

Bộ Y tế

Trường Đại học Dược Hà Nội



Nguyễn Thị Thu Thủy

**SO SÁNH THẨM ĐỊNH MỐI QUAN HỆ  
NHÂN QUẢ PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC  
TRONG BÁO CÁO TỰ NGUYỆN VỀ  
TRUNG TÂM DI & ADR QUỐC GIA  
BẰNG PHƯƠNG PHÁP CỦA NARANJO VÀ  
PHƯƠNG PHÁP CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ  
GIỚI**

Khóa luận tốt nghiệp dược sĩ

Hà Nội - 2011

Bộ Y tế  
Trường Đại học Dược Hà Nội

Nguyễn Thị Thu Thủy

**SO SÁNH THẨM ĐỊNH MỐI QUAN HỆ  
NHÂN QUẢ PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC  
TRONG BÁO CÁO TỰ NGUYỆN VỀ  
TRUNG TÂM DI & ADR QUỐC GIA  
BẰNG PHƯƠNG PHÁP CỦA NARANJO VÀ  
PHƯƠNG PHÁP CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ  
GIỚI**

**Khóa luận tốt nghiệp dược sĩ**

**Người hướng dẫn:**

- 1. TS. Phan Quỳnh Lan**
- 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**

## **LỜI CẢM ƠN**

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin gửi lời cảm ơn tới **TS. Phan Quỳnh Lan** – Giảng viên Bộ môn Dược lâm sàng, **TS. Nguyễn Hoàng Anh** – Giảng viên Bộ môn Dược lực, những thầy cô đã tận tình giúp đỡ, chỉ bảo tôi trong quá trình thực hiện đề tài.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới **DS. Trần Ngân Hà**, người chị đã dìu dắt tôi rất nhiều từ những bước đầu tiên trong nghiên cứu.

Tôi xin gửi lời cảm ơn tới Ban giám đốc và các cán bộ làm việc tại **Trung tâm DI & ADR Quốc gia** đã giúp đỡ và tạo điều kiện tốt nhất để tôi hoàn thành khóa luận này.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới **gia đình và bạn bè** tôi, những người đã luôn ủng hộ, động viên để tôi hoàn thành tốt nhiệm vụ của mình trong suốt 5 năm học tại trường.

Hà Nội, ngày 12 tháng 5 năm 2011.

**Sinh viên**

**Nguyễn Thị Thu Thủy**

# MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN.....	2
1.1. Tổng quan về cảnh giác dược và phản ứng có hại của thuốc.....	2
1.1.1. Cảnh giác dược.....	2
1.1.2. Phản ứng có hại của thuốc.....	2
1.1.3. Báo cáo tự nguyện.....	3
1.2. Thẩm định mối quan hệ nhân quả phản ứng có hại của thuốc (ADR).....	7
1.2.1. Khái niệm về thẩm định mối quan hệ nhân quả ADR.....	7
1.2.2. Vị trí và vai trò của thẩm định mối quan hệ nhân quả ADR trong cảnh giác dược...8	
1.2.3. Các nội dung cần quan tâm khi thẩm định mối quan hệ nhân quả ADR.....	9
1.3. Phương pháp thẩm định mối quan hệ nhân quả ADR trong báo cáo tự nguyện.....	12
1.3.1. Giới thiệu về phương pháp thẩm định mối quan hệ nhân quả ADR.....	12
1.3.2. Các phương pháp thẩm định mối quan hệ nhân quả ADR phổ biến trên thế giới...14	
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	18
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	18
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	19
2.3. Xử lý số liệu.....	25
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	26
3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu.....	26
3.1.1. Đối tượng báo cáo.....	26
3.1.2. ADR được báo cáo.....	26
3.1.3. Thuốc nghi ngờ gây ra ADR.....	27
3.1.4. Thuốc sử dụng đồng thời với thuốc nghi ngờ.....	27
3.2. Thông tin kết quả thẩm định.....	27

3.3. So sánh kết quả thẩm định ADR theo thang WHO và thang Naranjo.....	28
3.3.1. Tỷ lệ tương đồng kết quả của nghiên cứu viên theo hai thang WHO và Naranjo...	28
3.3.2. Tỷ lệ tương đồng kết quả thực hiện bởi nghiên cứu viên so với chuyên gia.....	29
3.3.3. Tỷ lệ tương đồng kết quả của 3 phương pháp.....	30
3.3.4. Tỷ lệ tương đồng kết quả tại từng mức quy kết.....	30
3.4. Đánh giá giá trị chẩn đoán của thang WHO và thang Naranjo.....	32
3.4.1. Đánh giá giá trị chẩn đoán của thang WHO.....	32
3.4.2. Đánh giá giá trị chẩn đoán của thang Naranjo.....	33
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....	34
KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT.....	40
KẾT LUẬN.....	40
ĐỀ XUẤT.....	41
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

## DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VIẾT TẮT

ADR	Phản ứng có hại của thuốc (Adverse Drug Reaction)
ADE	Biến cố bất lợi liên quan đến thuốc (Adverse Drug Event)
BARDI	Bayesian Adverse Reaction Diagnosis Instrument
DI & ADR	Thông tin thuốc và phản ứng có hại của thuốc (Drug Information and Adverse Drug Reaction)
FDA	Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration)
K	Hệ số kappa
Naranjo – NCV	Phương pháp thẩm định của Naranjo được sử dụng bởi nghiên cứu viên
NPV	Giá trị dự đoán âm tính (Negative Predictive Value)
PPV	Giá trị dự đoán dương tính (Positive Predictive Value)
Se	Độ nhạy (Sensitivity)
Sp	Độ đặc hiệu (Specificity)
UMC	Trung tâm theo dõi Uppsala (Uppsala Monitoring Centre)
VAS	Visual analogue scale
WHO	Tổ chức Y tế thế giới (World Health Organization)
WHO – CG	Phương pháp thẩm định của WHO được sử dụng bởi chuyên gia
WHO – NCV	Phương pháp thẩm định của WHO được sử dụng bởi nghiên cứu viên
WHOART	WHO Adverse Reaction Terminology

## DANH MỤC CÁC BẢNG

<b>STT</b>	<b>Bảng</b>	<b>Tên bảng</b>	<b>Trang</b>
1	Bảng 1.1	Ưu nhược điểm của phương pháp thẩm định mối quan hệ nhân quả	14
2	Bảng 2.1	Thang thẩm định mối quan hệ nhân quả của WHO	21
3	Bảng 2.2	Thang cho điểm để xác định mối quan hệ nhân quả của Naranjo	22
4	Bảng 2.3	Bảng 2 x 2 cho tính kappa	23
5	Bảng 2.4	Các thông số tính giá trị chẩn đoán của phương pháp thẩm định ADR	23
6	Bảng 2.5	Tương đồng thuật ngữ giữa thang WHO và thang Naranjo	24
7	Bảng 2.6	Ý nghĩa của hệ số kappa	25
8	Bảng 3.1	Thông tin về đối tượng báo cáo ADR	26
9	Bảng 3.2	Tỷ lệ tương đồng kết quả của nghiên cứu viên theo hai thang WHO và Naranjo	29
10	Bảng 3.3	Tỷ lệ tương đồng kết quả thực hiện bởi nghiên cứu viên so với chuyên gia	29
11	Bảng 3.4	Tỷ lệ tương đồng kết quả của 3 phương pháp	30
12	Bảng 3.5	Tỷ lệ tương đồng kết quả tại từng mức quy kết	31
13	Bảng 3.6	Các thông số dùng tính giá trị chẩn đoán của thang WHO	32
14	Bảng 3.7	Các thông số dùng tính giá trị chẩn đoán của thang Naranjo	33

## DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ

<b>STT</b>	<b>Hình</b>	<b>Tên hình vẽ</b>	<b>Trang</b>
1	Hình 1.1	Cấp bậc thiết kế nghiên cứu trong Cảnh giác Dược và Dịch tễ dược học	7
2	Hình 1.2	Sơ đồ cấu trúc và sự đa dạng trong đánh giá ADR	13
3	Hình 2.1	Sơ đồ quy trình nghiên cứu	20
4	Hình 3.1	Biểu đồ phân loại ADR theo cơ quan hệ thống	26
5	Hình 3.2	Biểu đồ kết quả thẩm định báo cáo ADR	27



## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Hiện nay, phản ứng có hại của thuốc (ADR) là một trong những nguyên nhân hàng đầu làm tăng tỷ lệ mắc kèm và tỷ lệ tử vong trên thế giới, dẫn đến hậu quả kéo dài thời gian nằm viện và tăng chi phí điều trị. Theo ước tính, ADR là một trong những nguyên nhân gây tử vong đứng thứ tư đến thứ sáu ở Mỹ. Tại một số quốc gia châu Âu, tỷ lệ nhập viện do ADR lên tới hơn 10% [36].

Việc thẩm định mối quan hệ nhân quả của biến cố xảy ra trong quá trình phơi nhiễm với thuốc đóng vai trò quan trọng trong các hoạt động cảnh giác dược. Nó có tác động đánh giá cân bằng nguy cơ – lợi ích của thuốc, từ đó đưa ra các khuyến cáo phù hợp nhằm đảm bảo sử dụng thuốc an toàn hợp lý. Do vậy, các trung tâm cảnh giác dược trên thế giới có trách nhiệm thẩm định các báo cáo ADR tự nguyện gửi đến như là một hoạt động thường quy [5].

Trên thế giới, nhiều phương pháp thẩm định chuẩn hóa đã được phát triển cho đánh giá nhân quả như thang Naranjo, thuật toán Kramer, thang WHO, tiếp cận Bayes... nhưng hai phương pháp được dùng nhiều nhất là thang WHO và thang Naranjo. Hai thang này thể hiện được sự thuận tiện, và là những công cụ thực hành cho thẩm định ADR phổ biến tại nhiều trung tâm cảnh giác dược trên thế giới [15], [37].

Tại Việt Nam, công tác theo dõi phản ứng có hại của thuốc đã được bắt đầu từ năm 1994. Đến năm 1998, Việt Nam trở thành thành viên của hệ thống giám sát thuốc toàn cầu và bắt đầu tiến hành thẩm định các báo cáo ADR theo thang WHO. Tuy nhiên, hệ thống cảnh giác dược Việt Nam còn non trẻ nên công tác theo dõi, phát hiện và thẩm định ADR gặp nhiều hạn chế. Đặc biệt, quá trình thẩm định tại Việt Nam mới được tiến hành một năm một lần cho tất cả các báo cáo tự nguyện gửi về trong năm đó. Do số lượng báo cáo liên tục tăng qua các năm, trong khi số lượng chuyên gia thẩm định có kinh nghiệm không nhiều nên thời gian thẩm định kéo dài, dẫn đến phản hồi kết quả cho các cơ sở điều trị và các cơ quan quản lý chậm. Điều đó ảnh hưởng đến hiệu quả của chương trình cảnh giác dược quốc gia.

Với mong muốn phát triển và nâng cao hơn nữa chất lượng thẩm định báo cáo ADR, nhận diện và phản hồi nhanh những vấn đề liên quan đến an toàn thuốc thì việc lựa chọn một phương pháp thẩm định phù hợp sẽ góp phần vào quá trình hoạt động và phát triển của Trung tâm DI & ADR Quốc gia. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài **“So sánh thẩm định mối quan hệ nhân quả phản ứng có hại của thuốc trong báo cáo tự nguyện về Trung tâm DI & ADR Quốc gia bằng phương pháp của Naranjo và phương pháp của Tổ chức Y tế Thế giới”** với hai mục tiêu:

1. Đánh giá độ tương đồng kết quả thẩm định ADR giữa thang WHO và thang Naranjo

2. Đánh giá giá trị chẩn đoán ADR của thang WHO và thang Naranjo

Trên cơ sở đó, đề xuất một số biện pháp cho quá trình thẩm định ADR hiện tại ở Việt Nam.

## CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

### 1.1. Tổng quan về cảnh giác dược và phản ứng có hại của thuốc

#### 1.1.1. Cảnh giác dược

Tổ chức y tế thế giới (WHO) định nghĩa “Cảnh giác dược là khoa học và các hoạt động liên quan đến việc phát hiện, đánh giá, nghiên cứu và phòng tránh các tác dụng bất lợi của thuốc (ADR) và các vấn đề liên quan đến quá trình sử dụng thuốc” [40].

Có nhiều định nghĩa khác về cảnh giác dược nhưng đây là một định nghĩa khá rộng, phù hợp với mối quan tâm chính của cảnh giác dược là “quản lý nguy cơ”. Định nghĩa này được sử dụng phổ biến trong nhiều lĩnh vực khoa học y tế nhưng mối quan tâm tới quá trình sử dụng thuốc mới phát triển gần đây.

Trọng tâm của cảnh giác dược được mở rộng cho các lĩnh vực: thuốc có nguồn gốc dược liệu, thuốc cổ truyền, thực phẩm chức năng, thuốc có nguồn gốc sinh học, trang thiết bị y tế và vắc xin [42].

Nhiệm vụ của hoạt động cảnh giác dược là bảo vệ sức khỏe cộng đồng, cải thiện sử dụng thuốc hợp lý thông qua việc thu thập, đánh giá và giao tiếp hiệu quả, kịp thời về những nguy cơ và lợi ích để giúp các cấp quản lý khác nhau trong hệ thống y tế đưa ra quyết định cần thiết [39].

Cảnh giác dược đã, đang và sẽ tiếp tục phát triển để đáp ứng nhu cầu cụ thể và thúc đẩy sự lớn mạnh của các thành viên tham gia vào chương trình theo dõi an toàn thuốc của WHO. Những ảnh hưởng tích cực của chương trình cần được khuyến khích và đẩy mạnh, đó là một nguồn sức mạnh và căn nguyên góp phần nhiều vào các hoạt động và tiêu chuẩn quốc tế [40].

#### 1.1.2. Phản ứng có hại của thuốc (ADR)

Phản ứng có hại của thuốc là đối tượng nghiên cứu chính của cảnh giác dược. Hiện nay, trên thế giới có rất nhiều định nghĩa về ADR như định nghĩa của Karch và Lasagna, Naranjo, cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA), định nghĩa của Tổ chức y tế thế giới (WHO) [20], [34]. Các định nghĩa được đưa ra bởi

nhều tổ chức, cơ quan, cá nhân khác nhau khi xây dựng chương trình theo dõi và giám sát ADR phù hợp với những mục tiêu khác nhau.

