp thời

b) Độc tính trên thận của tenofovir disoproxil fumarat

Tenofovir disoproxil fumarat (TDF) là một thuốc thuộc nhóm ức chế men sao chép ngược loại nucleotid (NRTI). Hiện nay, TDF được khuyến cáo sử dụng rộng rãi như một lựa chọn đầu tay trong các hướng dẫn điều trị HIV trên thế giới [48], do những đặc tính an toàn, dung nạp tốt, hiệu lực cao trong phác đồ phối hợp, sử dụng tiện lợi (mỗi ngày một viên) giúp tăng tuân thủ điều trị [19]. Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trước khi phê duyệt thuốc liên quan đến độ an toàn trên thận của TDF, đã có một số lượng các báo cáo về các trường hợp độc tính trên thận gặp phải trên bệnh nhân HIV điều trị với TDF [32], [34], [52]. Nhiều báo cáo cho thấy mối liên quan giữa việc sử dụng TDF với độc tính trên ống lượn gần, sỏi thận, giảm độ lọc cầu thận, giảm mật độ xương [15].

Cơ chế gây độc tính trên thận của TDF hiện chưa được giải thích rõ ràng [19], [34]. Cơ chế thứ nhất được đưa ra là do TDF gây độc tính lên ty thể của ống lượn gần (đặc biệt khi kết hợp với didanosin) thông qua ức chế ADN polymerase γ có nhiệm vụ sao chép ADN ty thể (mtADN) [19], [34], [38]. Cơ chế thứ hai được đưa

ra là do tương tác thuốc trong quá trình thải trừ xảy ra ở ống thận làm giảm thải trừ TDF, tăng độc tính lên thận. TDF được thải trừ ra khỏi cơ thể bằng lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. TDF được vận chuyển chủ động vào tế bào ống thận nhờ hệ vận chuyển organic anion transporters (OAT) và được bài tiết chủ động ra ngoài nhờ protein vận chuyển multidrug resistant protein-4 (MRP4) và multidrug resistant protein-2 (MRP2). Hai protein này theo thứ tự được mã hóa bởi gen ABCC4 và ABCC2. Didanosin tương tác với TDF thông qua cạnh tranh với OAT, trong khi các thuốc adefovir, ritonavir và cidofovir tương tác với TDF thông qua ảnh hưởng đến MRP2. Ngoài ra, hiện tượng đa hình liên quan tới các gen ABCC4 và ABCC2 cũng là cơ chế gây độc trên thận của TDF [19], [34].

Vị trí tác động chính gây độc trên thận của TDF là ở ống thận (ống lượn gần) [19], [34], [48]. Tổn thương thận liên quan đến TDF có thể biểu hiện ở hai dạng chính. Thứ nhất là suy thận cấp tính, thường trong những tháng đầu điều trị cùng với suy giảm chức năng lọc cầu thận. Thứ hai là rối loạn chức năng ống thận thường ở mức độ nhẹ và chỉ có rất hiếm các trường hợp biểu hiện hội chứng Fanconi (đặc trưng bởi sự tăng protein niệu, acid amin niệu, phosphat niệu, glucose niệu, mất bicarbonat và có thể dẫn đến nhiễm toan chuyển hóa) [19], [20]. Theo tổng quan hệ thống và phân tích meta của Cooper và cộng sự, phác đồ chứa TDF liên quan tới việc suy giảm chức năng thận có ý nghĩa thống kê so với phác đồ không chứa TDF nhưng ảnh hưởng trên lâm sàng không đáng kể [15]. Các yếu tố làm tăng nguy cơ gây độc trên thận của TDF là tuổi cao, cân nặng thấp, CD4 thấp, có tiền sử bệnh thận, đồng nhiễm viêm gan C, dùng kèm thuốc độc với thận [34], [38].

Hướng dẫn theo dõi độc tính trên thận của TDF có sự thay đổi giữa các quốc gia. Hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế năm 2009 khuyến cáo theo dõi độc tính trên thận liên quan tới TDF qua xét nghiệm định kỳ nồng độ creatinin huyết thanh 6 tháng/lần, khi có $Cl_{Cr} < 50 \text{ml/phút}$ thì hiệu chỉnh giảm liều TDF [1]. Trong khi đó, hướng dẫn mới nhất của WHO vào tháng 6/2013 khuyến cáo [48]:

- Không bắt buộc phải tiến hành xét nghiệm chức năng thận trước khi bắt đầu điều trị TDF, trừ người bệnh có nguy cơ cao bao gồm: người cao tuổi, đang mắc

bệnh lý thận, đái tháo đường lâu năm hoặc tăng huyết áp chưa được kiểm soát, dùng phối hợp TDF với các thuốc ức chế protease hoặc các thuốc khác gây độc với thận để phát hiện và hạn chế sự tiến triển của suy thận.

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

- Dùng que thử nước tiểu (urine dipsticks) để phát hiện glucose niệu liên quan đến độc tính thận nặng của TDF ở những người bệnh sử dụng phác đồ có TDF không mắc kèm đái tháo đường.

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

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

1.2. Tầm quan trọng của Cảnh giác Dược trong Chương trình phòng, chống HIV/AIDS

Theo định nghĩa của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2011, biến cố bất lợi (gọi tắt là AE-adverse event hoặc ADE-adverse drug event) là “bất kỳ biến cố bất lợi nào xảy ra khi bệnh nhân dùng một chế phẩm thuốc mà không nhất thiết phải có mối quan hệ nhân quả với việc điều trị [40], [42], [45].

Theo định nghĩa của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 1972 phản ứng có hại (gọi tắt là ADR-adverse drug reaction) 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”.

Cảnh giác Dược (Pharmacovigilance), theo Tổ chức Y tế thế giới được định nghĩa là: “Khoa học và hoạt động chuyên môn 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”.

1.2.1. Sự cần thiết của việc triển khai hoạt động Cảnh giác Dược trong chương trình phòng, chống HIV/AIDS

Qui mô dịch bệnh HIV lớn, cùng với hướng dẫn mới về sử dụng thuốc ARV trong dự phòng và điều trị HIV của WHO tháng 6 năm 2013 [48], các bệnh nhân

nh nhiễm HIV được điều trị bằng thuốc ARV nhiều hơn, sớm hơn và kéo dài hơn [50]. Theo thống kê của WHO, vào cuối năm 2012 trên thế giới có hơn 35,3 triệu người đang sống chung với HIV. Ở các nước có thu nhập thấp và trung bình gần 10 triệu người nhiễm HIV được điều trị bằng thuốc ARV tính đến cuối năm 2012, và con số này sẽ lên tới 29 triệu người theo hướng dẫn mới của WHO năm 2013 [47].

Đặc điểm của điều trị HIV là điều trị liên tục, cả đời, nhiều bệnh mắc kèm, dùng nhiều thuốc đồng thời nên trong quá trình sử dụng thuốc ARV, các vấn đề liên quan đến an toàn thuốc, đặc biệt là những tác dụng bất lợi dù ngắn hạn hay dài hạn, nhẹ hay nặng đều ảnh hưởng đến cả bệnh nhân và thành công của các chương trình y tế công cộng. Phản ứng bất lợi liên quan đến việc sử dụng thuốc ARV nếu xảy ra sẽ gây ảnh hưởng lớn đến tuân thủ điều trị, trong một số trường hợp nghiêm trọng có thể đe dọa tính mạng, làm giảm chất lượng cuộc sống của người bệnh. Điều này không chỉ làm giảm hiệu quả, thất bại điều trị, tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, mà còn giảm uy tín của các chương trình y tế và gia tăng nguy cơ virus kháng thuốc [42], [54]. Độc tính của thuốc là nguyên nhân quan trọng dẫn tới chuyển từ phác đồ bậc 1 sang bậc 2 hoặc lựa chọn thuốc thay thế [53]. Minh chứng cho tác động của ADR gần đây nhất là khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), không ưu tiên sử dụng stavudin (d4T) trong phác đồ điều trị HIV/AIDS do gây ra những phản ứng có hại nghiêm trọng bao gồm nhiễm toan chuyển hóa lactic, rối loạn phân bố mỡ và bệnh lý thần kinh ngoại vi...[44].

Tần suất xuất hiện phản ứng có hại cao và sự kết hợp của nhiều yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ lệ ADR ở bệnh nhân HIV/AIDS. Theo Kim và cộng sự ở Kenya, có đến 65% bệnh nhân điều trị ARV gặp phản ứng có hại của thuốc và trong số đó 6% là phản ứng có hại ở mức độ nặng [24]. Sử dụng hợp lý các thuốc ARV là một thách thức trong điều trị HIV vì đáp ứng thuốc trên từng cá thể bệnh nhân là khác nhau và tỷ lệ bệnh nhân HIV/AIDS mắc kèm các bệnh khác là khá cao. Thêm vào đó, cần nhắc tình trạng sử dụng thuốc ARV từ nhiều nguồn khác nhau ở các nước đang phát triển. Tất cả những điều này có thể kết hợp làm tăng tỷ lệ ADR [44].

Các dữ liệu hiện có về phản ứng của thuốc chủ yếu được thu nhận từ các nước phát triển, thông tin về phản ứng có hại của thuốc ARV rất ít được biết đến ở các nước đang phát triển, trong đó có Việt Nam. Các nước này có những yếu tố và điều kiện riêng khác biệt với các nước phát triển như tỷ lệ nhiễm lao cao, bệnh sốt rét và các bệnh nhiễm trùng khác, tình trạng suy dinh dưỡng, sự tồn tại của các liệu pháp điều trị theo y học cổ truyền và kinh nghiệm dân gian, số lượng bác sĩ và dược sĩ được đào tạo còn thiếu, tình trạng sử dụng không hợp lý các thuốc kê đơn và khả năng xảy ra tương tác thuốc. Ngoài ra, ở tuyến y tế địa phương, đội ngũ cán bộ còn hạn chế về kiến thức và chuyên môn, hệ thống giám sát thuốc hoặc không tồn tại hoặc rất sơ khai, không được trang bị đầy đủ để xử lý các vấn đề về an toàn thuốc. Vì vậy, vấn đề về sử dụng thuốc cũng như độ an toàn của thuốc có nhiều khác biệt [42], [49].

Những lý do trên cho thấy nhu cầu cấp thiết phải tăng cường hoạt động Cảnh giác Dược trong chương trình HIV/AIDS, đặc biệt tại các nước đang phát triển.

1.2.2. Mục tiêu của Cảnh giác Dược trong Chương trình phòng, chống HIV/AIDS

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

- Thông báo và khuyến cáo các cơ quan quản lý và cộng đồng. Tư vấn cho việc đăng ký thuốc, sử dụng thuốc, đào tạo và tập huấn cho cán bộ y tế [43], [49].

Như vậy, Cảnh giác Dược trong Chương trình phòng, chống HIV/AIDS đóng vai trò quan trọng trong việc cải thiện chất lượng chăm sóc sức khỏe, phản hồi tích cực cho các chính sách quốc gia và hướng dẫn điều trị HIV/AIDS, từ đó tăng cường hiệu quả điều trị, giảm chi phí, ngăn ngừa kháng thuốc và góp phần cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh.

1.3. Các phương pháp Cảnh giác Dược trong Chương trình phòng chống HIV/AIDS

1.3.1 Phương pháp giám sát thụ động (Passive surveillance)

Giám sát thụ động là không có biện pháp can thiệp chủ động để theo dõi các ADR mà từ sự tự nguyện của các nhân viên y tế và những người khác báo cáo về vấn đề an toàn của thuốc. Vì vậy, việc báo cáo phụ thuộc vào động lực, tinh thần trách nhiệm của những người báo cáo. Đây là một hình thức phổ biến trong hoạt động Cảnh giác Dược [43], [51].

Báo cáo tự nguyện (Spontaneous reporting) là hình thức phổ biến nhất của giám sát thụ động, được định nghĩa là hệ thống thu thập các báo cáo đơn lẻ về phản ứng có hại của thuốc và các vấn đề liên quan đến sử dụng thuốc, được các cán bộ y tế, các công ty sản xuất, kinh doanh dược phẩm báo cáo một cách tự nguyện về cơ quan có thẩm quyền quản lý về các phản ứng có hại của thuốc [43], [44].

Hệ thống báo cáo tự nguyện có thể cung cấp dữ liệu an toàn của tất cả các loại thuốc trong quá trình lưu thông trên thị trường và có thể phát hiện được các ADR rất hiếm gặp [30]. Đây là phương pháp thông dụng trong các Trung tâm Cảnh giác Dược và quen thuộc nhất đối với cán bộ y tế [30], với ưu điểm đơn giản, dễ thực hiện, ít tốn kém kinh phí và nhân lực nhất [30], [43], [51]. Tuy nhiên, do không có công cụ, hệ thống giám sát, hướng dẫn cụ thể nên phương pháp này phụ thuộc sự tự nguyện và ý thức trách nhiệm của những người báo cáo làm cho dữ liệu thu được không đầy đủ cả về số lượng lẫn chất lượng [30], [43]. Hạn chế chủ yếu của báo cáo tự nguyện là tỷ lệ báo cáo thấp, thiếu dữ liệu, sai số lớn, không biết chính xác số

lượng bệnh nhân tiếp xúc với thuốc nghi ngờ, vì vậy không lượng giá được tỷ lệ, ước lượng được nguy cơ và các yếu tố nguy cơ liên quan đến ADR [30], [41], đặc biệt các trường hợp tử vong do ADR không được ghi nhận đầy đủ [30].

1.3.2. Phương pháp giám sát tích cực (Active surveillance)

Giám sát tích cực là sử dụng các biện pháp can thiệp chủ động để theo dõi các ADR. Bệnh nhân được theo dõi một cách chủ động và tất cả các biến cố có hại do thuốc xảy ra ngay sau khi bắt đầu điều trị đều được báo cáo. Việc thu thập các báo cáo được thực hiện một cách thường xuyên, định kỳ từ những bệnh viện, trung tâm y tế, phòng khám ngoại trú và các cơ sở trọng điểm. Các biến cố có hại được phát hiện bằng cách hỏi trực tiếp bệnh nhân hoặc theo dõi hồ sơ bệnh án [30], [43].

Giám sát chủ động các phản ứng có hại của thuốc ARV được thực hiện dưới nhiều hình thức: theo dõi biến cố thuần tập (Cohort event monitoring – CEM), giám sát trọng điểm (Sentinel site surveillance), hồ sơ đăng kí (Registry) và có thể lồng ghép các hình thức này với nhau [30], [44].

Phương pháp theo dõi biến cố thuần tập (CEM): là nghiên cứu quan sát, thuần tập, tiến cứu các biến cố bất lợi liên quan đến một hoặc nhiều loại thuốc. Biến cố bất lợi ở đây là bất kỳ sự cố không mong muốn nào xảy ra trong quá trình điều trị với một sản phẩm dược phẩm, nhưng không nhất thiết phải có mối quan hệ nhân quả với việc điều trị này [30], [41], [49]. CEM theo dõi tất cả các biến cố lâm sàng bao gồm cả sai sót trong điều trị, các vấn đề do điều kiện bảo quản kém, thuốc giả, thuốc kém chất lượng, kháng thuốc và tương tác thuốc, chứ không chỉ là các ADR [30]. Quy trình cơ bản của CEM như sau: thiết lập một nhóm thuần tập các bệnh nhân tiếp xúc với thuốc quan tâm, các biến cố bất lợi xảy ra sẽ được ghi lại bằng cách hỏi trực tiếp bệnh nhân hoặc từ các xét nghiệm ở hồ sơ bệnh án trong suốt thời gian theo dõi, các thông tin về nhân khẩu học, thuốc sử dụng và các thông tin liên quan khác sẽ được ghi nhận lại theo mẫu định sẵn: Thông tin bệnh nhân lúc bắt đầu điều trị và thông tin qua các lần tái khám [30], [51].

