BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI**

**LÊ THỊ THẢO**

# PHÂN TÍCH VAI TRÒ CỦA DƯỢC SỸ VỚI BÁO CÁO TỰ NGUYỆN PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC TRONG CƠ SỞ DỮ LIỆU CỦA VIỆT NAM GIAI ĐOẠN 2010 – 2014

**LUẬN VĂN THẠC SĨ DƯỢC HỌC**

**HÀ NỘI – 2016**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI**

**LÊ THỊ THẢO**

# PHÂN TÍCH VAI TRÒ CỦA DƯỢC SỸ VỚI BÁO CÁO TỰ NGUYỆN PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC TRONG CƠ SỞ DỮ LIỆU CỦA VIỆT NAM GIAI ĐOẠN 2010 – 2014

**LUẬN VĂN THẠC SĨ DƯỢC HỌC**

CHUYÊN NGÀNH DƯỢC LÝ – DƯỢC LÂM SÀNG
MÃ SỐ: 60 72 04 05

Người hướng dẫn khoa học: PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh
TS. Vũ Thị Thu Hương

**HÀ NỘI – 2016**

# LỜI CẢM ƠN

Trước hết, tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn đến ***PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh – Giảng viên Bộ môn Dược lực, Phó giám đốc Trung tâm DI & ADR Quốc gia,*** người đã tận tình hướng dẫn và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình thực hiện luận văn, thầy là một tấm gương sáng về niềm đam mê và cống hiến cho khoa học, một người thầy luôn tận tụy với sinh viên, học viên đã cho tôi nhiều kiến thức quý báu.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới ***TS. Vũ Thị Thu Hương, Phó trưởng khoa Dược, Bệnh viện E***, người đã bảo ban và cho tôi những đóng góp thiết thực trong luận văn này.

Tôi xin gửi lời cảm ơn tới ***ThS. Nguyễn Phương Thúy – Cán bộ Trung tâm DI & ADR Quốc gia.*** Chị đã chỉ bảo tôi ngay từ những bước đi đầu tiên, những đóng góp của chị trong luận văn của tôi là rất lớn, với tôi, chị thực sự là một người chị đáng kính.

Tôi cũng xin cảm ơn ***tập thể cán bộ công tác tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia,*** đặc biệt tới ***DS. Trần Thúy Ngần, DS. Nguyễn Mai Hoa, DS. Nguyễn Hoàng Anh*** đã bỏ nhiều công sức hỗ trợ tôi thực hiện tốt luận văn.

Tôi xin cảm ơn ***các thầy cô giáo Trường Đại học Dược Hà Nội*** đã trang bị cho tôi những kiến thức và kỹ năng cần thiết trong học tập, nghiên cứu, tạo điều kiện cho tôi hoàn thành khóa học.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn đến ***gia đình và bạn bè tôi,*** những người đã luôn sát cánh bên tôi, động viên và khích lệ tôi vượt qua những lúc khó khăn trong cuộc sống và công việc học tập.

Hà Nội, tháng 3 năm 2016

Học viên

***Lê Thị Thảo***

# MỤC LỤC

**ĐẶT VẤN ĐỀ**..... ..1

**Chương 1. TỔNG QUAN** .....3

**1.1. Cảnh giác Dược và phản ứng có hại của thuốc**..... ..3

1.1.1. Cảnh giác Dược.....3

1.1.2. Phản ứng có hại của thuốc.....5

**1.2. Giám sát ADR trong bệnh viện**.....8

1.2.1. Các thành phần tham gia giám sát ADR trong bệnh viện..... ..8

1.2.2. Các hoạt động giám sát ADR trong bệnh viện.....10

**1.3. Vai trò của dược sỹ trong hoạt động báo cáo ADR**.....15

**Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**.....20

**2.1 Đối tượng nghiên cứu**.....20

**2.2. Phương pháp nghiên cứu**..... 20

**2.3. Xử lý dữ liệu**.....28

**Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**.....30

**3.1. Khảo sát đặc điểm báo cáo ADR từ dược sỹ trong hệ thống báo cáo tự nguyện của Việt Nam giai đoạn 2010 – 2014**.....30

3.1.1. Số lượng và tỷ lệ báo cáo ADR từ dược sỹ..... 30

3.1.2. So sánh đặc điểm thuốc nghi ngờ ghi nhận từ báo cáo của dược sỹ và từ các đối tượng khác (2014).....34

3.1.3. So sánh đặc điểm ADR ghi nhận từ báo cáo của dược sỹ và từ các đối tượng khác (2014)……..... 35

3.1.4. So sánh chất lượng của báo cáo ADR gửi từ dược sỹ và từ các đối tượng khác (2014)..... 37

**3.2. Phân tích đóng góp của dược sỹ thông qua sự hình thành tín hiệu của các trường hợp phản vệ và các ADR huyết học (mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu) dựa trên cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện của Việt Nam trong giai đoạn 2010 – 2014**..... 41

3.2.1. Vai trò của dược sỹ thông qua sự hình thành tín hiệu của các trường hợp phản vệ..... 41

3.2.2. Vai trò của dược sỹ thông qua sự hình thành tín hiệu của các ADR trên huyết học..... 44

**Chương 4. BÀN LUẬN**..... 48

**KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ**..... 59

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

# DANH MỤC KÍ HIỆU, CHỮ VIẾT TẮT

| | |
|---|---|
| ADR | Phản ứng có hại của thuốc (Adverse Drug Reaction) |
| WHO | Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization) |
| Trung tâm DI & ADR Quốc gia | Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc |
| ATC | Hệ thống phân loại thuốc dựa trên cơ quan giải phẫu, tác dụng điều trị, tính chất hóa học ( Anatomical Therapeutic Chemical) |
| WHO-ART | Thuật ngữ phản ứng có hại theo WHO (WHO-Adverse Reaction Terminology ) |
| UMC | Trung tâm giám sát Uppsala (Uppsala Monitoring Center) |
| ROR | Tỷ suất chênh báo cáo (Reporting odds ratio) |
| OTC | Thuốc không kê đơn (Over-the-counter) |
| CI 95% | Khoảng tin cậy 95% (Confidence Interval 95%) |

# DANH MỤC BẢNG


| STT | Tên bảng | Trang |
|---|---|---|
| 1 | Bảng 2.1. Giới hạn hemoglobin theo độ tuổi trong các trường hợp thiếu máu | 26 |
| 2 | Bảng 2.2. Xác định các thành phần tính trong công thức ROR | 28 |
| 3 | Bảng 3.1. Kết quả kiểm định Mann – Kendall kiểm tra xu hướng thay đổi số lượng, tỷ lệ báo cáo của dược sỹ theo thời gian (2010 – 2014) | 32 |
| 4 | Bảng 3.2. So sánh số lượng, tỷ lệ báo cáo nghiêm trọng từ dược sỹ và các đối tượng khác (2014) | 33 |
| 5 | Bảng 3.3. So sánh số lượng và tỷ lệ báo cáo "có mối liên quan" giữa thuốc và ADR từ dược sỹ và từ các đối tượng khác | 41 |
| 6 | Bảng 3.4. ROR của báo cáo từ dược sỹ trong các trường hợp phản vệ và không liên quan đến phản vệ theo từng năm (2010 – 2014) | 44 |
| 7 | Bảng 3.5. So sánh số lượng báo cáo ADR huyết học ghi nhận từ dược sỹ và từ các đối tượng khác (2010 – 2014) | 46 |
| 8 | Bảng 3.6. ROR của báo cáo từ dược sỹ trong các ADR trên huyết học và không liên quan đến ADR trên huyết học (2010 – 2014) | 47 |

# DANH MỤC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ


| STT | Tên hình vẽ | Trang |
|---|---|---|
| 1 | Hình 3.1. Số lượng, tỷ lệ báo cáo ADR của dược sỹ theo từng năm (2010-2014) | 30 |
| 2 | Hình 3.2. Số lượng, tỷ lệ báo cáo ADR của dược sỹ giai đoạn 2010-2014 | 31 |
| 3 | Hình 3.3. So sánh đặc điểm thuốc nghi ngờ theo nhóm thuốc ghi nhận từ báo cáo của dược sỹ và từ các đối tượng khác (2014) | 34 |
| 4 | Hình 3.4. So sánh đặc điểm ADR theo tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng ghi nhận từ báo cáo của dược sỹ và từ các đối tượng khác (2014) | 36 |
| 5 | Hình 3.5. So sánh điểm chất lượng báo cáo năm 2014 gửi từ dược sỹ và từ các đối tượng khác theo phương pháp VigiGrade 2015 | 38 |
| 6 | Hình 3.6. So sánh số lượng, tỷ lệ báo cáo có điểm chất lượng tốt và ở mức điểm 0 năm 2014 giữa các nhóm đối tượng | 40 |
| 7 | Hình 3.7. So sánh số lượng, tỷ lệ báo cáo phản vệ ghi nhận từ dược sỹ và từ các đối tượng khác (2010 – 2014) | 42 |

# ĐẶT VẤN ĐỀ

Báo cáo tự nguyện phản ứng có hại của thuốc (ADR) từ các cán bộ y tế hiện nay đang được coi là phương pháp cơ bản để phát hiện và quản lý các tín hiệu liên quan đến an toàn thuốc [3], [73]. Tín hiệu được tăng cường và càng có ý nghĩa nếu báo cáo có đủ số lượng, đảm bảo chất lượng và đáp ứng tính chính xác trong quy trình thu thập và phân tích [62]. Số lượng cũng như chất lượng thông tin trong báo cáo ADR phụ thuộc rất nhiều vào đối tượng thực hiện báo cáo. Ở nhiều quốc gia, dược sỹ là một trong những đối tượng chính tham gia báo cáo ADR: Canada (88,3%), Australia (40,3%), Nhật Bản (39%) [71]. Nhiều nghiên cứu cũng đã chỉ ra đóng góp quan trọng của dược sỹ với hệ thống báo cáo tự nguyện trong việc phát hiện, ghi nhận phản ứng có hại của thuốc, góp phần hình thành tín hiệu quan trọng liên quan đến an toàn thuốc trong thực hành lâm sàng [56], [70].

Tại Việt Nam, tỷ lệ báo cáo từ dược sỹ chỉ chiếm khoảng 11,3 – 16,2% trong giai đoạn 2006 – 2008 [15], và có xu hướng tăng lên trong những năm gần đây [18], [87]. Thêm vào đó, một vài nghiên cứu đơn lẻ thực hiện tại một số bệnh viện cũng phần nào cho thấy vai trò không nhỏ của dược sỹ với hoạt động báo cáo ADR [10], [17].

Trong bối cảnh vấn đề an toàn thuốc đang dần được chú trọng, hoạt động Dược lâm sàng và Cảnh giác Dược đang từng bước được mở rộng [5], [16], [84] thì vị trí của dược sỹ ngày càng trở nên có ý nghĩa. Trong khi đó tại Việt Nam chưa có một nghiên cứu nào phân tích về vai trò của dược sỹ đối với hệ thống báo cáo ADR tự nguyện, đặc biệt là vai trò trong sự hình thành tín hiệu liên quan đến an toàn thuốc của ADR nghiêm trọng, khả năng gây tử vong cao điển hình như phản vệ, hoặc ADR hiếm gặp, khó phát hiện hơn tiêu biểu như các ADR trên huyết học. Vì vậy, với mong muốn phản ánh thực trạng và mang lại góc nhìn toàn cảnh về những đóng góp của dược sỹ trong hệ thống

báo cáo tự nguyện của Việt Nam, chúng tôi thực hiện đề tài "**Phân tích vai trò của dược sỹ với báo cáo tự nguyện phản ứng có hại của thuốc trong cơ sở dữ liệu của Việt Nam giai đoạn 2010 – 2014**" với 2 mục tiêu sau:

1. Khảo sát đặc điểm báo cáo ADR từ dược sỹ trong hệ thống báo cáo tự nguyện của Việt Nam giai đoạn 2010 – 2014.

2. Phân tích đóng góp của dược sỹ thông qua sự hình thành tín hiệu của các trường hợp phản vệ và các ADR trên huyết học (mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu) dựa trên cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện của Việt Nam trong giai đoạn 2010 – 2014.

Những kết quả từ nghiên cứu này hy vọng sẽ giúp định hướng cho các hoạt động tăng cường vai trò của dược sỹ trong hệ thống báo cáo ADR và Cảnh giác Dược tại Việt Nam.

# Chương 1. TỔNG QUAN

## 1.1. Cảnh giác Dược và phản ứng có hại của thuốc

### 1.1.1. Cảnh giác Dược

Sự ra đời của nhiều thuốc mới đã mang lại lợi ích to lớn trong điều trị và chăm sóc sức khỏe cho cộng đồng, đồng thời cũng đặt ra nhiều thách thức trong công tác đảm bảo sử dụng thuốc hợp lý, an toàn và hiệu quả. Trong những năm gần đây, nhiều thuốc đã bị rút khỏi thị trường dược phẩm do nguy cơ trong quá trình sử dụng thuốc lớn hơn nhiều so với lợi ích mà thuốc đem lại. Với mục đích giảm thiểu tác động có hại của thuốc với cộng đồng, hệ thống Cảnh giác Dược đã được hình thành và phát triển rộng khắp tại nhiều quốc gia [2].

- **Định nghĩa**

Theo định nghĩa của Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization – WHO) "Cảnh giác Dược là khoa học và các hoạt động liên quan đến việc phát hiện, đánh giá, nghiên cứu và phòng tránh các phản ứng có hại của thuốc và các vấn đề liên quan đến quá trình sử dụng thuốc" "là thành phần chủ đạo của hệ thống theo dõi hiệu quả của thuốc trong thực hành lâm sàng và trong các chương trình y tế công cộng" [74]. Hoạt động Cảnh giác Dược gần đây cũng được mở rộng trong các lĩnh vực: thuốc có nguồn gốc dược liệu, thuốc cổ truyền, các chế phẩm máu, thuốc có nguồn gốc sinh học, trang thiết bị y tế và vắc xin [79].

- **Sự cần thiết triển khai Cảnh giác Dược**

Trước khi đưa ra thị trường, tính an toàn của thuốc, đặc biệt là các phản ứng có hại của thuốc đã được đánh giá qua nhiều giai đoạn nghiên cứu phát triển (nghiên cứu tiền lâm sàng, thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1, giai đoạn 2 và giai đoạn 3). Tuy nhiên, sau khi thuốc được lưu hành, việc sử dụng thuốc không còn bị giới hạn trên một số lượng nhỏ người bệnh và trong các

điều kiện nghiêm ngặt như trong các thử nghiệm lâm sàng mà được mở rộng theo yêu cầu của thực tế điều trị. Lúc này, các vấn đề như đặc điểm người bệnh, bệnh lý mắc kèm, thuốc sử dụng đồng thời, sử dụng thuốc kéo dài, tuân thủ điều trị... không hoàn toàn giống như trong thử nghiệm lâm sàng. Thêm vào đó, một số vấn đề khác liên quan đến tính an toàn của thuốc như thuốc giả, thuốc kém chất lượng hay sai sót liên quan đến thuốc thường chỉ xuất hiện sau khi thuốc được cấp phép và đưa vào sử dụng [2].

Hơn nữa, việc đánh giá lại các chỉ định (bổ sung hay hạn chế); điều chỉnh liều, thay đổi hướng dẫn sử dụng trên các đối tượng đặc biệt; cung cấp thông tin về các sử dụng không đúng cách như lạm dụng thuốc, chỉ định sai; bổ sung thêm thông tin về các ADR hiếm gặp; hay để đánh giá độc tính trường diễn, nguy cơ/lợi ích điều trị....sau một thời gian thuốc lưu hành cũng có vai trò quan trọng. Vì vậy, cần thiết phải có một cơ chế giám sát và theo dõi độ an toàn của thuốc khi được sử dụng trong thực tế [58].

Cảnh giác Dược, với mạng lưới theo dõi và các phương pháp thu thập dữ liệu của mình sẽ cung cấp thêm những thông tin quan trọng về tính an toàn của thuốc trong thực tế điều trị, hỗ trợ các cơ quan quản lý nhà nước về y tế trong công tác quản lý sử dụng thuốc góp phần giảm thiểu tác hại do thuốc gây ra, tiết kiệm chi phí điều trị và đảm bảo an toàn sức khỏe cho cộng đồng [58].

- **Mục tiêu của Cảnh giác Dược**

Mục tiêu cụ thể của Cảnh giác Dược nhằm hướng tới:

- Cải thiện việc chăm sóc bệnh nhân và đảm bảo tính an toàn trong mối liên quan giữa sử dụng thuốc và sự can thiệp của điều trị và hỗ trợ điều trị trên người bệnh.

- Cải thiện sức khỏe cộng đồng và đảm bảo an toàn trong sử dụng thuốc.

- Góp phần đánh giá lợi ích, nguy cơ, hiệu quả và độ an toàn của thuốc, khuyến khích sử dụng thuốc hợp lý, an toàn, hiệu quả (bao gồm các yếu tố kinh tế).

- Thúc đẩy sự hiểu biết, giáo dục và đào tạo trên lâm sàng trong Cảnh giác Dược và hiệu quả tuyên truyền tới cộng đồng [79], [80].

- **Cảnh giác Dược tại Việt Nam**

Các hoạt động liên quan đến Cảnh giác Dược và giám sát tính an toàn của thuốc đã được triển khai tại Việt nam từ năm 1994 trong khuôn khổ dự án SIDA "Hỗ trợ hệ thống quản lý Dược" do Chính phủ Thụy Điển tài trợ. Năm 1999, Việt Nam đã trở thành thành viên chính thức của Chương trình giám sát thuốc quốc tế do Tổ chức Y tế thế giới (WHO) thiết lập. Năm 2009, sự ra đời của Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc đã đánh dấu bước ngoặt quan trọng trong hoạt động Cảnh giác Dược tại Việt Nam. Năm 2011, Trung tâm khu vực về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc tại thành phố Hồ Chí Minh trực thuộc bệnh viện Chợ Rẫy được thành lập. Những đơn vị chuyên môn này cùng với Cục Quản lý Dược, Cục Quản lý Khám, chữa bệnh là đầu mối chính trong hoạt động Thông tin thuốc và Cảnh giác Dược tại Việt Nam [2].

### 1.1.2. Phản ứng có hại của thuốc

- **Định nghĩa**

Thuốc – bên cạnh những tác dụng to lớn trong phòng bệnh, chẩn đoán hoặc chữa bệnh, luôn tiềm ẩn nguy cơ liên quan đến tính an toàn, đó là phản ứng có hại của thuốc [80]. Theo định nghĩa của WHO, phản ứng có hại của thuốc (Adverse Drug Reaction – ADR) là một phản ứng độc hại, không định trước và xuất hiện ở liều thường dùng cho người với mục đích phòng bệnh, chẩn đoán, điều trị bệnh hoặc làm thay đổi một chức năng sinh lý của cơ thể. Định nghĩa này không bao gồm những phản ứng xảy ra do dùng sai thuốc, dùng thuốc ở liều cao vô tình hoặc có chủ đích [74].

Trong thực tế, để quy kết nguyên nhân gây ra phản ứng có hại có liên quan đến thuốc hay bắt nguồn từ nguyên nhân khác không hề đơn giản, vì vậy bên cạnh khái niệm phản ứng có hại của thuốc, khái niệm biến cố có hại của thuốc cũng được sử dụng tương đối phổ biến : "Biến cố có hại của thuốc được định nghĩa là tất cả các tổn thương là hệ quả của việc sử dụng thuốc, bất kể mối quan hệ nhân quả này có được chứng minh hay không" [74].

- **Hậu quả của ADR**

Nhiều nghiên cứu dịch tễ học đã đưa ra dữ liệu về tần suất gặp ADR cũng như các chi phí y tế liên quan trong thực hành lâm sàng. Theo một nghiên cứu ở Pháp, mỗi năm có khoảng 123.000 bệnh nhân phải gặp bác sỹ do xuất hiện triệu chứng ADR. Tỷ lệ nhập viện do ADR ở một số nước chiếm tới hơn 10% như Na Uy (11,5%), Anh (16%) [73], phía bắc Tasmania Australia (18,8%), Đan Mạch (10,6%) [55]. Một số nghiên cứu tập trung vào những đối tượng dễ bị tổn thương hơn như người cao tuổi và trẻ em cho thấy, có từ 2,0% đến 4,1% ADR xảy ra ở trẻ em dẫn tới hậu quả phải nhập viện điều trị, và có tới 39% ADR gây nhập viện ở bệnh nhi là những phản ứng đe dọa tính mạng hoặc tử vong [42]. Tần suất gặp ADR ở người cao tuổi cũng lên đến 20% ở Anh và một số nước Châu Âu khác [81].