Năm 1972, Tổ chức y tế thế giới (WHO) đã đưa ra định nghĩa chính thức về phản ứng có hại của thuốc (ADR) như sau: “Phản ứng có hại của thuốc là một phản ứng độc hại, không được 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” [1], [12], [23], [41]. Định nghĩa được chấp nhận rộng rãi tuy nhiên vẫn có một số nhược điểm như một số phản ứng có hại ngay sau test liều không thuộc vào định nghĩa, từ “noxious” – độc hại chỉ nói đến những phản ứng gây hại mà không gây khó chịu.

Cũng theo WHO, một phản ứng có hại nghiêm trọng là bất kỳ những phản ứng mà xảy ra ở bất cứ liều sử dụng nào gây ra tử vong, nguy hại đến tính mạng, yêu cầu hoặc kéo dài thời gian nằm viện, gây ra tàn tật nặng hoặc vĩnh viễn, gây ra dị tật bẩm sinh, yêu cầu những can thiệp để tránh những tổn thương vĩnh viễn [1], [15], [39].

Trong cảnh giác dược, một thuật ngữ hay bị nhầm lẫn với phản ứng có hại của thuốc là biến cố bất lợi của thuốc (Adverse Drug Event - ADE). ADE được định nghĩa là một biến cố không mong muốn xảy ra trong quá trình sử dụng thuốc mà nguyên nhân có thể do thuốc hoặc không [14], [15]. Trong thực hành, xác định liệu một thuốc có phải là nguyên nhân gây ra một ADE trên một bệnh nhân cụ thể thường khó và cần xem xét cẩn thận. Khi một cán bộ y tế đang chăm sóc cho bệnh nhân cho rằng thuốc đó có thể là nguyên nhân, thì ADE nên được gọi là “ADR nghi ngờ” [39].

### **1.1.3. Báo cáo tự nguyện**

#### *1.1.3.1. Giới thiệu về báo cáo tự nguyện*

Hiện nay, cảnh giác dược áp dụng rất nhiều phương pháp dịch tễ học để phát hiện và theo dõi ADR như báo cáo tự nguyện, theo dõi biến cố kê đơn, hệ thống liên kết hồ sơ, các phương pháp phát hiện các ADR đặc biệt hoặc trên các đối tượng đặc biệt. Các ADR sau đó được chứng minh bằng các nghiên cứu bệnh chứng, nghiên

cứu thuần tập và thử nghiệm lâm sàng. Trong các phương pháp theo dõi và phát hiện ADR, báo cáo tự nguyện vẫn là phương pháp được áp dụng phổ biến và chủ đạo trên thế giới [4], [16], [36].

“Hệ thống báo cáo tự nguyện 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 cũng như 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” [37], [39].

Mục đích chính của hệ thống là xác định dấu hiệu an toàn, đưa ra giả thuyết và cung cấp những thông tin quan trọng về nhóm nguy cơ, tác nhân nguy cơ sau đó được đánh giá thông qua các kỹ thuật dò tìm dữ liệu, phát hiện dấu hiệu. Báo cáo tự nguyện về các ADR nghi ngờ đặc biệt có ích khi phát hiện những phản ứng hiếm và chậm, bởi vì hệ thống có khả năng theo dõi trong suốt vòng đời của thuốc [24], [39].

Hầu hết các quốc gia đều có trung tâm hoặc đơn vị cảnh giác dược để tiến hành theo dõi phản ứng có hại do thuốc. Các trung tâm chủ yếu quan tâm đến việc thu thập các báo cáo ADR tự nguyện, sau đó tiến hành thẩm định, phản hồi đến người báo cáo và cơ quan quản lý của quốc gia mình. Những báo cáo này sau đó được gửi về trung tâm theo dõi ADR tại Uppsala, Thụy Điển. Tại đây, thông tin từ báo cáo ADR của nhiều quốc gia sẽ được tổng hợp vào hệ thống, theo dõi và đánh giá sâu hơn bằng các kỹ thuật dò tìm dữ liệu. Các cảnh báo về ADR nghiêm trọng cũng được gửi đi là những dấu hiệu cho các trung tâm cảnh giác dược quốc gia.

Nguồn gốc quan trọng của báo cáo tự nguyện là các cán bộ y tế, nhưng những báo cáo từ bệnh nhân đang được chấp thuận rộng rãi dù hiệu quả chưa rõ ràng. Sử dụng phương tiện trao đổi điện tử trong báo cáo có thể phổ biến hơn trong những năm tới. Đây là một cách rất hiệu quả giữa các công ty dược và nhà quản lý nhưng hiện vẫn ít phổ biến trong trao đổi giữa các chuyên gia y tế tại nhiều nơi trên thế giới [36], [39].

Việc báo cáo ADR về lý thuyết diễn ra khá đơn giản. Các báo cáo được gửi lên trên nền tảng tự nguyện và thông tin được nhập chung vào một cơ sở dữ liệu và được sàng lọc thường xuyên để cho ra các dấu hiệu. Các yếu tố góp phần vào sự thành công trong hoạt động của một hệ thống báo cáo tự nguyện bao gồm người báo cáo, sự đơn giản trong quy trình báo cáo, những gợi ý khi ghi nhập báo cáo vào một cơ sở dữ liệu, theo dõi những báo cáo nghiêm trọng, các công cụ phân tích dấu hiệu, quá trình xử lý dấu hiệu và công tác phản hồi tới người báo cáo [39].

### ***1.1.3.2. Ưu điểm và hạn chế của báo cáo tự nguyện***

#### ***❖ Những ưu điểm của báo cáo tự nguyện***

- Cơ cấu đơn giản, chi phí thực hiện thấp hơn so với các phương pháp theo dõi ADR khác.
- Phạm vi áp dụng rộng rãi với tất cả các thuốc, tất cả các thời điểm, với số lượng lớn dân số, không phân biệt các đối tượng, áp dụng được cho cả bệnh nhân nội trú và ngoại trú.
- Khả năng nắm bắt nhanh các nghi ngờ lâm sàng mà có thể chưa được ghi nhận, đặc biệt là các ADR hiếm và nghiêm trọng. Do đó hỗ trợ tốt cho hệ thống cảnh báo sớm.
- Ít có khả năng ảnh hưởng bởi thói quen kê đơn của cán bộ y tế.

Vì những ưu điểm trên nên nhiều hệ thống báo cáo tự nguyện đã hình thành tại nhiều quốc gia, nhưng nhìn chung vẫn chưa thực sự hiệu quả như mong đợi vì cách thực hiện bị áp dụng theo khuôn mẫu mà chưa được làm cho phù hợp với hoàn cảnh từng quốc gia [24], [39].

#### ***❖ Những hạn chế của báo cáo tự nguyện***

- Báo cáo không đầy đủ với số lượng khó kiểm soát, nội dung trong báo cáo thiếu dữ liệu chính, thiếu kiểm soát và ghi chép ca hạn chế. Điều này có thể là do cán bộ y tế thiếu thời gian để ghi chép, quên thông tin hoặc sai số nhớ lại.
- Nhận thức chưa đúng về báo cáo ADR như phản ứng được biết lại không báo cáo, những phản ứng nghiêm trọng đã được ghi nhận và không báo cáo lại,

không chắc liệu thuốc có gây ra ADE hay không, báo cáo không được hỗ trợ trên nền kiến thức y khoa.

- Khó phát hiện ra những phản ứng chậm, phản ứng với tỷ lệ mắc nền cao. Những ADR phổ biến có khả năng được phát hiện sớm hơn trong quá trình phát triển thuốc bằng những thử nghiệm lâm sàng, còn phát hiện những ADR hiếm là khó khi tỷ lệ mắc nền của biến cố cao.

Còn một sai số quan trọng khác là ảnh hưởng của cộng đồng, thường xảy ra khi một nguy cơ về ADR được công bố bởi một số phương tiện truyền thông. Khi đó cơ quan quản lý cần có cách diễn giải cho cộng đồng và phải xác định rằng những theo dõi tiếp theo về ADR đó là khá khó khăn [7], [24], [39].

## 1.2. Thẩm định mối quan hệ nhân quả phản ứng có hại của thuốc (ADR)

### 1.2.1. Khái niệm về thẩm định mối quan hệ nhân quả ADR

Trong lĩnh vực cảnh giác dược, thẩm định mối quan hệ nhân quả phản ứng có hại của thuốc là việc đánh giá khả năng một thuốc nghi ngờ là nguyên nhân gây ra phản ứng bất lợi quan sát được hay xác định một ADE có phải là một ADR hay không.

Có 5 tiêu chuẩn cho một mối quan hệ nhân quả bao gồm ý nghĩa về mặt sinh học, việc phơi nhiễm yếu tố nghi ngờ xảy ra trước khi xuất hiện biến cố, tính chắc chắn, tính lặp lại, và đáp ứng liều [4].

Mối quan hệ được tìm thấy chắc chắn theo thang bằng chứng trong nghiên cứu dịch tễ (Hình 1.1).



**Hình 1.1. Cấp bậc thiết kế nghiên cứu trong Cảnh giác Dược và Dịch tễ dược học**

Phạm vi của thẩm định mối quan hệ nhân quả trong cảnh giác dược bao gồm việc ra một quyết định dựa trên thông tin về mối quan hệ giữa phơi nhiễm thuốc và ADR nghi ngờ từ một ca báo cáo đơn lẻ hoặc từ một loạt báo cáo. Ít có sự rõ ràng giữa vấn đề đang được quan tâm là ở mức độ báo cáo đơn lẻ hay ở mức độ hệ thống dữ liệu nghiên cứu lâm sàng hoặc dịch tễ [3], [39].

### **1.2.2. Vị trí và vai trò của thẩm định mối quan hệ nhân quả ADR trong cảnh giác dược**

#### ***❖ Vị trí của thẩm định mối quan hệ nhân quả ADR trong cảnh giác dược***

Việc quyết định một thuốc có phải là nguyên nhân gây ra biến cố bất lợi hay không là câu hỏi quan trọng nhất đối mặt với các nhà nghiên cứu làm việc trong lĩnh vực cảnh giác dược [29], [37]. Trong trung tâm cảnh giác dược, các ca báo cáo được gửi đến hàng ngày và việc đánh giá các báo cáo này được tiến hành thường xuyên. Quá trình đánh giá một ca báo cáo đơn lẻ bao gồm các hoạt động: đánh giá tầm quan trọng của biến cố (thuốc mới, phản ứng lạ, phản ứng nghiêm trọng, lợi ích cho khoa học); đánh giá chất lượng tài liệu báo cáo (thông tin đầy đủ và được xác minh); mã hóa; tiến hành thẩm định. Sau đó các dữ liệu được tập hợp, lựa chọn và phân tích cho việc phát hiện dấu hiệu, đưa ra các biện pháp quản lý hoặc công bố thông tin. Như vậy, thẩm định báo cáo ADR là bước đầu tiên hình thành dấu hiệu cho quá trình đánh giá sâu và hệ thống hơn [29].

Trong cảnh giác dược, một dấu hiệu về an toàn thuốc xuất hiện khi có những báo cáo về phản ứng bất lợi chưa từng được ghi nhận. Các báo cáo đơn lẻ như vậy thường được đánh giá là không chắc chắn. Mức độ đo lường của những bằng chứng trong một dấu hiệu là vấn đề quan trọng khi đánh giá những dữ liệu có giá trị. Có những trường hợp, một số báo cáo được thẩm định là “có thể” hình thành một dấu hiệu “có khả năng”, ngược lại có trường hợp một số lượng lớn báo cáo được thẩm định là “có thể” lại không có hoặc rất ít có ý nghĩa hình thành dấu hiệu [29].

#### ***❖ Vai trò của thẩm định mối quan hệ nhân quả ADR trong cảnh giác dược***

Thẩm định mối quan hệ nhân quả là một phần quan trọng của cảnh giác dược, góp phần đánh giá tốt hơn việc cân bằng nguy cơ lợi ích của thuốc và là một



phần thiết yếu khi đánh giá các báo cáo ADR trong hệ thống cảnh báo sớm và cho mục đích quản lý [5], [25], [29]. Đặc biệt là những báo cáo về những phản ứng cấp nhật thường kỳ của các thuốc đang được quan tâm. Độ an toàn của thuốc tiếp tục được theo dõi thông qua việc phát hiện dấu hiệu, đánh giá vấn đề, cập nhật thông tin hướng dẫn sử dụng và mối quan tâm tới cơ quan quản lý [29].

Vì vậy, việc hình thành một hệ thống thẩm định chuẩn hóa cho mối quan hệ nhân quả trong các báo cáo nghi ngờ về ADR là vô cùng cần thiết, theo một cách có cấu trúc sẽ dẫn đến một phương pháp thẩm định tin cậy và lặp lại [9].

### **1.2.3. Các nội dung cần quan tâm khi thẩm định mối quan hệ nhân quả ADR**

Để thẩm định mối quan hệ nhân quả ADR, rất nhiều phương pháp đã ra đời sử dụng các thuật toán, hệ thống phân loại nhưng chưa có phương pháp nào được chấp thuận rộng rãi. Khi tiến hành thẩm định một ca báo cáo, các phương pháp khác nhau sẽ có những mức quy kết khác nhau. Nhìn chung, các mức quy kết sau phổ biến trong các phương pháp thẩm định: “chắc chắn” (thông tin ca báo cáo hỗ trợ hoàn toàn nguyên nhân), “có khả năng” (cân bằng với thông tin hỗ trợ nguyên nhân), “có thể” (một số thông tin hỗ trợ và một số thông tin mâu thuẫn với nguyên nhân), “không chắc chắn” (thông tin mâu thuẫn với nguyên nhân), “không thể phân loại” (không thể đánh giá vì thiếu những thông tin quan trọng) [39].

Các phương pháp thẩm định có thể dựa trên tiêu chuẩn hoặc hoàn toàn phụ thuộc vào ý kiến của người đánh giá. Tuy nhiên, khi thẩm định một ADR cần quan tâm tới 4 vấn đề sau:

#### **❖ *Mối quan hệ về mặt thời gian***

Quan tâm đến mối quan hệ về mặt thời gian là trả lời câu hỏi mối liên hệ về thời gian giữa thời điểm bắt đầu điều trị với thời điểm xảy ra biến cố có hợp lý hay không. Đây là vấn đề đầu tiên và cần thiết khi xem xét mối liên hệ giữa thuốc và biến cố bất lợi.

- Mối liên hệ giữa thời gian xảy ra phản ứng và thời gian sử dụng thuốc.