Ưu điểm lớn nhất của CEM so với hệ thống báo cáo tự nguyện là cung cấp được hầu hết các thông tin về biến cố bất lợi hay ADR liên quan đến thuốc, cho

phép ước tính được tần suất xuất hiện các biến cố bất lợi cũng như giúp đo lường được nguy cơ và xác định các yếu tố nguy cơ như tuổi, giới, bệnh mắc kèm, thuốc dùng kèm [30], [41], [42], [43]. Ngoài ra, phương pháp còn có khả năng ghi nhận chi tiết các trường hợp tử vong, tính toán được tỷ lệ tử vong, hiệu quả trong việc phát hiện sớm các dấu hiệu, so sánh các thuốc với nhau một cách chính xác và có thể phát hiện được việc giảm hiệu quả, thất bại điều trị, sai sót trong dùng thuốc, tương tác thuốc, kháng thuốc, thuốc giả, thuốc kém chất lượng do các bệnh nhân luôn được chủ động theo dõi chặt chẽ, định kỳ. Cung cấp dữ liệu toàn diện, đầy đủ nhất, đặc biệt có ý nghĩa trên nhóm đối tượng đặc biệt trong chương trình điều trị HIV như phụ nữ mang thai, cho con bú, trẻ em...[30], [42]. Tuy nhiên, CEM đòi hỏi kinh phí lớn, cần nhiều nhân lực, thời gian theo dõi dài để đạt cỡ mẫu phù hợp, phát hiện tính toán được chính xác các tỷ lệ. Đó cũng chính là hạn chế lớn nhất của CEM, làm cho phương pháp khó duy trì lâu dài, nhân rộng đặc biệt ở các nước có thu nhập trung bình, thấp [30], [41], [42].

1.3.3. Báo cáo tự nguyện có chủ đích (Targeted Spontaneous Reporting- TSR)

Báo cáo tự nguyện có chủ đích (TSR) là một phương pháp mới được Tổ chức Y tế thế giới triển khai vào năm 2010 [49], và đang được áp dụng thí điểm trong chương trình điều trị HIV ở bốn quốc gia (Côte d'Ivoire, Kenya, Lào và Việt Nam) [50]. TSR được xây dựng dựa trên nguyên tắc của cả báo cáo tự nguyện và theo dõi biến cố thuần tập [30], [41], [51]. TSR chủ đích lựa chọn thuốc, quần thể bệnh nhân và biến cố bất lợi để theo dõi [30], [49]. TSR tương tự như báo cáo tự nguyện, phụ thuộc vào sự tự nguyện báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ của các cán bộ y tế và tương tự như CEM, tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được giám sát, nhưng khác là chỉ các biến cố bất lợi quan tâm được báo cáo chứ không phải tất cả các biến cố bất lợi [41]. Quy trình cơ bản của TSR là: thiết lập quần thể bệnh nhân đích để theo dõi, việc giám sát các biến cố bất lợi được tiến hành thường xuyên định kỳ như một phần hoạt động chăm sóc sức khỏe bệnh nhân, các biến cố bất lợi quan tâm sẽ được cán bộ y tế phát hiện qua các lần thăm khám và ghi nhận vào mẫu báo cáo ADR. Việc ghi nhận biến cố bất lợi, điền và gửi báo cáo đến Trung tâm Cảnh

giác Dược được tập huấn, có qui trình hướng dẫn bằng văn bản và mẫu báo cáo ADR được thiết kế riêng [30].

TSR được cho là đã kế thừa ưu điểm và khắc phục các hạn chế của các phương pháp theo dõi khác. Mối liên hệ giữa ba phương pháp này được thể hiện trong hình 1.1.



Hình 1.1. Mối liên hệ giữa báo cáo tự nguyện, báo cáo tự nguyện có chủ đích (TSR) và theo dõi biến cố thuần tập (CEM) [30]

So với phương pháp báo cáo tự nguyện: TSR đã cải thiện đáng kể số lượng báo cáo bằng cách giám sát có chủ đích, đào tạo và tập huấn các báo cáo viên tại phòng khám chuyên khoa có lượng bệnh nhân lớn và nhiệm vụ chuyển các báo cáo được giao cho các cán bộ y tế khác như y tá, dược sĩ, kỹ thuật viên... Có thể ước lượng được tần suất và tỷ lệ mới gặp các ADR. Do việc giám sát trên một quần thể bệnh nhân đích nên số lượng bệnh nhân tiếp xúc với thuốc có thể được biết và đây chính là mẫu số để tính toán. Trong các chương trình y tế công cộng kết hợp TSR, bệnh nhân sẽ được theo dõi phản ứng có hại qua các lần thăm khám. Mức độ mà thông tin được ghi lại sẽ cho biết theo dõi ADR đã trở thành một phần thường qui của thực hành lâm sàng hay chưa. Nếu việc này được thực hành tốt và báo cáo được hoàn thiện thì có thể ước tính được tần suất và tỷ lệ mới mắc các ADR [30], [51].

So với phương pháp giám sát tích cực: Phương pháp TSR về nguyên tắc tương tự như báo cáo tự nguyện nên không còn quá xa lạ với cán bộ y tế. Việc chủ đích lựa chọn quần thể bệnh nhân (ví dụ: bệnh nhân dùng thuốc ARV dự phòng để ngăn

chặn lây truyền trong thời kỳ mang thai), tập trung vào thuốc và độc tính cần quan tâm (ví dụ: độc tính trên thận liên quan đến TDF) sẽ giảm tải cho cán bộ y tế, tốn ít nhân lực và kinh phí hơn CEM, việc báo cáo được giữ đơn giản, khả thi mà không ảnh hưởng đến chất lượng báo cáo [30], [51].

Hơn thế nữa, phương pháp TSR nếu được thực hành tốt sẽ giúp tăng tính liên kết giữa các chương trình y tế công cộng với chương trình Cảnh giác Dược, có khả năng hợp nhất được việc giám sát phản ứng có hại của thuốc vào việc theo dõi điều trị bệnh nhân. Đây chính là một trong những mục tiêu mà WHO đang hướng tới.

Tuy nhiên, phương pháp TSR phụ thuộc vào sự tự nguyện theo dõi và báo cáo của các cán bộ y tế, do đó báo cáo có thể không đầy đủ, từ số không tròn vẹn, đánh giá nguy cơ không tin cậy lắm. Phương pháp này còn hạn chế về kinh nghiệm cũng như kỹ thuật nên cần phải thử nghiệm nhiều hơn [30].

Nhìn chung, TSR là một phương pháp giám sát khả thi, có thể chi trả được, bền vững ở các nước có nguồn nhân lực, tài chính hạn chế và đóng vai trò như một thực hành Cảnh giác Dược tốt có thể cải thiện được chất lượng chăm sóc sức khỏe [30], [41].

Như vậy, với nhiều phương pháp theo dõi phản ứng có hại của thuốc, các cơ quan chuyên trách giám sát độ an toàn của thuốc cần phải xác định rõ vấn đề mà họ muốn tìm câu trả lời trước khi quyết định áp dụng phương pháp nào [30], [49]. Nếu mục đích là theo dõi độ an toàn của sản phẩm thuốc trong suốt quá trình lưu thông thì báo cáo tự nguyện là phương án tốt nhất. Nếu mục đích là để hiểu rõ hơn một ADR cụ thể trên quần thể bệnh nhân đích với nguồn lực hạn chế thì TSR là một lựa chọn phù hợp và nếu mục đích giám sát chủ động bệnh nhân để xác định rõ đặc tính an toàn của chế phẩm thuốc mới thì CEM là lựa chọn xác đáng [30].

1.4. Hoạt động giám sát phản ứng có hại của thuốc ARV tại Việt Nam

Hoạt động giám sát phản ứng có hại của thuốc ARV tại Việt Nam được triển khai từ năm 1994 với hệ thống báo cáo tự nguyện. Tuy nhiên, các dữ liệu thu nhận từ hệ thống báo cáo tự nguyện còn hạn chế cả về số lượng lẫn chất lượng (16 báo cáo năm 2010, 11 báo cáo năm 2011 và 15 báo cáo năm 2012), dữ liệu này chưa

cho phép đưa ra bất cứ khuyến cáo nào về an toàn thuốc, thay đổi phác đồ. Cụ thể trong năm 2013, số lượng báo cáo tự nguyện liên quan đến thuốc ARV là 74 báo cáo, chiếm một tỷ lệ nhỏ (dưới 1,5%) trong tổng số các báo cáo nhận được từ các cơ sở khám chữa bệnh [8]. Con số này không phản ánh đúng thực tế các ADR gặp phải trong quá trình điều trị thuốc ARV.

Với mục đích ghi nhận đầy đủ hơn các thông tin về ADR của thuốc ARV trên quần thể bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS được điều trị ARV tại Việt Nam, Trung tâm DI&ADR Quốc gia phối hợp với các cơ quan liên quan đã triển khai hoạt động theo dõi tích cực các phản ứng có hại của thuốc ARV dưới hình thức theo dõi biến cố thuần tập (Cohort event monitoring-CEM) tại 5 cơ sở điều trị trọng điểm thuộc 3 tỉnh/thành phố (Hà Nội, Thành phố Hồ Chí Minh, Hải Dương) từ tháng 10/2011 đến tháng 6/2013. Có 645 bệnh nhân người lớn được điều trị lần đầu bằng các thuốc ARV được tuyển chọn theo dõi với thời gian theo dõi trung bình là 11,4 tháng. Hoạt động đã cung cấp các dữ liệu đầy đủ, hữu ích để từ đó tính toán được tần suất xuất hiện và đặc biệt phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện ADR như: tuổi, giới, đường lây nhiễm, giai đoạn lâm sàng, số tế bào CD4, phác đồ điều trị trên quần thể bệnh nhân được điều trị ARV tại Việt Nam [7]. Tuy nhiên, để thu được kết quả như vậy, hoạt động cần nguồn kinh phí lớn, tốn nhiều nhân lực, thời gian vì vậy khó có thể duy trì lâu dài, bền vững và nhân rộng ở Việt Nam [50].

Bên cạnh đó, một số nghiên cứu về độc tính của thuốc ARV cũng đã được thực hiện trong những năm trở lại đây như nghiên cứu của Lê Ngọc Diệp, Cao Ngọc Nga (2009) về “Tác dụng phụ của các thuốc điều trị HIV ở bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS được điều trị hai phác đồ D4T, 3TC, NVP và D4T, 3TC, EFV” [4], của Nguyễn Văn Kính (2010) về “Nghiên cứu tác dụng phụ hay gặp của phác đồ ARV bậc 1” [5] và của Khuất Thị Oanh (2013) về “Phân tích tác dụng không mong muốn của phác đồ TDF+ 3TC+ NVP/EFV tại phòng khám ngoại trú Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới Trung ương” [7].

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng theo dõi biến cố bất lợi liên quan đến thuốc

Bệnh nhân người lớn (≥ 18 tuổi) được chẩn đoán xác định nhiễm HIV/AIDS và được điều trị bằng thuốc ARV tại 17 phòng khám ngoại trú (PKNT) điều trị HIV/AIDS trên địa bàn thành phố Hà Nội.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân vào mẫu theo dõi:

- Bệnh nhân mới bắt đầu điều trị phác đồ TDF+3TC+EFV/NVP từ ngày 15/05/2013 đến hết ngày 15/01/2014.
- Bệnh nhân được chuyển từ các phác đồ khác không chứa TDF sang phác đồ TDF+3TC+EFV/NVP từ ngày 15/05/2013 đến hết ngày 15/01/2014.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân vào nhóm xử lý số liệu về biến cố bất lợi liên quan đến thuốc TDF hoặc EFV

a) Đối với nhóm bệnh nhân theo dõi AE liên quan đến EFV

Tất cả các bệnh nhân được lựa chọn vào mẫu theo dõi và thỏa mãn một trong hai điều kiện sau:

- Bệnh nhân mới bắt đầu điều trị phác đồ TDF+3TC+EFV từ ngày 15/05/2013 đến hết ngày 15/01/2014.
- Bệnh nhân được chuyển từ các phác đồ khác không chứa EFV sang phác đồ TDF+3TC+EFV từ ngày 15/05/2013 đến hết ngày 15/01/2014.

b) Đối với nhóm bệnh nhân theo dõi AE liên quan đến TDF

Tất cả các bệnh nhân được lựa chọn vào mẫu theo dõi và thỏa mãn cả ba điều kiện sau [28]:

- Bệnh nhân có xét nghiệm nồng độ creatinin huyết thanh trong vòng 90 ngày trước khi bắt đầu phác đồ TDF+3TC+EFV hoặc TDF+3TC+NVP.
- Bệnh nhân được theo dõi ít nhất 24 tuần.
- Bệnh nhân có độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) lớn hơn 60 ml/phút/1,73m² tại thời điểm trước khi bắt đầu phác đồ TDF+3TC+EFV hoặc TDF+3TC+NVP.

2.1.2. Đối tượng tham gia phỏng vấn

Các nhân viên y tế công tác tại 17 PKNT điều trị HIV/AIDS trên địa bàn thành phố Hà Nội và trực tiếp tham gia hoạt động triển khai thí điểm theo dõi phản ứng có hại của thuốc ARV bằng phương pháp TSR.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

a) *Địa điểm nghiên cứu*: Trung tâm DI&ADR Quốc gia và 17 phòng khám ngoại trú điều trị HIV/AIDS trên địa bàn thành phố Hà Nội (phụ lục 4).

b) *Thời gian nghiên cứu*: Thời gian tuyển chọn bệnh nhân từ 15/05/2013 đến 15/01/2014. Sau đó, các bệnh nhân này tiếp tục được theo dõi đến hết 15/02/2014.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Giám sát biến cố bất lợi liên quan đến thuốc ARV: nghiên cứu thuần tập tiến cứu thông qua báo cáo tự nguyện có chủ đích (TSR).

Khảo sát thái độ của nhân viên y tế về phương pháp báo cáo tự nguyện có chủ đích: mô tả cắt ngang bằng cách phỏng vấn trực tiếp các nhân viên y tế thông qua một bộ câu hỏi bán cấu trúc (phụ lục 5).

Các bước triển khai nghiên cứu:

a) Xây dựng đề cương nghiên cứu

- Xác định quần thể bệnh nhân đích cần theo dõi: bệnh nhân được điều trị ARV theo phác đồ TDF+3TC+EFV/NVP.

- Xác định thuốc và biến cố bất lợi cần theo dõi: biến cố bất lợi trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần liên quan đến EFV và biến cố bất lợi trên thận liên quan đến TDF.

- Lựa chọn địa điểm và thời gian nghiên cứu.

b) Xây dựng biểu mẫu thu thập thông tin và hướng dẫn báo cáo ADR

- Biểu mẫu thu thập thông tin được sử dụng bao gồm:

+ Mẫu 1: Mẫu thu thập thông tin của bệnh nhân ngay trước khi bắt đầu thực hiện việc theo dõi (phụ lục 6): bao gồm các thông tin về nhân khẩu học, yếu tố nguy cơ, giai đoạn lâm sàng, các phác đồ ARV đã sử dụng, tình trạng bệnh nhân, bệnh mắc kèm và giá trị CD4.

+ Mẫu 2: Mẫu báo cáo phản ứng có hại của thuốc TDF và EFV (phụ lục 7), được thiết kế dựa trên mẫu báo cáo ADR quốc gia, bao gồm thông tin về cơ sở điều trị, thông tin về bệnh nhân, thông tin về thuốc, thông tin về ADR, biện pháp xử trí ADR, mức độ nặng của ADR, kết quả sau xử trí và thông tin của người báo cáo.

- Hướng dẫn báo cáo ADR: hướng dẫn báo cáo được xây dựng ngắn gọn, hướng dẫn nhân viên y tế cách điền và gửi báo cáo (phụ lục 8)

c) Xây dựng tài liệu tập huấn và tập huấn cho nhân viên y tế

Tập huấn cho nhân viên y tế về tầm quan trọng của việc theo dõi phản ứng có hại của thuốc trong chương trình phòng, chống HIV/AIDS; giới thiệu phương pháp báo cáo tự nguyện có chủ đích; hướng dẫn cách theo dõi, phát hiện, phân loại mức độ nặng, xử trí khi gặp biến cố bất lợi và hướng dẫn cách điền các mẫu thu thập thông tin.

d) Thu thập dữ liệu

- Các bác sĩ và điều dưỡng tại 17 PKNT đã được tập huấn có nhiệm vụ thu thập thông tin bệnh nhân ngay trước khi bắt đầu thực hiện việc theo dõi và báo cáo phản ứng có hại của thuốc khi phát hiện biến cố bất lợi trên bệnh nhân về Trung tâm DI&ADR Quốc gia. Việc tuân thủ nghiên cứu sẽ được theo dõi và giám sát bởi Trung tâm DI&ADR Quốc gia và Trung tâm Phòng, chống HIV/AIDS thành phố Hà Nội để đảm bảo chất lượng và số lượng báo cáo. Báo cáo được gửi trực tiếp từ phòng khám ngoại trú đến Trung tâm DI&ADR Quốc gia bằng thư điện tử (email).