Một hậu quả đáng kể của ADR là kéo dài thời gian nằm viện. Nghiên cứu thực hiện tại một bệnh viện Nhật Bản cho thấy, ở bệnh nhân không gặp ADR, thời gian nằm viện trung bình là 8 ngày và con số này tăng lên là 20 ngày ở những bệnh nhân có xảy ra ADR [44]. Davies và cộng sự cũng đã phát hiện nguy cơ tử vong ở những bệnh nhân có xuất hiện ADR tăng lên so với những người chưa từng gặp ADR trước đó [29]. Theo ước tính của nhiều nghiên cứu tại Mỹ, ADR đứng hàng thứ 4 – 6 trong những nguyên nhân gây tử vong nhiều nhất tại đất nước này [45]. Không những gây tổn thất lớn về sức khỏe, phản ứng có hại của thuốc còn làm tăng thêm gánh nặng về kinh tế,

khi mà ở nhiều quốc gia, chi phí cho việc giải quyết các tai biến liên quan đến thuốc chiếm khoảng 15% – 20% ngân sách của bệnh viện [73].

- **Các phương pháp thu thập dữ liệu về tính an toàn của thuốc**

Trong Cảnh giác Dược, phương pháp chính được dùng để thu thập dữ liệu về tính an toàn của thuốc là phương pháp báo cáo tự nguyện. Các phương pháp bổ sung khác như giám sát chủ động và báo cáo tự nguyện có chủ đích có thể được áp dụng tùy trong từng trường hợp cụ thể.

- Báo cáo tự nguyện: là hoạt động thu thập các báo cáo đơn lẻ về những trường hợp nghi ngờ xảy ra phản ứng có hại của thuốc, được các nhân viên y tế, bệnh nhân, các đơn vị sản xuất kinh doanh dược phẩm báo cáo tự nguyện theo một biểu mẫu nhất định. Đây là phương pháp đơn giản, rẻ tiền, có thể áp dụng được đối với tất cả các loại thuốc nên được áp dụng rộng rãi. Thêm vào đó, do có khả năng theo dõi trong suốt vòng đời của thuốc, báo cáo ADR tự nguyện sẽ đặc biệt có ích khi phát hiện những phản ứng hiếm gặp, nghiêm trọng và xuất hiện muộn [72].

- Báo cáo tự nguyện có chủ đích: là phương pháp xây dựng dựa trên các nguyên tắc của báo cáo tự nguyện nhưng được áp dụng với một số thiết lập xác định. Ví dụ, chỉ tập trung theo dõi ADR của một nhóm thuốc hay trên một nhóm bệnh nhân cụ thể (bệnh nhân đang điều trị lao kháng thuốc, bệnh nhân đang điều trị HIV). Báo cáo tự nguyện có chủ đích khắc phục được những nhược điểm chính của phương pháp báo cáo tự nguyện thông thường (như tỷ lệ báo cáo thấp, báo cáo thiếu thông tin, khó tính toán tần suất của các ADR mục tiêu) trong khi đó vẫn duy trì được những ưu điểm như đơn giản, chi phí thấp và có thể liên kết được với các hệ thống chăm sóc sức khỏe hiện có tại từng quốc gia [52].

- Giám sát chủ động: là phương pháp chủ động phát hiện các biến cố bất lợi trong quá trình sử dụng thuốc. Biến cố bất lợi có thể được phát hiện bằng cách trực tiếp phỏng vấn bệnh nhân hoặc theo dõi các thông tin trong hồ

sơ bệnh án. Phương pháp này tuy tốn kém nhưng giúp phát hiện được nhiều biến cố bất lợi nghiêm trọng và các biến cố liên quan đến kết quả xét nghiệm bất thường hơn các phương pháp khác [83].

## 1.2. Giám sát ADR trong bệnh viện

Trong thực hành lâm sàng, phản ứng có hại của thuốc có tác động tiêu cực tới sức khỏe người bệnh, làm tăng chi phí điều trị, ảnh hưởng lớn đến chất lượng dịch vụ chăm sóc sức khỏe [63]. Để hạn chế vấn đề này, việc triển khai hệ thống giám sát ADR trong bệnh viện là một trong những ưu tiên hàng đầu trong chính sách y tế của nhiều nước, trong đó có Việt Nam [14].

### 1.2.1. Các thành phần tham gia giám sát ADR trong bệnh viện

- **Hội đồng thuốc và điều trị (HĐT & ĐT)**

HĐT & ĐT là một tổ chức được thành lập nhằm đánh giá tác dụng của thuốc trên lâm sàng, phát triển các chính sách quản lý, sử dụng thuốc và quản lý danh mục thuốc. Theo WHO, một trong những chức năng chính của HĐT & ĐT là giám sát và quản lý ADR [48].

Thông tư 21/TT-BYT năm 2013 cũng đã quy định rõ trách nhiệm của HĐT & ĐT trong vấn đề này, cụ thể như sau:

- Xây dựng quy trình phát hiện, đánh giá, xử trí, dự phòng ADR và các sai sót trong chu trình sử dụng thuốc tại bệnh viện từ giai đoạn chẩn đoán, kê đơn của thầy thuốc, chuẩn bị và cấp phát thuốc của dược sỹ, thực hiện y lệnh và hướng dẫn sử dụng của điều dưỡng, sự tuân thủ điều trị của người bệnh nhằm bảo đảm an toàn cho người bệnh trong quá trình điều trị.
- Tổ chức giám sát ADR, ghi nhận và rút kinh nghiệm các sai sót trong điều trị.
- Triển khai hệ thống báo cáo ADR trong bệnh viện.
- Thông tin cho cán bộ y tế trong bệnh viện về ADR, sai sót trong sử dụng thuốc để kịp thời rút kinh nghiệp chuyên môn.

- Cập nhật, sửa đổi, bổ sung danh mục thuốc của bệnh viện, hướng dẫn điều trị và các quy trình chuyên môn khác dựa trên thông tin về ADR và sai sót trong sử dụng thuốc ghi nhận tại bệnh viện.
- Tổ chức tập huấn cho cán bộ y tế về ADR và sai sót trong sử dụng thuốc [4].

- **Khoa Dược bệnh viện**

Khoa Dược bệnh viện là một trong những mắt xích có vai trò quan trọng trong hệ thống giám sát ADR tại bệnh viện. Thông tư 22/2011/TT-BYT về tổ chức và hoạt động của khoa Dược bệnh viện đã quy định, một trong những hoạt động của khoa Dược là tham gia công tác Cảnh giác Dược, theo dõi, tập hợp các báo cáo về tác dụng không mong muốn của thuốc trong đơn vị, báo cáo về Trung tâm DI & ADR Quốc gia, đề xuất biện pháp giải quyết và kiến nghị về sử dụng thuốc hợp lý, an toàn [6].

- **Đơn vị thông tin thuốc**

Đơn vị thông tin thuốc trong bệnh viện thường trực thuộc khoa Dược, hoạt động dưới sự giám sát của HĐT & ĐT và Ban giám đốc bệnh viện. Theo thông tư số 13/2009/TT-BYT của Bộ Y tế hướng dẫn hoạt động thông tin, quảng cáo thuốc, đơn vị thông tin thuốc trong bệnh viện, ngoài những nhiệm vụ liên quan đến thu thập, tiếp nhận, cung cấp thông tin thuốc, còn có nhiệm vụ thu thập, tổng hợp, báo cáo phản ứng có hại của thuốc tới Hội đồng thuốc và điều trị của bệnh viện, Trung tâm Quốc gia/Trung tâm khu vực về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc [9].

- **Cán bộ y tế**

Theo WHO, các cán bộ y tế có điều kiện tốt nhất để báo cáo các ADR nghi ngờ xảy ra trên bệnh nhân. Tất cả cán bộ y tế (bác sỹ, dược sỹ, y tá, nha sĩ và các cán bộ y tế khác) cần coi báo cáo các ADR như một phần trách nhiệm của mình, ngay cả khi ADR chưa có mối quan hệ rõ ràng với thuốc bị nghi ngờ [73].

Tại Việt Nam, Điều 51, Luật Dược 2005 quy định: "Cơ sở khám bệnh, chữa bệnh, cán bộ y tế có trách nhiệm theo dõi và báo cáo cho người phụ trách cơ sở, cơ quan có thẩm quyền quản lý thuốc về các phản ứng có hại của thuốc" [14]. Dự thảo Luật Dược sửa đổi vừa được Quốc hội thông qua ngày 06/04/2016 đã cụ thể hóa hơn nữa trách nhiệm của các cán bộ y tế trong theo dõi, giám sát, báo cáo các phản ứng có hại của thuốc tại Chương VIII về thông tin thuốc, Cảnh giác Dược, quảng cáo thuốc và Chương IX về Dược lâm sàng [84].

Hướng dẫn Quốc gia về Cảnh giác Dược (được ban hành theo Quyết định số 2111/QĐ-BYT ngày 01/06/2015) đã đề cập đến vai trò của cán bộ y tế trong hệ thống Cảnh giác Dược như sau: cán bộ y tế bao gồm bác sỹ, dược sỹ, điều dưỡng viên, hộ sinh viên, kỹ thuật viên và các cán bộ y tế khác có trách nhiệm theo dõi, phát hiện, xử trí, dự phòng và báo cáo về các phản ứng có hại của thuốc....cho người phụ trách về hoạt động Cảnh giác Dược trong cơ sở và Trung tâm Quốc gia hoặc Trung tâm khu vực về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc [2].

### 1.2.2. Các hoạt động giám sát ADR trong bệnh viện

Các hoạt động giám sát ADR trong bệnh viện được triển khai theo tiến trình: phát hiện, xử trí, đánh giá, theo dõi báo cáo và dự phòng ADR với sự tham gia của nhiều thành phần khác nhau trong bệnh viện.

- **Phát hiện**

Điều dưỡng viên, hộ sinh viên, kỹ thuật viên trong bệnh viện có trách nhiệm theo dõi và phát hiện những biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng bất thường trên bệnh nhân dựa trên các thông tin do bệnh nhân cung cấp và các triệu chứng ghi nhận được trong quá trình chăm sóc theo dõi, thông báo ngay cho bác sỹ điều trị và khoa Dược, ghi lại các thông tin liên quan tới thuốc mà bệnh nhân đã sử dụng.

Bác sỹ phát hiện và ghi nhận những biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng bất thường của bệnh nhân vào bệnh án; kiểm tra lại tất cả các thuốc thực tế bệnh nhân đã sử dụng; kiểm tra chất lượng cảm quan mẫu thuốc được lưu lại xem có biểu hiện bất thường nào về chất lượng thuốc hay không; kiểm tra tính hợp lý trong sử dụng thuốc như: tình trạng bệnh lý, bệnh mắc kèm và chống chỉ định trên người bệnh, liều dùng, tiền sử dị ứng và sự phù hợp của thời điểm dùng thuốc với thời điểm xuất hiện ADR.

Trong quá trình hoạt động chuyên môn, thông qua giám sát sử dụng thuốc trong bệnh án hoặc duyệt thuốc tại Khoa Dược, dược sỹ phát hiện ADR dựa trên các thuốc có khả năng được sử dụng để xử trí phản ứng có hại của thuốc, biểu hiện lâm sàng và kết quả xét nghiệm cận lâm sàng bất thường. Ưu tiên xem xét bệnh án các đối tượng đặc biệt, sử dụng thuốc có nguy cơ cao xảy ra ADR [2], [3].

- **Xử trí**

Điều dưỡng, hộ sinh, kỹ thuật viên thực hiện xử trí ADR theo đúng y lệnh của bác sỹ; theo dõi bệnh nhân và thông báo kịp thời cho bác sỹ điều trị nếu có diễn biến bất thường. Trường hợp khẩn cấp có thể ngừng sử dụng thuốc nghi ngờ gây ảnh hưởng tới tính mạng bệnh nhân trước khi thông báo cho bác sỹ.

Bác sỹ có nhiệm vụ đánh giá mức độ nghiêm trọng của ADR để quyết định hướng xử trí lâm sàng phù hợp: giảm liều hoặc ngừng thuốc nghi ngờ gây ADR trong điều kiện lâm sàng cho phép, kịp thời thực hiện các biện pháp điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ, đảm bảo chức năng sống cho bệnh nhân, thực hiện theo các hướng dẫn chuyên môn của Bộ Y tế có liên quan nếu việc xử trí ADR thuộc phạm vi các hướng dẫn đó. Trường hợp cần thiết, có thể trao đổi hướng xử trí với đồng nghiệp, tổ chức hội chẩn chuyên môn, tham khảo thêm thông tin về ADR từ dược sỹ, Đơn vị thông tin thuốc bệnh viện hoặc các Trung tâm về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại

của  thuốc. Giám sát chặt chẽ người bệnh trong trường hợp bắt buộc sử dụng lại thuốc nghi ngờ gây ADR khi không có thuốc thay thế hoặc khi lợi ích của thuốc vượt trội hơn nguy cơ.

Dược sỹ cần phải trao đổi với bác sỹ điều trị nếu phát  hiện ADR khi thực hiện hoạt động dược lâm sàng tại khoa phòng để có biện pháp xử trí phù hợp, cũng như cung cấp thông tin về thuốc trong quá trình xác định và xử trí ADR theo yêu cầu của cán bộ y tế. Hướng dẫn, hỗ trợ bác sỹ, điều dưỡng viên hoàn thiện đầy đủ, chính xác các thông tin cần thiết trong mẫu báo cáo ADR hoặc có thể trực tiếp thu thập thông tin và viết báo cáo ADR [2], [3].

- **Đánh giá ADR**

- Đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa thuốc và phản ứng có hại

Để đánh giá một biến cố bất lợi có phải do thuốc gây ra hay không, bác sỹ hoặc dược sỹ cần rà soát lại các thông tin liên quan để xem xét nguyên nhân có thể gây ra biến cố bao gồm: kiểm tra xem người bệnh có dùng đúng thuốc được kê đơn, cấp phát và đúng liều khuyến cáo hay không; xem xét tiền sử bệnh, tiền sử dị ứng để loại trừ nguyên nhân; kiểm tra mối liên quan giữa thời gian dùng thuốc và thời điểm xảy ra phản ứng; khám lâm sàng cẩn thận và thực hiện các xét nghiệm liên quan để xác định nguyên nhân gây phản ứng; ghi nhận diễn biến của phản ứng sau khi ngừng thuốc và tái sử dụng thuốc; kiểm tra xem phản ứng đã được ghi nhận trong y văn hay tờ hướng dẫn sử dụng thuốc nghi ngờ hay không; tùy điều kiện chuyên môn có thể đánh giá mối liên quan giữa thuốc nghi ngờ và ADR theo thang phân loại của WHO hoặc thang điểm của Naranjo.

- Đánh giá mức độ nghiêm trọng của phản ứng có hại

Phản ứng có hại được đánh giá là nghiêm trọng khi gây ra một trong các hậu quả: trực tiếp hoặc gián tiếp gây tử vong cho người bệnh; đe dọa tính mạng người bệnh, cần điều trị cấp cứu; người bệnh cần nhập viện hoặc kéo dài thời gian nằm viện; người bệnh bị tàn tật vĩnh viễn hoặc nặng nề; gây dị

tật thai nhi hoặc bất kỳ hậu quả nào của người bệnh mà cán bộ y tế cho là gây hậu quả nghiêm trọng về mặt lâm sàng.

Sau khi đánh giá mối quan hệ nhân quả với thuốc, mức độ nghiêm trọng của phản ứng có hại, cán bộ y tế cần cần nhắc có cần thiết gửi cho người bệnh "Thẻ cảnh báo phản ứng có hại của thuốc" hay không. Thẻ cảnh báo phản ứng có hại của thuốc là một loại thẻ thông báo cho tất cả các cán bộ y tế về người mang thẻ đã từng bị phản ứng có hại nghiêm trọng của thuốc, cũng giúp cho người bệnh biết về những phản ứng có hại nghiêm trọng của họ. Biện pháp này giúp cán bộ y tế biết được tiền sử bệnh liên quan đến thuốc của người bệnh và giúp tránh được những phản ứng có hại cùng loại hoặc các phản ứng tương tự [2], [3].

- **Báo cáo ADR**

Tất cả các biến cố có hại xảy ra trong quá trình điều trị có nghi ngờ liên quan đến thuốc đều cần được báo cáo, trong đó ưu tiên báo cáo: các phản ứng có hại nghiêm trọng, các phản ứng có hại của thuốc mới đưa vào sử dụng trong điều trị tại bệnh viện, phản ứng có hại chưa từng được biết đến của thuốc, phản ứng có hại xảy ra liên tục với một thuốc hoặc một lô thuốc trong thời gian ngắn.

Người trực tiếp viết báo cáo ADR có thể là bác sỹ, dược sỹ, điều dưỡng viên, hộ sinh viên, kỹ thuật viên và các nhân viên y tế khác, sử dụng mẫu báo cáo do Bộ Y tế quy định.

Báo cáo cần được gửi trong thời gian sớm nhất có thể sau khi xảy ra phản ứng, ngay cả khi thông tin thu được chưa đầy đủ. Có thể bổ sung báo cáo nếu thu thập được thêm thông tin [2], [3].

- **Dự phòng**

Nhiều phản ứng có hại của thuốc có thể ngăn ngừa được bằng các biện phát dự phòng trong quá trình sử dụng thuốc cho người bệnh.

Hội đồng Thuốc và Điều trị có thể tăng cường việc sử dụng thuốc an toàn và dự phòng các trường hợp ADR thông qua: xây dựng quy trình phát hiện, đánh giá, xử trí và báo cáo ADR trong bệnh viện; xây dựng danh mục các thuốc có nguy cơ cao cần giám sát và xây dựng quy trình hướng dẫn sử dụng các thuốc này trong bệnh viện. Bên cạnh đó, hội đồng cần tổ chức hội chẩn, thảo luận và đánh giá để đưa ra hướng xử trí và đề xuất biện pháp dự phòng trong trường hợp xảy ra các phản ứng có hại nghiêm trọng. Một hoạt động khác cần được quan tâm là tổ chức tập huấn cho cán bộ y tế về kỹ năng phát hiện, xử trí, dự phòng ADR và kỹ năng điền báo cáo ADR đúng và đầy đủ thông tin. Định kỳ tổng kết công tác báo cáo ADR trong bệnh viện, từ đó sử dụng thông tin an toàn thuốc thu được để cập nhật, sửa đổi, bổ sung danh mục thuốc của bệnh viện, các hướng dẫn điều trị, quy trình chyên môn trong bệnh viện.

Khoa Dược, Đơn vị Thông tin Thuốc của bệnh viện hoặc bộ phận/người phụ trách công tác Dược cần cập nhật thông tin sử dụng thuốc, thông tin về thuốc mới, về an toàn thuốc; gửi đến cán bộ y tế và bệnh nhân trong cơ sở khám, chữa bệnh; giám sát chất lượng trước khi cấp phát thuốc về các khoa phòng; hướng dẫn và hỗ trợ cán bộ y tế trong công tác báo cáo ADR; phản hồi kết quả thẩm định báo cáo ADR của Trung tâm Quốc gia hoặc Trung tâm khu vực về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc gửi cho cán bộ y tế đã tham gia báo cáo.

Đối với cán bộ y tế cần phải: tuân thủ chỉ định, chống chỉ định, thận trọng, liều dùng  của thuốc, chú ý tiền sử dị ứng của bệnh nhân, tương tác thuốc trong kê đơn và thực hiện đầy đủ giám sát theo dõi người bệnh trong quá trình điều trị; tuân thủ cảnh báo và thận trọng với các thuốc có nguy cơ cao hoặc đối tượng đặc biệt; tuân thủ quy trình bảo quản và sử dụng thuốc trên bệnh nhân, chú ý kiểm tra tương tác thuốc và chống chỉ định trong quy trình cấp phát, sử dụng thuốc [2], [3].

## 1.3. Vai trò của dược sỹ trong hoạt động báo cáo ADR

Dược sỹ có vị trí quan trọng trong hệ thống chăm sóc sức khỏe. Theo thời gian, lĩnh vực hoạt động của dược sỹ có xu hướng thay đổi. Trước đây, nhiệm vụ chính của dược sỹ là pha chế thuốc theo đơn và đảm bảo thuốc được pha chế đạt tiêu chuẩn như đã yêu cầu. Ngày nay, các dược sỹ thường xuyên hoạt động dưới góc độ của nhà tư vấn dược lý, thậm chí ở Anh và Mỹ, họ còn được phép kê đơn [37], [71]. Đây là công việc mà dược sỹ đã làm từ cách đây nhiều năm, nhất là ở những quốc gia thiếu cán bộ y bác sỹ [37].

Sự thay đổi vị trí của dược sỹ ở Hà Lan rất đáng được chú ý. Ban đầu, dược sỹ chủ yếu thực hiện phân tích thành phần hóa học, nguyên liệu của thuốc, pha chế, phân phối, cấp phát thuốc thì về sau, công việc của dược sỹ dần chuyển sang ngăn ngừa phản ứng có hại của thuốc, tương tác thuốc, cung cấp thông tin, hướng dẫn sử dụng thuốc, tư vấn phác đồ điều trị cho cả bác sỹ và bệnh nhân và có thể được mô tả một cách toàn diện hơn bằng cụm từ "chăm sóc dược". Đặc biệt, trong giám sát phản ứng có hại của thuốc, vai trò của dược sỹ trở nên ngày càng quan trọng [37].