Mối quan hệ nhân quả được xem xét chắc chắn bị loại trừ nếu các ADR bắt đầu trước khi sử dụng thuốc (mặc dù thuốc có thể làm trầm trọng hơn bệnh đang mắc). Những phản ứng xảy ra ngay khi sử dụng thuốc thì dễ dàng quy cho là liên

quan đến thuốc, ví dụ: phản ứng sốc phản vệ ngay khi sử dụng một thuốc bằng đường tĩnh mạch hay phản ứng quá mẫn. Tuy nhiên, thời gian xảy ra biến cố bất lợi có thể gây nhầm lẫn, ví dụ: vàng da ứ mật do flucloxacilin có biểu hiện rõ ràng sau vài ngày đến vài tuần sau khi hoàn thành liệu trình điều trị. Những triệu chứng chẩn đoán do việc sử dụng thuốc kéo dài thì cần có mức độ nghi ngờ cao hơn và thường phức tạp.

Những phản ứng xảy ra sau thời gian ngắn (short - term) như mẩn đỏ khi sử dụng nifedipin thì thời gian dẫn đến biến cố là thời gian giữa liều cuối cùng sử dụng thuốc và sự bắt đầu phản ứng.

Những phản ứng xảy ra sau thời gian dài (long - term) như viêm gan do methotrexat thì thời gian cần xem xét là thời gian từ thời điểm bắt đầu liệu trình điều trị và thời điểm bắt đầu ADR.

Nếu có tương tác thuốc, thì thời gian sử dụng và ngừng sử dụng thuốc tương tác có phù hợp với thời gian xuất hiện biến cố bất lợi hay không.

Nếu tác dụng là dị tật bẩm sinh thì cần xem xét liệu bệnh nhân có sử dụng thuốc trong thời kỳ thai nghén không [18], [39].

- Thông tin về biến cố khi ngừng sử dụng thuốc hay giảm liều (dechallenge) hoặc tái sử dụng hay tăng liều (rechallenge).

Sự hồi phục sau khi ngừng sử dụng thuốc hoặc giảm liều là một điểm quan trọng để có kết luận về mối quan hệ nhân quả. Đặc biệt, khi thời gian hồi phục phù hợp với đặc điểm dược lý của thuốc. Tuy nhiên, việc ngừng sử dụng thuốc thường đi kèm với sử dụng thuốc thay thế nên cần xem xét liệu rằng sự hồi phục có thực sự do thuốc nghi ngờ hay không. Hơn nữa, việc ngừng sử dụng thuốc có thể cho kết quả âm tính giả khi một ADR gây ra hậu quả không thuận nghịch.

Việc cố ý tái sử dụng thuốc ít khi được tiến hành do vi phạm về y đức, nhưng sự lặp lại của biến cố khi tái sử dụng thuốc trong điều kiện vắng mặt các nguyên nhân khác lại là một bằng chứng rất mạnh cho việc khẳng định thuốc là nguyên nhân gây ra biến cố. Tuy nhiên, việc tái sử dụng thuốc cũng có thể đưa lại lợi ích cho bệnh nhân nhiều hơn nguy cơ tái lặp lại biến cố. Do đó, cần phải xem xét liệu

có thể để bệnh nhân tiếp tục phơi nhiễm biến cố nữa hay không. Trong một vài trường hợp, phản ứng (nhất là phản ứng type B) có thể nghiêm trọng hơn hoặc thậm chí tử vong khi tái sử dụng thuốc nên cần thận trọng [19], [35].

#### ❖ *Bản chất và tính đặc trưng của biến cố*

Một số biến cố xảy ra do thuốc phù hợp với cơ chế dược lý hoặc kiểu dị ứng đặc trưng của thuốc. Ví dụ, một số loại phản ứng da, tăng trương lực cơ cấp, phát ban do thuốc, phát ban vùng mặt, cổ hay ở bệnh nhân sử dụng digoxin, sự kết hợp giữa ngừng tim và loạn nhịp sẽ hầu như chắc chắn do thuốc. Tuy nhiên, với những biến cố xảy ra không phù hợp với cơ chế dược lý hay kiểu dị ứng của thuốc thì không được dùng để loại trừ mối quan hệ nhân quả. Đặc biệt với thuốc mới, những phản ứng có hại chưa được ghi nhận, hoặc thậm chí không thể dự đoán từ cơ chế dược lý. Ví dụ, corticosteroid thường được dùng để ức chế miễn dịch thì có thể gây ra phản ứng dị ứng.

Cần quan tâm đến mức độ thường gặp của biến cố và mức độ thường gặp của biến cố khi kết hợp với thuốc. Ví dụ, đau đầu là một triệu chứng hay xảy ra và khả năng do thuốc là ít, ngược lại thiếu máu tan máu là triệu chứng có tỷ lệ mắc nên thấp và thường kết hợp với thuốc, vì vậy nó có khả năng là một ADR hơn [18], [19].

#### ❖ *Sự tin cậy*

Sự tin cậy có khi biến cố liên quan đến thuốc hoặc thuốc tương tự đã được ghi nhận trong y văn hay trong hệ thống dữ liệu cảnh giác dược hoặc biến cố xảy ra đã được báo cáo là một ADR trong các thử nghiệm lâm sàng, các nghiên cứu hậu marketing hay các ca báo cáo. Tuy nhiên, dù biến cố chưa được ghi nhận trong bất cứ tài liệu nào, điều đó không có nghĩa là ADR không liên quan với thuốc nghi ngờ [19].

Một cơ chế đã được công nhận để giải thích biến cố dựa trên đặc điểm dược lý của thuốc. Thông thường những ADR type A có độ tin cậy về dược lực và dược động học nên sẽ dễ dàng giải thích có mối liên hệ với thuốc nghi ngờ. Ngược

lại, những ADR type B khó nhận ra hơn nếu không có báo cáo tương tự nào được ghi nhận [19], [39].

#### ❖ *Những nguyên nhân có thể khác*

Các nguyên nhân khác có thể giải thích được biến cố như bệnh mắc kèm, thuốc sử dụng đồng thời hay những phơi nhiễm không liên quan đến thuốc có thể giải thích biến cố hay không. Những nguyên nhân tiềm tàng như vậy thường được gọi là các yếu tố gây nhiễu và khi xuất hiện chúng thì các ca bệnh được nói là “bị gây nhiễu”. Như đã đề cập ở trên, một vài biến cố lâm sàng bất lợi có thể do nhiều nguyên nhân gây ra [18], [39].

Bệnh đang mắc hay một bệnh khác mới phơi nhiễm có thể là nguyên nhân gây ra biến cố. Thông thường một bệnh nhân sử dụng nhiều hơn một thuốc điều trị, do đó biến cố có thể là do một trong các thuốc đó hoặc tương tác giữa hai thuốc gây ra. Việc ngừng sử dụng thuốc rất có ích để xác định nguyên nhân trong những ca như vậy. Với một số phản ứng, những nghiên cứu cận lâm sàng là cần thiết để khẳng định nguyên nhân. Ví dụ, nồng độ thuốc trong huyết thanh có thể khẳng định một tương tác thuốc, viêm phổi hay viêm gan do thuốc có thể được kiểm tra bằng sinh thiết [19].

Như vậy, trong bốn mối quan tâm lớn nói trên, vấn đề bản chất của biến cố và sự tin cậy về lâm sàng cần được xem xét thận trọng hơn vì hai yếu tố này thường dẫn đến những tranh cãi khi thẩm định ADR và thông tin cho sự tin cậy thường không quan trọng để khẳng định một mối quan hệ nhân quả [39].

### **1.3. Phương pháp thẩm định mối quan hệ nhân quả ADR trong báo cáo tự nguyện**

#### **1.3.1. Giới thiệu về phương pháp thẩm định mối quan hệ nhân quả ADR**

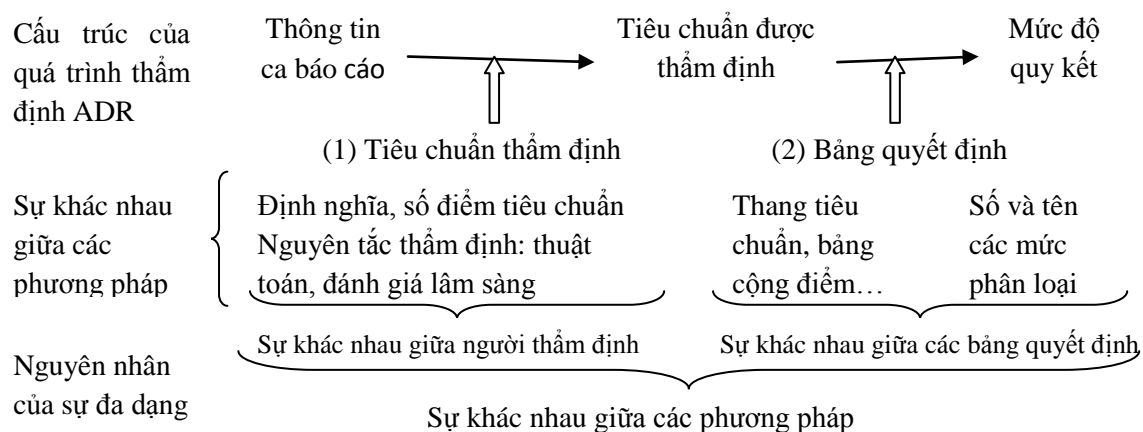
Năm 1972, nhà bệnh học Irey là tác giả đầu tiên khẳng định tầm quan trọng và tính hợp lý của việc đánh giá mối quan hệ giữa việc sử dụng thuốc và biến cố bất lợi dựa trên các tiêu chuẩn. Tiếp theo đó, các nhà khoa học Karch và Lasagna (1977), Kramer và cộng sự (1979), Venulet và cộng sự (1980)... cũng đã đưa ra một

mối quan tâm phổ biến hơn của giới y khoa về vấn đề này, một số phương pháp thẩm định mối quan hệ nhân quả đã được đưa ra, sử dụng trong quản lý và lâm sàng [8], [20], [21].

### **1.3.1.1. Cấu trúc của quá trình thẩm định ADR và nguyên nhân của sự đa dạng các phương pháp thẩm định**

#### **❖ Cấu trúc của quá trình thẩm định ADR**

Mỗi phương pháp thẩm định mối quan hệ nhân quả giữa thuốc và biến cố bất lợi được thực hiện theo một bảng phân loại hoặc một thang điểm. Các ADR thường được đánh giá là “ngghi ngờ”, “có thể”, “có khả năng” hoặc “chắc chắn”. Phân loại theo thứ tự này thu được từ quá trình gồm hai bước: (1) Tiêu chuẩn đánh giá đã được định nghĩa và thiết lập thành nguyên tắc. Tiêu chuẩn này dùng để kiểm tra các thông tin trong ca báo cáo là có quy kết hay không quy kết cho thuốc như mối quan hệ về thời gian, tính đặc biệt của các phơi nhiễm lâm sàng, các xét nghiệm liên quan. Từ đó, đưa ra đánh giá là âm tính hay dương tính. (2) Một bảng quyết định để kết hợp các tiêu chuẩn được đánh giá và đưa ra mức độ quy kết [33].



**Hình 1.2. Cấu trúc và sự đa dạng trong đánh giá ADR**

#### **❖ Nguyên nhân đa dạng của các phương pháp đánh giá**

Nguyên tắc cho đánh giá các tiêu chuẩn có thể dựa trên ý kiến lâm sàng, thậm chí cho những bằng chứng thực tế và có thể được chuẩn hóa bằng danh sách những câu hỏi hoặc thuật toán. Do các tiêu chuẩn đánh giá (định nghĩa và nguyên tắc) không giống nhau giữa các phương pháp và bảng quyết định tổng hợp tất cả các

thông tin trong ca báo cáo lại theo nhiều cách khác nhau (như thang tiêu chuẩn, cây quyết định, hoặc bảng cộng điểm) nên các mức quy kết cũng khác nhau từ phương pháp này đến phương pháp khác. Điều đó dẫn đến sự đa dạng về phương pháp đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa thuốc nghi ngờ và biến cố bất lợi [28], [33].

### **1.3.1.2. Ưu nhược điểm của các phương pháp**

Trong cảnh giác được, hầu hết các ca báo cáo đều liên quan đến phản ứng có hại nghi ngờ là do thuốc. Thực tế, có rất ít phản ứng là “chắc chắn” hoặc “không thể” mà hầu hết là rơi vào giữa hai mức độ “có khả năng” và “có thể”. Do đó, để giải quyết vấn đề này, rất nhiều hệ thống phương pháp đã hình thành và phát triển nhằm đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa thuốc và biến cố bất lợi một cách chặt chẽ và hợp lý. Tuy nhiên, chưa một phương pháp nào đưa ra những đánh giá có tính chất định lượng chính xác và tin cậy về khả năng của mối quan hệ nhân quả. [29].

Những điểm mạnh và điểm yếu của các phương pháp thẩm định mối quan hệ nhân quả ADR trong báo cáo tự nguyện được trình bày trong bảng 1.5 [27].

**Bảng 1.1. Ưu nhược điểm của phương pháp thẩm định mối quan hệ nhân quả**

Các phương pháp thẩm định có thể làm được gì?	Các phương pháp thẩm định không thể làm được gì?
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Làm giảm sự không tương đồng giữa những người thẩm định.</li> <li>- Phân loại khả năng của mối quan hệ trong nhiều mức như là “có thể”, “có khả năng”....</li> <li>- Đánh dấu những ca báo cáo riêng lẻ (để tránh hiểu nhầm).</li> <li>- Nâng cao tính khoa học của thẩm định.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Đưa ra những đo lường định lượng về khả năng của mối quan hệ.</li> <li>- Phân biệt những ca có giá trị và những ca không có giá trị.</li> <li>- Chứng minh rõ mối quan hệ giữa một thuốc và một biến cố.</li> <li>- Đo lường thuốc ảnh hưởng đến sự tiến triển của một biến cố bất lợi ra sao (phân biệt nguyên nhân chính và nguyên nhân phụ, ví dụ trong các ca nghiên cứu phải nhập viện)</li> <li>- Thay đổi không chắc chắn là do thuốc thành chắc chắn là do thuốc.</li> </ul>

Sử dụng các phương pháp thẩm định nhân quả đã được chuẩn hóa giúp những thông tin trong báo cáo được rõ ràng. Điều này, đóng một vai trò quan trọng trong việc trao đổi dữ liệu và hạn chế những kết luận sai về mối quan hệ nhân quả giữa biến cố và thuốc nghi ngờ [10].