- Biến cố bất lợi trên thận liên quan đến TDF được theo dõi thông qua nồng độ creatinin huyết thanh. Bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh tăng so với lúc bắt đầu TDF sẽ được báo cáo về Trung tâm DI&ADR Quốc gia. Ghi nhận biến cố bất lợi khi độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) giảm hơn 25% so với eGFR trước lúc bắt đầu điều trị [13], [28]. Trong đó, eGFR trước lúc bắt đầu điều trị được tính toán dựa trên kết quả xét nghiệm nồng độ creatinin huyết thanh tiến hành trước lúc bắt đầu điều trị không quá 90 ngày.

eGFR được tính bằng công thức Cockcroft-Gault có hiệu chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể [48]:

$$eGFR \text{ (ml/phút/1,73m}^2\text{)} = \frac{[140 - \text{Tuổi (năm)}] \times \text{Thể trọng (kg)} \times 88,4}{72 \times \text{Creatinin huyết thanh (}\mu\text{mol/L)}} \times \frac{1,73}{\text{Diện tích bề mặt cơ thể}^* \text{ (m}^2\text{)}}$$

(với nữ giới: nhân kết quả với 0,85)

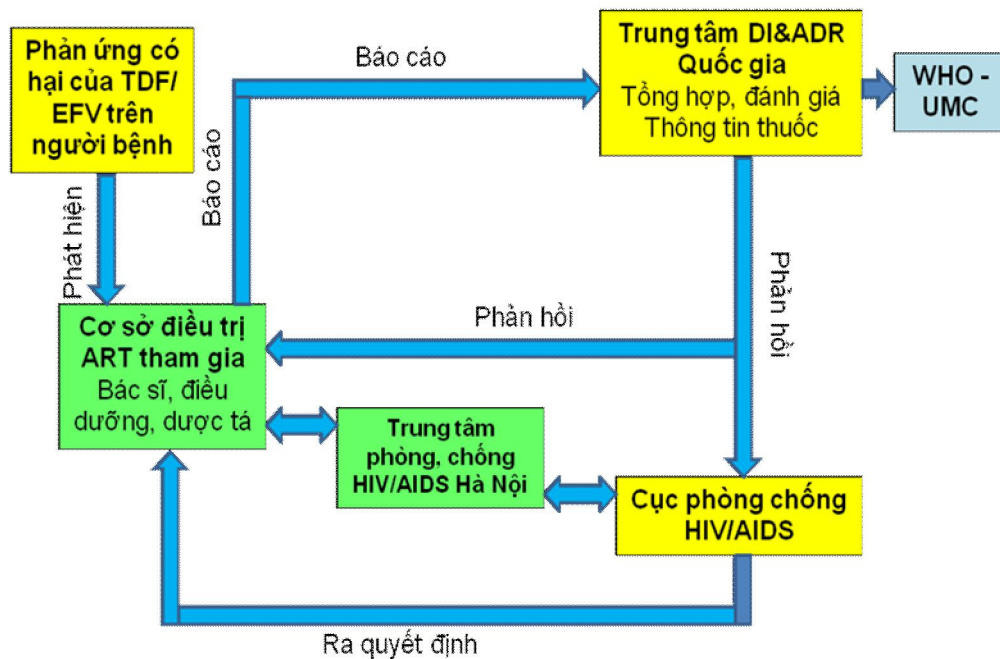
*Diện tích bề mặt cơ thể được tính như sau [9]:

$$\text{Diện tích bề mặt cơ thể (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{cân nặng (kg)} \times \text{Chiều cao (cm)}}{3600}}$$

- Biến cố bất lợi trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần của EFV sẽ được theo dõi bằng cách hỏi bệnh nhân qua mỗi lần tái khám: các triệu chứng về độc tính trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần như ác mộng, buồn nôn, cảm giác nóng bừng mặt, chóng mặt, có ý định tự tử, dị cảm (đau ngứa, rát, kiến bò), đau đầu, giảm/mất tập trung, giảm/mất ham muốn tình dục, hoang tưởng, lo lắng, mất ngủ, mệt mỏi, mơ nhiều giấc mơ rõ ràng, trầm cảm... [12], [26], [39], [46] sẽ được bác sĩ xác định và ghi nhận lại vào phiếu báo cáo ADR.

e) *Chu trình báo cáo*

Chu trình báo cáo AE được thể hiện trong hình 2.1.



Hình 2.1. Chu trình báo cáo AE

Cán bộ đầu mối sẽ tập hợp lại thông tin và gửi báo cáo định kỳ hàng tháng tới Trung tâm DI&ADR Quốc gia. Trung tâm DI&ADR Quốc gia sau khi nhận được báo cáo sẽ tiến hành tổng hợp, gửi phản hồi tới Cục phòng chống HIV/AIDS, Trung tâm phòng, chống HIV/AIDS thành phố Hà Nội và các cơ sở điều trị.

f) Khảo sát ý kiến của nhân viên y tế về phương pháp báo cáo tự nguyện có chủ đích

- Bộ câu hỏi được thiết kế bao gồm câu hỏi có/không, câu hỏi thăm dò, câu hỏi có nhiều lựa chọn.

- Cấu trúc dữ liệu gồm 2 phần chính là thông tin về người được phỏng vấn và thông tin về ý kiến của nhân viên y tế về phương pháp báo cáo tự nguyện có chủ đích.

- Sử dụng bộ câu hỏi bán cấu trúc để phỏng vấn sâu nhân viên y tế tham gia hoạt động theo dõi phản ứng có hại của thuốc ở tất cả 17 phòng khám ngoại trú điều trị HIV/AIDS.

2.4. Chỉ tiêu nghiên cứu

Mục tiêu 1: Khảo sát đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

- Phân bố về tuổi, giới tính, phác đồ điều trị lúc bắt đầu tham gia nghiên cứu
- Tình trạng nhiễm HIV: đường lây nhiễm HIV, giai đoạn lâm sàng (phân loại theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS của Bộ Y tế năm 2009 – phụ lục 1), giai đoạn miễn dịch (phân loại theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS của Bộ Y tế năm 2009 – phụ lục 2) của bệnh nhân lúc bắt đầu theo dõi.
- Thời gian trung bình theo dõi bệnh nhân trong nghiên cứu.
- Tình trạng tuân thủ điều trị: tỷ lệ chuyển phác đồ, tử vong, chuyển đi, đi trại, bỏ trị, mất dấu.

Mục tiêu 2: Xác định tần suất gặp biến cố bất lợi trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần liên quan đến EFV và trên thận liên quan đến TDF

- Tỷ lệ bệnh nhân gặp biến cố bất lợi.
- Xác suất xuất hiện biến cố bất lợi theo thời gian.

- Mức độ nặng của biến cố bất lợi (theo phân loại của Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS của Bộ Y tế, năm 2009 – phụ lục 3). Phân loại mức độ nặng của biến cố bất lợi trên thận theo thang RIFLE và AKIN [23].

- Xử trí biến cố bất lợi.

Mục tiêu 3: Khảo sát ý kiến của nhân viên y tế về phương pháp báo cáo tự nguyện có chủ đích trong giám sát biến cố bất lợi của thuốc ARV

- Đặc điểm của đối tượng tham gia phỏng vấn: tỷ lệ phần trăm theo trình độ chuyên môn, số năm kinh nghiệm, giới tính, độ tuổi trung bình.

- Nhận thức về phản ứng có hại của thuốc: Tỷ lệ nhân viên y tế hiểu đúng về trách nhiệm báo cáo ADR, biến cố bất lợi của TDF và EFV.

- Thái độ của nhân viên y tế về hoạt động báo cáo tự nguyện có chủ đích:

+ Tỷ lệ nhân viên y tế cho rằng việc điền báo cáo TSR mất nhiều thời gian, mẫu báo cáo phức tạp khó điền.

+ Những khó khăn và thuận lợi khi theo dõi ADR của thuốc bằng phương pháp TSR.

+ Tỷ lệ nhân viên y tế ủng hộ việc tiếp tục dùng phương pháp TSR.

+ Tỷ lệ nhân viên y tế sẵn sàng tham gia hoạt động TSR trong tương lai.

+ Các ý kiến đóng góp của nhân viên y tế để phương pháp TSR hiệu quả hơn.

2.5. Xử lý số liệu

Dữ liệu từ các phòng khám ngoại trú gửi về được nhập vào Microsoft Excel Office 2007 và sau đó được xử lý với Microsoft Excel Office 2007 và SPSS 16.0.

Mẫu được đặc trưng bởi giá trị trung bình \pm SD (độ lệch chuẩn) hoặc giá trị trung bình, trung vị, tứ phân vị 25%, 75% hoặc tỷ lệ phần trăm. Sử dụng phương pháp của Kaplan – Meier để ước tính xác suất gặp biến cố bất lợi tích lũy theo thời gian. Các dữ liệu định tính được phân tích theo chỉ tiêu hoặc trích dẫn câu trả lời.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng và nhân khẩu học của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Tổng số bệnh nhân điều trị phác đồ TDF+3TC+EFV hoặc TDF+3TC+NVP thu nhận từ 17 phòng khám ngoại trú điều trị HIV/AIDS thuộc thành phố Hà Nội và đủ tiêu chuẩn được lựa chọn là 864 bệnh nhân. Trong đó, có 834 (96,5%) bệnh nhân sử dụng phác đồ TDF+3TC+EFV và 30 (3,5%) bệnh nhân sử dụng phác đồ TDF+3TC+NVP. Đặc điểm mẫu bệnh nhân bao gồm: giới tính, tuổi, đường lây nhiễm HIV, giai đoạn lâm sàng, giai đoạn miễn dịch và thời gian theo dõi bệnh nhân được trình bày trong bảng 3.1.

Bảng 3.1. Đặc điểm bệnh nhân lúc bắt đầu theo dõi

Đặc điểm bệnh nhân	Số lượng	Tỷ lệ % (n=864)
<i>Giới tính</i>		
Nam	609	70,5%
Nữ	255	29,5%
<i>Tuổi (năm)</i>		
Tuổi trung bình: 35,6±7,5	Tuổi nhỏ nhất: 18	Tuổi lớn nhất: 79
Độ tuổi: 15-19	2	0,2%
Độ tuổi: 20-29	151	17,5%
Độ tuổi: 30-39	518	60,0%
Độ tuổi: 40-49	152	17,6%
Độ tuổi: >=50	41	4,7%
<i>Đường lây nhiễm HIV</i>		
Nghiện chích ma túy	485	56,1%
Quan hệ tình dục	327	37,8%
Đường khác	7	0,8%
Không biết	43	5,0%
Không có thông tin	2	0,2%
<i>Giai đoạn lâm sàng</i>		
Giai đoạn 1	220	25,5%
Giai đoạn 2	223	25,8%
Giai đoạn 3	277	32,1%
Giai đoạn 4	142	16,4%
Không có thông tin	2	0,2%

Giai đoạn miễn dịch (phân loại theo số tế bào CD4/mm³)		
Bình thường/Suy giảm không đáng kể (CD4: >500)	111	12,8%
Suy giảm nhẹ (CD4: 350-499)	139	16,1%
Suy giảm tiến triển (CD4: 200-349)	253	29,3%
Suy giảm nặng (CD4: <200)	360	41,7%
Thiếu thông tin	1	0,1%
Thời gian theo dõi trên bệnh nhân (tuần)		
Giá trị trung bình: 25,7±9,5	Ngắn nhất: 1,5	Dài nhất: 39,7

Bệnh nhân nam giới bị nhiễm HIV chiếm tỷ lệ nhiều hơn (70,5%) so với nữ (29,5%), tỷ lệ bệnh nhân nam/nữ là 2,4.

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân nhiễm HIV là 35,6 ($\pm 7,5$). Trong đó, bệnh nhân bệnh nhân có độ tuổi 30-39 chiếm tỷ lệ cao nhất (60,0%), bệnh nhân có độ tuổi 15-19 và độ tuổi trên 50 chiếm tỷ lệ thấp nhất (0,2% và 4,7%).

Bệnh nhân bị lây nhiễm HIV chủ yếu là qua đường tiêm chích ma túy với 485 bệnh nhân (56,1%), tiếp đến là qua quan hệ tình dục với 327 bệnh nhân (37,8%), đường lây nhiễm khác chỉ có 7 bệnh nhân (0,8%).

Tại thời điểm bắt đầu theo dõi, bệnh nhân ở giai đoạn lâm sàng 3 chiếm tỷ lệ cao nhất (32,1%), tiếp đến là giai đoạn lâm sàng 1 và 2 với tỷ lệ tương ứng là 25,5% và 25,8%, bệnh nhân ở giai đoạn lâm sàng 4 chiếm tỷ lệ thấp nhất (16,4%).

Về giai đoạn miễn dịch phân theo mức CD4, chiếm tỷ lệ cao nhất là bệnh nhân ở giai đoạn suy giảm nặng (41,7%), tiếp đến là giai đoạn suy giảm tiến triển (29,3%), giai đoạn suy giảm nhẹ và giai đoạn bình thường/suy giảm không đáng kể chiếm tỷ lệ nhỏ (tương ứng là 16,1% và 12,8%).

Thời gian theo dõi của bệnh nhân được tính từ lúc bệnh nhân được lựa chọn theo dõi đến hết 15/2/2014, riêng bệnh nhân tử vong, chuyển đi hoặc bỏ trị thì thời gian theo dõi tính từ lúc bệnh nhân bắt đầu điều trị thuốc ARV đến thời điểm bệnh nhân tử vong, chuyển đi hoặc bỏ trị. Kết quả thời gian theo dõi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 25,7 ($\pm 9,5$) ngày, bệnh nhân được theo dõi ngắn nhất là 1,5 tuần và dài nhất là 39,7 tuần.

3.1.2. Tình trạng tuân thủ điều trị

a. Tình trạng tuân thủ điều trị

Tình trạng tuân thủ điều trị được trình bày trong bảng 3.2.

Bảng 3.2. Tình trạng tuân thủ điều trị

<i>Tình trạng tuân thủ điều trị</i>	<i>Số lượng</i>	<i>Tỷ lệ % (n=864)</i>
Tử vong	17	2,0%
Đi trại	19	2,2%
Bỏ trị, mất dấu	14	1,6%
Chuyển viện	9	1,0%
Đổi phác đồ	19	2,2%
Duy trì phác đồ điều trị ban đầu	786	91,0%
Tổng	864	100%

Trong thời gian theo dõi, bệnh nhân duy trì phác đồ điều trị ban đầu chiếm đa số với tỷ lệ 91,0%, 19 (2,2%) bệnh nhân chuyển phác đồ, 17 (2,0%) bệnh nhân tử vong. Tỷ lệ bệnh nhân đi trại, bỏ trị, mất dấu, chuyển viện là 4,8%.

b. Lý do đổi phác đồ

Các lý do khiến bệnh nhân phải đổi phác đồ được trình bày trong bảng 3.3.