Dược sỹ - những chuyên gia về thuốc, là nhóm cán bộ y tế hiểu rõ rằng, không có bất kỳ một thuốc nào là tuyệt đối an toàn và những thử nghiệm được thực hiện trước khi thuốc đưa vào thị trường không thể đánh giá hết được các nguy cơ, nhất là với những thuốc mới được đưa vào sử dụng [50]. Trong một nghiên cứu tổng hợp năm 1986, Griffin đã chỉ ra, nhiều quốc gia như Australia, Bỉ, Pháp, Đức, Ireland, New Zealand, Anh và Nhật bản đã chấp nhận báo cáo ADR của dược sỹ như một tiêu chuẩn trong thực hành [36]. Năm 1993, Lindquist và Edwards đã nhận định dược sỹ - là cán bộ y tế tư vấn trực tiếp cho bệnh nhân, có điều kiện tốt nhất để phát hiện ADR [47]. Roberts và cộng sự đã đưa ra kết luận năm 1994: ''dược sỹ ở nhiều quốc gia nên được khuyến khích tham gia vào hệ thống báo cáo ADR – một quy trình góp phần giúp cải thiện chăm sóc sức khỏe cho bệnh nhân" [57]. Trung tâm

giám sát Uppsala (UMC) thường xuyên cập nhật quy trình báo cáo ADR của nhiều nước khác nhau, trong đó vị trí của dược sỹ cũng đã được đề cập đến [37], [68]. Đóng góp của dược sỹ với hệ thống báo cáo ADR đã được đề cập trong nhiều nghiên cứu được thực hiện tại các bệnh viện ở Mỹ, Anh, Canada [46], [82].

Dược sỹ bệnh viện có vai trò lớn với báo cáo ADR. Sự đóng góp của họ rất có ý nghĩa, bởi ADR nghiêm trọng thường xảy ra trong bệnh viện [70]. Nhiều công bố đã báo động về tình trạng các biến cố bất lợi của thuốc ngày càng gia tăng, khiến cho một số lượng không nhỏ bệnh nhân phải nhập viện, con số tỷ lệ bệnh nhân nhập viện liên quan đến ADR ở Pháp là 3,2% [54], ở Thụy Điển là 12,0% [49]. Những bằng chứng này cho thấy sự cần thiết phải ưu tiên thực hiện công tác dự phòng, ghi nhận tác dụng phụ của thuốc xảy ra trong bệnh viện và dược sỹ nên là người giám sát công tác này [37]. Nghiên cứu ở khoa ICU thuộc bệnh viện đa khoa Massachusetts, một bệnh viện chuyên khoa lớn ở Boston, đã cho thấy sự tham gia của dược sỹ trong việc xem xét hồ sơ bệnh án, có thể giúp làm giảm tỷ lệ gặp biến cố bất lợi của thuốc và chi phí liên quan một cách đáng kể [46]. Kết quả nghiên cứu của Shobha Phansalkar và cộng sự đã chỉ ra tỷ lệ phát hiện biến cố bất lợi do thuốc của dược sỹ cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm các đối tượng khác [53]. Tương tự kết quả trên, các biến cố bất lợi xảy ra trên các bệnh nhân nhi tại bệnh viện Nhi Virginia hầu hết cũng được báo cáo bởi dược sỹ (chiếm tỷ lệ 83%) [28]. Bên cạnh góp phần tăng số lượng báo cáo ADR, chất lượng báo cáo cũng được cải thiện do những thông tin cung cấp từ báo cáo của dược sỹ có chất lượng tốt và đầy đủ; tỷ lệ báo cáo nghiêm trọng mà dược sỹ ghi nhận dược cũng cao hơn so với bác sỹ [31].

Hệ thống báo cáo bệnh viện góp phần quan trọng để cấu thành hệ thống báo cáo ADR quốc gia [37]. Sự đóng góp của dược sĩ bệnh viện với hệ thống báo cáo quốc gia (như ở Úc, Canada, Pháp, Malaysia, Singapore...) đã

được tăng cường đáng kể [71]. Chính vì vậy, Hiệp hội dược sỹ tại Hà Lan và Trung tâm Cảnh giác Dược Lareb tại Hà Lan đã cho phép dược sỹ bệnh viện trở thành hợp phần cấu trúc trong hệ thống báo cáo ADR từ năm 1984 [85]. Tương tự, dược sỹ cũng chính thức được phép tham gia báo cáo ADR tại Vương Quốc Anh từ năm 1997 [37].

Dược sỹ cộng đồng cũng có vị trí nhất định với hệ thống báo cáo ADR, nhất là khi bệnh nhân thường sử dụng các thuốc không kê đơn (Over The Counter – OTC) mà không có chỉ định của bác sỹ. Do có điều kiện thường xuyên tiếp xúc với bệnh nhân ngoại trú, dược sỹ cộng đồng có vai trò đặc biệt trong báo cáo ADR liên quan đến các thuốc OTC, hoặc thuốc có nguồn gốc từ dược liệu [34]. Sự tham gia của dược sỹ cộng đồng tăng lên, có thể góp phần khắc phục được hiện tượng báo cáo thấp so với thực tế [56]. Tại Hà Lan, dược sỹ cộng đồng là nguồn báo cáo chủ yếu, theo kết quả của một khảo sát, có 43% dược sỹ cộng đồng đã gửi ít nhất 1 báo cáo ADR tới Trung tâm Cảnh giác Dược của nước này [37] và trong số 40% báo cáo ghi nhận được từ dược sỹ, tỷ lệ báo cáo của dược sỹ cộng đồng lớn hơn dược sỹ bệnh viện [69]. Tuy vậy, theo kết quả khảo sát từ Chương trình giám sát thuốc Quốc tế của WHO với sự tham gia của hơn 40 quốc gia cho thấy, ngoại trừ ở Hà Lan, dược sỹ cộng đồng có số lượng báo cáo thấp hơn so với dược sỹ bệnh viện [70].

Vai trò của dược sỹ theo thời gian ngày càng được ghi nhận một cách tích cực hơn. Nhiều quốc gia như Cuba, Ireland, Hà Lan và Singapore đã phát động nhiều chương trình để thúc đẩy sự tham gia của các dược sỹ với hệ thống báo cáo ADR [71].

Tại Việt Nam, để khai thác tối đa tiềm năng báo cáo ADR từ dược sỹ, đã có nhiều văn bản pháp quy đã ra đời nhấn mạnh tới vị trí vai trò của dược sỹ trong lĩnh vực này. Quyết định số 1088 ngày 04/04/2013 của Bộ Y tế về Hướng dẫn hoạt động giám sát ADR tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh đã

quy định: các đối tượng viết báo cáo ADR là bác sỹ, dược sỹ, điều dưỡng viên, hộ sinh viên và các cán bộ y tế khác đồng thời khuyến khích nhiều người cùng tham gia viết, hoàn thiện báo cáo [3].

Các văn bản pháp quy đều nhấn mạnh rằng, trách nhiệm báo cáo ADR là của tất cả các cán bộ y tế, tuy nhiên, trong điều kiện thực tế của Việt Nam, dược sỹ nói chung, đặc biệt là dược sỹ lâm sàng nên đảm trách nhiệm vụ này [23]. Một số văn bản của Bộ Y tế đã ban hành đều đề cập đến chức trách của khoa Dược và của dược sỹ trong việc báo cáo ADR. Thông tư 21/2013/TT-BYT về tổ chức và hoạt động của Hội đồng thuốc & điều trị trong bệnh viện và Thông tư 23/2011/TT-BYT về hướng dẫn sử dụng thuốc trong các cơ sở y tế có giường bệnh đều nhấn mạnh: Khoa Dược làm đầu mối trình Lãnh đạo bệnh viện báo cáo phản ứng có hại của thuốc và gửi về Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI & ADR Quốc gia) ngay sau khi xử lý [4], [7]. Thông tư 22/2011/TT-BYT cũng nêu rõ một trong những nhiệm vụ của Khoa Dược là thực hiện công tác dược lâm sàng, thông tin, tư vấn về sử dụng thuốc, tham gia công tác Cảnh giác Dược, theo dõi, báo cáo thông tin liên quan ñến tác dụng không mong muốn của thuốc. Thêm vào đó, Thông tư 31 của Bộ Y tế ban hành ngày 20/12/2012 về hướng dẫn hoạt động dược lâm sàng trong bệnh viện đã quy định: "Một trong những nhiệm vụ của dược sỹ lâm sàng là theo dõi, giám sát ADR và là đầu mối báo cáo các ADR tại đơn vị theo quy định hiện hành. Tại khoa lâm sàng, dược sỹ lâm sàng ngoài xem xét các thuốc được kê đơn cho người bệnh về chỉ định, chống chỉ định… còn phải xem xét đến các ADR của thuốc" [5].

Tại Việt Nam, tuy chưa có một nghiên cứu nào toàn diện đánh giá, phân tích vai trò của dược sỹ với Cảnh giác Dược, giám sát ADR, nhưng một số nghiên cứu đơn lẻ tại một số bệnh viện đã cho thấy đóng góp đáng kể của dược sỹ với hệ thống báo cáo ADR tự nguyện. Nghiên cứu của Vũ Minh Duy tại bệnh viện Phụ Sản trung ương (2010 – 2014); nghiên cứu của Nguyễn Thị

Thủy Tiên tại bệnh viện Nhân Dân Gia Định (2010 – 2014) đều ghi nhận dược sỹ là đối tượng tham gia báo cáo ADR nhiều nhất tại các bệnh viện này, chiếm tỷ lệ tương ứng là 73,6% và 100% [10], [17]. Khảo sát của Lại Quang Phương tại bệnh viện Nhi trung ương cho thấy, bên cạnh bác sỹ, dược sỹ cũng là đối tượng báo cáo chủ yếu ADR [13]. Tổng kết công tác báo cáo của Trung tâm DI & ADR quốc gia năm 2013 cũng cho thấy cống hiến đáng kể của dược sỹ trước hết về mặt số lượng báo cáo, chiếm 29,7% tổng số báo cáo ADR trong cơ sở dữ liệu báo cáo tại Trung tâm, chỉ sau nhóm Bác sỹ - Y sỹ [18]. Nghiên cứu của Trịnh Thị Hồng Nhung trên cơ sở dữ liệu báo cáo ADR Quốc gia (giai đoạn 2011 – 2013) cũng cho thấy báo cáo từ dược sỹ có điểm chất lượng cao nhất so với tất cả các nhóm đối tượng khác [12].

Bằng việc tích cực tham gia tất cả các hoạt động giám sát ADR từ phát hiện, xử trí, đánh giá, báo cáo và dự phòng, vị trí của dược sỹ ngày càng được khẳng định.

# Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

## 2.1 Đối tượng nghiên cứu

### 2.1.1. Mục tiêu 1: Khảo sát đặc điểm báo cáo ADR từ dược sỹ trong hệ thống báo cáo tự nguyện của Việt Nam giai đoạn 2010 – 2014.

Tất cả các báo cáo ADR trên phạm vi cả nước được gửi đến Trung tâm DI & ADR Quốc gia giai đoạn 2010 – 2014. Nguồn đối tượng báo cáo ADR được xác định là dược sỹ hoặc các đối tượng khác (bác sỹ, điều dưỡng, các cán bộ y tế khác).

Tiêu chuẩn loại trừ: Các báo cáo về chất lượng thuốc và báo cáo không liên quan đến thuốc.

### 2.1.2. Mục tiêu 2: Phân tích đóng góp của dược sỹ thông qua sự hình thành tín hiệu của các trường hợp phản vệ và các ADR huyết học (mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu) dựa trên cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện của Việt Nam trong giai đoạn 2010 – 2014.

Tất cả các báo cáo ADR liên quan đến các loại ADR nghiên cứu bao gồm: các trường hợp phản vệ, các ADR huyết học (mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu) được gửi đến Trung tâm DI & ADR Quốc gia trong giai đoạn 2010 – 2014 từ đối tượng báo cáo là dược sỹ và các đối tượng khác (bác sỹ, điều dưỡng, các cán bộ y tế khác).

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia theo phương pháp mô tả hồi cứu dữ liệu dựa trên tất cả các báo cáo được lựa chọn. Các chỉ tiêu nghiên cứu bao gồm:

### 2.2.1. Mục tiêu 1: Khảo sát đặc điểm báo cáo ADR từ dược sỹ trong hệ thống báo cáo tự nguyện của Việt Nam giai đoạn 2010 – 2014.

- **Số lượng và tỷ lệ báo cáo ADR từ dược sỹ**

- Số lượng, tỷ lệ báo cáo ADR từ dược sỹ so với tổng số báo cáo theo từng năm, từng tháng trong giai đoạn 2010 – 2014 (số báo cáo trong từng tháng được chốt theo ngày nhận báo cáo tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia).
- Phân tích số lượng, tỷ lệ báo cáo ADR theo năm, theo tháng để thấy được xu hướng sự thay đổi về số lượng báo cáo ADR của Dược sỹ theo thời gian .
- Số lượng, tỷ lệ báo cáo nghiêm trọng do dược sỹ báo cáo so với tổng báo cáo của năm 2014 (so sánh với các đối tượng bác sỹ, điều dưỡng, các cán bộ y tế khác).

Mức độ nghiêm trọng của các ADR có hại ghi nhận được phân loại dựa theo hướng dẫn của WHO năm 2003 về phân loại độc tính để xác định mức độ nặng của biến cố bất lợi (WHO Toxicity grading scale for determining the severity of adverse events) [78]. Quy trình phân loại mức độ nghiêm trọng của báo cáo ADR được mô tả chi tiết tại Phụ lục 3 và Phụ lục 4.

- **So sánh đặc điểm thuốc nghi ngờ ghi nhận được trong báo cáo ADR gửi từ dược sỹ và từ các đối tượng khác**

Thuốc nghi ngờ gây ADR được mã hóa theo hệ thống phân loại ATC (The anatomical therapeutic chemical classification system). Mã ATC là một hệ thống phân loại mà trong đó các hoạt chất được phân vào những nhóm khác nhau tương ứng với cơ quan hoặc hệ cơ quan mà chúng tác động cũng như những đặc tính điều trị, đặc tính dược lý và đặc tính hóa học của chúng [75].

- Phân họ dược lý được báo cáo: dựa vào mã ATC của thuốc, lấy đến bậc 1 – biểu thị nhóm giải phẫu chính (so sánh nhóm dược sỹ với các đối tượng khác).

- **So sánh đặc điểm ADR ghi nhận được trong báo cáo ADR gửi từ dược sỹ và từ các đối tượng khác**

Biểu hiện ADR được mô tả bằng bộ thuật ngữ WHO-ART 2012 (Adverse Reaction Terminology). Mỗi biểu hiện ADR được chuẩn hóa ở mức PT (Prefered Term) và các PT được nhóm lại bằng mã SOC (System Organ Classes – phân loại tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng) tương ứng [76].

- Phân loại báo cáo ADR theo tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng: Dựa vào mã SOC của biểu hiện ADR được báo cáo (so sánh nhóm dược sỹ với các đối tượng khác).

- **So sánh chất lượng của báo cáo ADR gửi từ dược sỹ và từ các đối tượng khác**

Báo cáo ADR năm 2014 từ dược sỹ và từ các đối tượng khác (bác sỹ, điều dưỡng, đối tượng khác) được đánh giá và so sánh về chất lượng.

Chất lượng báo cáo ADR được đánh giá theo thang điểm VigiGrade (2015) của hệ thống Documentation grading thuộc Trung tâm Uppsala của Tổ chức Y tế thế giới WHO (Trung tâm WHO – UMC). Theo phương pháp này, điểm hoàn thành báo cáo được tính bằng trung bình cộng điểm của các cặp thuốc – ADR trong báo cáo, với điểm hoàn thành báo cáo của một cặp thuốc – ADR được tính theo công thức:

$$C = \prod_{i=1}^{10}(1 - Pi)$$

Trong đó: C là điểm hoàn thành 1 cặp thuốc – ADR

Pi là điểm phạt của mỗi trường thông tin bị thiếu

Điểm hoàn thành một báo cáo thấp nhất là 0 và cao nhất là 1. Báo cáo có điểm hoàn thành < 0,8 là báo cáo kém chất lượng và báo cáo có điểm hoàn thành từ 0,8 đến 1 điểm là báo cáo chất lượng tốt [66], [67].

So sánh nhóm dược sỹ với các đối tượng báo cáo khác (bác sỹ, điều dưỡng, các cán bộ y tế khác) về:

- Điểm chất lượng báo cáo theo phương pháp VigiGrade (2015)
- Số báo cáo có chất lượng tốt (>0,8 điểm) theo phương pháp VigiGrade (2015)
- Số báo cáo ở mức điểm 0 (không có thông tin về ADR, về thuốc nghi ngờ) theo phương pháp VigiGrade (2015).
- Số lượng và tỷ lệ báo cáo ADR được quy kết ở 3 mức: chắc chắn, có khả năng, có thể theo thang phân loại của WHO [86].

### 2.2.2. Mục tiêu 2: Phân tích đóng góp của dược sỹ thông qua sự hình thành tín hiệu của các trường hợp phản vệ và các ADR huyết học (mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu) dựa trên cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện của Việt Nam trong giai đoạn 2010 – 2014.

- **Vai trò của dược sỹ thông qua sự hình thành tín hiệu của các trường hợp phản vệ**

Dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán các trường hợp phản vệ của Viện Quốc gia về Dị ứng và Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ [61], các báo cáo ADR liên quan đến các trường hợp phản vệ trong giai đoạn 2010 – 2014 sẽ được lựa chọn nếu thỏa mãn 1 trong 2 tiêu chuẩn lựa chọn như sau:

1. Được cán bộ y tế mô tả là sốc phản vệ hoặc phản ứng phản vệ.

2. ADR xuất hiện trong vòng 1 ngày tính từ lần dùng thuốc cuối cùng và có biểu hiện trên 2 trong 4 hệ cơ quan da/niêm mạc - hô hấp - tiêu hóa – tim mạch (các biểu hiện trên từng hệ cơ quan được đối chiếu theo Phụ lục 1) hoặc có biểu hiện tụt huyết áp nghiêm trọng.

Báo cáo ADR sẽ bị loại nếu có một trong các tiêu chuẩn loại trừ sau:

1. Báo cáo không liên quan tới ADR (báo cáo ngộ độc, tự sát, báo cáo chất lượng thuốc, báo cáo không liên quan tới thuốc).

2. Báo cáo không có đủ thông tin về tuổi, giới, thuốc nghi ngờ và ADR.

3. Báo cáo ADR có biểu hiện hạ huyết áp nghiêm trọng hoặc có biểu hiện trên 2 trong 4 hệ cơ quan (da/niêm mạc, tim mạch, hô hấp, tiêu hóa) nhưng thời gian xuất hiện ADR tính từ lần dùng thuốc cuối cùng > 1 ngày hoặc không có thông tin.

Quy trình sàng lọc báo cáo ADR liên quan đến các trường hợp phản vệ (case) và báo cáo không liên quan đến các trường hợp phản vệ (non-case) được trình bày chi tiết trong Phụ lục 2.

- **Vai trò của dược sỹ thông qua sự hình thành tín hiệu của các ADR trên huyết học**

Các ADR trên huyết học (case) được đưa vào nghiên cứu bao gồm: mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

➢ **Mất bạch cầu hạt**

Các báo cáo ADR từ dược sỹ và từ các đối tượng khác không phải dược sỹ (bác sỹ, điều dưỡng hay các cán bộ y tế khác) lưu trữ trong cơ sở dữ liệu của Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc thuộc giai đoạn 2010 – 2014 sẽ được lựa chọn nếu thỏa mãn đồng thời các tiêu chuẩn sau đây:

1. Báo cáo ADR có kết quả xét nghiệm cho thấy số lượng bạch cầu đa nhân trung tính < 500/mm$^3$ [65].

2. Mối quan hệ giữa thuốc – ADR mất bạch cầu hạt được nhóm chuyên gia của Trung tâm DI & ADR thẩm định ở 3 mức: chắc chắn, có khả năng, có thể theo thang phân loại của WHO [86].

Báo cáo ADR sẽ bị loại khỏi nghiên cứu nếu có 1 trong các tiêu chuẩn loại trừ sau đây:

1. Báo cáo không liên quan tới ADR (báo cáo ngộ độc, tự sát, báo cáo chất lượng thuốc, báo cáo không liên quan tới thuốc).

2. Báo cáo không có thông tin về thuốc nghi ngờ hoặc ADR.

3. Bệnh nhân nhỏ hơn 3 tháng tuổi.

4. Bệnh nhân có bệnh chính hoặc bệnh mắc kèm là: nhiễm virus (HIV, *Epstein – Barr virus, Cytomegalovirus, rubella, varicella*); nhiễm khuẩn (sốt thương hàn, nhiễm khuẩn *Brucella*); bệnh hệ thống (lupus ban đỏ hệ thống, bệnh về collagen); bệnh về máu (bệnh bạch cầu tế bào tóc, lơ xê mi kinh dòng lympho, hội chứng loạn sản tủy, thiếu máu dai dẳng); giảm bạch cầu tự miễn (ở những bệnh nhân này, giảm bạch cầu thường do yếu tố bệnh lý hơn là do phơi nhiễm với thuốc).

5. Bệnh nhân tiếp xúc với các tác nhân gây độc (dẫn xuất benzen, bức xạ ion hóa) [65].

Các trường hợp còn lại là non-case. Trong các trường hợp case, non-case có xác định rõ nguồn đối tượng báo cáo.