### **1.3.2. Các phương pháp thẩm định mối quan hệ nhân quả ADR phổ biến trên thế giới**

Hiện nay, trên thế giới có rất nhiều phương pháp thẩm định mối quan hệ nhân quả đã được công bố và sử dụng. Năm 2008, một nghiên cứu đã chỉ ra có khoảng 34 phương pháp khác nhau được tìm thấy bằng các công cụ tìm kiếm trên internet, có thể phân thành 3 nhóm chính là ý kiến chuyên gia hay xem xét tổng thể, thuật toán và xác suất hay tiếp cận Bayes [8], [37], [38]

#### **1.3.2.1. Ý kiến chuyên gia**

Nhóm phương pháp này là một quá trình thẩm định mà chuyên gia đánh giá mối quan hệ nhân quả với thuốc bằng việc xem xét tất cả các dữ liệu quan liên quan tới ADR nghi ngờ, tầm quan trọng của dữ liệu và định ra mức độ để suy xét khả năng vai trò của một thuốc tới phản ứng đó. Nhiều báo cáo ADR dựa trên đánh giá của một người thẩm định, một số được tiến hành dựa trên một nhóm chuyên gia, hoặc chuyên gia và người không phải chuyên gia, những người này sau đó sẽ đồng thuận để đi đến kết luận. Những đánh giá như vậy được dựa trên kiến thức và kinh nghiệm, do đó sự không đồng nhất vẫn thường xuyên xảy ra, thậm chí cả giữa các chuyên gia giàu kinh nghiệm [37].

Phương pháp Wilholm được xây dựng bởi cơ quan quản lý dược Thụy Điển sử dụng, việc đánh giá thông qua xem xét bảy yếu tố: (i) Sự kết hợp về mặt thời gian, (ii) Những thông tin trước đó về thuốc sử dụng, (iii) Mối quan hệ về liều, (iv) Kiểu đáp ứng với thuốc, (v) Tái sử dụng thuốc, (vi) Các nguyên nhân có thể khác, (vii) Thuốc được sử dụng đồng thời. Những biến cố sau đó được phân loại thành 2 mức là “có khả năng” hoặc “có thể” và “không thể đánh giá” hoặc “không chắc chắn”. Hạn chế của phương pháp này là số lượng các mức phân loại quá ít để một mối quan hệ nhân quả có thể đặt vào, điều này dễ dẫn đến sự chồng chéo và đánh giá sai ADR [6].

Một phương pháp khác được thực hiện thông qua việc năm chuyên gia độc lập thẩm định mối quan hệ nhân quả trên một hệ thống ngẫu nhiên các ADR. Những đánh giá của họ được thể hiện trên một thang VAS (Visual analogue scale)

chiều dài 100 mm, thay đổi từ 0 đến 1 theo khả năng của mỗi liên hệ. Khả năng này được chia cụ thể thành bảy mức quy kết để dễ phân tích hơn [5].

Với sự giúp đỡ của các trung tâm cảnh giác dược là thành viên tham gia vào chương trình giám sát thuốc quốc tế, Tổ chức y tế thế giới (WHO) và trung tâm theo dõi cảnh giác dược thế giới tại Uppsala (UMC) đã phát triển một công cụ thẩm định được áp dụng phổ biến trong thực hành đánh giá các báo cáo đơn lẻ hiện nay. Phương pháp này dựa trên những xem xét về mặt dược lý - lâm sàng của ca bệnh và chất lượng thông tin báo cáo. Dựa trên một số tiêu chuẩn đánh giá, quan hệ nhân quả được nhóm thành sáu mức là “chắc chắn”, “có khả năng”, “có thể”, “không chắc chắn”, “chưa phân loại” và “không thể phân loại”. Phương pháp của WHO đưa ra những hướng dẫn về việc lựa chọn các mức khác nhau của ADR. Tiêu chuẩn được xác định cũng được dùng để loại trừ biến cố. Những thông tin sẵn có và yếu tố xác suất không được xem xét trong phương pháp này [43].

### ***1.3.2.2. Thuật toán***

Một thuật toán là biểu đồ thể hiện trình tự thao tác đặc hiệu cho vấn đề với từng bước hướng dẫn để đi đến câu trả lời. Đó là một công cụ ở dạng hệ thống các câu hỏi mà đưa ra tiêu chuẩn chi tiết cho việc đánh giá khả năng của một mối quan hệ khi một ADR bị nghi ngờ. Có khoảng 26 thuật toán hiện nay đang được sử dụng trên thế giới.

Thuật toán đưa ra những phương pháp đánh giá có cấu trúc và cách tiếp cận hệ thống để nhận ra những ADR dựa trên những thông số như thời gian xảy ra ADR, tiền sử phản ứng bất lợi, tiền sử sử dụng thuốc, ngừng sử dụng thuốc và tái sử dụng thuốc. Các báo cáo được tiếp cận một cách có hệ thống, nên độ chắc chắn và lặp lại cao. Những đánh giá lâm sàng đôi khi vẫn yêu cầu trong một số bước để có thể đi tới kết luận [37].

Năm 1978, cơ quan quản lý dược Pháp đã đưa ra thuật toán đánh giá dựa trên một quá trình gồm ba bước: một là, đánh giá tiêu chuẩn về mặt thời gian; hai là, những tìm kiếm về lâm sàng và sinh học; ba là, đánh giá những triệu chứng cho phát hiện ADR. Phương pháp này tách rõ một quy kết thuộc tính (mối quan hệ nhân



quả có thể giữa sử dụng thuốc và sự xuất hiện biến cố trên lâm sàng) khỏi quy kết ngoại (những thông tin từ các hệ cơ sở dữ liệu) sử dụng bảy tiêu chuẩn (ba về mặt thứ tự thời gian và bốn về mặt triệu chứng) trong hai bảng khác nhau. Khi kết hợp lại, điểm số từ hai bảng quyết định này (thứ tự thời gian và triệu chứng) đưa ra một quy kết thuộc tính ở năm mức. Phương pháp này cho phép quy kết biến cố bất lợi với một hay nhiều thuốc nhưng đòi hỏi nhiều thời gian hơn các phương pháp khác. Năm 1985, Begaud và cộng sự đã đưa ra một phương pháp dựa trên những nguyên tắc tương tự về việc tách quy kết thuộc tính khỏi quy kết ngoại nhưng dễ dàng sử dụng hơn [11].

Năm 1979, Kramer và cộng sự đã phát triển một hệ thống tiêu chuẩn với các quy tắc cụ thể. Thuật toán này áp dụng với một phơi nhiễm lâm sàng đơn lẻ xảy ra sau khi dùng một thuốc nghi ngờ. Thuật toán bao gồm sáu cây quyết định với một hệ thống tính điểm phù hợp với mỗi vấn đề. Một số điểm là +1, 0 hoặc -1 tương ứng với mức độ bằng chứng trong mỗi vấn đề. Các số điểm sẽ được cộng lại và tương ứng với các mức quy kết. Tổng số điểm thay đổi từ -7 đến +7. Những đánh giá chủ quan vẫn cần có ở một số bước để đi tới kết luận. Phương pháp thuận lợi khi đánh giá những ca mà nhiều hơn một thuốc bị nghi ngờ. Với một ít thay đổi, phương pháp có thể được dùng để đánh giá tương tác thuốc hoặc những ca mà việc ngừng sử dụng thuốc có thể là nguyên nhân cho những phơi nhiễm lâm sàng. Tuy nhiên, phương pháp vẫn yêu cầu mức độ nhất định về kiến thức chuyên môn, kinh nghiệm và cần nhiều thời gian để sử dụng để có hiệu quả nhất [21].

Năm 1981, Naranjo và cộng sự đã phát triển một thang quy kết ADR bao gồm mười câu hỏi mà câu trả lời là “có”, “không” và “không biết” để đánh giá nhân quả trong nhiều tình huống lâm sàng khác nhau. Điểm số có được từ mỗi câu hỏi thay đổi từ -1 đến +2. Biến cố được quy kết tại bốn mức: chắc chắn ( $\geq 9$ ), có khả năng (5 - 8), có thể (1 - 4) và nghi ngờ ( $\leq 0$ ). Thang Naranjo thiên về đánh giá khả năng của một ADR liên quan với một thuốc hơn là cho các biến cố do tương tác giữa hai thuốc. Thang Naranjo có nhược điểm khi quy kết những ADR liên quan đến tương tác thuốc [3], [32].

### ***1.3.2.3. Phương pháp xác suất (tiếp cận Bayes)***

Phương pháp xác suất quy kết ADR bằng cách tìm kiếm thông tin trong một ca để ấn định “xác suất định trước” của biến cố được nghiên cứu. Thông tin này có được từ các thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu dịch tễ. Các tỷ lệ khả năng được tính toán cho mỗi yếu tố liên quan đến biến cố. Một tỷ lệ khả năng có thể là thông tin về thời gian, tái sử dụng thuốc... được tách ra và tính toán dựa trên thông tin cụ thể của ca bệnh. Kết quả cuối cùng thu được bằng cách nhân tỷ lệ các phần khác nhau để cho ra kết quả quy kết về mối liên hệ [17].

Một số chương trình chẩn đoán ADR sử dụng thuyết Bayes đã được phát triển. Công cụ chẩn đoán phản ứng có hại Bayes (Bayesian Adverse Reaction Diagnosis Instrument - BARDI) đã khắc phục nhiều nhược điểm của nhóm phương pháp ý kiến chuyên gia và thuật toán. Đây là một công cụ phân tích quyết định mà khả năng quy kết được tính toán từ những dữ liệu dịch tễ, lâm sàng (lợi thế ưu tiên) và phân tích ca (tỷ lệ khả năng). Hiện nay, tiếp cận Bayes được cải tiến nhiều, từ việc sử dụng bảng tính trên giấy hoặc máy tính đã được vi tính hóa thành các phần mềm chẩn đoán nhiều loại ADR trong lâm sàng.

Đây là một phương pháp khó sử dụng, thống kê phức tạp, thông tin tìm kiếm khá rải rác và không sẵn có nhưng cách đánh giá lại chắc chắn và rõ ràng. Cho đến nay, cách tiếp cận Bayes được xem là phương pháp logic nhất cho quy kết ADR và được đề nghị là chuẩn vàng để kiểm tra những phương pháp khác [5], [22].

## CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là 100 báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại của thuốc (ADR) được rút ngẫu nhiên thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

- Phương pháp lấy mẫu: lấy mẫu ngẫu nhiên đơn sử dụng phần mềm Excel 2007.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: báo cáo tự nguyện về ADR năm 2009 được lưu trữ tại Trung tâm Quốc gia về thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

- ✓ Báo cáo thiếu hai thông tin cơ bản về mô tả phản ứng và tên thuốc nghi ngờ.
- ✓ Báo cáo về lạm dụng thuốc, quá liều, sai sót trong điều trị.

- Cấu trúc đối tượng nghiên cứu bao gồm:

Báo cáo ADR tự nguyện của Việt Nam (Phụ lục 1): gồm các phần thông tin về bệnh nhân (tuổi, giới, cân nặng, chiều cao, địa chỉ,...); thông tin về thuốc nghi ngờ gây ADR (tên thuốc, hàm lượng nồng độ, lý do dùng thuốc,...); thông tin về các thuốc dùng đồng thời và bệnh sử; thông tin về cách xử trí ADR; thông tin về người báo cáo (tên, địa chỉ, chuyên môn, ngày báo cáo, đơn vị báo cáo,...).

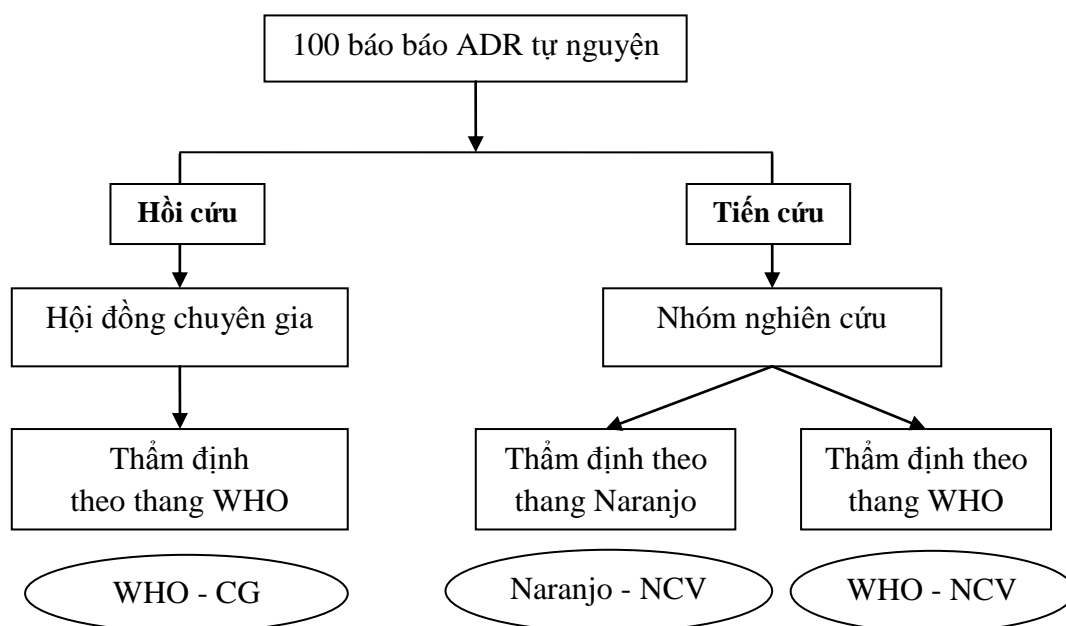
ADR trong các báo cáo tự nguyện gửi về trung tâm DI & ADR Quốc gia được Hội đồng chuyên gia phân tích, đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa thuốc nghi ngờ và ADR theo thang quy kết của Tổ chức Y tế thế giới (WHO). Kết quả sau đó sẽ được tổng hợp trong báo cáo thẩm định (Phụ lục 2). Theo đó, ADR được phân loại theo 6 cấp độ: chắc chắn (certain); có khả năng (probable/ likely), có thể (possible), không chắc chắn (unlikely), không phân loại (conditional/ unclassified), không thể đánh giá (unassessable/ unclasifiable) [35].

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm Quốc gia về thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI & ADR Quốc gia).

Sau khi lựa chọn mẫu nghiên cứu, chúng tôi tiến hành hồi cứu kết quả thẩm định của hội đồng chuyên gia. Đồng thời, thực hiện thẩm định mối quan hệ nhân quả ADR theo hai phương pháp của WHO và Naranjo với đối tượng thẩm định là nhóm nghiên cứu trong Trung tâm DI & ADR quốc gia.