Bảng 3.3. Lý do đổi phác đồ

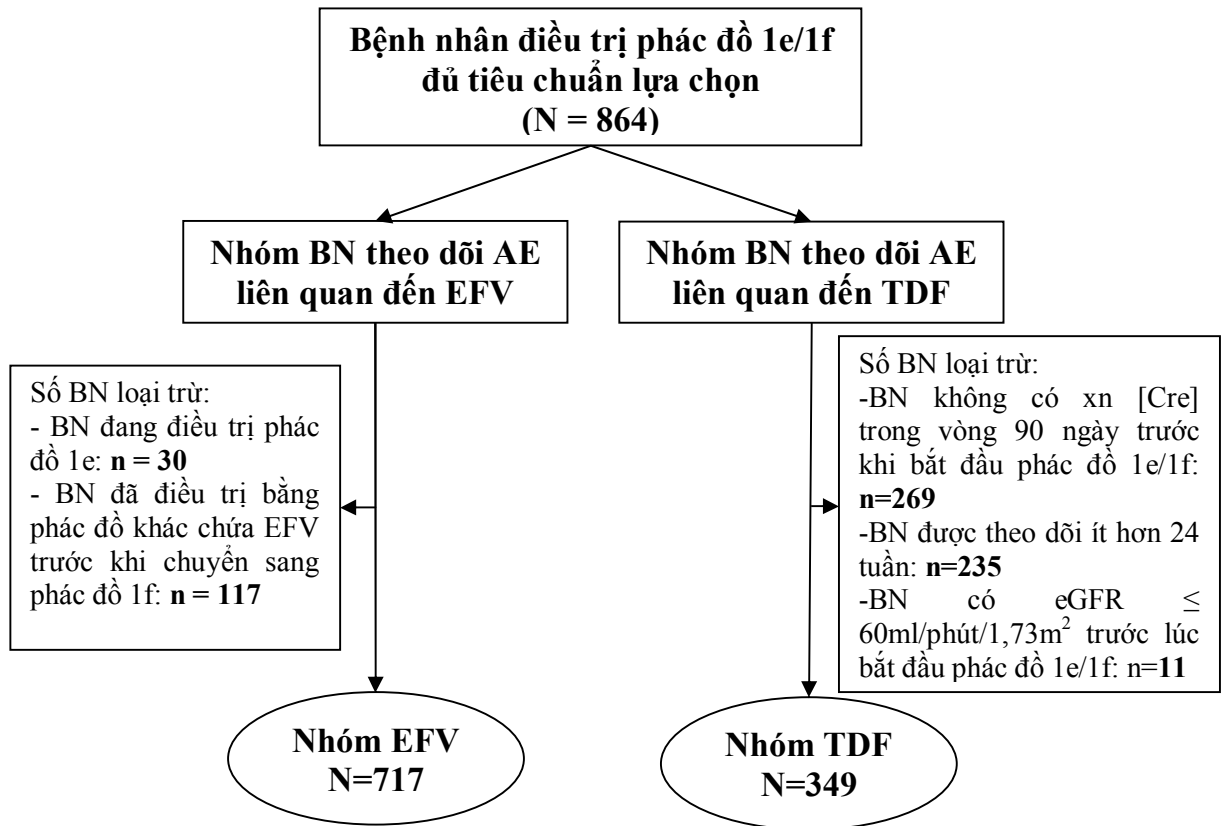
<i>Lý do đổi phác đồ</i>	<i>Số lượng</i>	<i>Tỷ lệ % (n=19)</i>
Biến cố bất lợi liên quan đến thuốc	16	84,2%
Mang thai	1	5,3%
Viêm gan	1	5,3%
Không có viên NVP đơn	1	5,3%
Tổng	19	100%

Trong số 19 bệnh nhân phải đổi phác đồ, có 16 bệnh nhân (chiếm 84,2%) đổi phác đồ do biến cố bất lợi liên quan đến thuốc.

3.2. Tần suất gặp biến cố bất lợi trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần liên quan đến EFV và trên thận liên quan đến TDF

3.2.1. Số lượng bệnh nhân được tuyển chọn vào nhóm xử lý số liệu AE

Kết quả tuyển chọn bệnh nhân vào mẫu tính tần suất gặp biến cố bất lợi liên quan đến thuốc TDF và EFV được trình bày trong hình 1.1.



Hình 3.1. Sơ đồ tuyển chọn bệnh nhân

- Với nhóm bệnh nhân theo dõi AE trên hệ thần kinh trung ương-tâm thần liên quan đến EFV, số lượng bệnh nhân không thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn bao gồm:

(1) 30 bệnh nhân sử dụng phác đồ TDF+3TC+NVP.

(2) 117 bệnh nhân đã được điều trị bằng phác đồ khác chứa EFV trước khi chuyển sang phác đồ TDF+3TC+EFV.

Như vậy, số lượng bệnh nhân được theo dõi để đánh giá AE trên hệ thần kinh trung ương-tâm thần liên quan đến EFV là 717 bệnh nhân.

- Với nhóm bệnh nhân theo dõi AE trên thận liên quan đến TDF, số lượng bệnh nhân không thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn bao gồm:

(1) 269 bệnh nhân không có xét nghiệm nồng độ creatinin huyết thanh trong vòng 90 ngày trước lúc bắt đầu điều trị TDF.

(2) 235 bệnh nhân được theo dõi ít hơn 24 tuần.

(3) 11 bệnh nhân có eGFR ≤ 60 ml/phút/1,73m² trước khi vào nghiên cứu.

Như vậy, số lượng bệnh nhân được theo dõi để đánh giá AE trên thận liên quan đến TDF là 349 bệnh nhân.

3.2.2. Tần suất bệnh nhân gặp AE trên thần kinh trung ương và tâm thần liên quan đến EFV

a. Tần suất gặp AE trên thần kinh trung ương và tâm thần liên quan đến EFV

Tỷ lệ các AE trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần được trình bày trong bảng 3.4.

Bảng 3.4. Các AE trên thần kinh trung ương và tâm thần

STT	Chi tiết các phản ứng do EFV	Số lượng	Tỷ lệ % (n=717)
1	Chóng mặt	233	32,5%
2	Mệt mỏi	211	29,4%
3	Cảm giác nóng bừng	161	22,5%
4	Đau đầu	120	16,7%
5	Mất ngủ	106	14,8%
6	Buồn nôn	103	14,4%
7	Mơ nhiều/giấc mơ rõ ràng	100	13,9%
8	Lo lắng	44	6,1%
9	Ác mộng	39	5,4%
10	Dị cảm	28	3,9%
11	Giảm/mất tập trung	24	3,3%
12	Hoang tưởng	12	1,7%
13	Buồn ngủ, ngủ nhiều	7	1,0%
14	Giảm/mất ham muốn tình dục	5	0,7%
15	Trầm cảm	3	0,4%
16	Mê sảng	3	0,4%
17	Ra mồ hôi nhiều ở cổ	3	0,4%
18	Có ý định tự tử	2	0,3%

19	Cảm giác say	2	0,3%
20	Áo giác	1	0,1%
21	Kích động, muốn đánh nhau	1	0,1%
22	Chán ăn	1	0,1%
23	Cảm giác bay bay như say thuốc phiện	1	0,1%
24	Nôn	1	0,1%
25	Nói lảm nhảm	1	0,1%

Có 52,0% (373) bệnh nhân được báo cáo gặp AE trên hệ thần kinh trung ương-tâm thần. Các biến cố bất lợi được ghi nhận nhiều nhất là chóng mặt (32,5%), tiếp đến mệt mỏi (29,4%), cảm giác nóng bừng (22,5%), đau đầu (16,7%), mất ngủ (14,8%), buồn nôn (14,4%), mơ nhiều/giấc mơ rõ ràng (13,9%). Một số phản ứng có hại trên tâm thần-thần kinh trung ương nặng như hoang tưởng (1,7%), giảm hoặc mất ham muốn tình dục (0,7%), trầm cảm (0,4%), có ý định tự tử (0,3%) cũng được ghi nhận.

b. Xác suất xuất hiện AE trên thần kinh trung ương và tâm thần liên quan đến EFV theo thời gian

Thời gian trung bình gặp AE trên thần kinh trung ương và tâm thần là $7,5 \pm 13,7$ ngày, giá trị trung vị 2 ngày và khoảng tứ phân vị 25%, 75% lần lượt là 1 ngày và 7 ngày. Các biến cố bất lợi trên thần kinh trung ương thường xuất hiện sớm trong vòng 1 tuần (63,8%) đến 1 tháng (29,5%). Chỉ có 2 bệnh nhân (0,5%) gặp AE sau hơn 3 tháng dùng thuốc

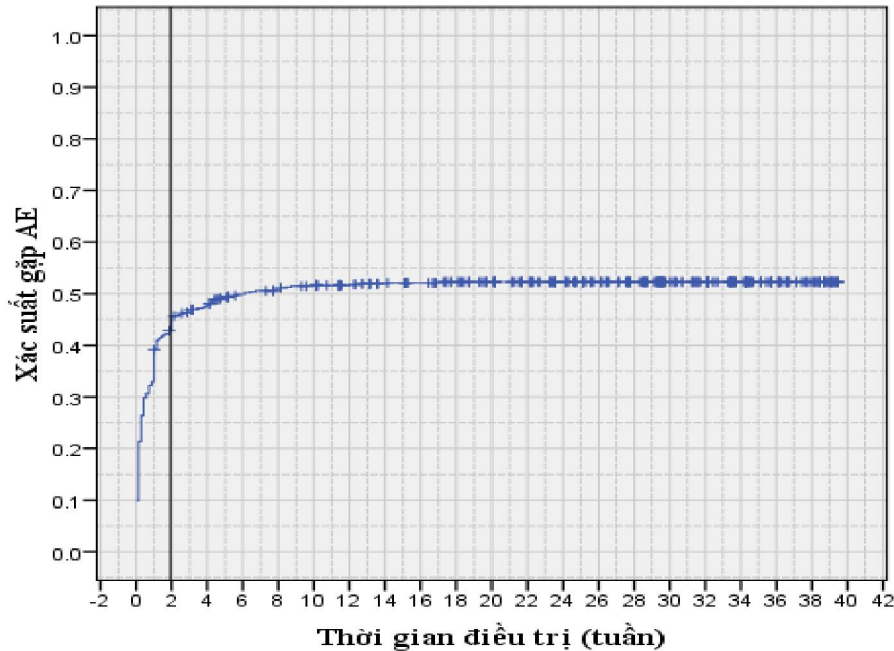
Bảng 3.5. Thời gian từ khi dùng thuốc đến khi xuất hiện AE trên thần kinh trung ương và tâm thần

<i>Thời gian</i>	<i>Số lượng</i>	<i>Tỷ lệ % (n=373)</i>
Dưới 1 tuần	238	63,8%
1 tuần - <1 tháng	110	29,5%
1 tháng - 3 tháng	19	5,1%
> 3 tháng	2	0,5%
Không có thông tin	4	1,1%
<i>Thông số thống kê (ngày)</i>		
Giá trị trung vị: 2	Tứ phân vị 25%: 1	Tứ phân vị 75%: 7

Tỷ lệ 52% bệnh nhân gặp AE ở trên chưa tính đến yếu tố thời gian trong khi mỗi bệnh nhân có thời gian theo dõi khác nhau. Do đó, để ước tính xác suất tích lũy

bệnh nhân gặp AE theo thời gian, mô hình phân tích Kaplan-Meier được áp dụng để cung cấp hình ảnh cụ thể hơn về xác suất gặp AE ở các thời điểm khác nhau của mẫu bệnh nhân. Xác suất tích lũy gặp AE trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần ở bệnh nhân điều trị EFV theo thời gian được trình bày trong hình 3.2.

Xác suất gặp AE tích lũy theo thời gian điều trị



Hình 3.2. Đồ thị xác suất gặp AE trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần tích lũy theo thời gian

Nhìn vào đồ thị ta thấy, trong khoảng thời gian 2 tuần đầu điều trị, độ dốc của đồ thị khá cao, phản ánh khả năng xuất hiện biến cố bất lợi chủ yếu xuất hiện trong khoảng thời gian này, ($45,5 \pm 1,9\%$ tổng số bệnh nhân). Trong khoảng thời gian từ tuần thứ 2 đến tuần thứ 6 độ dốc của đồ thị không cao như trong 2 tuần đầu nhưng nhiều bệnh nhân cũng gặp AE trong khoảng thời gian này, tỷ lệ bệnh nhân gặp ADR ước tính đến thời điểm này là $48,2\%$. Trong khoảng thời gian từ tuần thứ 6 đến tuần thứ 12, độ dốc của đồ thị đã giảm đi đáng kể phản ánh AE xuất hiện với mật độ thấp và từ tuần thứ 12-40 độ dốc của đồ thị hầu như không thay đổi phản ánh rất hiếm có bệnh nhân gặp AE trong khoảng thời gian này. Ước tính đến tuần thứ 40 thì tỷ lệ bệnh nhân gặp AE là khoảng $52,3\%$ và tỷ lệ này vẫn giữ nguyên đến cuối thời điểm nghiên cứu.

c. Mức độ nặng của AE trên thân kinh trung ương và tâm thần

Phân loại mức độ nặng của AE dựa trên “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS năm 2009” của Bộ Y Tế [1]. Mức độ nặng của AE được thể hiện trong bảng 3.6.

Bảng 3.6. Mức độ nặng của AE trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần

<i>Phân loại</i>	<i>Số lượng</i>	<i>Tỷ lệ % (n=373)</i>
Mức độ 1 (nhẹ)	309	82,8%
Mức độ 2 (trung bình)	54	14,5%
Mức độ 3 (nặng)	8	2,1%
Mức độ 4 (tử vong, đe dọa tính mạng)	0	0,0%
Không rõ	2	0,5%

Phần lớn các AE xảy ra ở mức độ nhẹ (82,8%) và trung bình (14,5%). Có 8 trường hợp AE xảy ra ở mức độ nặng (2,1%) theo phân loại của Bộ Y tế năm 2009.

d. Xử trí AE trên thân kinh trung ương và tâm thần

Phần lớn các trường hợp vẫn duy trì phác đồ điều trị và theo dõi tiếp (62,5%), tư vấn cho bệnh nhân về các tác dụng phụ của thuốc, cách uống thuốc chiếm 29,5%. Có 13 trường hợp (3,5%) dùng thuốc khác xử trí như paracetamol để giảm đau đầu, tâm sen hoặc các thuốc an thần để giảm lo lắng, mất ngủ, chóng mặt. Có 16 trường hợp phải tạm ngừng/đổi phác đồ chiếm tỷ lệ 4,3 % trong tổng số bệnh nhân gặp AE.

Trong tổng số 16 bệnh nhân phải đổi phác đồ có 8 bệnh nhân gặp AE trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần ở mức độ nặng, 5 bệnh nhân gặp AE ở mức độ trung bình. Có 3 bệnh nhân gặp AE ở mức độ nhẹ nhưng vẫn đổi phác đồ do một bệnh nhân có tiền sử rối loạn tâm thần, một bệnh nhân bị dị ứng với EFV và một bệnh nhân sau khi xử trí phản ứng thì hồi phục có di chứng.

Các biện pháp xử trí đã thực hiện được tổng hợp trong bảng 3.7.

Bảng 3.7. Các biện pháp xử trí AE trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần

<i>Biện pháp xử trí</i>	<i>Số lượng</i>	<i>Tỷ lệ % (n=373)</i>
Đổi phác đồ	16	4,3%
Giảm liều	0	0,0%
Dùng thuốc xử trí	13	3,5%
Không xử trí, theo dõi tiếp	233	62,5%
Tư vấn (đổi giờ uống thuốc, uống sau ăn no, uống nhiều nước, tư vấn về các tác dụng phụ của thuốc)	110	29,5%

3.2.3. Tần suất bệnh nhân gặp AE trên thận liên quan đến TDF**a. Tần suất bệnh nhân gặp AE trên thận liên quan đến TDF**

Số lượng bệnh nhân có eGFR giảm hơn 25% so với trước lúc bắt đầu điều trị TDF là 46 bệnh nhân (chiếm 13,2%).

b. Xác suất xuất hiện AE trên thận liên quan đến TDF theo thời gian

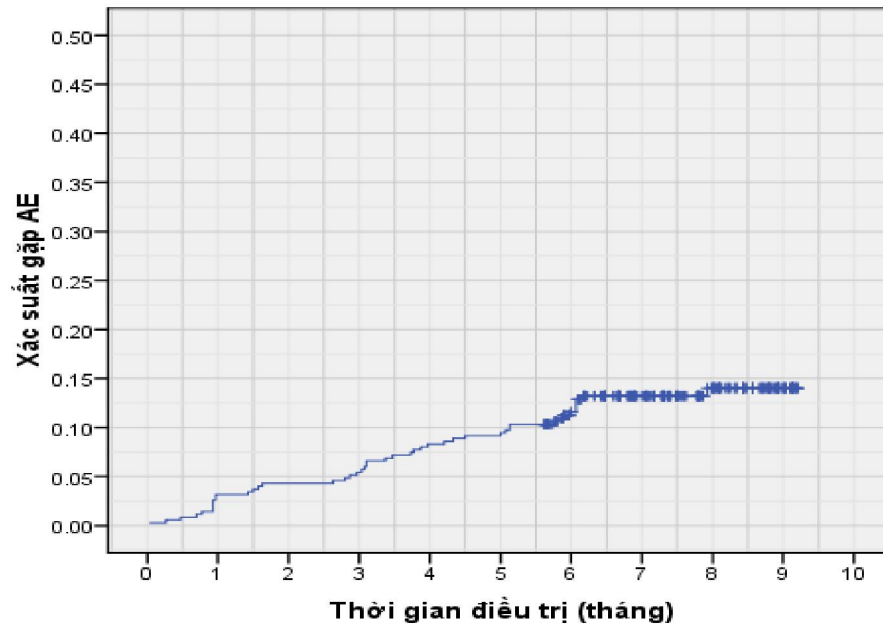
Thời gian trung bình gặp AE trên thận là 3,4 ($\pm 2,1$) tháng, giá trị nhỏ nhất 0,03 tháng, giá trị lớn nhất 7,93 tháng. Các AE xuất hiện chủ yếu trong vòng 6 tháng đầu điều trị (95,6%). Thời gian xuất hiện AE được trình bày trong bảng 3.8.