➢ **Giảm tiểu cầu**

Đối tượng nghiên cứu là tất cả các báo cáo ADR trong cơ sở dữ liệu của Trung tâm DI & ADR quốc gia từ 2010 – 2014 được ghi nhận từ dược sỹ và các đối tượng khác (bác sỹ, điều dưỡng hay các cán bộ y tế khác) thỏa mãn đồng thời các tiêu chuẩn lựa chọn sau:

1. Báo cáo ADR có kết quả xét nghiệm cho thấy số lượng tiểu cầu < 100 x $10^9$/L [21], [43].

2. Mối quan hệ giữa thuốc – ADR giảm tiểu cầu được nhóm chuyên gia của Trung tâm DI & ADR thẩm định ở 3 mức: chắc chắn, có khả năng, có thể theo thang phân loại của WHO [86].

Báo cáo ADR sẽ bị loại khỏi nghiên cứu nếu có 1 trong các tiêu chuẩn loại trừ sau đây:

1. Báo cáo không liên quan tới ADR (báo cáo ngộ độc, tự sát, báo cáo chất lượng thuốc, báo cáo không liên quan tới thuốc).

2. Báo cáo không có thông tin về thuốc nghi ngờ, ADR

3. Bệnh nhân mắc các bệnh: Xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối tán huyết tăng urê huyết, thiếu máu bất sản.

4. Bệnh nhân tiếp xúc với yếu tố không phải điều trị (độc tính môi trường).

5. Bệnh nhân ≤ 16 tuổi (ở độ tuổi này, khó phân biệt giữa giảm tiểu cầu do thuốc hay do bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát) [21], [43].

Các trường hợp còn lại là non-case. Trong các trường hợp case, non-case có xác định rõ nguồn đối tượng báo cáo.

➢ **Thiếu máu**

Đối tượng nghiên cứu là tất cả các báo cáo ADR trong cơ sở dữ liệu của Trung tâm DI & ADR quốc gia từ 2010 – 2014 được ghi nhận từ dược sỹ và các đối tượng khác (bác sỹ, điều dưỡng hay các cán bộ y tế khác) thỏa mãn đồng thời các tiêu chuẩn lựa chọn sau:

1. Báo cáo ADR có kết quả xét nghiệm hemoglobin nằm trong giới hạn sau.

**Bảng 2.1. Giới hạn hemoglobin theo độ tuổi trong các trường hợp thiếu máu [77]**

| STT | Độ tuổi | Giới hạn hemoglobin |
|---|---|---|
| 1 | Trẻ em 6 – 54 tháng tuổi | <11,0 G/dL |
| 2 | Trẻ em 5 – 11 tuổi | <11,5 G/dL |
| 3 | Trẻ em 12 – 14 tuổi | <12,0 G/dL |
| 4 | Nữ giới (≥15 tuổi, không mang thai) | <12,0 G/dL |
| 5 | Phụ nữ có thai | <11,0 G/dL |
| 6 | Nam giới (≥15 tuổi) | <13,0 G/dL |

3. Mối quan hệ giữa thuốc – ADR thiếu máu được nhóm chuyên gia của Trung tâm DI & ADR thẩm định ở 3 mức: chắc chắn, có khả năng, có thể theo thang phân loại của WHO [86].

Báo cáo ADR sẽ bị loại khỏi nghiên cứu nếu có 1 trong các tiêu chuẩn loại trừ sau đây:

1. Báo cáo không liên quan tới ADR (báo cáo ngộ độc, tự sát, báo cáo chất lượng thuốc, báo cáo không liên quan tới thuốc).

2. Báo cáo không có thông tin về thuốc nghi ngờ và ADR.

3. Báo cáo không có thông tin về tuổi, giới.

Các trường hợp còn lại là non-case. Trong các trường hợp case, non-case có xác định rõ nguồn đối tượng báo cáo

Các báo cáo liên quan đến các ADR nghiên cứu (phản vệ, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu) sau khi được lựa chọn sẽ được phân tích các chỉ tiêu:

- Số lượng mỗi ADR nghiên cứu trong nhóm báo cáo gửi từ dược sỹ được so sánh với nhóm các đối tượng khác (bác sỹ, điều dưỡng, các cán bộ y tế khác) theo từng năm (2010 – 2014).
- Tỷ lệ mỗi ADR nghiên cứu trong nhóm báo cáo gửi từ dược sỹ và các đối tượng khác (bác sỹ, điều dưỡng, các cán bộ y tế khác) so với tổng ADR nghiên cứu của tất cả các nhóm theo từng năm (2010 – 2014).
- Chỉ số ROR tính trên các ADR nghiên cứu trong cơ sở dữ liệu 2010 – 2014 giữa nhóm đối tượng báo cáo là dược sỹ và không phải dược sỹ (bác sỹ, điều dưỡng, các cán bộ y tế khác).

Công thức tính ROR là ROR = (a/b) : (c/d) .

Công thức tính khoảng tin cậy với độ chính xác 95% (CI 95%) tương ứng là: CI = ROR* exp (±1.96 x sqrt(1/a+1/b+1/c+1/d)), với a, b, c, d được định nghĩa như trong bảng sau [32], [40]:

**Bảng 2.2. Xác định các thành phần tính trong công thức ROR**

| | **Số báo cáo từ dược sỹ** | **Số báo cáo từ cán bộ y tế không phải là dược sỹ** |
|---|---|---|
| **Số báo cáo có ADR nghiên cứu** | a | b |
| **Số báo cáo không liên quan đến các ADR nghiên cứu** | c | d |

ROR sau khi tính toán sẽ được biện luận như sau:

- ROR = 1: Số lượng báo cáo từ dược sỹ trong nhóm báo cáo liên quan đến ADR nghiên cứu bằng so với trong nhóm các báo cáo không liên quan đến ADR nghiên cứu.
- ROR > 1: Số lượng báo cáo từ dược sỹ trong nhóm báo cáo liên quan đến ADR nghiên cứu cao hơn trong nhóm các báo cáo không liên quan đến ADR nghiên cứu.
- ROR < 1: Số lượng báo cáo từ dược sỹ trong nhóm báo cáo liên quan đến ADR nghiên cứu thấp hơn trong nhóm các báo cáo không liên quan đến ADR nghiên cứu.

Và khoảng tin cậy với độ chính xác 95% có ý nghĩa thống kê nếu không chứa giá trị 1 [64].

## 3.2. Xử lý dữ liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng chương trình Microsoft Excel 2013, phần mềm XLSTAT và chương trình SPSS 16.0. Kết quả được xử lý thống kê mô tả và được biểu diễn dưới dạng tỷ lệ phần trăm, trung vị, khoảng tứ phân vị.

Dữ liệu về số lượng, tỷ lệ báo cáo ADR của dược sỹ theo năm, theo tháng trong giai đoạn 2010 – 2014 được phân tích dựa trên mô hình Man-Kendall để kiểm tra có xu hướng thay đổi theo thời gian hay không và nếu có, xu hướng đó là tăng hay giảm. Phần mềm thống kê XLSTAT cho giá trị S và

P (một phía). Nếu S> 0 và P <0,05, thì phản ánh xu hướng tăng trong chuỗi các giá trị [27], [35].

Kiểm định Chi bình phương ($X^2$) với được sử dụng để kiểm định mối liên hệ sự khác biệt về tỷ lệ báo cáo ADR nghiêm trọng; báo cáo có điểm chất lượng tốt theo phương pháp Virigrade (2015); báo cáo được thẩm định ở 3 mức chắc chắn, có khả năng, có thể theo thang WHO.

Kiểm chuẩn Kolmogorow – Smirnow được sử dụng để xác định điểm chất lượng của từng nhóm đối tượng có tuân theo phân bố chuẩn hay không. Nếu theo phân bố chuẩn, sử dụng test F để kiểm định sự khác biệt điểm chất lượng giữa các nhóm đối tượng. Nếu sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm đối tượng, sử dụng T-test để kiểm định sự khác biệt điểm chất lượng báo cáo của từng cặp đối tượng.

Nếu không theo phân bố chuẩn, sử dụng test phi tham số kiểm định sự khác biệt điểm chất lượng báo cáo ADR giữa các nhóm đối tượng tham gia báo cáo bằng test Kruskal-Wallis . Nếu có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm đối tượng thì sử dụng test Mann-Whitney để so sánh điểm chất lượng báo cáo giữa từng cặp đối tượng với nhau mức P < 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

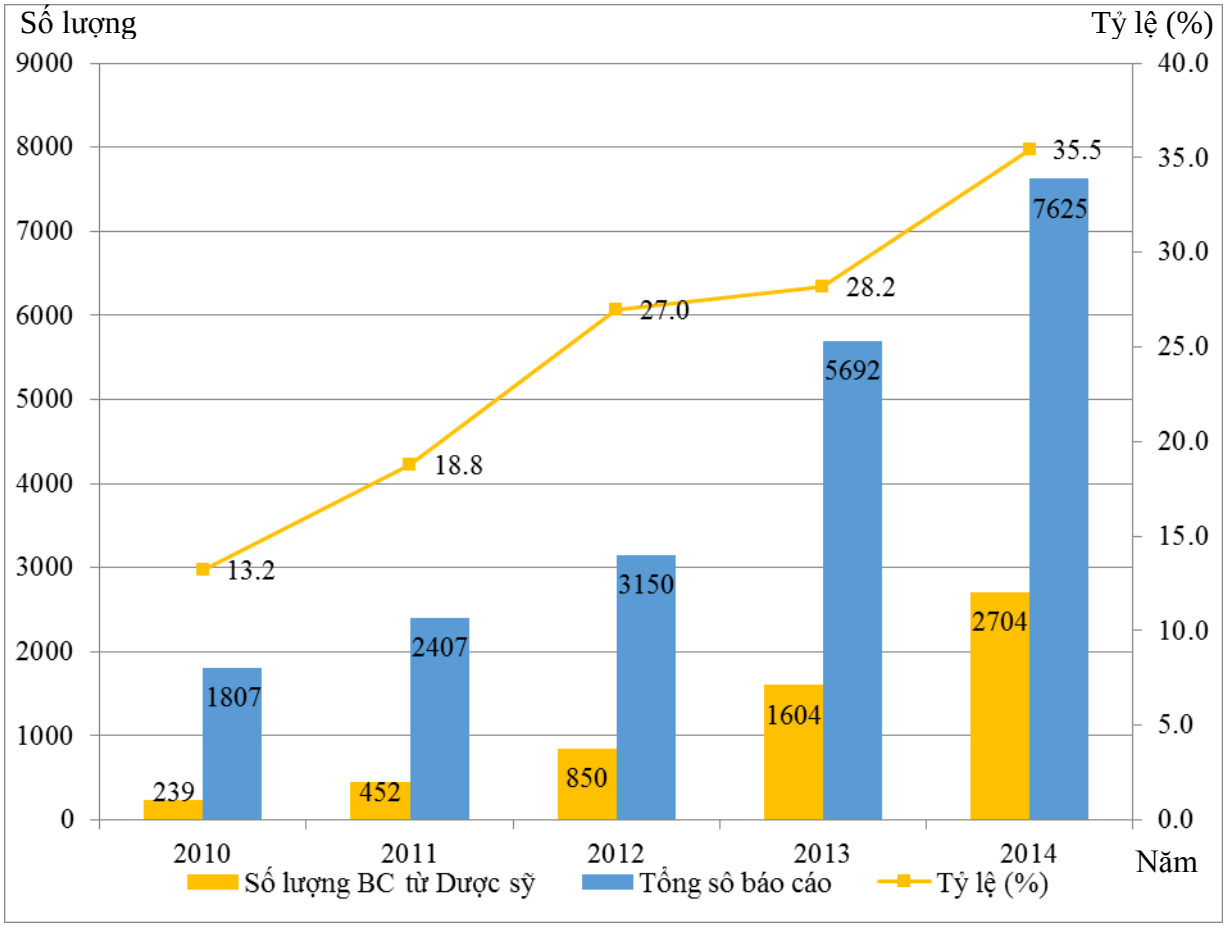
# Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

## 3.1. Khảo sát đặc điểm báo cáo ADR từ dược sỹ trong hệ thống báo cáo tự nguyện của Việt Nam giai đoạn 2010 – 2014.

### 3.1.1. Số lượng và tỷ lệ báo cáo ADR từ dược sỹ

- **Số lượng, tỷ lệ báo cáo ADR của dược sỹ theo từng năm (2010 – 2014)**

Trong số 20681 báo cáo ADR Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc nhận được trong vòng 5 năm từ tháng 1/2010 đến tháng 12/2014, có 5849 báo cáo được gửi từ dược sỹ, chiếm 28,3%. Số lượng, tỷ lệ báo cáo ADR mỗi năm và báo cáo ADR được gửi từ dược sỹ thể hiện trong hình 3.1.

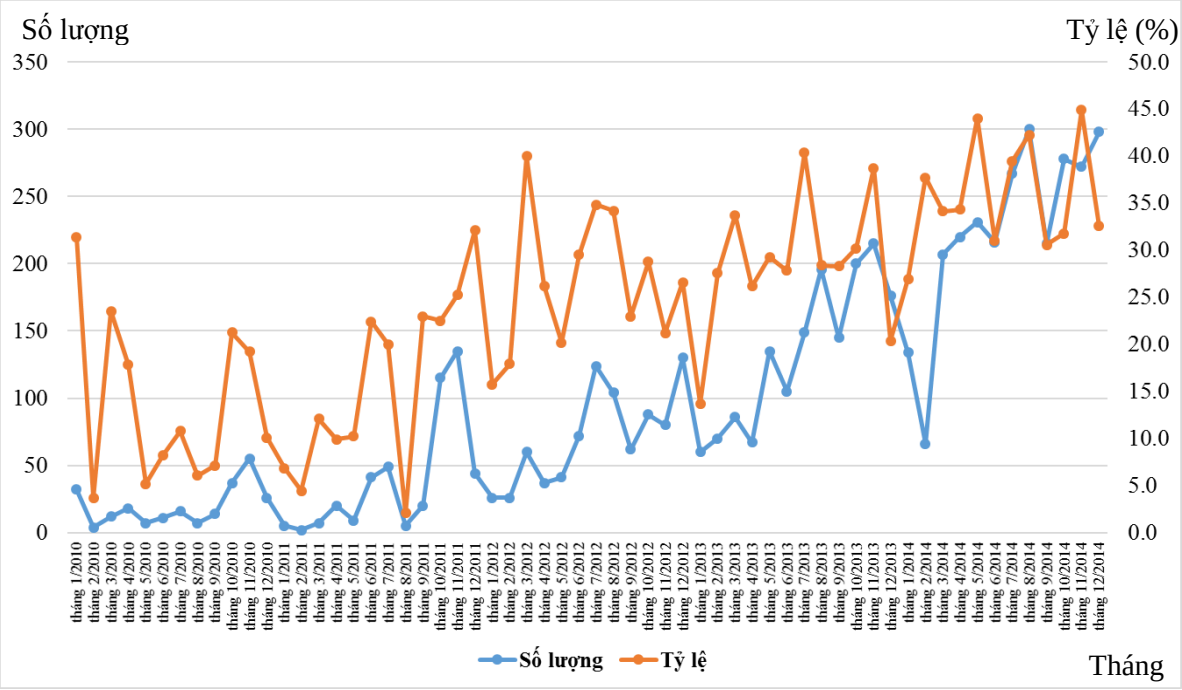



**Hình 3.1. Số lượng, tỷ lệ báo cáo ADR của dược sỹ theo từng năm (2010-2014)**

Số lượng và tỷ lệ báo cáo ADR từ dược sỹ tăng dần theo các năm: năm 2010 có 239 báo cáo ADR từ dược sỹ trong tổng 1807 báo cáo chiếm 13,2%, năm 2011 tỷ lệ này là 18,8% với 452 báo cáo ADR trong tổng số 2407 báo cáo. Cơ sở dữ liệu năm 2012 đã ghi nhận được 850 báo cáo ADR từ dược sỹ trong tổng 3150 báo cáo, với tỷ lệ tương ứng là 27,0%. Năm 2013 con số thống kê báo cáo ADR từ dược sỹ là 1604/5962 tổng số báo cáo, chiếm 28,2%. Cho đến năm 2014, tỷ lệ báo cáo đạt cao nhất là 35,5% với số lượng 2704 báo cáo từ dược sỹ trong tổng 7625 báo cáo gửi về. Xét cả giai đoạn 2010 – 2014, tổng số báo cáo từ dược sỹ là 5849, chiếm gần 1/3 tổng số báo cáo trong cơ sở dữ liệu.

- **Số lượng và tỷ lệ báo cáo ADR của dược sỹ theo từng tháng (2010 – 2014)**

Để thấy rõ hơn về sự đóng góp của dược sỹ đối với hệ thống báo cáo tự nguyện, số lượng và tỷ lệ báo cáo ADR từ dược sỹ cũng được thống kê theo từng tháng kể từ tháng 1/2010 đến hết 12/2014. Kết quả tổng hợp được biểu diễn trong hình 3.2.




**Hình 3.2. Số lượng, tỷ lệ báo cáo của dược sỹ giai đoạn 2010-2014**

Trong 60 tháng nghiên cứu, số lượng và tỷ lệ báo cáo từ dược sỹ so với tổng báo cáo trong từng tháng có sự thay đổi. Số lượng báo cáo ghi nhận được dao động từ 2 báo cáo cho đến gần 300 báo cáo mỗi tháng. Tỷ lệ báo cáo hàng tháng cũng biến đổi rõ rệt, tăng từ 3,7%/tháng tới 44,9%/tháng. Đường biểu diễn tỷ lệ báo cáo theo tháng có sự dao động lớn ở khoảng thời gian trước 4/2013, sau đó, tỷ lệ này nhìn chung là cao và đồng đều hơn.

Để xác định xu hướng thay đổi về số lượng và tỷ lệ báo cáo theo thời gian nghiên cứu tiến hành phân tích bằng test Man-Kendall. Kết quả kiểm định của test này với chuỗi giá trị số lượng và tỷ lệ báo cáo ADR của dược sỹ theo thời gian được trình bày tương ứng trong bảng 3.1

**Bảng 3.1. Kết quả kiểm định Mann – Kendall kiểm tra xu hướng thay đổi số lượng, tỷ lệ báo cáo của dược sỹ theo thời gian (2010 – 2014)**

| Mann-Kendall trend test / Upper-tailed test | Thay đổi về số lượng | Thay đổi về tỷ lệ |
|---|---|---|
| S | 1293,000 | 994,0000 |
| p-value (one-tailed) | < 0,0001 | < 0,0001 |
| Alpha | 0,05 | 0,05 |

Báo cáo của dược sỹ theo từng tháng tuy có sự dao động về số lượng và tỷ lệ, nhưng kiểm định Mann – Kendall cho giá trị $S > 0$ và $p < 0,05$ cho thấy số lượng, tỷ lệ báo cáo của dược sỹ có xu hướng tăng theo thời gian.

- **So sánh số lượng, tỷ lệ báo cáo nghiêm trọng từ dược sỹ và các đối tượng khác (2014)**

Theo thống kê, các báo cáo ADR được lưu trữ tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia được gửi từ nhiều đối tượng khác nhau, bao gồm: dược sỹ, bác sỹ, điều dưỡng, ngoài ra còn có một lượng báo cáo nhất định được gửi từ các cán bộ y tế khác (kỹ thuật viên, cán bộ phòng kế hoạch tổng hợp...). Kết quả

phân loại báo cáo ADR theo mức độ nghiêm trọng ở từng nhóm đối tượng được trình bày trong bảng 3.2.