Quy trình nghiên cứu được tiến hành như sơ đồ hình 2.1.



**Hình 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu**

- Kết quả thẩm định 100 báo cáo ADR của hội đồng chuyên gia theo thang WHO được lấy từ cơ sở dữ liệu lưu trữ tại Trung tâm DI & ADR. Hội đồng thẩm định gồm 9 chuyên gia thuộc các chuyên ngành dược lý, dược lâm sàng, lâm sàng; được chia thành 3 nhóm, mỗi nhóm thẩm định gồm 3 chuyên gia. Một báo cáo ADR sẽ được các chuyên gia thẩm định độc lập theo tiêu chuẩn hướng dẫn của WHO. Những báo cáo cho kết quả không đồng nhất sẽ được các chuyên gia xác định và thảo luận lý do. Kết quả cuối cùng thu được từ sự đồng thuận giữa các chuyên gia.

- Nhóm nghiên cứu gồm 6 người (5 dược sĩ, 1 sinh viên) tiến hành thẩm định độc lập 100 báo cáo ADR theo phương pháp của WHO – sử dụng công cụ là thang đánh giá mối quan hệ nhân quả của WHO (Bảng 2.1) và phương pháp của Naranjo – sử dụng công cụ là bảng cho điểm để xác định mối quan hệ nhân quả của Naranjo (Bảng 2.2). Kết quả thẩm định được ghi vào phiếu đánh giá (Phụ lục 3, Phụ lục 4).

**Bảng 2.1. Thang thẩm định mối quan hệ nhân quả của WHO**

<b>Quan hệ nhân quả</b>	<b>Tiêu chuẩn đánh giá</b>
<p>Chắc chắn (<i>Certain</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phản ứng được mô tả (biểu hiện lâm sàng hoặc cận lâm sàng bất thường) có mối liên hệ rất chặt chẽ với thời gian sử dụng thuốc nghi ngờ,</li> <li>• Phản ứng xảy ra không thể giải thích bằng tình trạng bệnh lý của người bệnh hoặc các thuốc sử dụng đồng thời với thuốc nghi ngờ,</li> <li>• Ngừng sử dụng thuốc thì các biểu hiện của phản ứng được cải thiện,</li> <li>• Phản ứng là tác dụng bất lợi đặc trưng đã được biết đến của thuốc (có cơ chế được lý rõ ràng),</li> <li>• Tái sử dụng thuốc (nếu có thể) cho phản ứng lặp lại một cách tương tự.</li> </ul>
<p>Có khả năng (<i>Probable/likely</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phản ứng được mô tả có mối liên hệ hợp lý với thời gian sử dụng thuốc,</li> <li>• Nguyên nhân gây ra phản ứng không chắc chắn là do bệnh lý hiện tại của người bệnh hoặc các thuốc sử dụng đồng thời,</li> <li>• Ngừng sử dụng thuốc thì các biểu hiện của phản ứng được cải thiện,</li> <li>• Không cần thiết phải có thông tin về tái sử dụng thuốc.</li> </ul>
<p>Có thể (<i>Possible</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phản ứng được mô tả có mối liên hệ hợp lý với thời gian sử dụng thuốc,</li> <li>• Có thể giải thích nguyên nhân xảy ra phản ứng bằng tình trạng bệnh lý của người bệnh hoặc các thuốc sử dụng đồng thời,</li> <li>• Thông tin về việc ngừng sử dụng thuốc có thể thiếu hoặc không rõ ràng.</li> </ul>
<p>Không chắc chắn (<i>Unlikely</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phản ứng được mô tả có mối liên hệ không rõ ràng với thời gian sử dụng thuốc, (nguyên nhân do thuốc nghi ngờ là không chắc chắn),</li> <li>• Có thể giải thích nguyên nhân xảy ra phản ứng bằng tình trạng bệnh lý của người bệnh hoặc các thuốc sử dụng đồng thời.</li> </ul>
<p>Chưa phân loại (<i>Unclassified</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phản ứng bất thường đã xảy ra,</li> <li>• Nhưng cần thêm thông tin để đánh giá</li> </ul> <p>Hoặc, đang tiếp tục xác thực những dữ liệu bổ sung để đánh giá.</p>
<p>Không thể phân loại (<i>Unclassifiable</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Báo cáo đưa ra 1 phản ứng nghi ngờ là phản ứng có hại của thuốc,</li> <li>• Nhưng không thể đánh giá vì thông tin không đầy đủ hoặc không thống nhất,</li> <li>• Không thể thu thập thêm thông tin bổ sung hoặc xác thực lại dữ liệu.</li> </ul>

**Ghi chú:** Với mỗi quan hệ nhân quả cần thỏa mãn tất cả các tiêu chuẩn đánh giá tương ứng.

**Bảng 2.2. Thang cho điểm để xác định mối quan hệ nhân quả của Naranjo**

TT	Câu hỏi đánh giá	Tính điểm			Điểm
		Có	Không	Không biết	
1	Biến cố có được mô tả trong y văn trước đó không?	1	0	0	
2	Biến cố bất lợi có xuất hiện sau khi điều trị bằng thuốc nghi ngờ không?	2	-1	0	
3	Phản ứng bất lợi có được cải thiện sau khi ngừng thuốc hoặc dùng chất đối kháng không?	1	0	0	
4	Phản ứng bất lợi có tái xuất hiện khi dùng lại thuốc không?	2	-1	0	
5	Có nguyên nhân khác (trừ thuốc) là nguyên nhân gây ra phản ứng hay không?	-1	2	0	
6	Phản ứng có xuất hiện khi dùng placebo không?	-1	1	0	
7	Nồng độ thuốc trong máu (hay các dịch sinh học khác) có ở ngưỡng gây độc không?	1	0	0	
8	Phản ứng có nghiêm trọng hơn khi tăng liều hoặc ít nghiêm trọng hơn khi giảm liều không?	1	0	0	
9	Bệnh nhân có gặp phản ứng tương tự với thuốc nghi ngờ hoặc các thuốc tương tự trước đó không?	1	0	0	
10	Biến cố bất lợi có được xác nhận bằng những bằng chứng khách quan không?	1	0	0	
	<b>Tổng</b>				

*Tổng số điểm thu được có ý nghĩa: “chắc chắn” ( $\geq 9$ ), “có khả năng” (5-8), “có thể” (1-4), “nghi ngờ” ( $< 1$  hoặc bằng 0).*

### **2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu**

- Độ tương đồng kết quả thẩm định ADR của thang WHO và thang Naranjo:

- ✓ Tỷ lệ tương đồng kết quả của nghiên cứu viên theo hai thang WHO và Naranjo (phương pháp WHO – NCV và Naranjo – NCV).
- ✓ Tỷ lệ tương đồng kết quả thực hiện bởi nghiên cứu viên so với chuyên gia (phương pháp WHO – NCV, Naranjo – NCV so với WHO – CG).
- ✓ Tỷ lệ tương đồng kết quả của 3 phương pháp (phương pháp WHO – NCV, Naranjo – NCV và WHO – CG).
- ✓ Tỷ lệ tương đồng kết quả tại từng mức quy kết của phương pháp Naranjo - NCV, WHO - NCV lấy kết quả của phương pháp WHO - CG làm chuẩn.

Sự tương đồng trong nghiên cứu có nghĩa là phương pháp sử dụng thang WHO và phương pháp sử dụng thang Naranjo cùng đánh giá một báo cáo ADR tại một mức quy kết nhất định. Tỷ lệ tương đồng tại tất cả các mức quy kết được kiểm định thông qua hệ số kappa (K). Kappa là hệ số thống kê dùng để đánh giá tỷ lệ phần trăm tương đồng của hai phương pháp sau khi đã loại bỏ yếu tố ngẫu nhiên.

Ví dụ về bảng 2 x 2 cho cách tính hệ số kappa giữa hai phương pháp đánh giá được trình bày trong bảng 2.3.

**Bảng 2.3. Bảng 2 x 2 cho tính kappa**

	Phương pháp 1			Tổng
Phương pháp 2	Mức đánh giá	1	2	
	1	p <sub>11</sub>	p <sub>12</sub>	p <sub>10</sub>
	2	p <sub>21</sub>	p <sub>22</sub>	p <sub>20</sub>
Tổng		p <sub>01</sub>	p <sub>02</sub>	1

Khi đó:  $p_o = p_{11} + p_{22}$

$$p_e = p_{10} \times p_{01} + p_{20} \times p_{02}$$

Công thức tính hệ số kappa:

$$\kappa = \frac{p_o - p_e}{1 - p_e}$$

Trong đó:  $p_o$  phần trăm tương đồng thực tế

$p_e$  phần trăm tương đồng mong đợi

- Giá trị chẩn đoán của thang WHO, thang Naranjo được xác định thông qua các chỉ số: độ đặc hiệu, độ nhạy, giá trị dự đoán dương tính, giá trị dự đoán âm tính.

**Bảng 2.4. Các thông số tính giá trị chẩn đoán của phương pháp**

	<b>Biến cố liên quan đến thuốc</b>	<b>Biến cố không liên quan đến thuốc</b>
<b>Dương tính</b>	Dương tính thật (A)	Dương tính giả (B)
<b>Âm tính</b>	Âm tính giả (C)	Âm tính thật (D)

- ✓ Độ nhạy (sensitive):  $Se = A / (A + C)$
- ✓ Độ đặc hiệu (specificity):  $Sp = D / (B + D)$
- ✓ Giá trị dự đoán âm tính (negative predictive value):  $NPV = D / (C + D)$
- ✓ Giá trị dự đoán dương tính (positive predictive value):  $PPV = A / (A + B)$

**Quy ước:**

- Kết quả thẩm định của phương pháp WHO – CG được coi là căn cứ chuẩn để đối chiếu kết quả nghiên cứu.

- Để thuận tiện cho nghiên cứu, kết quả thẩm định ADR được phân loại thành 4 mức là “chắc chắn”, “có khả năng”, “có thể” và “không chắc chắn”. Sự tương đồng thuật ngữ quy kết giữa 2 thang được trình bày trong bảng 2.4.

**Bảng 2.5. Tương đồng thuật ngữ giữa thang WHO và thang Naranjo**

STT	WHO	Naranjo
1	Chắc chắn (certain)	Chắc chắn (definite)
2	Có khả năng (probable)	Có khả năng (probable)
3	Có thể (possible)	Có thể (possible)
4	-Không chắc chắn (unlikely) -Không phân loại được ( conditional/ unclassified) -Không thể đánh giá hay phân loại được (unassessable/ unclasifiable)	Nghi ngờ (doubful)

- Ý nghĩa của hệ số kappa trong việc đánh giá tỷ lệ phần trăm tương đồng giữa hai phương pháp được trình bày trong bảng 2.5.[44]



**Bảng 2.6. Ý nghĩa của hệ số kappa**

<b>Kappa</b>	<b>Độ tương đồng</b>
< 0	Không tương đồng
0,0 – 0,20	Rất ít tương đồng
0,21 – 0,40	Ít tương đồng
0,41 – 0,60	Tương đồng trung bình
0,61 – 0,80	Khá tương đồng
0,81 – 1,00	Gần như tương đồng hoàn toàn

- Những quy ước khi đánh giá giá trị chẩn đoán của phương pháp

✓ ADR ở mức 4 (“ngghi ngờ”, “không chắc chắn”, “không thể phân loại được”, “không thể đánh giá được”) được coi là âm tính.

✓ ADR ở các mức quy kết: “Có thể”, “có khả năng”, “chắc chắn” được coi là dương tính.

✓ Giá trị dương tính thật: là số phản ứng có hại có mối liên quan đến sử dụng thuốc mà phương pháp xác định đúng.

✓ Giá trị âm tính thật: là số phản ứng có hại không có mối liên quan đến sử dụng thuốc mà phương pháp xác định đúng hoặc bỏ qua được.

✓ Giá trị dương tính giả: là số phản ứng có hại có mối liên quan đến sử dụng thuốc mà phương pháp xác định là không có liên quan.

✓ Giá trị âm tính giả: là số phản ứng có hại không có mối liên quan đến sử dụng thuốc mà phương pháp xác định là có liên quan.

#### **2.4. Xử lý số liệu**

Toàn bộ dữ liệu được lưu trữ, quản lý và xử lý bằng phần mềm SPSS 15 và Excel 2007.

## CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Đề tài tiến hành khảo sát 100 báo cáo ADR về các thông tin bao gồm đối tượng báo cáo, ADR được báo cáo, thông tin về thuốc sử dụng đồng thời và thuốc được nghi ngờ trong báo cáo.

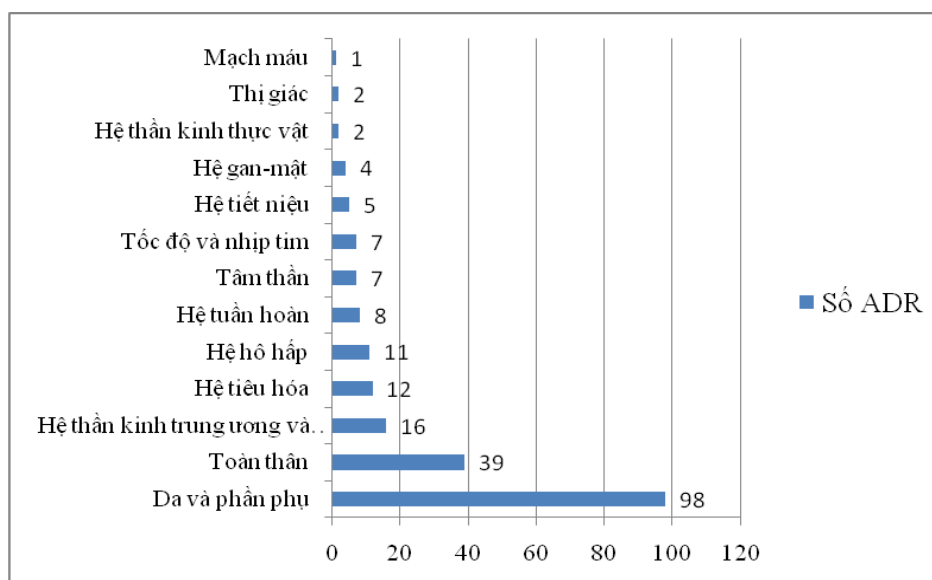
#### 3.1.1. Đối tượng báo cáo

Theo bảng 3.1, bác sĩ là đối tượng báo cáo nhiều nhất, chiếm trên 63%, trong khi đó đối tượng báo cáo ít nhất là dược sĩ, chiếm 14%. Y tá, điều dưỡng tham gia báo cáo là 23%.