Bảng 3.8. Thời gian từ khi dùng thuốc đến khi xuất hiện AE trên thận

Thời gian	Số lượng	Tỷ lệ (n=46)
Dưới 1 tuần	1	2,2%
1 tuần - 3 tháng	19	41,3%
>3 tháng - 6 tháng	24	52,2%
>6 tháng	2	4,4%
Tổng	46	100,0%
Giá trị trung bình (tháng): 3,4 ($\pm 2,1$)		

Để ước tính xác suất tích lũy bệnh nhân gặp AE theo thời gian, mô hình phân tích Kaplan-Meier tiếp tục được áp dụng để cung cấp hình ảnh cụ thể hơn về xác suất gặp AE trên thận liên quan đến TDF ở các thời điểm khác nhau của mẫu bệnh nhân. Đồ thị xác suất gặp AE tích lũy ở bệnh nhân điều trị ARV theo thời gian trong hình 3.3.

Xác suất gặp AE tích lũy theo thời gian điều trị



Hình 3.3. Đồ thị xác suất gặp AE trên thận tích lũy theo thời gian

Nhìn vào đồ thị ta thấy, AE chủ yếu bắt đầu xuất hiện trong 6 tháng đầu điều trị với tỷ lệ xấp xỉ 12%. Con số từ bảng Kaplan-Meier cho thấy:

- Sau 1 tháng điều trị xác suất gặp AE ở bệnh nhân là 3,4% ($\pm 1,1\%$).
- Sau 3 tháng điều trị xác suất gặp AE ở bệnh nhân là 6,0% ($\pm 1,3\%$).
- Sau 6 tháng điều trị xác suất gặp AE ở bệnh nhân là 12,9% ($\pm 1,8\%$).
- Sau 9 tháng điều trị xác suất gặp AE ở bệnh nhân là 14,8% ($\pm 2,0\%$).

Thời gian tính xác suất tích lũy là thời gian tính từ lúc bắt đầu dùng thuốc đến lúc giá trị eGFR giảm hơn 25% so với eGFR lúc bắt đầu hoặc đến cuối thời điểm theo dõi. Thời gian gặp biến cố này tính toán dựa trên thời điểm xét nghiệm nên phụ thuộc nhiều vào thực hành lâm sàng của các bác sĩ.

c. Mức độ nặng của AE trên thận

Trong tổng số 46 bệnh nhân gặp AE trên thận có 10 bệnh nhân (chiếm 21,7% trong số bệnh nhân gặp AE và 2,9% trong mẫu bệnh nhân nghiên cứu) có nồng độ creatinin huyết thanh vượt qua giới hạn bình thường trên và đều ở mức độ 1 (>1-1,5 lần giới hạn bình thường trên). Phân loại mức độ nặng của AE dựa trên “Hướng dẫn

chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS năm 2009” của Bộ Y Tế [1]. Mức độ nặng của AE được thể hiện trong bảng 3.9.

Bảng 3.9. Phân loại mức độ nặng của AE trên thận

Mức độ nặng (theo nồng độ creatinin huyết thanh)	Số lượng	Tỷ lệ (n=46)	Tỷ lệ (n=349)
Mức độ 1 (>1-1,5 lần)	10	21,7%	2,9%
Mức độ 2 (>1,5-3)	0	0,0%	0,0%
Mức độ 3 (>3-6)	0	0,0%	0,0%
Mức độ 4 (>6)	0	0,0%	0,0%

Về mức độ tăng nồng độ creatinin huyết thanh so với trước lúc bắt đầu TDF phân loại theo thang AKIN: có 21 bệnh nhân (chiếm 45,7% trong số bệnh nhân gặp AE và 6,0% bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu) ở giai đoạn 1 (1,5-2 lần), có 6 bệnh nhân (chiếm 13,0% trong số bệnh nhân gặp AE và 1,7% bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu) ở giai đoạn 2 (>2-3 lần) và không có bệnh nhân gặp AE ở giai đoạn 3 (>3 lần).

Về độ giảm eGFR so với eGFR trước lúc bắt đầu TDF phân loại theo thang RIFLE: phần lớn (87%) bệnh nhân gặp AE có đều có độ giảm eGFR ở mức nguy cơ (risk: 25%-50%) và 13,0% bệnh nhân có độ giảm eGFR ở mức tổn thương thận (injury: >50%) và không có bệnh nhân có độ giảm eGFR >75%.

Bảng 3.10. Phân loại mức độ nặng của AE theo thang RIFLE và AKIN [23]

Thang phân loại	Số lượng	Tỷ lệ (n=46)	Tỷ lệ (n=349)
<i>Phân loại mức độ tăng nồng độ creatinin huyết thanh so với baseline (phân loại theo thang AKIN)</i>			
GĐ 1: 1,5-2 lần	21	45,7%	6,0%
GĐ 2: >2-3 lần	6	13,0%	1,7%
GĐ 3: >3 lần	0	0,0%	0,0%
<i>Độ giảm eGFR so với baseline (phân loại theo thang RIFLE)</i>			
Risk: >25%-50%	40	87,0%	11,5%
Injury: >50%-75%	6	13,0%	1,7%
Failure: >75%	0	0,0%	0,0%

d. Xử trí AE, tỷ lệ bệnh nhân chuyển phác đồ

Chưa có bệnh nhân nào can thiệp xử trí đổi phác đồ. Có 9 bệnh nhân có eGFR<50ml/phút nhưng chưa có bệnh nhân nào được hiệu chỉnh giảm liều.

3.3. Ý kiến của nhân viên y tế về phương pháp báo cáo tự nguyện có chủ đích trong giám sát biến cố bất lợi của thuốc ARV

3.3.1. Đặc điểm đối tượng tham gia phỏng vấn

Số nhân viên y tế được tập huấn, tham gia vào nghiên cứu là 34 người (2 người/1 phòng khám ngoại trú bao gồm 1 bác sĩ điều trị và 1 điều dưỡng hoặc dược sĩ hoặc tư vấn viên). Số lượng nhân viên y tế tham gia trả lời phỏng vấn về tính khả thi của phương pháp TSR là 30 người (88,2%), tương đương 1,76 nhân viên y tế/1 phòng khám ngoại trú. Đặc điểm đối tượng tham gia phỏng vấn được tổng hợp trong bảng 3.11.

Bảng 3.11. Đặc điểm đối tượng tham gia phỏng vấn

	Số lượng	Tỷ lệ (%) (n=30)
Đối tượng		
Bác sĩ/Y sĩ	17	56,7%
Dược sĩ	1	3,3%
Điều dưỡng	12	40,0%
Tuổi (Năm)		
Tuổi trung bình: 39,9±11,5 Nhỏ nhất: 24 Lớn nhất: 66		
Giới tính		
Nam	9	30,0%
Nữ	21	70,0%
Số năm kinh nghiệm		
<5 năm	9	30,0%
5-15 năm	15	50,0%
16-25 năm	5	16,7%
26-35 năm	1	3,3%
> 35 năm	0	0,0%

Bác sĩ/y sĩ là đối tượng tham gia phỏng vấn chiếm tỷ lệ cao nhất (56,7%), tiếp đến là điều dưỡng (40,0%). Ngoài ra, chỉ có 1 dược sĩ tham gia phỏng vấn (3,3%). Độ tuổi trung bình của nhân viên y tế tham gia phỏng vấn là 39,9 (±11,5). Số nhân viên y tế nữ chiếm đa số (70,0%) và 50% nhân viên y tế có số năm kinh nghiệm từ 5-15 năm, 30,0% có <5 năm kinh nghiệm, 16,7 % có 16-25 năm kinh nghiệm và 3,3% (1 nhân viên y tế) có 26-35 năm kinh nghiệm.

3.3.2. Nhận thức về phản ứng có hại của thuốc

86,7% (26/30) nhân viên y tế được hỏi cho rằng việc theo dõi phản ứng có hại của thuốc ARV là có liên quan đến công việc của họ.

90,0% (27/30) nhân viên y tế cho rằng hoạt động TSR giúp nâng cao nhận thức về ADR của thuốc TDF và EFV.

Các nhân viên y tế nhận thấy phương pháp TSR thông qua đợt tập huấn, thực hành theo dõi phản ứng có hại thường qui đã giúp họ hiểu sâu hơn về ADR (cách phát hiện, xử trí), nhắc nhở họ quan tâm hơn đến ADR. Từ đó chú ý thăm hỏi, tư vấn cho bệnh nhân tốt hơn, tìm hiểu đọc tài liệu để củng cố nâng cao kiến thức.

“Việc tập huấn cung cấp thêm thông tin đánh giá mức độ nghiêm trọng, cách xử trí, lúc nào đổi phác đồ được làm rõ” (ý kiến của bác sĩ).

“Theo dõi bằng phương pháp báo cáo tự nguyện có chủ đích nhắc nhở bác sĩ lưu ý quan tâm hơn đến ADR, tìm hiểu đọc tài liệu nhiều hơn củng cố nâng cao kiến thức” (ý kiến của bác sĩ).

“Nhờ việc tập huấn, được bác sĩ tại phòng khám hướng dẫn về các ADR, cách tính độ thanh thải creatinin” (ý kiến của điều dưỡng).

“Tư vấn, chia sẻ với bệnh nhân về các tác dụng phụ” (ý kiến điều dưỡng).

3.3.3. Thái độ của nhân viên y tế về hoạt động báo cáo tự nguyện có chủ đích

a) Vai trò của các nhân viên y tế

Vai trò của nhân viên y tế tham gia hoạt động TSR được tổng hợp trong bảng 3.12.

Bảng 3.12. Vai trò của các nhân viên y tế tham gia hoạt động TSR

Vai trò	Số lượng	Tỷ lệ % (n=30)
Người thăm khám và hỏi thông tin về phản ứng có hại của thuốc	19	63,3%
Người điền báo cáo ADR	17	56,7%
Người tập hợp báo cáo ADR	15	50,0%
Khác (tư vấn viên, giám sát viên gửi báo cáo)	4	13,3%

Có 19 nhân viên y tế là người thăm khám và hỏi thông tin về phản ứng có hại của thuốc (63,3%). Số cán bộ tham gia điền báo cáo là 17 người (56,7%).

b) Việc điền và gửi báo cáo

Bảng 3.13. Điền mẫu báo cáo

Tiêu chí		Số lượng	Tỷ lệ (n=30)
Điền mẫu báo cáo mất nhiều thời gian	Có	9	30,0%
	Không	16	53,3%
	Chưa điền nên không rõ	5	16,7%
Mẫu báo cáo phức tạp khó điền	Có	4	13,3%
	Không	21	70,0%
	Chưa điền nên không rõ	5	16,7%

- Đa số nhân viên y tế cho rằng việc điền mẫu báo cáo TSR không mất nhiều thời gian (53,3%). Tỷ lệ nhân viên y tế cho rằng việc điền mẫu báo cáo TSR mất nhiều thời gian là 30,0% (9 người). Ngoài ra, có 5 nhân viên y tế không rõ việc điền báo cáo có mất nhiều thời gian không vì chưa tham gia điền báo cáo.

- Tỷ lệ nhân viên y tế cho rằng mẫu báo cáo phức tạp và khó điền là 13,3% (4 người). Đa số cho rằng mẫu báo cáo không phức tạp/khó điền 70% (21 người). Nguyên nhân cho rằng mẫu báo cáo TSR phức tạp/khó điền là chữ bé khó đọc, khó xác định mức độ nặng của phản ứng, nhiều thông tin trùng lặp giữa tờ thông tin ban đầu và báo cáo ADR, nhiều xét nghiệm.

c) Thuận lợi và khó khăn

+ Thuận lợi chủ yếu khi theo dõi ADR của thuốc ARV bằng phương pháp TSR là mẫu báo cáo đơn giản, dễ điền (46,5%), không mất nhiều thời gian (36,7%). Các thuận lợi khác như cán bộ chương trình giám sát ADR quan tâm, hỗ trợ, bệnh án ghi chép đầy đủ hơn, khi đã quen dần thì thấy việc báo cáo ADR dễ dàng, theo dõi bệnh nhân sát hơn, các ADR được đề cập cụ thể hơn, phát hiện sớm ADR và xử trí kịp thời.

Bảng 3.14. Những thuận lợi của việc theo dõi AE bằng phương pháp TSR

STT	Thuận lợi	Số lượng	Tỷ lệ % (n=30)
1	Mẫu báo cáo đơn giản, dễ điền	14	46,7%
2	Không mất nhiều thời gian	11	36,7%

3	Khác: - Cán bộ chương trình giám sát ADR quan tâm, hỗ trợ - Bệnh án ghi chép đầy đủ hơn - Khi đã quen dần thì thấy việc báo cáo ADR dễ dàng - Theo dõi bệnh nhân sát hơn, các ADR được đề cập cụ thể hơn - Phát hiện sớm ADR và xử trí kịp thời	15	50,0%
---	--	----	-------

+ Khó khăn chủ yếu của nhân viên y tế khi theo dõi ADR bằng phương pháp TSR là không có thời gian (26,7%). Các khó khăn khác như thiếu kiến thức lâm sàng (10,0%), khó xác định thuốc nghi ngờ (6,7%), khó xác định mức độ nghiêm trọng của ADR (3,3%), mẫu báo cáo phức tạp (3,3%). Các lý do như bệnh nhân quên không đến tái khám, quên các triệu chứng bất thường gặp phải (10%), bệnh nhân không đủ kinh phí làm xét nghiệm creatinin (6,7%), khó phân biệt ADR trên thần kinh trung ương và tâm thần của EFV với các tình trạng tâm lý, bệnh lý viêm não của bệnh nhân (6,7%), nhân viên y tế chưa hỏi hết được các ADR của EFV, chưa rõ trường hợp nào cần báo cáo. Bên cạnh đó, vẫn có 30,0% NVYT nhận thấy không có khó khăn nào khi theo dõi ADR của thuốc ARV bằng phương pháp TSR.

Bảng 3.15. Những khó khăn gặp phải khi theo dõi AE bằng phương pháp TSR

STT	Khó khăn	Số lượng	Tỷ lệ % (n=30)
1	Không có thời gian	8	26,7%
2	Thiếu kiến thức lâm sàng	3	10,0%
3	Khó xác định thuốc nghi ngờ	2	6,7%
4	Mẫu báo cáo phức tạp	1	3,3%
5	Khó xác định mức độ nghiêm trọng	1	3,3%
6	Bệnh nhân quên không báo cáo, không đến khám.	3	10,0%
7	Bệnh nhân không đủ kinh phí làm xét nghiệm creatinin	2	6,7%
8	Khó phân biệt ADR của EFV với các tình trạng tâm lý, bệnh lý viêm não, tác dụng phụ xuất hiện muộn	2	6,7%
9	Các lý do khác	4	13,3%
10	Không có khó khăn nào	9	30,0%

d) Ý kiến của nhân viên y tế về việc tiếp tục sử dụng phương pháp TSR để thu thập dữ liệu về ADR

Bảng 3.16. Ý kiến của nhân viên y tế về việc tiếp tục sử dụng phương pháp TSR

Ý kiến của nhân viên y tế	Số lượng	Tỷ lệ % (n = 30)
Nhân viên y tế tiếp tục ủng hộ việc triển khai phương pháp TSR	28	93,3%
Nhân viên y tế sẵn sàng tiếp tục tham gia vào hoạt động TSR	27	90,0%

Các lý do mà nhân viên y tế tiếp tục ủng hộ hoạt động TSR:

+ Có sự kết nối, chia sẻ thông tin hai chiều giữa các cơ sở điều trị và Trung tâm DI&ADR Quốc gia. *“Nhận được phản hồi của Trung tâm DI&ADR Quốc gia, Trung tâm có thể tư vấn, hỗ trợ khi cần thiết, đặc biệt là các trường hợp ADR nghiêm trọng”* (ý kiến điều dưỡng).