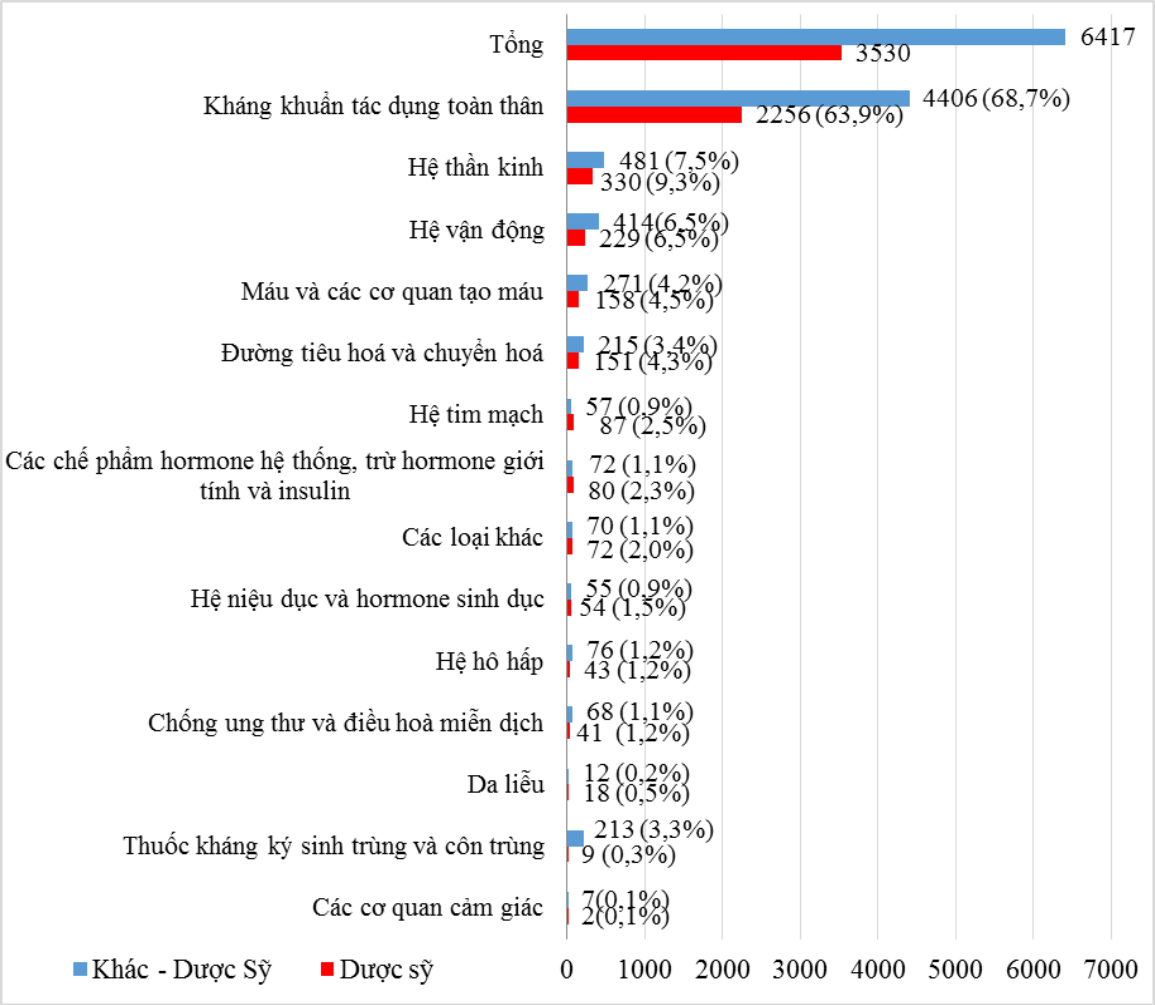
**Bảng 3.2. So sánh số lượng, tỷ lệ báo cáo nghiêm trọng từ dược sỹ và các đối tượng khác (2014)**

| Cán bộ y tế | Năm 2014 | | | Kiểm định sự khác biệt $X^2$ |
|---|---|---|---|---|
| | Báo cáo nghiêm trọng (BC - %) | Báo cáo không nghiêm trọng (BC - %) | Không đủ TT đánh giá mức độ nghiêm trọng (BC - %) | |
| Dược sỹ (N=2704) | 1732 (64,1) | 950 (35,1) | 22 (0,8) | Pearson Chi-Square= 112 Df=6 p<0,001 |
| Bác sỹ (N=2794) | 1702 (60,9) | 1070 (38,3) | 22 (0,8) | |
| Điều dưỡng (N=1554) | 872 (56,1) | 673 (43,3) | 9 (0,2) | |
| Khác (N=573) | 247 (43,1) | 311 (54,3) | 15 (2,6) | |

Ở các nhóm đối tượng tham gia báo cáo ADR (trừ nhóm đối tượng cán bộ y tế khác), tỷ lệ báo cáo nghiêm trọng lớn hơn báo cáo không nghiêm trọng, trong đó, nhóm dược sỹ có tỷ lệ báo cáo nghiêm trọng cao nhất (64,1%), sau đó là nhóm bác sỹ (60,9%), tiếp theo là nhóm điều dưỡng (56,1%). Kiểm định sự khác biệt về tỷ lệ báo cáo nghiêm trọng giữa các nhóm đối tượng cho giá trị p<0,001, chứng tỏ tỷ lệ báo cáo nghiêm trọng giữa các nhóm đối tượng tuy chênh nhau không nhiều nhưng vẫn có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê và nhóm dược sỹ có tỷ lệ ghi nhận báo cáo nghiêm trọng lớn nhất.

### 3.1.2. So sánh đặc điểm thuốc nghi ngờ ghi nhận từ báo cáo của dược sỹ và từ các đối tượng khác (2014)

Các thuốc nghi ngờ gây ADR được mã hóa theo hệ thống phân loại ATC với bậc 1 trong mã ATC của mỗi thuốc là thể hiện nhóm thuốc. Số nhóm thuốc nghi ngờ được ghi nhận, tần suất gặp và tỷ lệ tương ứng của mỗi nhóm thuốc ở nhóm đối tượng dược sỹ và nhóm các đối tượng không phải dược sỹ (Khác – Dược sỹ) được thể hiện trên hình 3.3.




**Hình 3.3. So sánh đặc điểm thuốc nghi ngờ theo nhóm thuốc ghi nhận từ báo cáo của dược sỹ và từ các đối tượng khác (2014)**

Năm 2014, ở nhóm báo cáo từ dược sỹ và nhóm báo cáo từ các đối tượng khác (không phải là dược sỹ), số nhóm thuốc thuốc nghi ngờ ghi nhận

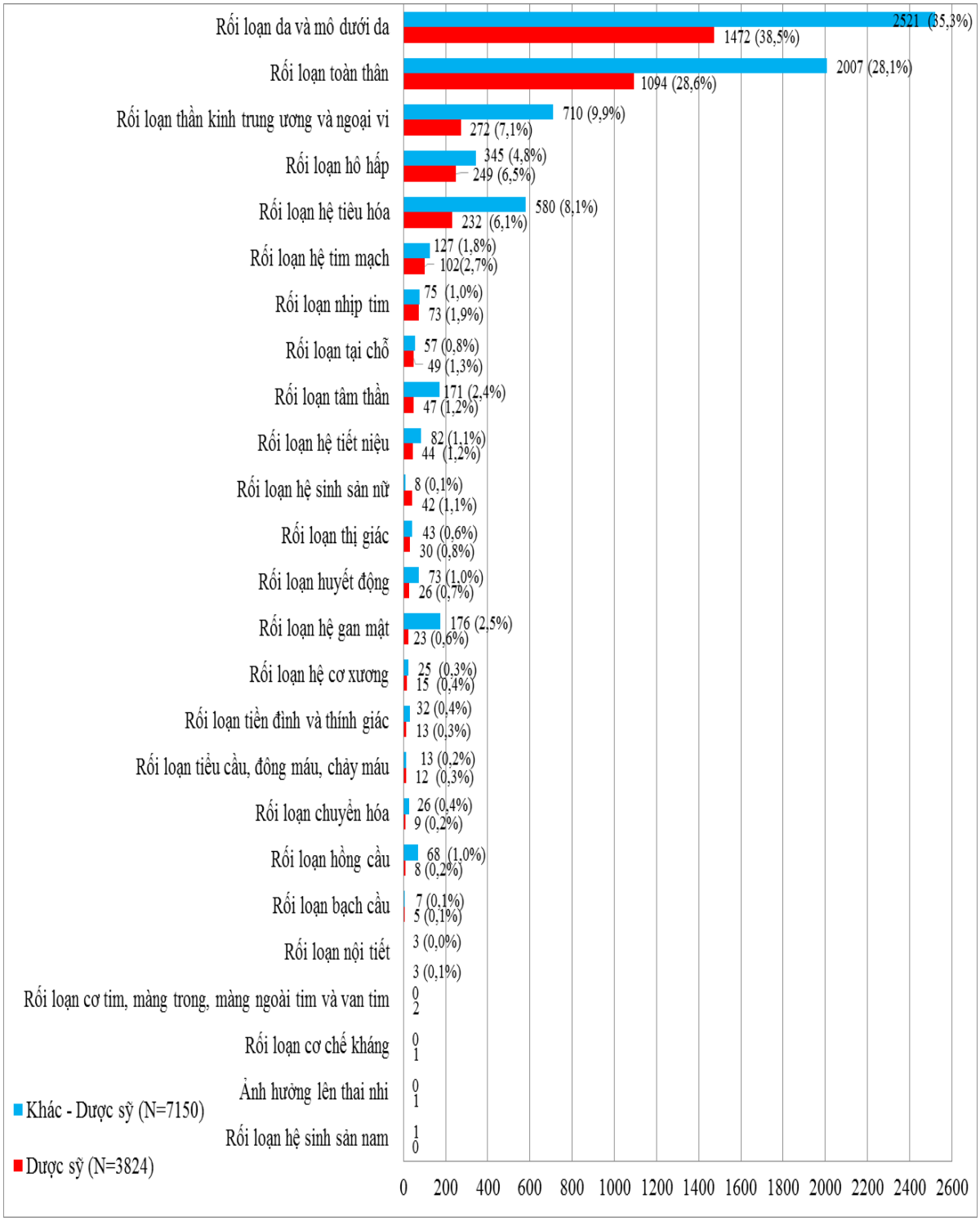
được đều như nhau, bao gồm 14 nhóm thuốc. Trong đó, 5 nhóm thuốc thường được báo cáo nhiều nhất ở hai nhóm đối tượng đều tương đồng về thành phần, bao gồm: nhóm kháng khuẩn tác dụng toàn thân (63,9% ở nhóm dược sỹ, 68,7% ở nhóm Khác – Dược sỹ); nhóm thuốc tác động trên hệ thần kinh (9,3% ở nhóm dược sỹ, 7,5% ở nhóm Khác – Dược sỹ); nhóm thuốc tác động trên hệ vận động (6,5% ở cả hai nguồn báo cáo), nhóm thuốc tác động trên máu và các cơ quan tạo máu (4,5% ở nhóm dược sỹ, 4,2% ở nhóm Khác – Dược sỹ), nhóm thuốc tác động trên đường tiêu hóa và chuyển hóa (4,3% ở nhóm dược sỹ, 3,3% ở nhóm Khác – Dược sỹ).

Bên cạnh đó, kết quả còn cho thấy có 12/14 nhóm thuốc gây ADR (trừ nhóm kháng khuẩn tác dụng toàn thân và nhóm thuốc kháng ký sinh trùng, côn trùng) được báo cáo từ nhóm dược sỹ có tỷ lệ lớn hơn hoặc bằng so với nhóm các đối tượng khác.

### 3.1.3. So sánh đặc điểm ADR ghi nhận từ báo cáo của dược sỹ và từ các đối tượng khác (2014)

Mỗi báo cáo ADR có thể ghi nhận nhiều biểu hiện ADR khác nhau. Biểu hiện ADR được mô tả bằng bộ thuật ngữ WHO – ART 2012 (Adverse Reaction Terminology). Mỗi biểu hiện ADR được chuẩn hóa ở mức PT (Prefered term) và mỗi PT được mã hóa bằng mã SOC (System Organ Classes) tương ứng (SOC là mã phân loại tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng).

Số các tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng được ghi nhận, tần suất ghi nhận ADR trên mỗi tổ chức và tỷ lệ của chúng ở nhóm đối tượng dược sỹ và nhóm các đối tượng khác (Khác – Dược sỹ) được minh họa trên hình 3.4.




**Hình 3.4. So sánh đặc điểm ADR theo tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng ghi nhận từ báo cáo của dược sỹ và từ các đối tượng khác (2014)**

Các báo cáo từ nhóm dược sỹ và nhóm các đối tượng khác đã ghi nhận 21 loại ADR tương tự nhau trên các tổ chức cơ thể. Trong đó, 5 loại

ADR được báo cáo nhiều nhất ở cả hai nhóm đối tượng là tương đồng nhau, bao gồm: rối loạn da và mô dưới da (38,5% ở nhóm dược sỹ, 65,3% ở nhóm Khác – Dược sỹ), rối loạn toàn thân (28,6% ở nhóm dược sỹ, 28,1% ở nhóm Khác – Dược sỹ), rối loạn thần kinh trung ương và ngoại vi (7,1% ở nhóm dược sỹ, 9,9% ở nhóm Khác – Dược sỹ), rối loạn hô hấp (6,5% ở nhóm dược sỹ, 4,8% ở nhóm Khác – Dược sỹ), rối loạn hệ tiêu hóa (tương ứng 6,1% ở nhóm dược sỹ, 8,1% ở nhóm Khác – Dược sỹ).

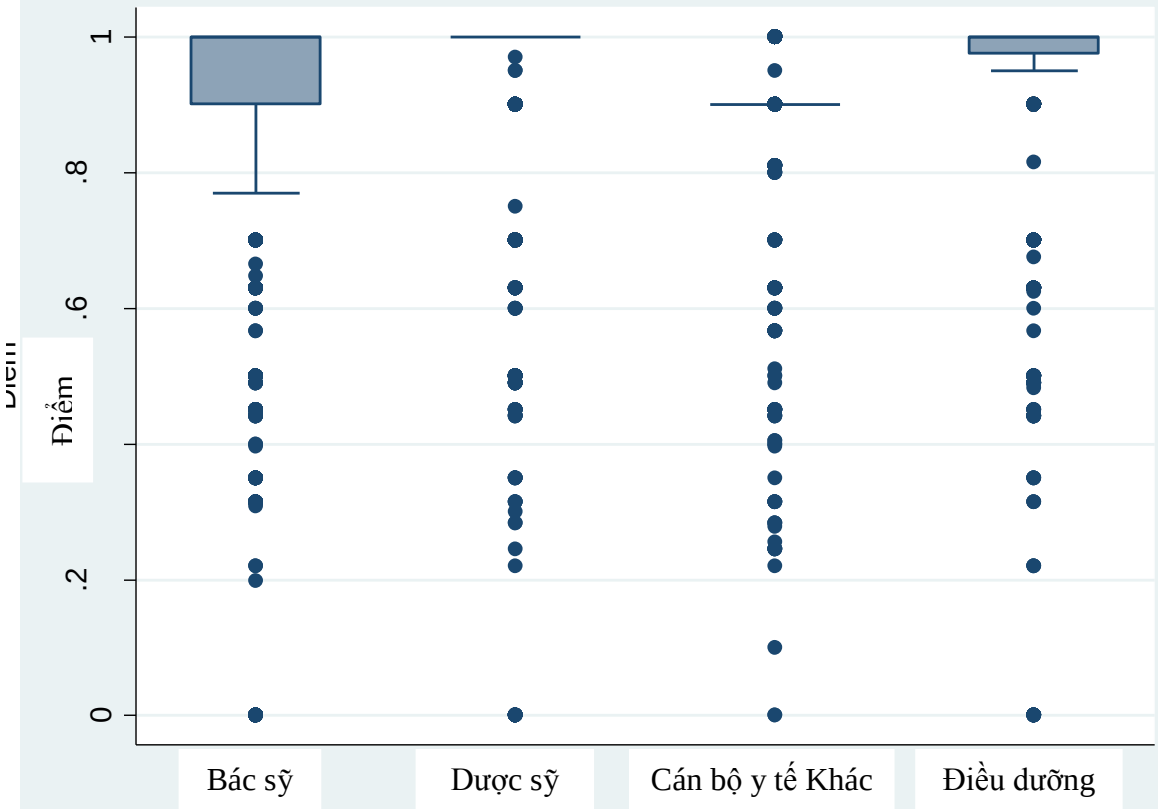
Thêm vào đó, có 13/21 loại ADR có tỷ lệ ghi nhận ở nhóm Dược sỹ cao hơn hoặc bằng nhóm còn lại gồm: rối loạn da và mô dưới da; rối loạn toàn thân; rối loạn hô hấp; rối loạn hệ tim mạch; rối loạn nhịp tim; rối loạn tại chỗ; rối loạn hệ tiết niệu; rối loạn hệ sinh sản nữ; rối loạn thị giác; rối loạn hệ cơ xương; rối loạn tiểu cầu; đông máu, chảy máu; rối loạn bạch cầu; rối loạn nội tiết. Ngoài ra, tuy không nhiều nhưng ở nhóm dược sỹ ghi nhận thêm được 3 loại ADR là: Rối loạn cơ tim, màng trong, màng ngoài tim và van tim, ảnh hưởng lên thai nhi, rối loạn cơ chế kháng và ở nhóm báo cáo không phải dược sỹ ghi nhận thêm rối loạn hệ sinh sản nam.

### 3.1.4. So sánh chất lượng của báo cáo ADR gửi từ dược sỹ và từ các đối tượng khác (2014)

- **So sánh điểm chất lượng báo cáo năm 2014 gửi từ dược sỹ và từ các đối tượng khác theo phương pháp VigiGrade 2015**

Trong giai đoạn 2010 – 2014, năm 2014 ghi nhận được số lượng báo cáo ADR nhiều nhất. Vì vậy, nghiên cứu tiến hành đánh giá chất lượng của các báo cáo ADR trong năm này sử dụng phương pháp VigiGrade 2015. Đây là một trong những phương pháp cập nhật và phù hợp nhất cho đến thời điểm hiện tại để đánh giá báo cáo ADR trong cơ sở dữ liệu báo cáo tự nguyện của Việt Nam.

Theo thang VigiGrade, điểm chất lượng báo cáo có giá trị cao nhất là 1, thấp nhất là 0. Điểm chất lượng báo cáo ADR ghi nhận từ dược sỹ và từ các đối tượng khác (bác sỹ, điều dưỡng, các cán bộ y tế khác) được trình bày trong hình 3.5.




**Hình 3.5. So sánh điểm chất lượng báo cáo năm 2014 gửi từ dược sỹ và từ các đối tượng khác theo phương pháp VigiGrade 2015**

Hình 3.5 cho thấy, điểm chất lượng báo cáo của các nhóm đối tượng tương đối cao, phân bố gần giá trị 1. Trong đó, tứ phân vị 25%, 50%, 75% của nhóm dược sỹ trùng nhau, đều bằng 1, cao hơn hoặc bằng các tứ phân vị tương ứng của các nhóm còn lại. Điều này chỉ ra, sự phân bố điểm chất lượng của nhóm dược sỹ tương đối cao và đồng đều.

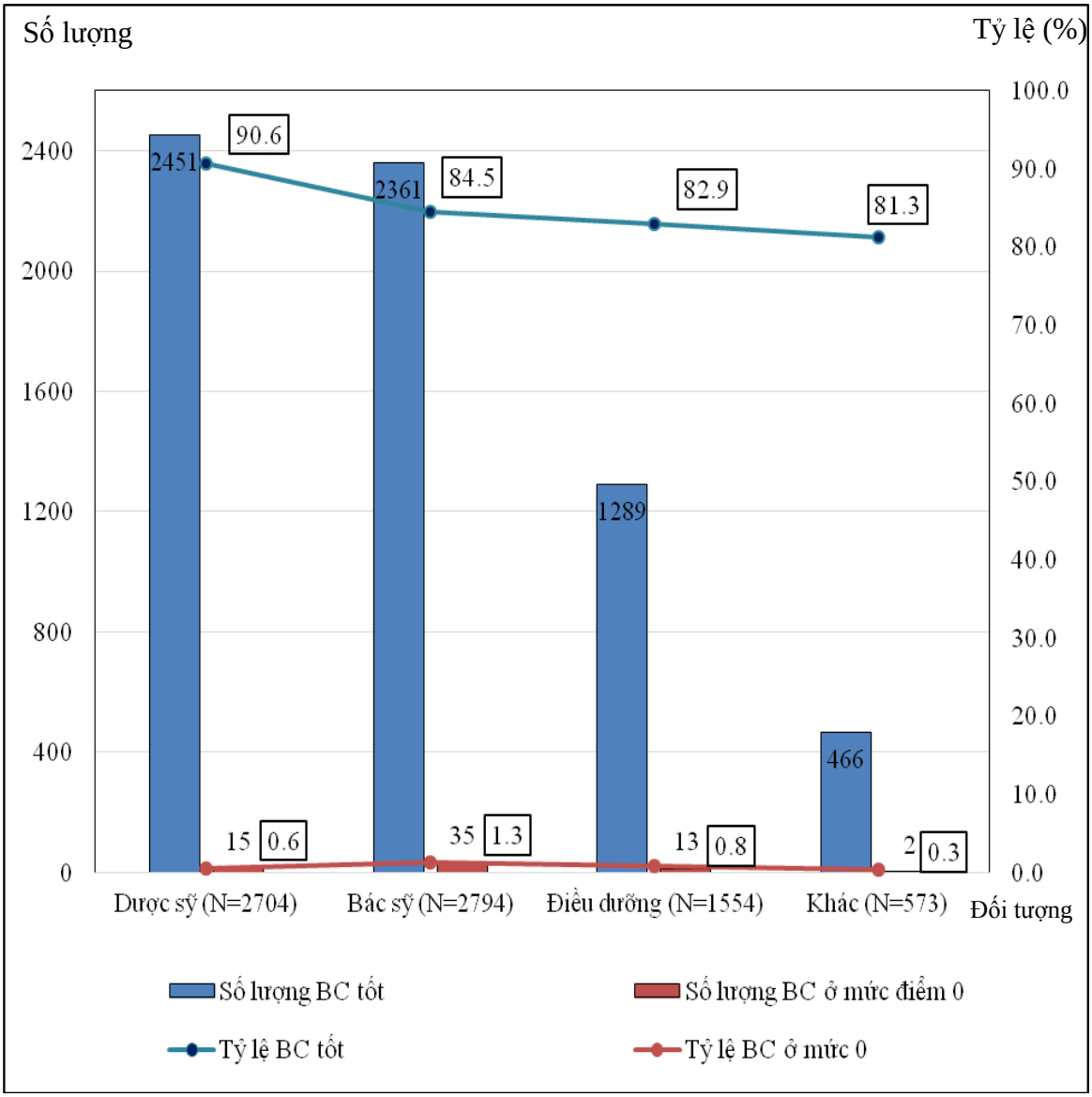
Test Kruskal – Wallis cho thấy điểm chất lượng báo cáo của 4 nguồn có sự khác biệt có ý nghĩa (p=0,000). Sự khác biệt về điểm chất lượng giữa

các đối tượng báo cáo tiếp tục được kiểm định bằng test Mann-Whitney: Điểm chất lượng báo cáo của từng cặp nhóm đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p=0,000) và do đó nhóm dược sỹ có điểm chất lượng cao hơn so với các nhóm còn lại và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

- **So sánh số lượng, tỷ lệ báo cáo ADR gửi từ dược sỹ và từ các đối tượng khác có điểm chất lượng tốt và ở mức điểm 0**

Theo phương pháp VigiGrade báo cáo ADR có điểm chất lượng tốt là những báo cáo đạt điểm >0,8. Báo cáo ADR nhận mức điểm 0 khi không có thông tin về thuốc nghi ngờ và/hoặc ADR. Số lượng, tỷ lệ báo cáo có điểm chất lượng tốt, không tốt và ở mức điểm 0 năm 2014 giữa các nhóm đối tượng báo cáo (bác sỹ, điều dưỡng, các cán bộ y tế khác) thể hiện trong hình 3.6 (xem trang sau).