**Bảng 3.1. Thông tin về đối tượng báo cáo ADR**

Đối tượng báo cáo	Số lượng	Tỷ lệ phần trăm
Dược sĩ	14	14 %
Bác sĩ	63	63%
Y tá, điều dưỡng	23	23%
<i>Tổng</i>	100	100%

#### 3.1.2. ADR được báo cáo



**Hình 3.1. Biểu đồ phân loại ADR theo cơ quan hệ thống**

Các ADR được báo cáo gồm nhiều biểu hiện lâm sàng. Tổng số ADR là 212 (ADR) trên 100 báo cáo. Như vậy, trung bình là 2 ADR trên một báo cáo. Số ADR tối đa trên một báo cáo là 7 và số ADR tối thiểu trên một báo cáo là 1. Trong đó, 38 ca báo cáo có ADR xảy ra trên nhiều hơn một cơ quan hệ thống. Cơ quan hệ thống bị tác động nhiều nhất là da và phần phụ (46,2%), thứ hai là tác động toàn thân (17,5%), sau đó là hệ thần kinh trung ương và ngoại vi (7,5%), hệ tiêu hóa (5,7%).

### 3.1.3. Thuốc nghi ngờ gây ra ADR

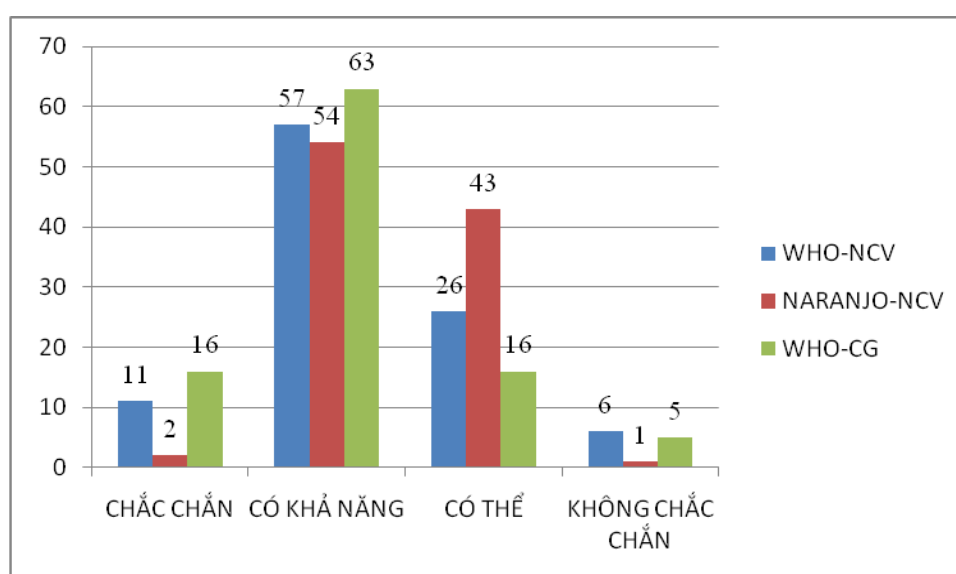
Tổng số thuốc nghi ngờ gây ra ADR là 124 thuốc tương ứng với 47 loại thuốc khác nhau. Nhóm kháng sinh có 76 thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất (61,3%), trong đó nhiều nhất là kháng sinh cephalosporin có 28 thuốc và kháng sinh điều điều trị lao có 24 thuốc. Ngoài ra, thuốc giảm đau hạ sốt chống viêm (paracetamol, diclofenac...), thuốc chống co thắt (drotaverin) chiếm tỷ lệ thấp.

### 3.1.4. Thuốc sử dụng đồng thời với thuốc nghi ngờ

Tổng số báo cáo có đồng sử dụng thuốc là 73 báo cáo (73%), trung bình 2 thuốc trên một báo cáo có đồng sử dụng thuốc. Trong đó số thuốc sử dụng đồng thời tối đa là 7 thuốc, tối thiểu là 1 thuốc

## 3.2. Thông tin kết quả thẩm định

Kết quả thẩm định của phương pháp WHO – NCV, Naranjo – NCV và WHO – CG tại các mức quy kết được tổng hợp trong hình 3.2.



**Hình 3.2. Biểu đồ kết quả thẩm định báo cáo ADR**

Kết quả cho thấy, có sự chênh lệch tại các mức quy kết theo 3 phương pháp:

Tại mức độ quy kết “chắc chắn”, tỷ lệ quy kết cao nhất là của phương pháp WHO - CG (16%), trong khi đó tỷ lệ quy kết tại mức này của nghiên cứu viên thấp hơn. Với nghiên cứu viên, tỷ lệ quy kết “chắc chắn” sử dụng thang Naranjo lại thấp hơn nhiều so với sử dụng thang WHO (2% và 11%).

Tại mức độ quy kết “có khả năng”, kết quả thẩm định của phương pháp Naranjo - NCV chiếm tỷ lệ thấp nhất (55%), và cao nhất là kết quả của phương pháp WHO – CG (65%). Tuy nhiên, phần trăm tại mức độ quy kết này ở cả 3 cách đánh giá không chênh lệch nhiều.

Tại mức độ quy kết “có thể”, kết quả thẩm định của phương pháp Naranjo – NCV chiếm tỷ lệ cao nhất (40%), và thấp nhất là kết quả thẩm định của phương pháp WHO – CG (16%).

Tại mức độ quy kết “không chắc chắn”, kết quả thẩm định của phương pháp WHO - NCV và WHO – CG là tương đương nhau, trong khi đó kết quả thẩm định của phương pháp Naranjo – NCV lại rất thấp (1 báo cáo).

Như vậy, tỷ lệ báo cáo của phương pháp WHO – CG, WHO – NCV và Naranjo – NCV đều chủ yếu ở 2 mức “có khả năng” và “có thể”, trong khi đó mức “chắc chắn” và “không chắc chắn” là thấp.

### **3.3. So sánh kết quả thẩm định ADR theo thang WHO và thang Naranjo**

#### **3.3.1. Tỷ lệ tương đồng kết quả của nghiên cứu viên theo hai thang WHO và Naranjo**

Đánh giá sự tương đồng về kết quả thẩm định ADR theo hai phương pháp WHO và Naranjo, thực hiện bởi nghiên cứu viên, chúng tôi thu được kết quả được trình bày trong bảng 3.2 dưới đây.

**Bảng 3.2. Tỷ lệ tương đồng kết quả của nghiên cứu viên theo hai thang WHO và Naranjo**

Phương pháp	Tỷ lệ tương đồng trên 100 báo cáo (%)					Kappa
	Chắc chắn	Có khả năng	Có thể	Không chắc chắn	Tổng	
WHO – NCV & Naranjo – NCV	2	44	25	1	72	<b>0,515</b>

Từ bảng 3.2, kết quả thẩm định của phương pháp WHO – NCV và Naranjo - NCV tương đồng ở mức khá cao (72%), hệ số kappa ở mức trung bình ( $K = 0,515$ ). Trong 72 báo cáo được đánh giá tương đồng thì có 2 báo cáo ở mức độ “chắc chắn”, 44 báo cáo rơi vào mức độ “có khả năng”, 25 báo cáo ở mức độ “có thể” và chỉ có 1 báo cáo ở mức độ “không chắc chắn”.

### 3.3.2. Tỷ lệ tương đồng kết quả thực hiện bởi nghiên cứu viên so với chuyên gia

Tiến hành so sánh sự tương đồng kết quả của phương pháp WHO – NCV, Naranjo – NCV so với phương pháp WHO – CG, chúng tôi thu được kết quả sau:

**Bảng 3.3. Tỷ lệ tương đồng kết quả thực hiện bởi nghiên cứu viên so với chuyên gia**

Phương pháp	Tỷ lệ tương đồng trên 100 báo cáo (%)					Kappa
	Chắc chắn	Có khả năng	Có thể	Không chắc chắn	Tổng	
WHO-NCV& WHO-CG	9	48	13	5	75	<b>0,568</b>
Naranjo-NCV& WHO-CG	1	39	14	1	55	<b>0,234</b>

Kết quả từ bảng 3.3 cho thấy, tỷ lệ tương đồng của 2 phương pháp WHO - NCV và WHO – CG cũng ở mức tương đối cao (75%) nhưng hệ số kappa ở mức trung bình ( $K = 0,568$ ). Trong 75 báo cáo được đánh giá tương đồng thì có 9 báo cáo ở mức “chắc chắn”, 48 báo cáo ở mức “có khả năng”, 13 báo cáo ở mức “có thể” và 5 báo cáo ở mức “không chắc chắn”.

Trong khi đó tỷ lệ tương đồng của 2 phương pháp Naranjo – NCV và WHO – CG chỉ ở mức trung bình (55%) nhưng hệ số kappa khá thấp ( $K = 0,234$ ). Trong

55 báo cáo được đánh giá tương đồng có 1 báo cáo ở mức “chắc chắn”, 39 báo cáo ở mức “có khả năng”, 14 báo cáo ở mức “có thể” và 1 báo cáo ở mức “không chắc chắn”.

### 3.3.3. Tỷ lệ tương đồng kết quả của 3 phương pháp

Ở đây, chúng tôi thống kê những báo cáo ADR cho kết quả thẩm định thống nhất bởi cả ba phương pháp WHO – NCV, Naranjo – NCV và WHO – CG. Kết quả thu được được thể hiện trong bảng 3.4 dưới đây.

**Bảng 3.4. Tỷ lệ tương đồng kết quả của 3 phương pháp**

Phương pháp	Tỷ lệ tương đồng trên 100 báo cáo (%)				
	Chắc chắn	Có khả năng	Có thể	Không chắc chắn	Tổng
WHO – NCV & Naranjo – NCV & WHO – CG	1	37	13	1	<b>52</b>

Kết quả từ bảng 3.4 cho thấy, kết quả của phương pháp WHO – NCV, Naranjo – NCV và WHO – CG cho một tỷ lệ tương đồng dừng ở mức trung bình (52%), hệ số kappa không tính được trong trường hợp này. Trong tổng số 52 báo cáo được đánh giá tương đồng ở cả 3 cách đánh giá có 1 báo cáo ở mức “chắc chắn”, 37 báo cáo ở mức “có khả năng”, 13 báo cáo ở mức “có thể” và 1 báo cáo ở mức “không chắc chắn”.

Như vậy, kết quả của nghiên cứu viên theo thang WHO có độ tương đồng với kết quả của chuyên gia cao hơn khi sử dụng thang Naranjo.

### 3.3.4. So sánh tỷ lệ tương đồng kết quả tại từng mức quy kết

Do phương pháp WHO - CG được lấy làm căn cứ chuẩn, chúng tôi so sánh tỷ lệ tương đồng chi tiết hơn, tại từng mức quy kết giữa phương pháp WHO – NCV và Naranjo - NCV với phương pháp này. Kết quả so sánh được trình bày trong bảng 3.5.

**Bảng 3.5. Tỷ lệ tương đồng kết quả tại từng mức quy kết**

Mức quy kết	WHO-CG (chuẩn)	WHO-NCV		Naranjo-NCV	
	Số báo cáo tại các mức quy kết	Số báo cáo tương đồng	Tỷ lệ tương đồng (%)	Số báo cáo tương đồng	Tỷ lệ tương đồng (%)
Chắc chắn	16	9	56	1	6
Có khả năng	63	48	76	39	62
Có thể	16	13	81	14	88
Không chắc chắn	5	5	100	1	20

Từ bảng 3.5, khi so sánh kết quả của phương pháp WHO –NCV so với kết quả chuẩn tại từng mức quy kết thì tỷ lệ tương đồng khá cao ở cả 4 mức (>50%). Trong đó, mức “có khả năng” và “có thể” là tương đương nhau (76% và 81%), mức “chắc chắn” thấp nhất (56%). Trong khi đó mức “không chắc chắn” là 100%; tuy nhiên do số báo cáo được quy kết chuẩn là “không chắc chắn” ít (5 báo cáo), nên con số này không có nhiều ý nghĩa.

So sánh kết quả của phương pháp Naranjo – NCV với kết quả chuẩn có thể thấy rõ sự khác biệt. Mức cho tỷ lệ tương đồng cao nhất là “có thể” (88%), mức “có khả năng” (62%), hai mức cho tỷ lệ quy kết tương đồng thấp là “không chắc chắn” (20%) và “chắc chắn” (6%).

Khi so sánh kết quả của nghiên cứu viên so với kết quả chuẩn thì tỷ lệ tương đồng của phương pháp WHO - NCV cao hơn phương pháp Naranjo – NCV tại mức quy kết “có khả năng” (76 % và 62 %); ngược lại tỷ lệ tương đồng của phương pháp Naranjo – NCV tại mức quy kết “có thể” lại cao hơn (88 % và 81 %). Chênh lệch lớn nhất rơi vào hai mức “chắc chắn” và “không chắc chắn”, phương pháp Naranjo – NCV cho độ tương đồng tại hai mức này đều thấp (6 % và 20 %), còn phương pháp WHO – NCV cho độ tương đồng cao hơn nhiều (56% và 100 %).

### 3.4. Đánh giá giá trị chẩn đoán của thang WHO và thang Naranjo

Để có thể đánh giá giá trị chẩn đoán của thang WHO và thang Naranjo khi cùng được tiến hành bởi các nghiên cứu viên, kết quả thăm định báo cáo ADR được thực hiện bởi các chuyên gia được lấy làm chuẩn.

#### 3.4.1. Đánh giá giá trị chẩn đoán của thang WHO

Các thông số dùng để tính các chỉ số giá trị chẩn đoán của thang WHO được trình bày trong bảng 3.6.

**Bảng 3.6. Các thông số dùng tính giá trị chẩn đoán của thang WHO**

Phương pháp	WHO – CG (chuẩn)			
		ADR	Không ADR	Tổng
WHO – NCV		94	0	94
	ADR	94	0	94
	Không ADR	1	5	6
	Tổng	95	5	100

Độ nhạy:  $Se = 94/95 \times 100\% = 98,9 \%$

Độ đặc hiệu:  $Sp = 5/5 \times 100\% = 100,0 \%$

Giá trị dự đoán dương tính:  $PPV = 94/94 \times 100\% = 100,0 \%$

Giá trị dự đoán âm tính:  $NPV = 1/6 \times 100\% = 16,7 \%$

Kết quả trên cho thấy phương pháp WHO –NCV cho độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính cao, tuy nhiên giá trị dự đoán âm tính là thấp (16,7%).