+ Theo dõi ADR có lợi cho bệnh nhân, phát hiện và xử trí ADR kịp thời. *“Việc theo dõi ADR bằng phương pháp TSR giúp theo dõi sát bệnh nhân hơn, phát hiện và xử trí ADR kịp thời, tốt cho bệnh nhân và giúp họ tuân thủ điều trị hơn”* (ý kiến bác sĩ). *“Tác dụng phụ ảnh hưởng đến sức khỏe sự an toàn của người bệnh, báo cáo để có phương án xử trí kịp thời, trường hợp nặng không báo cáo sẽ ảnh hưởng xấu tới người bệnh”* (ý kiến điều dưỡng).

+ Giúp nhân viên y tế cập nhật thông tin và kiến thức chuyên môn, nắm bắt ADR của thuốc tốt hơn. Từ đó, trao đổi với người bệnh, rút kinh nghiệm xử trí các tình huống có hiệu quả hơn. *“Việc theo dõi ADR được thực hành thường xuyên giúp củng cố, cập nhật kiến thức chuyên môn, trao đổi tư vấn cho bệnh nhân, rút kinh nghiệm cho các trường hợp khác”* (ý kiến bác sĩ).

+Kết hợp được việc điều trị và theo dõi ADR, góp phần cải thiện công tác điều trị chung. *“Việc theo dõi phản ứng có hại của thuốc thông qua hoạt động TSR với tập huấn, hướng dẫn cụ thể rõ ràng giúp góp phần cho công tác điều trị chung, tổng hợp được thông tin và đảm bảo quyền lợi cho bệnh nhân”* (ý kiến bác sĩ).

“Theo dõi ADR bằng phương pháp TSR giúp phòng khám cập nhật được thông tin và tỷ lệ gặp ADR” (ý kiến bác sĩ).

“Phương pháp TSR giúp kết hợp việc điều trị và theo dõi ADR để phản hồi đến cơ quan quản lý từ đó có những điều chỉnh kịp thời, giúp ích cho bệnh nhân” (ý kiến bác sĩ).

Bên cạnh đó có 10% (3 nhân viên y tế) không ủng hộ việc tiếp tục dùng phương pháp TSR do không có thời gian và e rằng không khả thi.

“Không có thời gian do khối lượng công việc nhiều, nên nếu là báo cáo tự nguyện thì khó triển khai” (ý kiến bác sĩ).

“Không chắc việc báo cáo ADR là cần thiết và khả thi tại phòng khám ngoại trú” (ý kiến bác sĩ).

e) Một số góp ý để nâng cao hiệu quả của hoạt động TSR

Tìm hiểu hoạt động thí điểm TSR có 66,7% (20/30) nhân viên y tế nhận thấy chu trình hiện tại là hợp lý, dễ thực hiện song cũng có 33,3% (10/30) nhân viên y tế cho rằng để triển khai hoạt động trong tương lai có hiệu quả hơn nên sửa đổi một số vấn đề sau:

+*Các trường hợp cần báo cáo:* chỉ nên báo cáo các trường hợp phản ứng nặng, nghiêm trọng. *“Giảm tải bớt công việc cho cán bộ y tế, chỉ nên báo cáo các phản ứng có hại nặng, nghiêm trọng khiến bệnh nhân phải đổi phác đồ, nhập viện, tử vong” (ý kiến bác sĩ).*

+*Mẫu báo cáo/thông tin thu thập:* tránh thu thập trùng lặp nhiều thông tin, chỉ thu thập những thông tin cần thiết, cỡ chữ hơi bé khó đọc.

+*Gửi báo cáo:* Tích hợp việc báo cáo vào phần mềm chăm sóc điều trị để gửi báo cáo trực tiếp, đồng thời, gửi qua đường email tiện lợi hơn.

+ *Thời hạn gửi báo cáo:* thay đổi, tránh để thời hạn vào đầu tháng. *“Nên thay đổi thời hạn báo cáo, do thời hạn báo cáo là ngày 5 của tháng kế tiếp trùng với nhiều thời hạn khác, gây áp lực cho nhân viên y tế” (ý kiến điều dưỡng).*

+ *Phản hồi báo cáo:* Cần phản hồi thường xuyên hơn đặc biệt những trường hợp nặng cần phản hồi nhanh để xử trí kịp thời. *“Thông tin phản hồi cần thường xuyên hơn, những trường hợp nặng cần phản hồi sớm để xử trí” (ý kiến bác sĩ).*

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

Năm 2010, khi WHO giới thiệu phương pháp báo cáo tự nguyện có chủ đích (TSR), Cục phòng chống HIV/AIDS và Trung tâm DI & ADR Quốc gia nhận thấy TSR là một phương pháp phù hợp để theo dõi ADR trong điều kiện hạn chế về nguồn lực tại Việt Nam. Nghiên cứu này áp dụng phương pháp TSR để theo dõi và ghi nhận biến cố bất lợi liên quan đến TDF và EFV tại tất cả 17 cơ sở điều trị ARV trên địa bàn thành phố Hà Nội nhằm đánh giá tính khả thi của phương pháp TSR, đồng thời ghi nhận các dữ liệu về độc tính trên thận của TDF và độc tính trên thần kinh trung ương-tâm thần của EFV.

Phương pháp TSR là phương pháp tương đối mới, hiện đang được triển khai trong Chương trình HIV/AIDS ở bốn quốc gia Côte d'Ivoire, Kenya, Lào và Việt Nam [50]. Phương pháp TSR về nguyên tắc cơ bản giống phương pháp báo cáo tự nguyện nên phụ thuộc nhiều vào thái độ của nhân viên y tế.

Hầu hết (86,7%) các nhân viên y tế đều ý thức được trách nhiệm báo cáo ADR. Trên 90% nhân viên y tế ủng hộ và sẵn sàng tham gia vào hoạt động TSR trong tương lai. Các nhân viên y tế nhận thấy phương pháp TSR giúp theo dõi sát bệnh nhân hơn, giúp phát hiện và xử trí AE kịp thời, tăng tuân thủ điều trị, hơn nữa phương pháp còn giúp nhân viên y tế biết rõ hơn về các phản ứng bất lợi, cập nhật kiến thức chuyên môn, chú ý theo dõi AE trên bệnh nhân hơn. Đây cũng là những kinh nghiệm mà hoạt động TSR tại Lào cũng đưa ra [50].

Thuận lợi của chính phương pháp TSR mà các nhân viên y tế nhận thấy được là: qui trình báo cáo ADR rõ ràng cụ thể, tạo mối liên kết giữa Trung tâm DI&ADR Quốc gia với cơ sở điều trị. Đó cũng là những lý do chính mà các nhân viên y tế ủng hộ phương pháp. Trên 50% số nhân viên y tế cho rằng mẫu báo cáo TSR không phức tạp, không khó điền và điền không mất nhiều thời gian. So với mẫu báo cáo tự nguyện thì mẫu báo cáo theo phương pháp TSR đã có một số thay đổi. Bệnh nhân được báo cáo bằng số mã bệnh án thay cho tên riêng giúp thuận lợi tìm lại bệnh án xảy ra ADR, không bị nhầm lẫn khi trùng tên, dễ quản lý. Cách trình bày các đề mục hợp lý hơn, tập trung thu thập những thông tin cần thiết (xét nghiệm creatinin,

protein niệu, có danh mục các phản ứng có hại nghi ngờ) phần thông tin về thuốc đã điều chỉnh bỏ một số thông tin không cần thiết trong khuôn khổ Chương trình phòng, chống HIV/AIDS (nhà sản xuất, số lô sản xuất...), phần thẩm định ADR của đơn vị. Cách theo dõi, phát hiện ADR được hướng dẫn cụ thể, phân loại mức độ nghiêm trọng và hướng xử trí được làm rõ và cách gửi báo cáo được thống nhất. Việc triển khai phương pháp đã tăng cường phản hồi thông tin qua lại giữa Trung tâm DI&ADR Quốc gia, Cục phòng chống HIV/AIDS và các nhân viên y tế giúp tăng cường môi liên kết, hỗ trợ giữa các đơn vị.

Khó khăn chủ yếu của các nhân viên y tế là khối lượng công việc nhiều nên không có thời gian chú ý nhiều đến các AE trên bệnh nhân (26,7%). Đây cũng là một trong những rào cản chung mà với bất kỳ phương pháp theo dõi ADR nào cũng đề cập. Ngoài ra, có thể kể đến các khó khăn như thiếu kinh nghiệm lâm sàng và kiến thức chuyên môn (10%) để phát hiện và đánh giá các AE, đặc biệt đối với nhân viên y tế còn ít năm kinh nghiệm; khó xác định thuốc nghi ngờ (6,7%) vì bệnh nhân điều trị HIV/AIDS có thể có nhiều bệnh mắc kèm nên dùng nhiều thuốc đồng thời và đặc biệt bệnh nhân có thể dùng viên phối hợp cố định liều nên khó để qui kết biến cố bất lợi do thuốc nào gây ra. Đối với việc theo dõi AE trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần, nhiều biến cố bất lợi nhẹ/ thoáng qua có thể sẽ không được bác sĩ ghi lại hoặc bệnh nhân quên không báo cáo, không theo dõi được nếu bệnh nhân không đến tái khám. Đối với việc theo dõi AE trên thận, vì phải làm xét nghiệm nên cần cân nhắc chất lượng phòng thí nghiệm, kinh phí làm xét nghiệm, cần thời gian dài hơn để theo dõi. Đây cũng là thách thức mà hoạt động theo dõi độc tính trên thận của TDF bằng phương pháp TSR tại Côte d'Ivoire đã đề cập [50].

Các nguyên nhân chính khiến các nhân viên y tế không báo cáo ADR là: không chắc chắn biến cố bất lợi có phải do thuốc gây ra hay không; cho rằng biến cố đó là không quan trọng hoặc đã được biết rõ nên không cần thiết báo cáo; không nhận thức được có nên báo cáo hay không; không biết cách báo cáo; không có thời gian; cho rằng việc báo cáo là quá phiền phức [37]. Phương pháp TSR được triển khai tại Việt Nam với việc tập huấn, hướng dẫn cụ thể về chu trình báo cáo AE:

cách theo dõi, phát hiện, ghi nhận, cách thức gửi báo cáo, phản hồi thông tin thường xuyên giữa các đơn vị đã giúp tăng đáng kể số lượng báo cáo. Minh chứng cụ thể cho vấn đề này, theo báo cáo tổng kết công tác báo cáo phản ứng có hại của thuốc năm 2013, thuốc điều trị HIV/AIDS có 429 báo cáo trong đó số lượng báo cáo, trong đó hoạt động TSR là 355 báo cáo chiếm 82,8%, tỷ lệ này gấp 4,8 lần tỷ lệ báo cáo tự nguyện liên quan đến thuốc ARV [8].

Sau 9 tháng triển khai, hoạt động đã thu được một số kết quả như sau:

Tổng số bệnh nhân đang điều trị ARV theo phác đồ TDF+3TC+EFV/NVP là 864 với thời gian theo dõi trung bình là $25,7 \pm 9,5$ tuần. Đặc điểm mẫu bệnh nhân trong nghiên cứu không có sự khác biệt nhiều với đặc điểm bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS tại Việt Nam theo báo cáo tổng kết công tác phòng, chống HIV/AIDS năm 2013 và định hướng kế hoạch năm 2014 của Bộ Y tế [3].

Tỷ lệ bệnh nhân chuyển phác đồ trong thời gian theo dõi là khá thấp 2,2% và nguyên nhân chủ yếu là do biến cố bất lợi liên quan đến thuốc. Tỷ lệ này theo nghiên cứu của Khuất Thị Oanh (2013) trên bệnh nhân sử dụng phác đồ 1e/1f với thời gian theo dõi trung bình 18 tháng là 3,9% [6], theo nghiên cứu của Nguyễn Phương Thúy trên tất cả các phác đồ là 22,5% [7]. Nghiên cứu của Njuguna và cộng sự (2013) trên 5095 bệnh nhân bắt đầu sử dụng phác đồ điều trị ARV trong đó có 948 bệnh nhân sử dụng phác đồ có TDF với thời gian phơi nhiễm thuốc trung bình 1,6 năm, tỷ lệ chuyển phác đồ có TDF là 7,7% (tương đương với 2,6/100 năm.người) thấp nhất so với các phác đồ khác (phác đồ có d4T là 26,7%, phác đồ có AZT là 46,5%) [29]. Điều này có thể giải thích do thời gian nghiên cứu của các nghiên cứu trên tương đối dài, hơn nữa phác đồ theo dõi khác nhau, trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ theo dõi bệnh nhân sử dụng phác đồ 1e/1f là phác đồ được ghi nhận là tương đối an toàn và hiệu quả.

Tỷ lệ bệnh nhân gặp AE liên quan đến EFV trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần là 52,0% (373). Tỷ lệ này tương tự như kết quả trong nghiên cứu của Nelson và cộng sự năm 2011 (46,2%) [27], Ruiz và cộng sự (54%) [35]. Theo tổng quan của Munoz-Moreno, Fumaz và cộng sự thì gần 50% thậm chí lớn hơn, số bệnh

nhân điều trị EFV gặp biến cố bất lợi trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần [26], còn theo Sutterlin và cộng sự, tỷ lệ này trong các nghiên cứu dao động trong khoảng từ 40 đến 70% [36]. Sự khác biệt này có thể là do thiết kế nghiên cứu khác nhau (cỡ mẫu, tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân, tiêu chuẩn đánh giá các biến cố bất lợi trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần), chất lượng của các phương pháp đánh giá, cách sử dụng các thuật ngữ (“độc tính trên thần kinh trung ương”, “tâm thần”, “tâm thần, thần kinh trung ương”). Tuy nhiên, điều đáng chú ý ở đây là tỷ lệ 52,0% trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều khi so sánh với nghiên cứu gần đây tại Việt Nam của Khuất Thị Oanh năm 2013 (8,3%) và Nguyễn Phương Thúy năm 2013 (12,3%). Nghiên cứu của Khuất Thị Oanh là nghiên cứu kết hợp vừa hồi cứu vừa tiến cứu, các biến cố bất lợi được ghi nhận dựa trên theo dõi hồ sơ bệnh án của bệnh nhân. Nghiên cứu của Nguyễn Phương Thúy là nghiên cứu tiến cứu theo phương pháp giám sát biến cố thuần tập (CEM) theo dõi tất cả các phản ứng có hại xảy ra trên bệnh nhân, tất cả các bệnh nhân ở mẫu theo dõi định kỳ hàng tháng đều được gửi báo cáo về Trung tâm DI&ADR Quốc gia. Như vậy, sự khác biệt lớn này có thể là do các phản ứng trên hệ thần kinh trung ương-tâm thần chủ yếu ở mức độ nhẹ, thoáng qua, dễ bị nhầm lẫn với các triệu chứng lâm sàng của bệnh, đặc biệt trên bệnh nhân nghiện chích ma túy nên có thể bị bỏ qua, không được ghi nhận vào hồ sơ bệnh án. Trong khi đó, đối với phương pháp TSR ở nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các biểu hiện độc tính nhẹ, thoáng qua trên thần kinh trung ương và tâm thần đều được bác sĩ chú ý theo dõi, ghi nhận.

Các biến cố bất lợi trên thần kinh trung ương và tâm thần thường gặp là chóng mặt, mệt mỏi, đau đầu, mất ngủ, mơ nhiều/giấc mơ rõ ràng. Một số phản ứng có hại trên thần kinh trung ương và tâm thần nặng hiếm khi xảy ra cũng đã được ghi nhận như hoang tưởng, giảm hoặc mất ham muốn tình dục, trầm cảm, có ý định tự tử. Kết quả này tương đồng với thông tin được ghi nhận trong y văn cũng như những bài nghiên cứu tổng quan [26], [39].