Nhìn chung, báo cáo ADR từ 4 nhóm đối tượng báo cáo hầu hết có điểm chất lượng tốt. Trong đó, nhóm dược sỹ có tỷ lệ báo cáo tốt cao nhất (90,6%), sau đó là nhóm bác sỹ (84,5%), tiếp đến là nhóm điều dưỡng (82,9%) và thấp nhất là nhóm các cán bộ y tế khác (81,3%). Trong 3 nhóm đối tượng báo cáo chính: dược sỹ, bác sỹ, điều dưỡng, nhóm dược sỹ cũng là nhóm có tỷ lệ báo cáo ở mức điểm 0 thấp nhất với tỷ lệ 0,6%. Kiểm định $X^2$ cho thấy tỷ lệ báo cáo tốt ở các nhóm đối tượng có sự khác biệt có ý nghĩa (p<0,001).




**Hình 3.6. So sánh số lượng, tỷ lệ báo cáo có điểm chất lượng tốt và ở mức điểm 0 năm 2014 giữa các nhóm đối tượng**

- **So sánh kết quả đánh giá mối liên quan giữa thuốc và ADR của báo cáo ADR gửi từ dược sỹ và từ các đối tượng khác**

Thẩm định mối quan hệ nhân quả giữa thuốc và ADR được báo cáo là một bước quan trọng trong quá trình đánh giá một báo cáo ADR. Dựa trên các tiêu chí đánh giá của thang phân loại được WHO sử dụng, quan hệ nhân quả được nhóm thành sáu mức, bao gồm: "chắc chắn" (mức 1), "có khả năng" (mức 2), "có thể" (mức 3), "không chắc chắn" (mức 4), "chưa phân loại"

(mức 5) và "không thể phân loại" (mức 6). Nếu mối quan hệ giữa thuốc và ADR được quy kết ở 3 mức "chắc chắn", "có khả năng", "có thể" thì thuốc được coi là "có mối liên quan" với ADR. Thống kê số lượng, tỷ lệ báo cáo ADR được thẩm định ở 3 mức này được trình bày trong bảng 3.3.

**Bảng 3.3. So sánh số lượng và tỷ lệ báo cáo được quy kết "có mối liên quan" giữa thuốc và ADR từ dược sỹ và từ các đối tượng khác**

| Đối tượng | Báo cáo được quy kết ở 3 mức 1,2,3 (BC - %) | Báo cáo được quy kết ở 3 mức 4, 5,6 (BC - %) | Tổng | Kiểm định sự khác biệt |
|---|---|---|---|---|
| Dược sỹ | 2613 (96,6%) | 91 (3,4%) | 2704 | Pearson Chi-Square = 26.878 Df=3 p<0.001 |
| Điều dưỡng | 1487 (95,7%) | 67 (4,3%) | 1554 | |
| Bác sỹ | 2624 (93,9%) | 170 (6,1%) | 2794 | |
| Khác | 536 (93,5%) | 37 (6,5%) | 573 | |

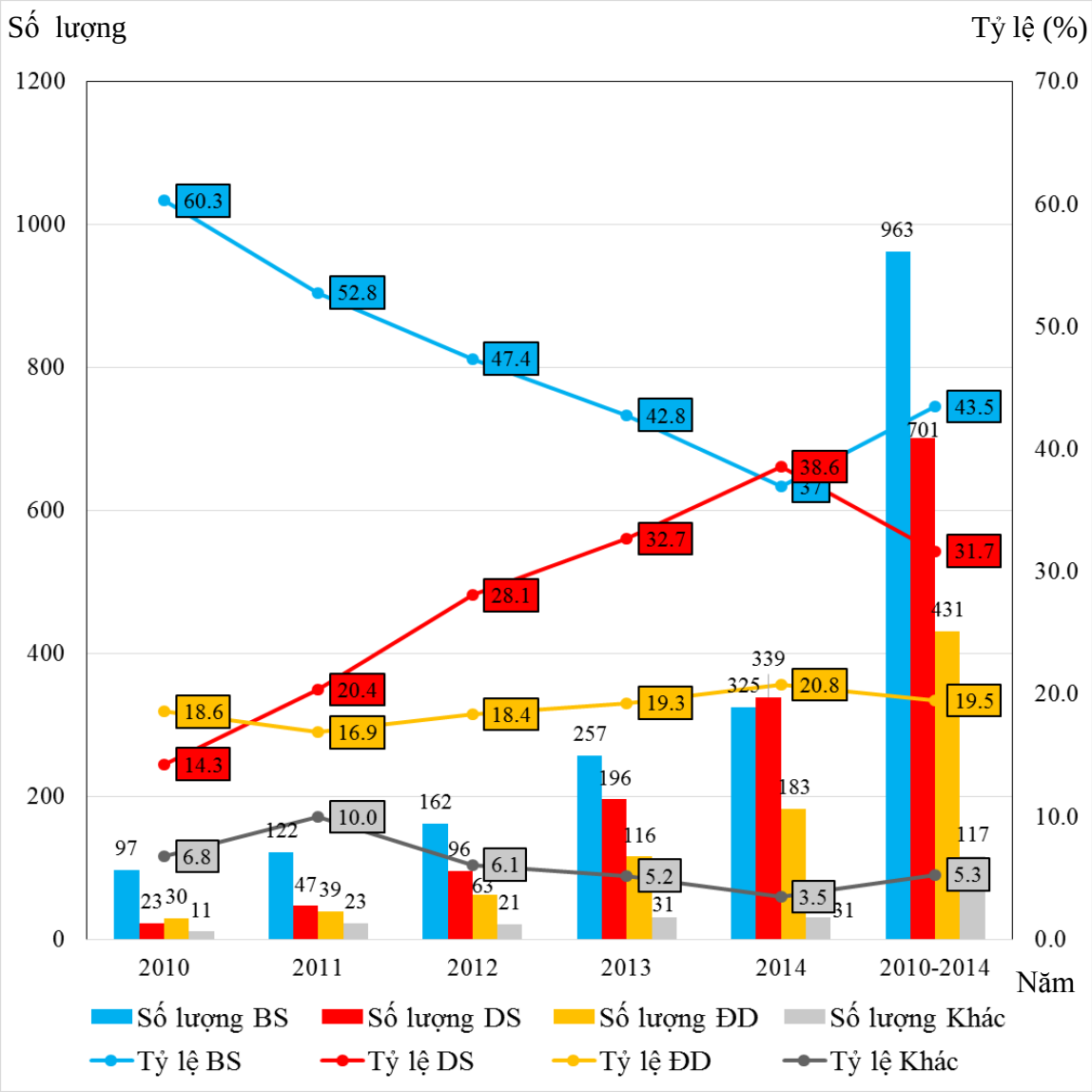
Báo cáo ADR được các cán bộ y tế gửi về được thẩm định hầu hết ở 3 mức quy kết 1,2,3. Trong đó, xét riêng từng nhóm đối tượng báo cáo thì nhóm báo cáo gửi từ dược sỹ có tỷ lệ thẩm định ở 3 mức này là cao nhất (96,6%), cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm còn lại (p<0,001).

## 3.2. Phân tích đóng góp của dược sỹ thông qua sự hình thành tín hiệu của các trường hợp phản vệ và các ADR huyết học (mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu) dựa trên cơ sở dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện của Việt Nam trong giai đoạn 2010 – 2014.

### 3.2.1. Vai trò của dược sỹ thông qua sự hình thành tín hiệu của các trường hợp phản vệ

- **So sánh số lượng, tỷ lệ báo cáo phản vệ ghi nhận từ dược sỹ và từ các đối tượng khác (2010 – 2014).**

Phản vệ là ADR nghiêm trọng, dễ gây tử vong nếu không được chẩn đoán và xử trí kịp thời, trong khi đó, phản vệ lại có thể xảy ra với rất nhiều loại thuốc. Vì vậy, loại ADR này luôn được tất cả các cán bộ y tế và lĩnh vực Cảnh giác Dược quan tâm. Kết quả thống kê số lượng, tỷ lệ các báo cáo phản vệ của từng nhóm đối tượng báo cáo theo thời gian (2010 – 2014) được minh họa trên hình 3.7.




**Hình 3.7. So sánh số lượng, tỷ lệ báo cáo phản vệ ghi nhận từ dược sỹ và từ các đối tượng khác (2010 – 2014)**

Trong 5 năm từ 2010 – 2014, số lượng báo cáo phản vệ tăng lên khoảng 5 lần, từ 161 báo cáo năm 2010 lên 878 báo cáo năm 2014 và tăng ở từng nhóm đối tượng báo cáo. Tuy nhiên, mức độ tăng ở từng nhóm đối tượng báo cáo có sự khác biệt, số báo cáo năm 2014 so với số báo cáo 2010 ở nhóm bác sỹ và các cán bộ y tế khác khác tăng lên khoảng 3 lần, nhóm điều dưỡng tăng khoảng 6 lần và nhóm dược sỹ tăng nhiều nhất khoảng 15 lần.

Tỷ lệ báo cáo phản vệ cũng có sự thay đổi đáng chú ý, nhóm bác sỹ có tỷ lệ báo cáo phản vệ trong cả 5 năm đều cao, tuy nhiên từ biểu đồ có thể thấy con số này có xu hướng giảm dần từ khoảng 60,3% năm 2010 xuống 37,0% năm 2014. Trong khi đó, ở nhóm dược sỹ, tỷ lệ này tăng lên rõ rệt, từ 14,3% năm 2010 lên 38,6% năm 2014, là tỷ lệ cao nhất trong 4 nhóm đối tượng. Hai nhóm điều dưỡng và nhóm các cán bộ y tế còn lại, tỷ lệ thay đổi không nhiều. Tựu chung cả giai đoạn 2010 – 2014, bác sỹ vẫn là đối tượng chính trong báo cáo các trường hợp phản vệ, tiếp theo đó là nhóm dược sỹ với vai trò quan trọng trong ghi nhận loại ADR này.

- **ROR của báo cáo từ dược sỹ trong các trường hợp phản vệ và các trường hợp không liên quan đến phản vệ**

Chức năng chính của hệ thống báo cáo tự nguyện là phát hiện sớm các tín hiệu về những ADR mới, hiếm gặp và nghiêm trọng [39]. Để phát hiện và đánh giá tín hiệu về mối quan hệ giữa ADR và thuốc trong cơ sở dữ liệu báo cáo tự nguyện, hiện có nhiều phương pháp được áp dụng. Tuy nhiên, phương pháp phát hiện tỷ lệ không cân xứng là phương pháp được nhiều trung tâm Cảnh giác Dược, cũng như Trung tâm giám sát của WHO sử dụng. Ở phương pháp này, các chỉ số ROR (Reporting Odds Ratio), PRR (Proportional Reporting Ratio) kết hợp với một số thông số bổ sung như kiểm định $X^2$, khoảng tin cậy 95% được sử dụng để phân tích [51]. Theo một nghiên cứu,

ROR có lợi thế hơn so với PRR khi đánh giá trên dữ liệu báo cáo tự nguyện [59].

Tỷ suất chênh báo cáo ROR tính trên báo cáo từ dược sỹ trong nhóm các báo cáo phản vệ và báo cáo không liên quan đến phản vệ theo thời gian (2010 – 2014) được trình bày trong bảng 3.4.

**Bảng 3. 4. ROR của báo cáo từ dược sỹ trong các trường hợp phản vệ và không liên quan đến phản vệ theo từng năm (2010 – 2014)**

| Năm | ROR | CI 95% |
|---|---|---|
| 2010 | 1,18 | 0,74-1,88 |
| 2011 | 1,09 | 0,78-1,53 |
| 2012 | 1,04 | 0,81-1,33 |
| 2013 | 1,17 | 0,98-1,41 |
| **2014** | **1,21** | **1,05 – 1,40** |
| **2010-2014** | **1,19** | **1,07-1,30** |

Chỉ số ROR đều lớn hơn 1 ở tất cả các năm, cho thấy báo cáo từ dược sỹ về các trường hợp phản vệ nhìn chung là tăng và tăng có ý nghĩa thống kê ở năm 2014. Xét trong cả giai đoạn 2010 – 2014, báo cáo từ dược sỹ trong nhóm các trường hợp phản vệ cao hơn trong nhóm các trường hợp không phải phản vệ khoảng 19,0%, mức tăng trong đóng góp của dược sỹ trong việc ghi nhận các trường hợp phản vệ là có ý nghĩa thống kê (khoảng CI 95% không chứa giá trị 1).

### 3.2.2. Vai trò của dược sỹ thông qua sự hình thành tín hiệu của các ADR trên huyết học

- **So sánh số lượng báo cáo ADR huyết học ghi nhận từ dược sỹ và từ các đối tượng khác (2010 – 2014).**

ADR trên huyết học là những ADR thường khó phát hiện do cần phải tiến hành làm các xét nghiệm. Nghiên cứu tiến hành thống kê các ADR về huyết học trong cơ sở dữ liệu báo cáo tự nguyện trong 5 năm từ 2010 – 2014 và kế tquả về số lượng, tỷ lệ báo cáo ADR về huyết học của nhóm dược sỹ và nhóm các đối tượng không phải dược sỹ được trình bày trong bảng 3.5.

Kết quả cho thấy các ADR về huyết học ghi nhận được từ tất cả các nguồn báo cáo trong cơ sở dữ liệu báo cáo ADR có tần suất thấp, trong 5 năm chỉ có tổng 97 trường hợp.

Trong số đó, số báo cáo được ghi nhận chủ yếu từ các đối tượng báo cáo khác, các báo cáo từ dược sỹ về các ADR này không nhiều: 5/97 trường hợp.

**Bảng 3.5. So sánh số lượng báo cáo ADR huyết học ghi nhận từ dược sỹ và từ các đối tượng khác (2010 – 2014)**

| Năm | Mất bạch cầu hạt | | | Giảm tiểu cầu | | | Thiếu máu | | | Tổng số case huyết học | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Dược sỹ | Khác dược sỹ | Tổng | Dược sỹ | Khác dược sỹ | Tổng | Dược sỹ | Khác dược sỹ | Tổng | Dược sỹ | Khác dược sỹ | Tổng |
| | SL-% | SL-% | | SL-% | SL-% | | SL-% | SL-% | | SL-% | SL-% | |
| 2010 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 (100,0) | 9 (100,0) | 0 | 9 (100,0) | 9 (100,0) |
| 2011 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (100,0) | 3 (100,0) | 0 | 3 (100,0) | 3 (100,0) |
| 2012 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (100,0) | 2 (100,0) | 0 | 3 (100,0) | 3 (100,0) | 0 | 5 (100,0) | 5 (100,0) |
| 2013 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (100,0) | 2 (100,0) | 2 (9,1) | 20 (90,9) | 22 (100,0) | 2 (8,3) | 22 (91,7) | 24 (100,0) |
| 2014 | 1 (100,0) | 0 | 1 (100,0) | 1 (20,0) | 4 (80,0) | 5 (100,0) | 1 (2,0) | 49 (98,0) | 50 (100,0) | 3 (5,4) | 53 (94,6) | 56 (100,0) |
| 2010-2014 | 1 (100,0) | 0 | 1 (100,0) | 1 (11,1) | 8 (88,9) | 9 (100,0) | 3 (3,5) | 84 (96,5) | 87 (100,0) | 5 (5,2) | 92 (94,8) | 97 (100,0) |

- **ROR của báo cáo từ dược sỹ trong các trường hợp ADR trên huyết học và không liên quan đến ADR trên huyết học (2010 – 2014)**

Chỉ số ROR được phân tích cho các báo cáo từ dược sỹ trong các trường hợp ADR trên huyết học và các trường hợp không liên quan đến ADR trên huyết học. Kết quả được trình bày trong bảng 3.6.

**Bảng 3.6. ROR của báo cáo từ dược sỹ trong các ADR trên huyết học và không liên quan đến ADR trên huyết học (2010 – 2014)**

| Giai đoạn | ROR | CI 95% |
|---|---|---|
| 2010-2014 | 0,14 | 0,06-0,34 |

Bảng kết quả cho thấy báo cáo từ dược sỹ trong nhóm ADR về huyết học thấp hơn rất nhiều so với nhóm báo cáo không liên quan đến ADR trên huyết học.

# Chương 4. BÀN LUẬN

Theo quyết định số 68/QĐ-TTg của thủ tướng chính phủ phê duyệt Chiến lược Quốc gia phát triển ngành Dược Việt Nam giai đoạn đến năm 2020 và tầm nhìn đến năm 2030, một trong những quan điểm phát triển ngành Dược là đẩy mạnh hoạt động Dược lâm sàng và Cảnh giác Dược [16]. Trong bối cảnh vấn đề an toàn thuốc hiện nay đang rất được quan tâm, Cảnh giác Dược nói chung – hệ thống giám sát ADR nói riêng ngày càng được phát triển. Thêm vào đó, tại Việt Nam, báo cáo ADR lại là nguồn cơ sở dữ liệu chủ yếu hỗ trợ hoạt động giám sát và phát hiện tín hiệu về các phản ứng có hại của thuốc, hỗ trợ việc đảm bảo an toàn khi sử dụng thuốc. Từ năm 2010, Bộ Y tế giao trách nhiệm cho Trung tâm DI & ADR Quốc gia trở thành đầu mối thu nhận, xử lý, thẩm định và lưu trữ tất cả các báo cáo ADR tự nguyện được gửi từ các cơ sở điều trị trên phạm vi toàn quốc [8]. Các cán bộ y tế đều được khuyến khích tham gia báo cáo ADR, tuy nhiên thông tư 21/2011/TT-BYT và thông tư 31/2012/TT-BYT có nhấn mạnh: dược sỹ, đặc biệt là dược sỹ lâm sàng có trách nhiệm triển khai mạng lưới theo dõi, giám sát báo cáo ADR [4], [5]. Chính vì vậy, để nhìn nhận lại đóng góp thực tế của dược sỹ với hệ thống báo cáo tự nguyện, chúng tôi đã tiến hành rà soát, phân tích dữ liệu báo cáo ADR tại Trung tâm trong 5 năm liên tiếp từ năm 2010 đến hết 2014, sau đó, so sánh các chỉ tiêu phân tích giữa nhóm báo cáo là dược sỹ và nhóm các đối tượng khác.