### 3.4.2. Đánh giá giá trị chẩn đoán của thang Naranjo

Các thông số dùng để tính các chỉ số giá trị chẩn đoán của thang Naranjo được trình bày trong bảng 3.7.

**Bảng 3.7. Các thông số dùng tính giá trị chẩn đoán của thang Naranjo**

Phương pháp	WHO – CG (chuẩn)			
		ADR	Không ADR	Tổng
Naranjo -NCV	ADR	95	4	99
	Không ADR	0	1	1
	Tổng	95	5	100

Độ nhạy:  $Se = 95/95 \times 100\% = 100\%$

Độ đặc hiệu:  $Sp = 1/5 \times 100\% = 20\%$

Giá trị dự đoán dương tính:  $PPV = 95/99 \times 100\% = 95,6\%$

Giá trị dự đoán âm tính:  $NPV = 1/1 \times 100\% = 100\%$

Ngược với phương pháp WHO - NCV, phương pháp Naranjo – NCV cho độ nhạy cao (100%), độ đặc hiệu thấp (20%), giá trị dự đoán dương tính và giá trị dự đoán âm tính đều ở mức cao (95.6 % và 100 %).

## CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Bàn về mục đích của đề tài

Việc xác định mối liên hệ giữa thuốc nghi ngờ và biến cố bất lợi là một vấn đề rất quan trọng trong cảnh giác dược. Những thông tin trong một báo cáo thường khó để có một quy kết rõ ràng mối liên hệ giữa thuốc và biến cố bất lợi là một ADE hay ADR [8]. Để giải quyết vấn đề này, nhiều phương pháp đánh giá nhân quả được chuẩn hóa đã được hình thành và công bố trên thế giới như thang WHO, thang Naranjo, thuật toán Kramer, tiếp cận Bayes... Các phương pháp này được xây dựng nhằm lựa chọn ra một mức độ quy kết và có thể áp dụng cho tất cả các báo cáo ADR. Các phương pháp đánh giá ADR đa dạng từ định nghĩa, tiêu chuẩn đến số lượng mức độ quy kết [28], [37].

Hiện nay, các quốc gia trên thế giới đều có cách thức thẩm định, xây dựng cũng như lựa chọn một hoặc nhiều phương pháp thẩm định ADR trong báo cáo tự nguyện riêng. Cách đánh giá phù hợp với cơ cấu, quy mô của trung tâm cảnh giác dược, phù hợp với mô hình, đặc điểm ADR của từng quốc gia [8], [28]. Vì vậy vấn đề trao đổi thông tin trong theo dõi ADR giữa các quốc gia gặp nhiều trở ngại [28], [33]. Do đó, nhu cầu về thống nhất và tổng hợp các phương pháp đánh giá ADR là cần thiết nhưng cho đến nay vẫn chưa có một phương pháp nào hiệu quả và được chấp thuận trên toàn thế giới [37]. Trước tình hình như vậy, một hệ thống vẫn còn non trẻ như Việt Nam cần phải lựa chọn cho mình một phương pháp phù hợp nhằm nâng cao hơn nữa hoạt động thẩm định ADR. Tuy hiện nay, Trung tâm DI & ADR Việt Nam đang sử dụng thang WHO để quy kết ADR nhưng vẫn gặp nhiều hạn chế. Vì vậy, vấn đề đặt ra là liệu có phương pháp nào có thể hỗ trợ tốt hơn công tác thẩm định và phù hợp với thực tế ở Việt Nam hay không?

Đề tài lựa chọn thang WHO và thang Naranjo để tiến hành đánh giá là hai thang được sử dụng khá phổ biến trên thế giới. Thang WHO được hướng dẫn là công cụ chuẩn hóa trong thẩm định ADR cho các quốc gia tham gia chương trình giám sát thuốc toàn cầu của tổ chức Y tế thế giới trong đó có Việt Nam. Dù vấp phải

hiều phê bình về tính chủ quan và tính định tính nhưng thang WHO vẫn là thang đơn giản, dễ áp dụng trong nhiều trường hợp [25], [37]. Thang Naranjo được công bố lần đầu tiên năm 1981 và trở thành một phương pháp điển hình cho hệ thống đánh giá ADR sử dụng thuật toán do đây là một thang ít phức tạp và tốn ít thời gian. Thang Naranjo hiện nay được sử dụng rất rộng rãi và được đề nghị là thuật toán quy kết ADR ở các bài báo muốn đăng tải trên tạp chí *Annals of Pharmacotherapy* [8], [32], [37].

Cho đến nay, đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới tiến hành đánh giá độ tương đồng và giá trị chẩn đoán của thang WHO và thang Naranjo đã đưa ra được nhiều đề xuất trong ứng dụng [26], [33], [38]. Đa số các nghiên cứu khi tiến hành thẩm định ADR theo thang WHO thì đối tượng thẩm định chủ yếu là hội đồng chuyên gia. Tại Việt Nam, Trung tâm DI & ADR quốc gia mới được thành lập 2 năm, các nhân viên đều là những dược sĩ chưa có kinh nghiệm trong lâm sàng và thẩm định ADR. Trong khi đó số lượng báo cáo ADR liên tục tăng qua các năm, nhu cầu phản hồi nhanh tới đối tượng báo cáo và cơ quan quản lý ngày càng cao. Do đó với tình hình hoạt động hiện nay, việc xem xét khả năng sử dụng thang WHO với một dược sĩ chưa có kinh nghiệm khi đánh giá ADR liệu có nhiều sai lệch với hội đồng chuyên gia hay không, đồng thời thăm dò khả năng sử dụng một thang mới, đơn giản, ít tốn thời gian, ít phụ thuộc vào kinh nghiệm và trình độ là thang Naranjo.

#### **4.2. Bàn về kết quả thẩm định theo thang WHO và thang Naranjo**

Kết quả thẩm định của nghiên cứu viên trong Trung tâm DI & ADR Quốc gia sử dụng thang Naranjo, thang WHO và hỏi cứu kết quả của chuyên gia đều cho mức quy kết nhiều nhất là “có khả năng” (54 - 63%) và “có thể” (16 - 26%).

Năm 2005, một nghiên cứu của Macedo và cộng sự về thang WHO đã chỉ ra rằng “có khả năng” và “có thể” thường là hai mức được quy kết nhiều nhất (68%) [26]. Theo thống kê của UMC, mức quy kết phổ biến nhất trong các ca ADR được báo cáo tới trung tâm cũng là “có thể” và “có khả năng” [43]. Theo thang WHO, việc tái sử dụng thuốc cho biến cố lặp lại là một tiêu chuẩn để đánh giá “chắc chắn”

nhưng không phải luôn luôn cần thiết. Vì vậy, việc đánh giá “chắc chắn” ít chặt chẽ và báo cáo ADR được đánh giá tại mức độ này khi sử dụng thang WHO cũng phổ biến hơn so với thang Naranjo.

Kết quả cũng lặp lại với các nghiên cứu khác sử dụng thang Naranjo. Một nghiên cứu của Dalton-Bunnow và Halvach (1993) và sau đó là Dormann và cộng sự (2000) sử dụng thang Naranjo thì có khoảng 50% báo cáo được phân loại là “có thể” và ít hơn 10% là “chắc chắn” [10], [13]. Cũng với thang Naranjo, Michel và Knodel (1986) cũng báo cáo rằng phần lớn (96%) các đánh giá ADR đều ở mức “có khả năng” và “có thể” và chỉ 3,6% là “chắc chắn” [30]. Tuy nhiên, năm 1991, Classen và cộng sự đã chỉ ra rằng khi áp dụng thang này ngay tại cơ sở điều trị thì có đến 62% các ADR được đánh giá vào mức “chắc chắn” và khoảng 1% là “có thể”. Các ADR được thẩm định là “chắc chắn” chiếm tỷ lệ cao trong nghiên cứu này có thể được giải thích là do thông tin tại thời điểm đánh giá đầy đủ và chi tiết [9].

#### **4.3. Bàn về ưu nhược điểm của thang WHO và thang Naranjo**

Với cùng một đối tượng thẩm định là các nhân viên trong Trung tâm DI & ADR, tỷ lệ tương đồng kết quả của nghiên cứu viên theo thang WHO và thang Naranjo ở mức khá cao (72%) nhưng hệ số kappa lại chỉ ở mức trung bình ( $K = 0,515$ ). Như vậy là cùng một đối tượng thẩm định, khi sử dụng hai thang đánh giá khác nhau đã cho kết quả không hoàn toàn tương đồng. Điều này có thể lý giải là do sự khác nhau trong cấu trúc, tiêu chuẩn quy kết và cách lượng giá các tiêu chuẩn khi đánh giá ADR của 2 thang [6], [8], [33].

So sánh kết quả của nghiên cứu viên theo thang Naranjo và của chuyên gia theo thang WHO cho tỷ lệ tương đồng ở mức trung bình (55%) và hệ số kappa khá thấp ( $K = 0,234$ ). Tỷ lệ tương đồng cao ở hai mức “có thể” và “có khả năng” (81% và 76%), thấp ở hai mức “chắc chắn” và “không chắc chắn” (6% và 20%). Năm 2003, Macedo và cộng sự đã chỉ ra độ tương đồng kết quả thẩm định giữa chuyên gia theo thang WHO và nghiên cứu viên theo thang Naranjo ở mức 49% ( $K = 0,22$ ), độ tương đồng cao nhất cũng ở mức “có khả năng” (61%) và thấp nhất ở mức “không chắc chắn” (17%) [26]. Miremon và cộng sự (1994) cũng chỉ ra độ tương

đồng giữa thuật toán của Pháp và thang WHO xảy ra chỉ trong 6% số ca báo cáo [31].

Kết quả thẩm định từ 100 báo cáo ADR cho thấy thang Naranjo cho độ nhạy cao (100%), độ đặc hiệu thấp (20%). Khi sử dụng thang Naranjo, để có số điểm nhỏ hơn một ứng với tiêu chí là “không liên quan đến thuốc” thì yêu cầu thông tin và các tiêu chuẩn được định lượng chính xác và chặt chẽ hơn cách đánh giá tương đối và cần nhiều xem xét tổng thể như thang WHO. Như vậy, khả năng nhận ra một báo cáo “không ADR” của Naranjo yếu, ngược lại khả năng nhận ra một báo cáo “có ADR” lại cao. Năm 2006, Macedo và cộng sự cũng chỉ ra thang Naranjo có độ nhạy cao (93%) nhưng độ đặc hiệu thấp (7%) [25]. Do vậy nên chẳng gợi ý sử dụng thang Naranjo để sàng lọc tất cả các báo cáo ADR gửi đến trung tâm trước khi đánh giá sâu hơn.

Những khó khăn khi thẩm định ADR với thuật toán Naranjo thường do sự có mặt của các yếu tố gây nhiễu như bệnh đang mắc, thuốc sử dụng đồng thời, thiếu mô tả tiền sử bệnh, ngừng dùng thuốc cùng với điều trị thay thế, không rõ về ngừng dùng thuốc, không ngừng dùng thuốc, ngừng dùng thuốc mà không có tiến triển, ngừng dùng thuốc cùng lúc với ngừng sử dụng thuốc dùng đồng thời [26], [30]. Những yếu tố này có thể ảnh hưởng đến độ nhạy và độ đặc hiệu của thuật toán. Theo một nghiên cứu so sánh kết quả từ thuật toán Naranjo và thang WHO, sự tương đồng giữa hai phương pháp là 41 - 69% khi loại bỏ các báo cáo có yếu tố gây nhiễu và 15 - 53% cho những báo cáo mà có ít nhất một yếu tố gây nhiễu [26]

Trong quá trình thẩm định, phỏng vấn nghiên cứu viên, tổng hợp phiếu đánh giá và phân tích kết hợp với các bài nghiên cứu có thể thấy được một số vấn đề liên quan đến thang WHO và thang Naranjo. Khi thẩm định bằng thang Naranjo, các ca bệnh gần như không được tính điểm ở câu hỏi số 6 (sử dụng placebo), câu hỏi số 7 (nồng độ thuốc trong máu), câu hỏi số 8 (đáp ứng liều); câu hỏi số 9 (tiền sử dị ứng) và câu hỏi số 4 (tái sử dụng thuốc) ít được tính điểm. Điều này là do mẫu báo cáo có nhiều thông tin không đáp ứng thang Naranjo cũng như trong lâm sàng, việc thực nghiệm placebo, đo nồng độ thuốc trong dịch sinh học ít khi được tiến hành, đặc

biệt là tại Việt Nam. Khi thẩm định bằng thang WHO, các nghiên cứu viên nhận định rằng với những báo cáo quen thuộc, các thông tin trong báo cáo càng đầy đủ thì quá trình thẩm định càng ít bị ảnh hưởng bởi ý kiến chủ quan. Nhiều nghiên cứu trên thế giới khẳng định rằng thời gian thẩm định ADR bằng thang Naranjo nhanh hơn thang WHO nhưng trên các báo cáo ADR được chọn, các nghiên cứu viên cho rằng độ khó và thời gian thẩm định giữa hai thang là không chênh lệch nhiều.

#### **4.3. Bàn về đối tượng thẩm định báo cáo ADR**

Với cùng một thang quy kết là thang WHO, tỷ lệ tương đồng của nhóm nghiên cứu và của hội đồng chuyên gia theo thang WHO ở mức tương đối cao (75%) nhưng chỉ số tin cậy kappa cũng ở mức trung bình ( $K = 0,568$ ). Độ tương đồng khá cao ở 4 mức quy kết (>50%) nhưng mức “chắc chắn” có tỷ lệ thấp nhất (56%). Với những tiêu chuẩn định tính của thang WHO, những dược sĩ chưa có kinh nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm thẩm định thì ít tự tin khi quy kết một báo cáo ADR đặc biệt khi báo cáo không đầy đủ thông tin, thông tin không rõ ràng hoặc ADR có thể liên quan đến nhiều nguyên nhân. Do đó, mức quy kết ADR của dược sĩ chưa có kinh nghiệm thường nhẹ hơn so với mức quy kết của chuyên gia. Minh chứng với mức “chắc chắn”, tiêu chuẩn “tái sử dụng thuốc cho phản ứng lặp lại” là cần thiết trừ khi những bằng chứng trong báo cáo hoàn toàn thuyết phục để quy kết. Sự “thuyết phục” ở đây đối với một dược sĩ chưa có kinh nghiệm thì gần như là khó, nên dược sĩ hầu như chỉ quy kết “chắc chắn” khi có tiêu chuẩn “tái sử dụng thuốc”. Chính vì thế sự sai lệch giữa hai đối tượng đánh giá chủ yếu gặp ở mức độ này.