Về thời gian xuất hiện AE, trong nghiên cứu của chúng tôi, các AE trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần thường xuất hiện trong vòng 1 tuần (63,8%) đến 1

tháng (29,5%), chủ yếu gặp ở mức độ nhẹ và trung bình, mức độ nặng chỉ chiếm 2,1%. Theo Kenedi và cộng sự (2011), các AE thường bắt đầu xuất hiện trong 1-3 ngày đầu điều trị, đạt cao nhất sau 1-2 tuần điều trị [22]. Theo Ruiz và cộng sự, các AE thường xuất hiện sau vài giờ sau liều đầu, cải thiện theo thời gian và thường mất dần sau vài tuần [35]. Kết quả nghiên cứu của Clifford và cộng sự (2005) đánh giá tác động lên hệ thần kinh trung ương và tâm thần của EFV khi so sánh với nhóm không dùng EFV thì nhóm EFV gặp biến cố bất lợi trên thần kinh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không EFV tại thời điểm 1 tuần ($p < 0,001$), tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê tại thời điểm sau đó [14]. Mức độ nghiêm trọng của AE là vấn đề khó để đánh giá đối với các bác sĩ, các nghiên cứu lâm sàng thường chỉ ghi nhận các trường hợp gặp AE nghiêm trọng đòi hỏi phải can thiệp điều trị, gây tử vong/đe dọa tính mạng (mức độ III, IV) [22]. Theo Gutierrez-Valencia và cộng sự, tại thời điểm 1 tuần đầu dùng thuốc, 66% bệnh nhân sử dụng liều cố định 600mg EFV/ngày báo cáo có xuất hiện chóng mặt và hai phần ba trong số đó là ở mức độ I, nhẹ, thoáng qua [18]. Các kết quả chúng tôi ghi nhận được khá tương đồng với thông tin trong y văn.

Số bệnh nhân phải đổi phác đồ do AE liên quan đến EFV là 16 bệnh nhân (chiếm 2,2% tổng số bệnh nhân theo dõi). Theo Clifford và cộng sự, tỷ lệ bệnh nhân điều trị EFV phải đổi phác đồ là 6% [14]. Theo Ribaudó và cộng sự, khoảng 4% bệnh nhân phải đổi phác đồ do độc tính trên thần kinh trung ương liên quan đến EFV [33]. Theo Moreno, tỷ lệ này dao động giữa các nghiên cứu từ 4-10%, chủ yếu xuất hiện sau tháng đầu tiên điều trị [26]. Tổng quan hệ thống của Kenedi và cộng sự cũng cho thấy tỷ lệ này thay đổi giữa các nghiên cứu, các nghiên cứu thử nghiệm ban đầu báo cáo tỷ lệ đổi phác đồ là 2-3% nhưng nghiên cứu sau đó lại đưa ra tỷ lệ 6-11% [22]. Như vậy, tỷ lệ bệnh nhân đổi phác đồ ở nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn, có thể do đặc điểm bệnh nhân khác nhau (có tiền sử bệnh tâm thần), hơn nữa việc mức độ nghiêm trọng của các AE trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần là một vấn đề khó đánh giá đối với các bác sĩ, vì vậy việc quyết định đổi phác đồ có thể dao động giữa các nghiên cứu.

Tỷ lệ bệnh nhân gặp AE trên thận liên quan đến TDF là 13,2% . Tỷ lệ này ở nghiên cứu của chúng tôi là thấp hơn nghiên cứu hồi cứu của Takeshi Nishijima và cộng sự tại Nhật Bản (2011) là 19,6% [28], nghiên cứu kết hợp vừa hồi cứu vừa tiền cứu của Chaisiri và cộng sự tại Thái Lan (2010) là 19,3% [13] (với định nghĩa eGFR giảm hơn 25% so với trước lúc bắt đầu dùng điều trị TDF). Sự khác biệt này có thể do các nghiên cứu trên có thời gian theo dõi dài hơn, kết quả phụ thuộc nhiều vào điều kiện và thực hành xét nghiệm creatinin huyết thanh của cán bộ y tế và cơ sở điều trị. Tại Việt Nam, bệnh nhân điều trị bằng TDF được làm xét nghiệm định kỳ 6 tháng/lần và theo chỉ định của bác sĩ khi cần, trong khi đó các bệnh nhân được tuyển chọn trong nghiên cứu trên đều có xét nghiệm creatinin ít nhất một lần sau mỗi 3 tháng dùng thuốc.

Về độ giảm eGFR so với trước khi bắt đầu điều trị TDF, các bệnh nhân gặp AE trên thận chủ yếu có độ giảm eGFR dưới 50%, chỉ có 6 bệnh nhân có độ giảm eGFR trên 50% so với trước lúc bắt đầu điều trị TDF (chiếm 13,0% số bệnh nhân gặp AE và 1,7% trong số bệnh nhân theo dõi). Trong số bệnh nhân gặp AE trên thận trong nghiên cứu của chúng tôi, có 10 bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh vượt quá giới hạn bình thường (chiếm tỷ lệ 2,8% trong tổng số 349 bệnh nhân theo dõi AE trên thận liên quan đến TDF) và tất cả đều tăng ở mức độ I (>1-1,5 lần giới hạn bình thường trên). Ở Việt Nam, nghiên cứu của Khuất Thị Oanh (2013) trên 385 bệnh nhân sử dụng phác đồ 1e/1f với thời gian theo dõi trung bình 18 tháng ghi nhận từ hồ sơ bệnh án 8,6% bệnh nhân tăng nồng độ creatinin huyết thanh vượt quá giới hạn bình thường [6], nghiên cứu của Nguyễn Phương Thúy (2013) trên 645 bệnh nhân với thời gian theo dõi trung bình 11,6 tháng trên tất cả các phác đồ ghi nhận 7 (1,1%) bệnh nhân gặp ADR trên hệ thận-tiết niệu, tính trên quần thể bệnh nhân sử dụng TDF thì tỷ lệ này là 1,6% [7] và theo nghiên cứu quan sát của Patel và cộng sự tại Ấn Độ (2010) tỷ lệ này là 6,14% (79/1271) [31]. Sự khác biệt này có thể do thời gian nghiên cứu khác nhau, thói quen thực hành xét nghiệm tại các cơ sở điều trị, tiêu chuẩn tuyển chọn, đặc điểm mẫu bệnh nhân khác nhau với các thuốc

dùng đồng thời, bệnh mắc kèm (đái tháo đường, tăng huyết áp, viêm gan B, C, độ tuổi của bệnh nhân...)

Các kết quả định tính và định lượng thu được từ nghiên cứu là tín hiệu khả quan để có thể triển khai nhân rộng phương pháp TSR tại Việt Nam. Sau 9 tháng triển khai, hoạt động đã đem lại sự gia tăng đáng kể số lượng báo cáo (355 báo cáo, gấp 4,8 lần so với số lượng báo cáo tự nguyện trong Chương trình phòng, chống HIV/AIDS của cả nước trong năm 2013), sự đồng tình ủng hộ của phần lớn các nhân viên y tế, kết quả định lượng ghi nhận được (đặc điểm bệnh nhân, tỷ lệ gặp ADR) là khá tương đồng với những thông tin được ghi nhận trong y văn và các nghiên cứu khác. So với các hoạt động TSR ở các nước khác thì kết quả thu được từ hoạt động TSR tại Việt Nam là khả quan. Điều đó đã khẳng định được giá trị của phương pháp TSR. Tuy nhiên, để có thể triển khai phương pháp TSR trong tương lai, cần phải khắc phục một số hạn chế, thách thức trong quá trình triển khai. Phải đảm bảo được thời gian cho nhân viên y tế, tránh quá tải, dẫn đến số lượng báo cáo thấp dữ liệu không đầy đủ, đánh giá nguy cơ không tin cậy. Để khắc phục vấn đề này, mẫu báo cáo AE cần phải thiết kế đơn giản, tập trung vào những thông tin quan trọng, tránh thu thập quá nhiều thông tin mà không hữu dụng, làm nhân viên y tế ngại báo cáo. Đào tạo, hướng dẫn cần cụ thể về qui trình theo dõi, phát hiện, báo cáo AE, cung cấp định nghĩa biến cố bất lợi đơn giản, phù hợp với điều kiện của cơ sở điều trị, giải thích rõ tại sao cần thu thập những thông tin đó để nhân viên y tế hiểu được tầm quan trọng. Thêm vào đó cũng cần cân nhắc đến năng lực, cơ sở vật chất của phòng khám và phải đảm bảo phản hồi thông tin thường xuyên đến người báo cáo để giữ vững, tăng cường tính liên kết giữa các nhân viên y tế với Trung tâm DI&ADR Quốc gia, để hoạt động Cảnh giác Dược thực sự là một phần trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở điều trị. Hướng tới mục tiêu trong tương lai là tích hợp việc giám sát phản ứng có hại của thuốc ARV vào Chương trình phòng, chống HIV/AIDS để có thể tận dụng được các nguồn lực hiện có, giảm chi phí và nhân lực triển khai.

KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT

KẾT LUẬN

Giám sát biến cố bất lợi liên quan đến thuốc ARV thông qua báo cáo tự nguyện có chủ đích (TSR) tại các cơ sở điều trị HIV/AIDS của thành phố Hà Nội, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Một số đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

- Bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 70,5%, nữ 29,5%. Tỷ lệ nam/nữ là 2,4.
- Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 35,6 (\pm 7,5). Trong đó, bệnh nhân có độ tuổi 30-39 chiếm tỷ lệ 60,0%, độ tuổi 40-49 chiếm tỷ lệ 16,7%, độ tuổi 20-29 chiếm tỷ lệ 17,5%. Các nhóm tuổi khác tỷ lệ thấp hơn.
- Bệnh nhân bị lây nhiễm HIV chủ yếu qua đường nghiện chích ma túy 56,1% và đường quan hệ tình dục 37,8%.
- Bệnh nhân ở giai đoạn lâm sàng 3 chiếm tỷ lệ cao nhất 32,1%, giai đoạn lâm sàng 1 là 25,5%, giai đoạn lâm sàng 2 là 25,8%, giai đoạn lâm sàng 4 là 16,4%
- Giai đoạn miễn dịch, bệnh nhân ở giai đoạn suy giảm nặng chiếm tỷ lệ cao nhất 41,7%, giai đoạn suy giảm tiến triển là 29,3%, giai đoạn suy giảm nhẹ và giai đoạn bình thường hoặc suy giảm không đáng kể chiếm tỷ lệ là 16,1% và 12,8%.
- Thời gian theo dõi bệnh nhân trung bình của bệnh nhân là 25,7 (\pm 9,8) tuần. Bệnh nhân được theo dõi ngắn nhất là 1,5 tuần và dài nhất là 39,7 tuần.
- Tỷ lệ bệnh nhân phải đổi phác đồ với tỷ lệ 2,2%. Lý do bệnh nhân thay đổi phác đồ trong quá trình điều trị chủ yếu là do AE với tỷ lệ 84,2%

2. Tần suất gặp biến cố bất lợi trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần liên quan đến EFV và trên thận liên quan đến TDF

- Tỷ lệ bệnh nhân gặp AE trên hệ thần kinh trung ương và tâm thần liên quan đến EFV là 52,0%. Xác suất tích lũy AE sau 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng lần lượt là 39,2%, 47,9%, 52,3%, 52,3%.
- + Các AE được ghi nhận nhiều nhất là chóng mặt (32,5%), tiếp đến mệt mỏi (29,4%), cảm giác nóng bừng (22,5%), đau đầu (16,7%), mất ngủ (14,8%), buồn nôn (14,4%), mơ nhiều/ giấc mơ rõ ràng (13,9%). Các AE thường xuất hiện sớm

trong vòng 1 tuần (63,8%) đến 1 tháng (29,5%). Chỉ có 2 bệnh nhân (0,5%) gặp AE sau hơn 3 tháng dùng thuốc.

+ Phần lớn các AE xảy ra ở mức độ nhẹ (82,8%) và trung bình (14,5%). Có 8 trường hợp AE xảy ra ở mức độ nặng (2,1%), xử trí chủ yếu không xử trí hoặc tư vấn thêm cho bệnh nhân. Có 16 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 4,3% trong quần thể bệnh nhân gặp AE và 2,2% trong tổng số bệnh nhân theo dõi) phải đổi sang phác đồ khác.

- Tỷ lệ bệnh nhân gặp AE trên thận liên quan đến TDF là 13,2%. Xác suất tích lũy AE sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng lần lượt là 3,4%, 6,0%, 12,9%, 14,8%.

Trong số bệnh nhân gặp AE trên thận có 10 bệnh nhân (chiếm 21,7% trong số bệnh nhân gặp AE và 2,9% trong mẫu bệnh nhân nghiên cứu) có nồng độ creatinin huyết thanh vượt qua giới hạn bình thường trên và đều ở mức độ 1 (>1-1,5 lần giới hạn bình thường trên. Phần lớn (87%) bệnh nhân gặp AE có đều có độ giảm eGFR 25%-50% và 13,0% bệnh nhân có độ giảm eGFR >50% và không có bệnh nhân nào có độ giảm eGFR >75%.

3. Ý kiến của nhân viên y tế về phương pháp báo cáo tự nguyện có chủ đích

- 90% nhân viên y tế tham gia phỏng vấn cho rằng hoạt động TSR giúp nâng cao nhận thức của họ về AE của thuốc TDF và EFV.

- 93,3% nhân viên y tế được hỏi tiếp tục ủng hộ việc triển khai phương pháp TSR.

- 90% nhân viên y tế sẵn sàng tiếp tục tham gia vào hoạt động TSR trong tương lai.

ĐỀ XUẤT

- Tiếp tục triển khai hoạt động TSR ở một số cơ sở chăm sóc và điều trị bệnh nhân HIV/AIDS khác để có thêm thông tin đầy đủ toàn diện hơn về tính khả thi của phương pháp tại Việt Nam và có những điều chỉnh phù hợp với đặc điểm cơ sở điều trị.
- Thẩm định các báo cáo để đánh giá mối liên hệ nhân quả giữa biến cố bất lợi và thuốc chính xác hơn. Tiếp tục theo dõi những độc tính trên thận liên quan đến TDF trong thời gian dài.
- Áp dụng các biện pháp tích hợp việc giám sát độc tính của thuốc ARV vào Chương trình phòng, chống HIV/AIDS để có thể tận dụng được các nguồn lực hiện có, giảm chi phí, nhân lực triển khai, để thực hành Cảnh giác Dược trở thành thói quen của nhân viên y tế trong Chương trình phòng, chống HIV/AIDS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

I. TÀI LIỆU THAM KHẢO TIẾNG VIỆT

1. Bộ Y tế (2009), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS, tr. 39-51.
2. Bộ Y tế (2011), Quyết định 4139/QĐ-BYT về việc sửa đổi, bổ sung một số nội dung trong “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS” ban hành kèm theo Quyết định số 3003/QĐ-BYT ngày 19/08/2009 của Bộ Trưởng Bộ Y tế.
3. Cục Phòng, chống HIV/AIDS - Bộ Y Tế (2014), *Báo cáo tổng kết công tác phòng, chống HIV/AIDS năm 2013 và định hướng kế hoạch năm 2014*, tr. 1-24.
4. Lê Ngọc Diệp, Cao Ngọc Nga (2009), Tác dụng phụ của các thuốc điều trị HIV ở bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS được điều trị hai phác đồ D4T, 3TC, NVP và D4T, 3TC, EFV, *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, Số 1- Phụ bản tập 13, tr. 274 – 279.
5. 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), năm 2010.
6. Khuất Thị Oanh (2013), *Phân tích tác dụng không mong muốn của phác đồ TDF+ 3TC+ NVP/EFV tại phòng khám ngoại trú Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới Trung ương*, Luận văn Thạc sĩ dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội, tr. 24-42.
7. Nguyễn Phương Thúy (2013), *Đánh giá phản ứng có hại của thuốc ARV tại 5 cơ sở trọng điểm thông qua chương trình giám sát tích cực*, Luận văn Thạc sĩ dược học, Đại học Dược Hà Nội, tr. 25-39.
8. Trung tâm DI và ADR Quốc gia (2013), Tổng kết công tác báo cáo phản ứng có hại của thuốc (ADR) năm 2013, Hà Nội.
9. Trường Đại học Dược Hà Nội (2007), *Dược lý học, tập 1, tr 59*.
10. Trường Đại học Dược Hà Nội (2007), *Dược lý học, tập 2, tr 238-239*.