Nhìn lại cơ sở dữ liệu báo cáo ADR trong vòng 5 năm, chúng tôi đã thu được một số kết quả chính như sau:

Số lượng và tỷ lệ báo cáo của dược sỹ có xu hướng tăng lên. Số lượng và tỷ lệ báo cáo nghiêm trọng ghi nhận từ dược sỹ là cao nhất trong các nguồn báo cáo. Đặc điểm thuốc nghi ngờ và ADR khảo sát từ nhóm dược sỹ và từ các đối tượng khác nhìn chung là tương đồng. Chất lượng báo cáo được đảm bảo và thông tin mà dược sỹ cung cấp trong báo cáo khá đầy đủ cho việc đánh

giá mối quan hệ nhân quả giữa thuốc và ADR. Bên cạnh đó, trong sự hình thành tín hiệu an toàn thuốc với những loại ADR nghiêm trọng như phản vệ, dược sỹ cũng đã có những đóng góp nhất định thông qua việc ghi nhận ngày càng nhiều báo cáo về các trường hợp phản vệ theo thời gian. Những nội dung này chúng tôi xin được phép bàn luận chi tiết trong những phần sau:

- **Về số lượng báo cáo của dược sỹ qua từng năm (2010 – 2014)**

Báo cáo ADR tự nguyện là phương pháp thu thập dữ liệu về độ an toàn thuốc được áp dụng rộng rãi. Tuy nhiên, tỷ lệ báo cáo ADR được ghi nhận so với thực tế còn thấp. Một nghiên cứu đã cho thấy số ADR được báo cáo chỉ chiếm khoảng 6% tổng số ADR xảy ra trong thực hành lâm sàng [41]. Do đó, tăng cường số lượng báo cáo là một trong những mục tiêu quan trọng trong công tác báo cáo ADR.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, báo cáo ADR ghi nhận được từ dược sỹ ngày càng tăng lên về số lượng và tỷ lệ so với tổng số báo cáo mỗi năm, từ 239 báo cáo năm 2010 (chiếm 13,2%) lên 452 báo cáo năm 2011 (chiếm 18,8%) và 850 báo cáo (chiếm 27,0%) năm 2012. Tỷ lệ tiếp tục tăng nhẹ lên 28,2% năm 2013 với 1604 báo cáo và tăng rõ rệt đến 35,5% với 2704 báo cáo năm 2014. Tính chung cho cả giai đoạn, tỷ lệ báo cáo của dược sỹ khá cao, chiếm khoảng 1/3 tổng số báo cáo. Kết quả khảo sát cũng tương tự với số lượng và tỷ lệ báo cáo của dược sỹ theo từng tháng, mặc dù có sự dao động nhưng nhìn chung là tăng dần theo thời gian. Đặc biệt kể từ tháng 4/2013, tỷ lệ báo cáo khá cao và đồng đều. Điều này có thể lý giải dựa trên sự ra đời của "Hướng dẫn hoạt động giám sát phản ứng có hại của thuốc tại các cơ sở khám chữa bệnh" được ban hành kèm theo quyết định số 1088/QĐ-BYT của Bộ Y tế ngày 4/4/2013 [3]. Văn bản này đã tạo hành lang pháp lý thúc đẩy sự tham gia của dược sỹ trong công tác báo cáo ADR. Như vậy, đóng góp của dược sỹ với hệ thống báo cáo ADR Việt Nam trước hết là ở số lượng báo cáo được tăng cường theo thời gian. Nhiều nghiên cứu khác cũng đã khẳng định cống

hiến của dược sỹ về mặt số lượng báo cáo. Tại Canada, trong cơ sở dữ liệu quốc gia năm 1998, tỷ lệ báo cáo ADR được gửi từ dược sỹ là lớn nhất (37,6%) [56]. Tại Trung tâm ADR Columbia - Vương Quốc Anh, trong hai năm ngay sau khi dược sỹ được phép tham gia vào hệ thống báo cáo ADR, thống kê có đến 73,6% báo cáo ADR được gửi từ dược sỹ (38,8% từ dược sỹ bệnh viện, 34,8% từ dược sỹ cộng đồng), chiếm tỷ lệ cao nhất trong tất cả các nguồn báo cáo [56]. Trung tâm Cảnh giác Dược Bồ Đào Nha đã thống kê, xét về số cán bộ y tế tham gia thực hành báo cáo, có 0,55% y tá, 3,96% bác sỹ, 7,08% dược sỹ đã gửi báo cáo ADR đến Trung tâm [30]. Sự tham gia báo cáo ADR của các dược sỹ lâm sàng tại bệnh viện Masih Daneshvari ở Iran trong khoảng 1 năm (từ 3/2010 đến tháng 2/2011) đã cải thiện việc báo cáo ADR khi so sánh với dữ liệu ở thời gian trước đó, số lượng ADR ghi nhận được tăng gấp đôi, tỷ lệ báo cáo ADR cũng tăng rõ rệt, từ 40% năm 2006 lên 80% năm 2010 [23].

- **Về số lượng, tỷ lệ báo cáo nghiêm trọng từ dược sỹ so với các đối tượng khác (năm 2014)**

Phản ứng có hại nghiêm trọng của thuốc gây ra những hậu quả nặng nề đối với sức khỏe người bệnh, vì vậy rất được chú trọng trong Cảnh giác Dược. Kết quả tổng kết số báo cáo nghiêm trọng/tổng số báo cáo của từng nhóm đối tượng báo cáo cho thấy, trong 3 nhóm đối tượng báo cáo chính (bác sỹ, dược sỹ, điều dưỡng), dược sỹ là nhóm có số lượng và tỷ lệ báo cáo ADR nghiêm trọng cao nhất (1732 báo cáo nghiêm trọng/tổng số 2704 báo cáo, tương ứng 64,1%), sau đó là nhóm bác sỹ (1702 báo cáo nghiêm trọng/tổng số 2794 báo cáo, tương ứng 60,9%) và cuối cùng là nhóm điều dưỡng (872 báo cáo nghiêm trọng/tổng số 1554 báo cáo, tương tứng 56,1%). Có thể thấy, tỷ lệ báo cáo nghiêm trọng từ các nguồn báo cáo chênh lệch không nhiều, nhưng do cỡ mẫu của nghiên cứu khá lớn nên sự khác biệt vẫn có ý nghĩa thống kê. Báo cáo nghiêm trọng ghi nhận được từ dược sỹ trong nghiên cứu

có tỷ lệ lớn nhất, điều này cũng tương đồng với kết quả công bố của một số nghiên cứu khác trên thế giới. Trong chương trình MedWatch của FDA (chương trình nhằm tăng cường báo cáo trực tiếp các biến cố bất lợi từ cán bộ y tế), số báo cáo ADR nghiêm trọng ghi nhận từ dược sỹ là nổi bật hơn hẳn so với các đối tượng khác (chiếm 68% tổng số báo cáo) [20]. Năm 1992, một đề án thí điểm đánh giá đóng góp của dược sỹ bệnh viện đã thực hiện tại Anh. Trong thời gian triển khai, đề án tổng kết có 72% báo cáo của dược sỹ bệnh viện mô tả các ADR nghiêm trọng và con số này là 48% ở nhóm báo cáo của các cán bộ y tế khác [22]. Tỷ lệ báo cáo nghiêm trọng được gửi từ dược sỹ trong nghiên cứu này thấp hơn so với các nghiên cứu được nêu trên có thể do tiêu chuẩn, quy trình lựa chọn cũng như cách đánh giá báo cáo nghiêm trọng là khác nhau.

- **Về đặc điểm thuốc nghi ngờ và ADR ghi nhận từ báo cáo của dược sỹ và từ các đối tượng khác (năm 2014)**

Các báo cáo từ dược sỹ và các đối tượng khác đã ghi nhận tương tự nhau về số các tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng cũng như 5 loại ADR được báo cáo nhiều nhất ở cả hai nhóm đối tượng, đều bao gồm: rối loạn da và mô dưới da, rối loạn toàn thân, rối loạn thần kinh trung ương và ngoại vi, rối loạn hô hấp, rối loạn hệ tiêu hóa. Mặt khác, tính trung bình số ADR mà mỗi dược sỹ và các cán bộ y tế khác ghi nhận được là xấp xỉ nhau. Thêm vào đó, hơn một nửa số tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng được dược sỹ báo cáo có tỷ lệ cao hơn hoặc bằng so với tỷ lệ này ở nhóm các đối tượng còn lại. Ane Gedde-Dahl và cộng sự khi khảo sát đặc điểm báo cáo ADR của dược sỹ tại Na Uy cũng đã đưa ra kết quả đồng thuận với nghiên cứu của chúng tôi: Rối loạn trên da và mô dưới da, trên hệ cơ xương, trên thị giác, trên tiểu cầu - đông máu - chảy máu, trên hô hấp...có tần suất báo cáo ADR ở nhóm dược sỹ cao hơn nhóm bác sỹ [34]

Trên thực tế, dược sỹ tuy có điều kiện tiếp xúc với lâm sàng ít hơn so với các cán bộ y tế khác như bác sỹ hay điều dưỡng, nhưng việc ghi nhận và báo cáo các ADR xảy ra trên bệnh nhân là không thua kém. Ngoài ra, ở nhóm dược sỹ, còn báo cáo thêm 3 loại ADR là: rối loạn cơ tim, màng trong, màng ngoài tim và van tim; ảnh hưởng lên thai nhi; rối loạn cơ chế kháng. Đây là những tổ chức có ADR xảy ra với tần suất thấp, cho dù số trường hợp ghi nhận không nhiều, nhưng có thể là điểm khởi đầu gợi ý cho việc nghiên cứu tìm hiểu về những ADR mới trong Cảnh giác Dược, vì vậy điều này cũng đã mang lại những ý nghĩa nhất định.

So sánh về đặc điểm thuốc nghi ngờ phân loại theo nhóm thuốc giữa dược sỹ và các đối tượng khác, kết quả thu được cũng tương tự như khi so sánh đặc điểm ADR. Đó là số lượng nhóm thuốc và các nhóm thuốc được báo cáo nhiều nhất khá giống nhau về thành phần giữa các nguồn báo cáo. Nghiên cứu của chúng tôi thu được kết quả có những điểm giống với tổng kết của nghiên cứu ở Na Uy, ở một số nhóm thuốc được báo cáo với tỷ lệ cao hơn từ dược sỹ như: nhóm thuốc tác động trên đường tiêu hóa và chuyển hóa, trên hệ tim mạch, trên da liễu, trên hệ thần kinh và hệ hô hấp [34] và hơn nữa, ở nghiên cứu này, vai trò của dược sỹ trong việc ghi nhận thuốc gây ADR có xu hướng tích cực hơn khi ở hầu hết các nhóm thuốc, tỷ lệ báo cáo của dược sỹ đa số đều lớn hơn hoặc bằng so với nhóm đối tượng báo cáo còn lại.

- **Về chất lượng báo cáo của dược sỹ và các đối tượng khác (năm 2014)**

Tín hiệu an toàn thuốc có được hình thành và có ý nghĩa hay không, không chỉ dựa vào số lượng mà chất lượng thông tin cũng đóng vai trò đặc biệt quan trọng. Chúng tôi đã lựa chọn phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo ADR theo khuyến cáo năm 2015 của Trung tâm WHO-UMC bởi phương pháp này đơn giản, bao hàm hầu hết các nội dung quan trọng trong báo cáo và phù hợp với mẫu báo cáo ADR hiện hành tại Việt Nam. Thang

điểm này dựa trên hai tiêu chí đánh giá là sự đầy đủ (completeness) và sự phù hợp (relevance) của các trường thông tin được cán bộ y tế hoàn thành [24]. Theo kết quả đánh giá, điểm chất lượng báo cáo của dược sỹ phân bố tương đối đồng đều, hầu hết đạt gần mức điểm tối đa (điểm 1,0) và cao hơn có ý nghĩa thống kê so với điểm chất lượng báo cáo của bác sỹ, điều dưỡng hoặc các đối tượng còn lại. Tỷ lệ báo cáo của dược sỹ có điểm chất lượng tốt (điểm > 0,8) cũng là cao nhất, chiếm 90,6% trong tổng số báo cáo. Điều này cũng được phản ánh ở những nghiên cứu khác tại Việt Nam. Nghiên cứu của Trịnh Thị Hồng Nhung trong cơ sở dữ liệu giai đoạn 2011 – 2013 hay nghiên cứu được triển khai tại bệnh viện phụ sản Trung Ương của Vũ Minh Duy cho thấy, điểm trung bình báo cáo của các nguồn báo cáo đều cao nhưng nhóm dược sỹ  là nhóm có điểm trung bình chất lượng báo cáo và tỷ lệ báo cáo tốt là cao nhất [12] hoặc không kém các đối tượng khác [10]. Nghiên cứu của Trần Thị Tú Anh, phân tích hoạt động báo cáo ADR tại 3 bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh: bệnh viện đa khoa Quảng Ninh, bệnh viện đa khoa Đà Nẵng và bệnh viện Nhân Dân Gia định trong giai đoạn từ năm 2010 đến 2012 cho thấy bệnh viện Nhân Dân Gia Định có chất lượng báo cáo tốt nhất với điểm trung bình là 0,97 và tỉ lệ báo cáo có chất lượng tốt là cao nhất (97,57 %). Bệnh viện có được chất lượng báo cáo tốt như vậy là do 100% báo cáo được thực hiện bởi Dược sĩ khoa Dược [1]. Đóng góp của dược sỹ với báo cáo ADR ở mặt chất lượng cũng được thể hiện trong một số công bố khác trên thế giới: trong các báo cáo được gửi tới FDA [20], hoặc tới Cơ quan dược phẩm Na Uy [34], dược sỹ có điểm chất lượng báo cáo cao và không có sự khác biệt đáng kể so với chất lượng báo cáo của bác sỹ. Hơn nữa, theo nghiên cứu của Grootheest trên hơn 40 quốc gia, ở các nước có số lượng báo cáo từ dược sỹ lớn, thì những thông tin trong báo cáo tương đối đầy đủ và báo cáo có chất lượng tốt hơn [71]. Có thể thấy sự đóng góp của các dược sỹ trong công tác báo cáo ADR là rất lớn vì các báo cáo với chất lượng tốt sẽ giúp cho việc thẩm định, đánh giá quan hệ

nhân quả giữa thuốc-ADR và phát hiện tín hiệu an toàn thuốc được hiệu quả hơn. Điều này cũng đã được thể hiện rõ theo kết quả thống kê của chúng tôi với 96,6% các báo cáo ADR gửi từ dược sỹ được quy kết ở 3 mức cao: chắc chắn, có khả năng, có thể theo thang thẩm định của WHO và cao hơn so với các nguồn báo cáo còn lại.

Hoạt động báo cáo ADR phụ thuộc rất nhiều vào nhận thức của cán bộ y tế về tầm quan trọng, cách thực hiện và các thông tin cần báo cáo. Khảo sát về nhận thức, thái độ, thực hành báo cáo ADR của cán bộ y tế cho thấy dược sĩ có tỷ lệ hiểu đầy đủ về khái niệm ADR cao nhất [17], [19]. Hơn nữa, 100% dược sỹ trả lời phiếu khảo sát tại bệnh viện đa khoa tỉnh Quảng Ninh cho rằng việc báo cáo ADR là quan trọng bởi các lý do như: giúp xác định và phát hiện ADR mới; xác định các vấn đề liên quan đến an toàn thuốc; góp phần đảm bảo an toàn cho bệnh nhân hoặc giúp chia sẻ thông tin ADR với đồng nghiệp. 100% các dược sỹ này cũng nhận thấy báo cáo ADR là một phần của công việc đang làm. Thêm vào đó, tỷ nhận thức được các trường hợp cần báo cáo, cũng như tỷ lệ các dược sỹ khi gặp ADR trên bệnh nhân tiến hành ghi nhận lại các biểu hiện ADR cùng các thông tin về về thuốc nghi ngờ và báo cáo ngay khi phản ứng xảy ra đều cao hơn so với các cán bộ y tế khác [19]. Điều này cho thấy, nhận thức, thái độ, thực hành báo cáo ADR của dược sỹ nhìn chung tốt hơn các đối tượng khác. Đây là một trong những yếu tố góp phần nâng cao chất lượng báo cáo của dược sỹ và từ đó, giúp cho hệ thống báo cáo tự nguyện đáp ứng được mục tiêu phát hiện kịp thời các tín hiệu về an toàn thuốc, đưa ra giả thuyết và cung cấp những thông tin quan trọng về các đối tượng nguy cơ, yếu tố nguy cơ [72].

- **Về vai trò của dược sỹ thông qua sự hình thành tín hiệu của các ADR nghiêm trọng: phản vệ, các ADR trên huyết học (mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu)**

Phản vệ được coi là một trong những loại ADR nguy hiểm nhất trên lâm sàng có biểu hiện thường khá rầm rộ, thời gian khởi phát nhanh, khả năng gây tử vong cao và khó dự đoán được. Hiện nay, cùng với việc sử dụng rộng rãi nhiều loại thuốc trong điều trị, đặc biệt là các loại thuốc dùng qua đường tiêm truyền như kháng sinh, thuốc giảm đau, thuốc cản quang..., số trường hợp phản vệ do thuốc ngày càng gia tăng và gây ra nhiều hậu quả đáng tiếc [11], [61], vì vậy các cán bộ y tế đều chú trọng phát hiện, theo dõi, báo cáo và xử trí loại ADR này. Điều này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi khi số lượng báo cáo liên quan đến các trường hợp phản vệ được gửi về Trung tâm DI & ADR Quốc gia trong 5 năm từ 2010 – 2014 đã tăng lên khoảng 5 lần và đều tăng lên về số lượng tuyệt đối nếu xét riêng ở từng nhóm cán bộ y tế tham gia báo cáo. Đáng chú ý là, so với các đối tượng báo cáo ADR khác, số lượng và tỷ lệ báo cáo phản vệ từ dược sỹ tăng lên mạnh nhất (số lượng tăng khoảng 15 lần, tỷ lệ tăng khoảng 2,5 lần) và kéo theo đó là sự sụt giảm rõ rệt tỷ lệ báo cáo này từ nhóm bác sỹ. Hơn nữa, phân tích tỷ suất chênh báo cáo ROR của dược sỹ trong các trường hợp phản vệ và không liên quan đến phản vệ theo từng năm và trong giai đoạn 2010 – 2014 cho thấy báo cáo từ dược sỹ trong nhóm các trường hợp phản vệ cao hơn trong nhóm các trường hợp không phải phản vệ khoảng 19,0%. Điều đó cho thấy, dược sỹ đã có đóng góp đáng kể trong việc tăng cường số lượng báo cáo các trường hợp phản vệ, có ý nghĩa lớn với sự hình thành những tín hiệu đến an toàn thuốc, từ đó giúp bệnh viện, cơ quan quản lý có được những cảnh báo kịp thời cũng như chủ động thực hiện các biện pháp dự phòng phản vệ xảy ra trong quá trình sử dụng thuốc trên bệnh nhân.

Bên cạnh việc nhìn nhận vai trò của dược sỹ trong sự hình thành tín hiệu an toàn thuốc của một loại ADR nghiêm trọng và biểu hiện khá rõ ràng để có thể phát hiện được như phản vệ, chúng tôi cũng tiến hành phân tích tương tự với loại ADR nghiêm trọng nhưng hiếm gặp và khó phát hiện hơn do

phải cần đến các kết quả xét nghiệm như các ADR xảy ra trên huyết học (mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu) nhằm xác định đối với các ADR khó phát hiện này, báo cáo từ dược sỹ có tạo nên điều gì khác biệt so với những cán bộ y tế khác hay không. Kết quả chúng tôi thu được là, dược sỹ chưa có nhiều đóng góp trong báo cáo các ADR trên huyết học, chỉ với 5 trường hợp trong tổng số 97 trường hợp ghi nhận được. Một trong những tiêu chuẩn quan trọng để lựa chọn các ADR huyết học đưa vào nghiên cứu là báo cáo ADR phải có các chỉ số xét nghiệm mục tiêu đáp ứng được yêu cầu. Trong thực tế khảo sát, chúng tôi nhận thấy, có khá nhiều báo cáo ADR từ dược sỹ mô tả biểu hiện ADR huyết học, nhưng lại không cung cấp chỉ số xét nghiệm cụ thể, bởi vậy những báo cáo này cũng không được lựa chọn.

Nghiên cứu của Vũ Minh Duy tại bệnh viện Phụ sản Trung ương [10], nghiên cứu của Changhai Su PhD cùng cộng sự tại bệnh viện Nội Mông, Trung Quốc [26] và nghiên cứu của Paul Gavaza ở Austin, tiểu bang Texas Hoa Kỳ [33] đều chỉ ra, hai khó khăn phổ biến mà dược sỹ gặp phải trong quá trình thực hiện báo cáo ADR là: môi trường làm việc áp lực, bận rộn dẫn tới thiếu thời gian/không có thời gian điền thông tin vào báo cáo hoặc khó tiếp cận/thiếu kiến thức lâm sàng. Hệ quả là báo cáo có thể chưa cung cấp được đầy đủ thông tin cần thiết. Để phát hiện ADR trên huyết học, việc tra cứu, xem xét lại các thông số xét nghiệm bất thường trên bệnh nhân tốn khá nhiều thời gian. Những lý do đó đã khiến cho số lượng báo cáo ADR trên huyết học gửi từ dược sỹ ghi nhận được không nhiều trong nghiên cứu này.