Tuy nhiên, thang Naranjo nói riêng và các thuật toán nói chung đã thể hiện sự vượt trội so với phương pháp định tính như thang WHO ở sự khách quan và độ lặp lại. Nghiên cứu của chính tác giả Naranjo cũng như nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh thang Naranjo và nhiều thuật toán khác cho độ lặp lại cao. Với các tiêu chuẩn được sắp xếp dưới dạng bộ câu hỏi và được định lượng, độ tương đồng kết quả thẩm định ADR giữa những người đánh giá và giữa các lần đánh giá cải thiện hơn nhiều so với phương pháp định tính [32]. Trên thế giới, thang Naranjo

nói riêng và thuật toán nói chung thường không yêu cầu trình độ người thẩm định khi sử dụng phương pháp này. Tuy vậy, cũng như Naranjo, chưa một thuật toán nào được chấp thuận là tiêu chuẩn vàng, do nhiều nghiên cứu chỉ ra sự không tương đồng khi sử dụng các thuật toán trên cùng một ca bệnh [37].

#### **4.5. Bàn về giới hạn, ưu điểm và ý nghĩa của nghiên cứu**

##### **✓ Giới hạn của nghiên cứu**

- Cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ nên ảnh hưởng đến độ tin cậy của kết quả. Số báo cáo được đánh giá là “không có liên quan đến thuốc” còn ít nên gây khó khăn khi tính độ đặc hiệu của phương pháp.

- Do có sự đa dạng các phương pháp quy kết ADR trong khi nghiên cứu mới dừng lại ở 2 phương pháp của WHO và Naranjo nên gây hạn chế khi lựa chọn một phương pháp tối ưu nhất phù hợp với tình hình thực tế tại Việt Nam.

- Chất lượng thông tin trong báo cáo không tốt là một giới hạn cho quá trình thẩm định ADR theo thang WHO và Naranjo. Vì vậy, kết quả có thể cho nhiều sai lệch với ca bệnh thực tế.

##### **✓ Ưu điểm và ý nghĩa của nghiên cứu**

- Đây là nghiên cứu đầu tiên gợi ý khả năng sử dụng thang Naranjo, một thang hoàn toàn mới, có tính chất định lượng và đơn giản hơn thang WHO tại Việt Nam.

- Đồng thời, đây cũng là nghiên cứu đầu tiên mạnh dạn đưa ra khả năng thẩm định báo cáo ADR tự nguyện gửi về trung tâm bởi chính các nhân viên trong Trung tâm DI & ADR Quốc gia.

- Nghiên cứu đã đưa ra được những đánh giá sự tương đồng kết quả giữa thang WHO và thang Naranjo, hai thang được sử dụng khá phổ biến trên thế giới.

- Nghiên cứu đã đưa ra những đánh giá sơ bộ về giá trị chẩn đoán của 2 thang, đồng thời gợi ý cho những nghiên cứu sâu hơn để có thể áp dụng sử dụng 2 thang trong thẩm định ADR tại trung tâm và thực hành lâm sàng tại cơ sở điều trị.

## KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT

### KẾT LUẬN

Đề tài đã tiến hành hồi cứu kết quả thẩm định ADR của hội đồng chuyên gia và tiến cứu thẩm định 100 báo cáo ADR theo 2 thang WHO và Naranjo tại Trung tâm DI & ADR thu được những kết quả như sau:

- Đánh giá tỷ lệ tương đồng kết quả thẩm định giữa 2 thang:
  - Với cùng đối tượng thẩm định là nghiên cứu viên, sử dụng hai thang quy kết khác nhau là WHO và Naranjo thì cho tỷ lệ tương đồng là 72% với hệ số  $K = 0,515$ .
  - Với cùng một thang thẩm định là WHO nhưng hai đối tượng đánh giá khác nhau là nghiên cứu viên và chuyên gia thì phần trăm tương đồng cũng ở mức cao 75% với chỉ số tin cậy  $K = 0,568$ . Độ tương đồng khá cao ở cả 4 mức quy kết (>50%), trong đó, mức quy kết “chắc chắn” có độ tương đồng thấp nhất (56%).
  - Khi so sánh kết quả thu được nhờ thang Naranjo sử dụng bởi nghiên cứu viên và thang WHO bởi chuyên gia thì cho tỷ lệ tương đồng là 55% với chỉ số tin cậy  $K = 0,234$ , độ tương đồng cao ở mức “có thể” (88%) và “có khả năng” (62%), mức “chắc chắn” (6%) và “không chắc chắn” (20%) tương đồng yếu.
- Đánh giá giá trị chẩn đoán của 2 thang: phương pháp sử dụng thang Naranjo cho độ nhạy cao (100%) và độ đặc hiệu thấp (20%); phương pháp sử dụng thang WHO cho độ nhạy và độ đặc hiệu đều cao (98,9% và 100%).



## ĐỀ XUẤT

Để làm tăng hiệu quả phản hồi thông tin và nhận biết những dấu hiệu mới về an toàn thuốc đồng thời làm giảm gánh nặng thời gian thẩm định báo cáo ADR cho hội đồng chuyên gia, chúng tôi xin có những đề xuất sau đây:

- Công việc đầu tiên nên làm khi tiếp nhận báo cáo ADR về trung tâm là tiến hành phân loại ra các ADR nghiêm trọng, ADR mới, thuốc mới để gửi tới hội đồng chuyên gia và cho những phản hồi kịp thời. Sau đó, các dược sĩ trong trung tâm có thể sử dụng thang WHO hoặc thang Naranjo để thẩm định các báo cáo quen thuộc, đã được ghi nhận trong y văn.

- Do hiện tại trên trung tâm, các dược sĩ mới bắt đầu thẩm định đồng thời theo 2 thang WHO và Naranjo nên cần liên tục rút kinh nghiệm và nên xây dựng những đồng thuận về nguyên tắc và giải quyết vướng mắc trong quá trình thẩm định.

- Nên có những nghiên cứu có số mẫu lớn hơn và các chỉ tiêu phân tích kỹ lưỡng hơn so sánh thang WHO và thang Naranjo để có thể có những khuyến cáo về phương pháp phù hợp và hiệu quả nhất áp dụng trong từng trường hợp và từng giai đoạn.

- Kết quả thẩm định của cả 2 phương pháp đánh giá phụ thuộc nhiều vào chất lượng thông tin trong báo cáo ADR. Vì vậy cần tăng cường nhận thức và kỹ năng báo cáo ADR của các cán bộ y tế để có thể nâng cao số lượng và chất lượng các báo cáo tự nguyện.

# TÀI LIỆU THAM KHẢO

## I. Tài liệu tham khảo tiếng Việt

1. Bộ Y Tế (2006), *Dược lâm sàng*, NXB Y học, tr. 88-89.
2. Bộ Y Tế (2004), "Chương trình hợp tác y tế Việt Nam-Thụy Điển, Dự án thành phần quản lý dược", *Tài liệu tập huấn về cảnh giác dược*.
3. Trường đại học Dược Hà Nội, Đại học tổng hợp Bordeaux 2 (2010), *Tài liệu học phần cảnh giác dược*, Khóa học cho chương trình đào tạo Thạc sĩ dược học, tháng 12 năm 2010.
4. Trường đại học Dược Hà Nội Tổ chức Khoa học quản lý về sức khỏe Hoa Kỳ, Tổ chức Y tế Thế giới (2010), *Hội thảo tăng cường mạng lưới an toàn thuốc và cảnh giác dược tại Việt Nam, Hà Nội 17/12/2010*.

## II. Tài liệu tham khảo tiếng Anh

5. Arimone Y., Bégau B., Miremont-Salamé G., Fourrier-Réglat A., Moore N., Molimard M., Haramburu F. (2005), "Agreement of expert judgment in causality assessment of adverse drug reactions", *Eur J Clin Pharmacol*, 61, pp. 169-173.
6. Wiholm B.E. (1984), "The Swedish drug-event assessment methods. Special workshop-regulatory", *Drug Inf J*, 18, pp. 267-269.
7. Berry L.L., Segal R., Cherrin T.P., Fudge K.A. (1988), "Sensitivity and specificity of three methods of detection adverse drugs reactions", *American Journal of Hospital Pharmacy*, 45, pp. 1534-1539.
8. Brian L.S., Stephen E.K., "Textbook of pharmacoepidemiology", pp. 297-307.
9. Classen D.C., Pestotnik S.L., Evans S., Burke J.P. (1991), "Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients", *Journal of American Medical Association*, 266, pp. 2847-2851.
10. Dalton-Bunnow M.F.Z., Halvachs F.J. (1993), "Computer-assisted use of tracer antidote drugs to increase detection of adverse drug reactions: A retrospective and concurrent trial", *Hospital Pharmacy*, 28, pp. 746-749.

11. Dangouman J., Evreux J.C., Jouglard J., (1978), "Method for determination of undesirable effects of drugs in French", *Therapie*, 33, pp. 373-381.
12. Davies D.M., Fermer R.E, De Glanville H. (1998), "Davies's text book of adverse drug reaction, 5th edition", pp. 1-19.
13. Dormann H., Muth-Selbach U. (2000), "Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation-computerized monitoring versus stimulated spontaneous reporting", *Drug Saf*, 22, pp. 161-168.
14. Gregory P. J., Kier K. L. (2001), "Adverse drug reaction and medication errors", *Drug Information - A guide for pharmacist*, 2<sup>nd</sup> edition, McGraw - Hill, pp. 668-669.
15. Rehan.H, Deepti Chopra, Ashish Kumar Kakkar (2009), "Physician's guide to pharmacovigilance: Terminology and causality assessment", *European Journal of Internal Medicine* 20, pp. 3-8.
16. Harmark L., Van Grootheest A.C. (2008), "Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspective", *Eur J Clin Pharmacol*, 64, pp. 743-752.
17. Hutchinson T.A., Dawid A.P., Spiegelhalter D.J. (1991), "Computerized aids for probabilistic assessment of drug safety. A spreadsheet program", *Drug Inf J*, 25, pp. 29-39.
18. Irey N.S. (1976), "Diagnostic problems in drug-induced diseases", *Ann Clin Lab Sci*, 6, pp. 272-277.
19. Talbot.J, Waller P., Stephens (2004), *Detection of New Adverse Drug Reactions, 5th edition*, John Wiley & Sons, pp. 45-48.
20. Karch F.E., Lasagna L. (1977), "Toward the operational identification of adverse drug reactions", *Clin Pharmacol Ther*, 21, pp. 247-254.
21. Kramer M.S., Leventhal J.M., Hutchinson T.A., Feistein A.R. (1979), "An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions", *JAMA*, pp. 623-632.
22. Lancot K.L., Naranjo C.A. (1994), "Computer-assisted evaluation of adverse events using a Bayesian approach", *J Clin Pharmacol*, 34, pp. 142-147.

23. Lee A. (2001), "Adverse Drug Reaction", *Pharmaceutical Press*, pp. 1-20.
24. Rawlins M.D. (1986), "Spontaneous reporting of adverse drug reactions", *Journal of Medicine*, New series 59, No. 230, pp. 531-534.
25. Macedo A.F., Francisco B., Marques, Ribeiro C.F. (2006), "Can decisional algorithms replace global introspection in the individual causality assessment of spontaneously reported ADRs" *Drug Saf*, 29(8), pp. 697-702.
26. Macedo A.F., Francisco B., Teixeira F., Ribeiro C.F. (2005), "Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel", *Pharmacoepidemiology And Drug Safety*, 14, pp. 885-890.
27. Meyboom R.H.B., Hekster Y.A., Egbert A.C.G. (1997), "Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance", *Drug Saf*, 17, pp. 374-389.
28. Meyboom R.H.B., Royer R.J. (1992), "Causality classification at pharmacovigilance centres in the European community", *Pharmacoepidemiology And Drug Safety*, 1, pp. 87-97.
29. Meyboom R.H.B., Royer (1998), "Causality Assessment Revisited", *Pharmacoepidemiology And Drug Safety*, 7, pp. 63-65.
30. Michel D.J., Knodel L.C. (1986), "Comparison of three algorithms used to evaluate adverse drug reactions", *American Journal of Hospital Pharmacy*, 43, pp. 1709-1714.
31. Miremont G., Haramburu F., Bégau B., Pere J.C., Dangoumau J. (1994), "Adverse drug reactions: physicians' opinion versus a causality assessment method", *Eur J Clin Pharmacol*, 46, pp. 285-289.
32. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandor P., Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ (1981), "A method for estimating the probability of adverse drug reactions", *Clin Pharmacol Ther*, 30, pp. 239-245.

33. Pere J.C., Begaud B., Haramburu F., Albin H. (1986), "Computerized comparison of six adverse drug reaction assessment procedures", *Clin Pharmacol Ther*, 40, pp. 451-461.
34. Pharmacist American Society of Health-System (1995), "ASHP guidelines on ADR monitoring and reporting", *Am J Health-Syst Pharm*, 52, pp. 417-419.
35. Ralph I., Jeffrey E., Aronson K. (2000), "Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management", *The Lancet*, 356, pp. 1255-1259.
36. Ron Mann, Elizabeth Andrews (2007), *Pharmacovigilance*, 2nd edition, Wiley, pp. 3-11.
37. Taofikat B., Agbabiaka, Savovic J, Ernst E. (2008), "Methods for causality assessment of adverse drug reaction, *Drug Saf*, 31(1), pp. 21-37
38. Théophile H., Arimone Y., Moore N., Miremont-Salamé G., Fourrier-Réglat A., Haramburu F., Bégaud B., (2010), "Comparison of three methods (consensual expert judgment, algorithmic and probabilistic approaches) of causality assessment of adverse drug reactions", *Drug Saf*, 33(11), pp. 1045-1054.
39. Waller P., (2010), *An introduction to pharmacovigilance*, John Wiley & Son, Ltd, pp. 23-45.
40. WHO (2006), "The safety of medicines in public health programmes: Pharmacovigilance an essential tool", pp. 25-34.
41. WHO (2004), *Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicine*, pp. 1-4.
42. WHO (2002), *The importance of pharmacovigilance*, pp. 14-16.

### III. Trang Web

43. Tổ chức Y tế thế giới – Trung tâm theo dõi Uppsala  
<http://www.who-umc.org/graphics/4409.pdf>
44. Bách khoa toàn thư trực tuyến  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Fleiss'\\_kappa](http://en.wikipedia.org/wiki/Fleiss'_kappa)