II. TÀI LIỆU THAM KHẢO TIẾNG ANH

11. Carr A., Cooper DA., et al. (2000), "Adverse effects of antiretroviral therapy", *Lancet*, 356(9239), pp. 1423-1430B

12. Cespedes M. S., Aberg J. A. (2006), "Neuropsychiatric Complications of Antiretroviral Therapy", *Drug Safety*, 29(10), pp. 865-874.
13. Chaisiri K., Bowonwatanuwong C., Kasettrat N., Kiertiburanakul S. (2010), "Incidence and Risk Factors for Tenofovir-Associated Renal Function Decline Among Thai HIV-Infected Patients with Low-Body Weight ", *Current HIV Research*, pp. 504-509.
14. Clifford D. B., Evans S., Yijun Yang, et al. (2005), "Impact of Efavirenz on Neuropsychological Performance and Symptoms in HIV-Infected Individuals", *Ann Intern Med*. 143, pp. 714-721.
15. Cooper RD., et al. (2010) "Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients", *Clin Infect Dis*, 51(5), pp. 496-505.
16. Ellay J., Boubaker K., Ledergerber B., et al. (2001), "Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study", *Lancet*, 358(9290), pp. 1322-1327.
17. Fumaz C. R., Munoz-Moreno J. A. , Molto J., et al. (2005), "Long-term neuropsychiatric disorders on efavirenz-based approaches: quality of life, psychologic issues and adherence", *J Acquir Immune Defic Syndr*, 38(5), pp. 560-565.
18. Gutierrez-Valencia A., Viciano P., Palacios R., et al. (2009), "Stepped-dose versus full-dose efavirenz for HIV infection and neuropsychiatric adverse events: a randomized trial", *Ann Intern Med*, 151(3), pp. 149-156.
19. Hall A. M., Hendry B. M, Nitsch D., et al. (2011), "Tenofovir-Associated Kidney Toxicity in HIV-Infected Patients: A Review of the Evidence", *Am J Kidney Dis*, 57(5), pp. 773-780.
20. Hall A. M., Kleta R., Unwin R.J, Barrat J., Harris K., Topham P. (2009), "The renal Fanconi syndrome", *Oxford Desk Reference in Nephrology*, New York, NY: Oxford University Press, pp. 204-207.

21. Hogg R. S., Yip B., Kully C., Craib K. J., O'Shaughnessy M. V., Schechter M. T., Montaner J. S. (1999), "Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens", *CMAJ*, 160(5), pp. 659-65.
22. Kenedi C. A., Goforth H. W. (2011), "A Systematic Review of the Psychiatric Side-Effects of Efavirenz", *AIDS Behav*, 15, pp. 1803–1818.
23. KIDGO (2012), "KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury", *Official Journal of the interational society of nephrology*, 2(1), p. 21
http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf
24. Kim A. A., Wanjiku L., et al. (2007), "Adverse events in HIV-Infected persons receiving antiretroviral drug regimens in a large urban slum in Nairobi, Kenya, 2003-2005", *Journal of the International Association of Physician in AIDS Care* 6(3), pp. 206-209.
25. Migueles S., Connors M. (2010), "Long-term Nonprogressive Disease Among Untreated HIV-Infected Individuals: Clinical Implications of Understanding Immune Control of HIV", *Journal of the American Medical Association*. 304(2), pp. 194-301.
26. Munoz-Moreno J. A., Fumaz C. R., Ferrer M.J., et al. (2009), "Neuropsychiatric symptoms associated with efavirenz: prevalence, correlates, and management. A neurobehavioral review", *AIDS Rev*, 11(2), pp. 103-109.
27. Nelsona M., Stellbrinkb H. J., Podzamczerc D., Banhegyid D., Gazzarda H., Hille A., et al. (2010), "A comparison of neuropsychiatric adverse events during 12 weeks of treatment with etravirine and efavirenz in a treatment-naive, HIV-1-infected population", *AIDS*, 25, pp. 335-340.
28. Nishijima T., Komatsu H., Gatanaga H. (2011), "Impact of Small Body Weight on Tenofovir-A ssociated Renal Dysfunction in HIV-Infected Patients: A Retrospective Cohort Study of Japanese Patients", *PloS One*. 6(7), p. e22661.
29. Njuguna C., Orell C., et al. (2013), "Rates of switching antiretroviral drugs in a primary care service in South Africa before and after introduction of Tenofovir", *PloS One*. 8(5), p. e63596.

30. Pal S. N., Duncombe C., Falzon D., Olsson S. (2013), WHO Strategy for collecting safety data in public health programmes: Complementing Spontaneous Reporting Systems, *Drug Saf*, 36, pp. 75-81.
31. Patel K. K, Patel K. A., Ranjan R. R, Patel R. A., Patel K. J. (2010), "Tenofovir-associated renal dysfunction in clinical practice: An observational cohort from western India", *Indian J Sex Transm Dis. 2010 Jan-Jun.* 31(1), pp. 30-34.
32. Peyrière et al (2004), "Renal Tubular Dysfunction Associated With Tenofovir Therapy Report of 7 Cases", *J Acquir Immune Defic Syndr*, 35, pp. 269-273.
33. Ribaud H., Clifford D., Gulick R., et al., " Relationships between. Efavirenz Pharmacokinetics, Side Effects, Drug Discontinuation,. Virologic Response, and Race", *Results from ACTG A5095/A5097s [oral abstract no. 132]. San Francisco (CA): 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2004 Feb 8-11.*
34. Rodriguez-Novoa S., Alvarez E., Labarga P., Soriano V. (2010), "Renal toxicity associated with tenofovir use", *Expert Opin. Drug Saf*, 9(4), pp. 545-559.
35. Ruiz N. M., Bessen L. J., Manion D. J., et al., "Potential adverse experiences associated with efavirenz (EFV, sustiva™) in adults ", *Conf Retroviruses Opportunistic Infect 1999. Chicago, IL, February 1999 [Abstract 655].*
36. Sutterlin S., Vogele D., Gauggel S. (2010), "Neuropsychiatric Complications of Efavirenz Therapy: Suggestions for a New Research Paradigm", *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 22, pp. 361–369.
37. Talbot J., Aronson J. K. (2012), *Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions Principles and Practice*, John Wiley & Sons , Ltd., 6th edition, pp. 59-62.
38. Turret J., Deray G., Isnard-Bagnis C. (2013), "Tenofovir Effect on the Kidneys of HIV-Infected Patients: A Double-Edged Sword?", *J A m Soc Nephrol*, 24, pp. 1519-1527.

39. Vrouenraets S., Ferdinand WNM Wit, Jacqueline Van Tongeren, Joep MA Lange (2007), "Efavirenz ", *Expert Opin. Pharmacother*, 8(6), pp. 851-871
40. WHO/EDM/QSM (2002), Safety of medicines: A guide for detecting and reporting adverse drug reactions.
41. WHO/UNAIDS (2011), Technical guidance note for Global Fund HIV proposals. Pharmacovigilance for antiretroviral drugs.
42. World Health Organization (2007), Pharmacovigilance for antiretrovirals in resource-poor countries.
43. World Health Organization (2009), A practical handbook on the pharmacovigilance of antiretroviral Medicines, pp. 6-21.
44. World Health Organization (2010), Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach, pp. 17-40.
45. World Health Organization (2011), *Glossary of terms used in Pharmacovigilance*.
<http://www.who-umc.org/graphics/25301.pdf>.
46. World Health Organization (2011), Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, pp. 126-128.
47. World Health Organization (2013), *10 Facts on HIV/AIDS*.
<http://www.who.int/features/factfiles/hiv/en/>.
48. World Health Organization (2013), Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, pp. 91-155.
49. World Health Organization (2013), Surveillance of antiretroviral toxicity: HIV/AIDS programme: Surveillance of antiretroviral treatment programmes.
50. World Health Organization (2013), Technical review meeting on country experiences in antiretroviral toxicity surveillance sharing preliminary results and lessons learnt, identifying solutions, Geneva, Switzerland, pp. 5-24.
51. World Health Organization (2012), A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis, pp. 4-36.

52. Zimmermann A. E., Pizzoferrato T., et al. (2005), "Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: A case of multiple drug interactions", *Clinical infectious diseases*, 42, pp. 283-290.

III. TRANG WEB

53. Cục Phòng, chống HIV/AIDS (2013), *Tài liệu đào tạo từ xa về chăm sóc, điều trị HIV/AIDS*, truy cập ngày 15 tháng 2 năm 2014.

http://www.vaac.gov.vn/Desktop.aspx/Noi-dung/Bao-cao-nghien-cuu-an-pham/Khung_tai_lieu_dao_tao_tu_xa_Khung_tai_lieu_dao_tao_tu_xa_ve_cham_soc_dieu_tri_HIVAIDSve_cham_soc_dieu_tri_HIVAIDS/

54. World Health Organization (2008), *ARV Drugs, Adverse Events, Case Definition, Grading, Laboratory Diagnosis and Treatment Monitoring*, truy cập ngày 15 tháng 2 năm 2014.

http://www.hivforum.org/index.php?option=com_content&task=view&id=59&Itemid=65

PHỤ LỤC 1

CÁC GIAI ĐOẠN LÂM SÀNG

Theo phân loại của Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS của Bộ Y tế, năm 2009 [1].

Nhiễm HIV ở người lớn được phân thành 4 giai đoạn lâm sàng, tùy thuộc vào các triệu chứng bệnh liên quan đến HIV ở người nhiễm.

Giai đoạn lâm sàng 1: Không triệu chứng

- Không có triệu chứng
- Hạch to toàn thân dai dẳng

Giai đoạn lâm sàng 2: Triệu chứng nhẹ

- Sút cân mức độ vừa không rõ nguyên nhân (< 10% trọng lượng cơ thể)
- Nhiễm trùng hô hấp tái diễn (viêm xoang, viêm amidan, viêm tai giữa, viêm hầu họng)
- Zona (*Herpes zoster*)
- Viêm loét miệng
- Loét miệng tái diễn
- Phát ban dát sẩn, ngứa.
- Viêm da bã nhờn
- Nhiễm nấm móng

Giai đoạn lâm sàng 3: Triệu chứng tiến triển

- Sút cân nặng không rõ nguyên nhân (> 10% trọng lượng cơ thể)
- Tiêu chảy không rõ nguyên nhân kéo dài hơn 1 tháng.
- Sốt không rõ nguyên nhân từng đợt hoặc liên tục kéo dài hơn 1 tháng.
- Nhiễm nấm *Candida* miệng tái diễn.
- Bạch sản dạng lông ở miệng.
- Lao phổi.
- Nhiễm trùng nặng do vi khuẩn (viêm phổi, viêm mũ màng phổi, viêm đa cơ mũ, nhiễm trùng xương khớp, viêm màng não, nhiễm khuẩn huyết).
- Viêm loét miệng hoại tử cấp, viêm lợi hoặc viêm quanh răng.
- Thiếu máu (Hb < 80g/L), giảm bạch cầu trung tính (< 0.5x10⁹/L), và/hoặc giảm tiểu cầu mạn tính (< 50x10⁹/L) không rõ nguyên nhân.

Giai đoạn lâm sàng 4: Triệu chứng nặng

- Hội chứng suy mòn do HIV (sút cân >10% trọng lượng cơ thể, kèm theo sốt kéo dài trên 1 tháng hoặc tiêu chảy kéo dài trên 1 tháng không rõ nguyên nhân).
- Viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (PCP).

- Nhiễm *Herpes simplex* mạn tính (ở môi miệng, cơ quan sinh dục, quanh hậu môn, kéo dài hơn 1 tháng, hoặc bất cứ đâu trong nội tạng).
- Nhiễm *Candida* thực quản (hoặc nhiễm *Candida* ở khí quản, phế quản hoặc phổi).
- Lao ngoài phổi.
- Sarcoma Kaposi
- Bệnh do *Cytomegalovirus* (CMV) ở võng mạc hoặc ở các cơ quan khác.
- Bệnh do *Toxoplasma* ở hệ thần kinh trung ương.
- Bệnh lý não do HIV.
- Bệnh do *Cryptococcus* ngoài phổi bao gồm viêm màng não.
- Bệnh do *Mycobacteria avium complex* (MAC) lan toả.
- Bệnh lý não chất trắng đa ổ tiến triển (*Progressive multifocal leukoencephalopathy* -PML).
- Tiêu chảy mạn tính do *Cryptosporidia*.
- Tiêu chảy mạn tính do *Isospora*
- Bệnh do nấm lan toả (bệnh nấm *Penicillium*, bệnh nấm *Histoplasma* ngoài phổi,).
- Nhiễm trùng huyết tái diễn (bao gồm nhiễm *Salmonella* không phải thương hàn).
- U lympho ở não hoặc u lympho non-Hodgkin tế bào B.
- Ung thư cổ tử cung xâm nhập (ung thư biểu mô).
- Bệnh do *Leishmania* lan toả không điển hình.
- Bệnh lý thận do HIV.
- Viêm cơ tim do HIV.

PHỤ LỤC 2
PHÂN LOẠI GIAI ĐOẠN MIỄN DỊCH NHIỄM HIV/AIDS
Ở NGƯỜI LỚN

*Theo phân loại trong Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS của Bộ Y Tế,
năm 2009 [1].*

Mức độ	Số tế bào CD4/mm³
Bình thường hoặc suy giảm không đáng kể	>500
Suy giảm nhẹ	350 - 499
Suy giảm tiến triển	200 - 349
Suy giảm nặng	< 200

PHỤ LỤC 3
PHÂN LOẠI MỨC ĐỘ NGHIÊM TRỌNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA
THUỐC ARV Ở NGƯỜI LỚN

*Theo phân loại trong Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS của Bộ Y Tế,
năm 2009 [1]*

ADR	Thông số biểu hiện	Mức độ 1 (nhẹ)	Mức độ 2 (vừa)	Mức độ 3 (nặng)	Mức độ 4 (nặng đe tính mạng)
Biểu hiện trên hệ thần kinh trung ương – tâm thần		Các biểu hiện thoáng qua hoặc nhẹ; hoạt động của người bệnh không bị hạn chế; không đòi hỏi phải can thiệp hoặc điều trị bằng thuốc	Hoạt động của người bệnh có bị hạn chế, có thể cần đến một vài sự trợ giúp; không đòi hỏi phải can thiệp hoặc điều trị, hoặc điều trị ở mức tối thiểu	Hoạt động của người bệnh bị hạn chế đáng kể, thường cần đến sự trợ giúp, đòi hỏi can thiệp hoặc điều trị bằng thuốc, có thể phải nằm viện	Hoạt động của người bệnh bị hạn chế rất nặng, cần đến sự trợ giúp đáng kể; đòi hỏi phải can thiệp hoặc điều trị tích cực, cần nằm viện hoặc chăm sóc giảm nhẹ.
Tăng creatinin	Creatinine	>1,0-1,5 lần giới hạn bình thường	>1,5-3,0 lần giới hạn bình thường	>3,0-6,0 lần giới hạn bình thường	>6,0 lần giới hạn bình thường

PHỤ LỤC 4

DANH SÁCH 17 CƠ SỞ ĐIỀU TRỊ THAM GIA NGHIÊN CỨU

- (1) Phòng khám ngoại trú quận Ba Đình
- (2) Phòng khám ngoại trú quận Đống Đa
- (3) Phòng khám ngoại trú quận Hoàng Mai
- (4) Phòng khám ngoại trú quận Thanh Xuân
- (5) Phòng khám ngoại trú quận Tây Hồ
- (6) Phòng khám ngoại trú huyện Ba Vì
- (7) Phòng khám ngoại trú huyện Đông Anh
- (8) Phòng khám ngoại trú huyện Từ Liêm
- (9) Phòng khám ngoại trú huyện Long Biên
- (10) Phòng khám ngoại trú huyện Gia Lâm
- (11) Phòng khám ngoại trú huyện Ứng Hòa
- (12) Phòng khám ngoại trú Bệnh viện Sơn Tây
- (13) Phòng khám ngoại trú huyện Sóc Sơn
- (14) Phòng khám ngoại trú Bệnh viện 09
- (15) Phòng khám ngoại trú Bệnh viện Đống Đa
- (16) Phòng khám ngoại trú Bệnh viện Hà Đông
- (17) Phòng khám ngoại trú BV Lao Phổi Hà Nội.

PHỤ LỤC 5
BỘ CÂU HỎI PHÒNG VẤN NHÂN VIÊN Y TẾ

PHỤ LỤC 6

**MẪU THU THẬP THÔNG TIN CỦA BỆNH NHÂN TRƯỚC KHI
THEO DÕI**

PHỤ LỤC 7
MẪU BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC TDF VÀ EFV

PHỤ LỤC 8
HƯỚNG DẪN BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC TDF VÀ
EFV