Một số nghiên cứu đã chỉ ra, tăng cường hoạt động dược lâm sàng và tăng cường vai trò của dược sỹ lâm sàng tại các cơ sở y tế giúp cải thiện khả năng phát hiện, báo cáo ADR [23], [25]. Nghiên cứu của Hardman cho thấy, trong quá trình đến làm việc thường xuyên tại các khoa điều trị, bằng việc kiểm tra thuốc trong đơn kê, xem xét các xét nghiệm trong hồ sơ bệnh án, trao đổi với điều dưỡng….dược sỹ có thể phát hiện thêm nhiều phản ứng có hại

của thuốc trong khi chúng có thể bị bỏ qua nếu không có sự theo dõi sát sao này [38]. Nhận thức được vị trí quan trọng của dược lâm sàng và dược sỹ lâm sàng, trong những năm gần đây, tại Việt Nam, chương trình đào tạo của dược sỹ đã chú ý hơn đến việc cung cấp nền tảng kiến thức dược lâm sàng cho học viên (đặc biệt chú ý đến mối liên quan bệnh nhân - thuốc - người bệnh), nhất là khi có sự hỗ trợ của văn bản pháp lý như thông tư 31/TT-BYT về hướng dẫn hoạt động dược lâm sàng trong bệnh viện ban hành ngày 20/12/2012 [5]. Trường đại học Dược Hà Nội – một trong những cơ sở đào tạo chuyên ngành Dược đã tổ chức nhiều khóa đào tạo liên tục về dược lâm sàng [88] và nhận được sự tham gia nhiệt tình từ các cơ sở y tế. Nhờ nâng cao năng lực dược lâm sàng, dược sỹ có thể phối hợp tốt hơn với bác sỹ và các cán bộ y tế khác trong việc chăm sóc sức khỏe người bệnh [23]. Như vậy, nếu công tác dược lâm sàng, Cảnh giác Dược được nhân rộng, triển khai đầy đủ, thiết thực hơn nữa, đồng thời, nếu có thêm sự hỗ trợ của công nghệ thông tin để tạo khả năng truy xuất các thông tin về bệnh, về thuốc, về các xét nghiệm của bệnh nhân thì dược sỹ hoàn toàn có thể có nhiều đóng góp hơn trong việc báo cáo các ADR nói chung và các ADR nghiêm trọng, hiếm gặp nói riêng.

Đối với bác sỹ, chương trình đào tạo thường tập trung vào phát hiện, chẩn đoán và đưa ra các phương pháp điều trị bệnh, còn với dược sỹ, chương trình đào tạo tập trung hơn về các vấn đề liên quan đến thuốc. Trong Cảnh giác Dược, sự kết hợp của đánh giá lâm sàng các ADR và những kiến thức sâu về thuốc mới cho phép rút ra kết luận về mối quan hệ giữa các biến cố bất lợi và thuốc liên quan [71]. Chính vì vậy, nếu thu hút được sự quan tâm và phối hợp của các cán bộ y tế, đặc biệt là dược sỹ sẽ góp phần nâng cao năng lực Cảnh giác Dược tại Việt Nam.

**HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU**

Thực hiện dựa trên hệ thống báo cáo ADR tự nguyện nên nghiên cứu của chúng tôi không thể tránh khỏi những hạn chế của cơ sở dữ liệu

này. Hiện tượng báo cáo thấp hơn thực tế, cũng như một số thông tin trong báo cáo khó tìm hiểu lại được, khiến cho việc đánh giá đóng góp của dược sỹ có thể thấp hơn tiềm năng thực tế của họ. Phương pháp hồi cứu dữ liệu với sai số do nhớ lại có thể xảy ra.

**Ý NGHĨA CỦA NGHIÊN CỨU**

Mặc dù còn tồn tại một số hạn chế, nhưng nghiên cứu có những ý nghĩa nhất định trong việc phân tích, chỉ ra vai trò của dược sỹ với hệ thống báo cáo tự nguyện; từ đó thấy được những điểm dược sỹ đã làm được cần khuyến khích, phát huy hơn nữa và những điểm dược sỹ chưa làm được, chưa tương xứng với khả năng có thể đóng góp của họ để đưa ra những biện pháp can thiệp nhằm tăng cường hiệu quả hoạt động của hệ thống báo cáo ADR của Việt Nam, thúc đẩy phát hiện, xử trí và dự phòng tai biến liên quan đến thuốc trong thực hành.

# KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

## KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đã phân tích được vai trò của dược sỹ với hệ thống báo cáo tự nguyện của Việt nam dựa trên dữ liệu báo cáo ADR tại Trung tâm DI & ADR quốc gia giai đoạn 2010 – 2014. Từ những kết quả thu được, chúng tôi xin rút ra một số kết luận như sau:

- **Khảo sát đặc điểm báo cáo ADR từ dược sỹ**

Tại Việt Nam, dược sỹ là một trong những đối tượng chính tham gia vào công tác báo cáo ADR và ngày càng có vai trò quan trọng.

- Số lượng, tỷ lệ báo cáo được gửi từ dược sỹ tăng lên rõ rệt theo thời gian, từ 13,2% năm 2010 lên 35,5% năm 2014 và trong cả giai đoạn chiếm 28,3% tổng số báo cáo ADR.

- Các báo cáo từ dược sỹ giúp ghi nhận được nhiều ADR nghiêm trọng hơn các nhóm đối tượng báo cáo khác với 1732 báo cáo năm 2014, chiếm tỷ lệ cao nhất 64,1%.

- Loại hình ADR và thuốc nghi ngờ được báo cáo từ dược sỹ so với các cán bộ y tế khác nhìn chung khá tương đồng. Điểm đáng chú ý, ở nhóm dược sỹ, có 13/21 loại ADR và 12/14 nhóm thuốc gây ADR có tỷ lệ ghi nhận được cao hơn hoặc bằng các cán bộ y tế còn lại. Dược sỹ cũng đã báo cáo thêm được một số loại ADR và một số nhóm thuốc so với các đối tượng khác.

- Về chất lượng báo cáo, dược sỹ có những đóng góp đáng kể. Điểm chất lượng báo cáo của dược sỹ cao nhất trong tất cả các nguồn báo cáo, phân bố tập trung gần giá trị đối đa (giá trị 1). Chất lượng báo cáo được đảm bảo góp phần quy kết mối nhân quả giữa thuốc và ADR được hiệu quả hơn. Tỷ lệ báo cáo được thẩm định "có mối liên quan thuốc – ADR" từ dược sỹ là cao nhất, chiếm 96,6%.

- **Phân tích đóng góp của dược sỹ thông qua sự hình thành tín hiệu của các trường hợp phản vệ và các ADR huyết học (2010 – 2014)**

- Trong sự hình thành tín hiệu liên quan đến an toàn thuốc, dược sỹ đã có những đóng góp nhất định khi ghi nhận được ngày càng nhiều các trường hợp phản vệ. Tỷ lệ báo cáo phản vệ của dược sỹ tăng mạnh theo thời gian, từ 14,3% năm 2010 lên 38,6% năm 2014 – là tỷ lệ cao nhất trong tất cả các nguồn báo cáo. Mức tăng này có ý nghĩa thống kê (ROR=1,19; khoảng tin cậy 95% : 1,07-1,30).

- Tuy nhiên, hạn chế của dược sỹ là ghi nhận các báo cáo ADR cần đến kết quả xét nghiệm như ADR trên huyết học (mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu) thấp hơn nhiều so với các cán bộ y tế khác, chỉ 5/97 trường hợp, chưa tương xứng với khả năng có thể đóng góp của họ. Vì vậy, dược sỹ cần chú ý hơn nữa để khai thác, báo cáo được nhiều hơn các ADR đáng lưu tâm này.

**KIẾN NGHỊ**

Để thúc đẩy, khai thác tiềm năng cũng như phát huy hơn nữa vai trò của Dược sỹ với hệ thống báo cáo tự nguyện, chúng tôi xin có một số kiến nghị sau:

- Tiếp tục hoàn thiện hành lang pháp lý, các hướng dẫn cụ thể về hoạt động Cảnh giác Dược và dược lâm sàng.

- Tăng cường đào tạo cho cán bộ y tế nói chung, dược sỹ nói riêng ở tất cả các tuyến y tế trên cả nước về kiến thức, kỹ năng thực hành Cảnh giác Dược và dược lâm sàng. Lồng ghép hoạt động Cảnh giác Dược trong khuôn khổ hoạt động Dược lâm sàng tại bệnh phòng để phát huy vai trò của Dược sỹ khi là đầu mối quan trọng trong triển khai hoạt động Cảnh giác Dược.

- Tăng cường áp dụng các công cụ hỗ trợ giúp cung cấp thông tin, tư vấn, phát hiện và giám sát các ADR trên thực hành lâm sàng cho dược sỹ.

# TÀI LIỆU THAM KHẢO

## TIẾNG VIỆT


1. Trần Thị Tú Anh (2015), "Phân tích hoạt đông báo cáo phản ứng có hại của thuốc tại một số bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh giai doạn 2010 - 2014", *Trường Đại Học Dược Hà Nội, Khóa luận tốt nghiệp dược sỹ*, tr. 1-47.
2. Bộ Y Tế (2015), "Hướng dẫn quốc gia về Cảnh giác Dược", tr. 1-214.
3. Bộ Y Tế (2013), "Quyết định 1088: Hướng dẫn hoạt động giám sát phản ứng có hại của thuốc tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh", tr. 1-23.
4. Bộ Y Tế (2013), "Thông tư 21: quy định về tổ chức và hoạt động của Hội đồng Thuốc và điều trị trong bệnh viện", tr. 1-24.
5. Bộ Y Tế (2012), "Thông tư 31/2012/TT-BYT: hướng dẫn hoạt động dược lâm sàng trong bệnh viện", tr. 1-11.
6. Bộ Y Tế (2011), "Thông tư 22: Quy định tổ chức và hoạt động của khoa Dược bệnh viện ", tr. 1-15.
7. Bộ Y Tế (2011), "Thông tư 23: Hướng dẫn sử dụng thuốc trong các cơ sở y tế có giường bệnh", tr. 1-7.
8. Bộ Y tế (2009), "Quyết định số 991/QĐ-BYT về việc "Thành lập Trung tâm Quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc".
9. Bộ Y Tế (2009), "Thông tư hướng dẫn hoạt động thông tin, quảng cáo thuốc", tr. 1-19.
10. Vũ Minh Duy (2015), Phân tích hoạt động báo cáo phản ứng có hại của thuốc tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương, *Trường Đại Học Dược Hà Nội, Khóa luận tốt nghiệp dược sỹ*, tr.1-56..
11. Lê Thị Thùy Linh (2015), "Đánh giá sự hình thành tín hiệu và cách xử trí các trường hợp phản vệ từ dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện tại Việt

Nam", *Luận văn tốt nghiệp thạc sỹ, trường Đại học Dược Hà Nội*, tr. 1-68.

12. Trịnh Thị Hồng Nhung (2014), "Đánh giá chất lượng báo cáo ADR trong cơ sở dữ liệu báo cáo tự nguyện của Việt Nam giai đoạn 2011-2013", *Trường Đại Học Dược Hà Nội, Khóa luận tốt nghiệp dược sỹ*, tr. 1-50.
13. Lại Quang Phương (2014), "Khảo sát tình hình báo cáo ADR trên bệnh nhi trong Cơ sở dữ liệu Quốc gia và tìm hiểu nhận thức, thái độ của cán bộ y tế đối với hoạt động Cảnh giác Dược tại một bệnh viện chuyên khoa nhi", *Trường Đại Học Dược Hà Nội, Khóa luận tốt nghiệp dược sỹ*, tr. 1-48.
14. Quốc Hội nước cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (2005), "Luật Dược", *Nhà xuất bản Tư pháp*, tr. 41.
15. Lê Thị Phương Thảo, Hoàng Thanh Mai Trần Thu Thủy, Võ Thị Thu Thủy, Nguyễn Hoàng Anh, (2011), "Phân tích thực trạng báo cáo phản ứng có hại của thuốc (ADR) tại Việt Nam giai đoạn 2006-2008", *Tạp chí Y học thực hành*, 787, tr. 12-34.
16. Thủ tướng chính phủ (2014), "Quyết định phê duyệt chiến lược quốc gia phát triển ngành Dược Việt Nam giai đoạn đến năm 2020 và tầm nhìn đến năm 2030", tr. 1-7.
17. Nguyễn Thị Thủy Tiên (2015), "Khảo sát thực trạng hoạt động báo cáo phản ứng có hại của thuốc báo cáo phản ứng có hại của thuốc tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định giai đoạn 2010-2014", *Trường Đại Học Dược Hà Nội, Khóa luận tốt nghiệp dược sỹ*, tr. 1-49.
18. Trung tâm DI&ADR Quốc gia (2014), "Bản tin cảnh giác dược: Tổng kết công tác báo cáo ADR năm 2013", 1, tr. 6-7.

19. Ong Thế Vũ (2014), "Phân tích hoạt động báo cáo phản ứng có hại của thuốc tại bệnh viện đa khoa tỉnh Quảng Ninh giai đoạn 2010 - 2013.", *Trường Đại Học Dược Hà Nội, Khóa luận tốt nghiệp dược sỹ*, tr. 1-47.

**TIẾNG ANH**

20. Ahmad S. R., Freiman J. P., Graham D. J., Nelson R. C. (1996), "Quality of adverse drug experience reports submitted by pharmacists and physicians to the FDA", *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 5(1), pp. 1-7.
21. Al-Nouri Z. L., George J. N. (2012), "Drug-induced thrombocytopenia: an updated systematic review, 2012", *Drug Saf*, 35(8), pp. 693-4.
22. Anne Lee D Nicholas Bateman, Clive Edwards, James M Smith, Michael D Rawlins, (1997), "Reporting of adverse drug reactions by hospital pharmacists: pilot scheme", *BMJ*, 315, pp. 519.
23. Baniasadi S., Habibi M., Haghgoo R., Karimi Gamishan M., Dabaghzadeh F., Farasatinasab M., Farsaei S., Gharekhani A., Kafi H., Karimzadeh I., Kharazmkia A., Najmeddin F., Nikvarz N., Oghazian M. B., Rezaee H., Sadeghi K., Tafazzoli A., Shahsavari N., Fahimi F. (2014), "Increasing the number of adverse drug reactions reporting: the role of clinical pharmacy residents", *Iran J Pharm Res*, 13(1), pp. 291-7.
24. Bergvall T., Noren G. N., Lindquist M. (2014), "vigiGrade: a tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues", *Drug Saf*, 37(1), pp. 65-77.
25. Bond C. A., Raehl C. L. (2006), "Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and adverse drug reactions in United States hospitals", *Pharmacotherapy*, 26(6), pp. 735-47.

26. Changhai Su PhD et al. (2010), "Hospital pharmacists' knowledge and opinions regarding adverse drug reaction reporting in Northern China", *pharmacoepidemiology and drug safety*, 19, pp. 217-222.
27. Chaudhuri S. and D. Dutta (2014), "Mann-Kendall trend of pollutants, temperature and humidity over an urban station of India with forecast verification using different ARIMA models. ", *Environ Monit Assess*, 186(8), pp. 4719-42.
28. David M. Crowther et al. (2011), "Improving Pediatric Adverse Drug Event Reporting through Clinical Pharmacy Services", *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics*, 11(4), pp. 285-290.
29. Davies E. C., Green C. F., Taylor S., Williamson P. R., Mottram D. R., Pirmohamed M. (2009), "Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes", *PLoS One*, 4(2), pp. e4439.
30. Diogo mendespharmd et al. (2014), "Nurses' spontaneous reporting of adverse drug reactions: expert review of routine reports", *Journal of Nursing Management*, 22, pp. 322-330.
31. E. Major (2002), "The yellow card scheme and the role of pharmacists as reporters", *Pharm J*, 269, pp. 25-26.
32. Elisabetta Poluzzi Emanuel Raschi, Carlo Piccinni and Fabrizio De Ponti, (2012), "Chapter 12: Data Mining Techniques in Pharmacovigilance: Analysis of the Publicly Accessible FDA Adverse Event Reporting System", *Data Mining Applications in Engineering and Medicine*.
33. Gavaza P., Brown C. M., Lawson K. A., Rascati K. L., Steinhardt M., Wilson J. P. (2012), "Pharmacist reporting of serious adverse drug events to the Food and Drug Administration", *J Am Pharm Assoc (2003)*, 52(5), pp. e109-12.

34. Gedde-Dahl A., Harg P., Stenberg-Nilsen H., Buajordet M., Granas A. G., Horn A. M. (2007), "Characteristics and quality of adverse drug reaction reports by pharmacists in Norway", *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 16(9), pp. 999-1005.

35. Goutami Chattopadhyay P.C., Surajit Chattopadhyay, (2012), "Mann–Kendall trend analysis of tropospheric ozone and its modeling using ARIMA", *Theor Appl Climatol*, 110(3), pp. 321-328.

36. Griffin JP. (1986), "Survey of the spontaneous adverse drug reactions reporting schemes in fifteen countries.", *Br J Clin Pharmacol*, (12), pp. 243-247.

37. Grootheest A. C. V. (2003), "Improving pharmacovigilance and the role of the pharmacist", *Thesis at the Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb and the Department of Social Pharmacy and Pharmacoepidemiology, GUIDE, Groningen*, pp. 1-222.

38. Hardman C Lloyd B. (1982), "Adverse drug reaction monitoring by ward pharmacists.", *J Clin Hosp Pharm*, 7, pp. 71-73.

39. Harmark L., van Grootheest A. C. (2008), "Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives", *Eur J Clin Pharmacol*, 64(8), pp. 743-52.

40. Hauben M., Madigan D., Gerrits C. M., Walsh L., Van Puijenbroek E. P. (2005), "The role of data mining in pharmacovigilance", *Expert Opin Drug Saf*, 4(5), pp. 929-48.

41. Hazell L., Shakir S. A. (2006), "Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review", *Drug Saf*, 29(5), pp. 385-96.

42. Impicciatore P., Choonara I., Clarkson A., Provasi D., Pandolfini C., Bonati M. (2001), "Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies", *Br J Clin Pharmacol*, 52(1), pp. 77-83.

43. James N.George et al (1998), "Drug-Induced Thrombocytopenia:A Systematic Review of Published Case Reports", *American Society of Internal Medicine*, 129(11), pp. 886-890.

44. Kojima T Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, et al., (2012), "Factors associated with prolonged hospital stay in a geriatric ward of a university hospital in Japan", *J Am Geriatr Soc*, 60(6), pp. 1190–11911.

45. Lazarou J. et al (1998), "Incidence of ADR in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies", *Journal of Amerian Medical Association*, 279, pp. 1200-1205.

46. Leape L. L., Cullen D. J., Clapp M. D., Burdick E., Demonaco H. J., Erickson J. I., Bates D. W. (1999), "Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit", *JAMA*, 282(3), pp. 267-70.

47. Lindquist M Edwards IR. (1993), "Adverse drug reactions reporting in Europe: some problems of comparison", *Int J Risk Safety Med* 4, pp. 35-46.

48. Management Sciences for Health WHO (2007), "Drug and Therapeutics Committee Training Course", pp. 3-18, 85-108.

49. Mjörndal T Boman MD, Hägg S, Bäckström M, Wiholm B-E, Wahlin A, Dahlqvist R, (2002), "Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine", *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 11, pp. 65-72.

50. Monica Zolezzi Nirasha Parsotam (2005), "Adverse drug reaction reporting in New Zealand: implications for pharmacists", *Therapeutics and Clinical Risk Management* I(3), pp. 181-188.

51. Montastruc J. L. Sommet A., Bagheri H., Lapeyre-Mestre M., "Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of

adverse drug reactions in a pharmacovigilance database", *Br J Clin Pharmacol*, 72(6), pp. 905-908.

52. 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(2), pp. 75-81.
53. Phansalkar S., Hoffman J. M., Nebeker J. R., Hurdle J. F. (2007), "Pharmacists versus nonpharmacists in adverse drug event detection: a meta-analysis and systematic review", *Am J Health Syst Pharm*, 64(8), pp. 842-9.
54. Pouyanne P., Haramburu F., Imbs J. L., Begaud B. (2000), "Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres", *BMJ*, 320(7241), pp. 1036.
55. R. L. Howard et al (2007), "Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review", *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63(2), pp. 136-147.
56. Reza S.M. Rabbur Lynne Emmerton (2005), "An introduction to adverse drug reaction reporting systems in different countries", *The International Journal of Pharmacy Practice*, 13, pp. 91-100.
57. Roberts PI Wolfson DJ, Booth TG. (1994), "The Role of Pharmacists in Adverse Drug Reaction Reporting", *Drug Saf*, 11(7-11), pp. 7-11
58. Ron Mann Elizabeth Andrews (2007), *Pharmacovigilance*, JohnWiley & Son, Ltd, pp. 3-11.
59. Rothman K. J., Lanes S., Sacks S. T. (2004), "The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio", *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 13(8), pp. 519-23.
60. Ruggeberg J. U., Gold M. S., Bayas J. M., Blum M. D., Bonhoeffer J., Friedlander S., de Souza Brito G., Heininger U., Imoukhuede B.,

Khamesipour A., Erlewyn-Lajeunesse M., Martin S., Makela M., Nell P., Pool V., Simpson N. (2007), "Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data", *Vaccine*, 25(31), pp. 5675-84.

61. Sampson H. A., Munoz-Furlong A., Campbell R. L., Adkinson N. F., Jr., Bock S. A., Branum A., Brown S. G., Camargo C. A., Jr., Cydulka R., Galli S. J., Gidudu J., Gruchalla R. S., Harlor A. D., Jr., Hepner D. L., Lewis L. M., Lieberman P. L., Metcalfe D. D., O'Connor R., Muraro A., Rudman A., Schmitt C., Scherrer D., Simons F. E., Thomas S., Wood J. P., Decker W. W. (2006), "Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium", *J Allergy Clin Immunol*, 117(2), pp. 391-7.

62. Santosh KC P. Tragulpiankit (2011), "Pharmacovigilance: An Overview", *Mahidol University Journal of Pharmaceutical Science*, 38 (1-2), pp. 1-7.

63. Sultana J., Cutroneo P., Trifiro G. (2013), "Clinical and economic burden of adverse drug reactions", *J Pharmacol Pharmacother*, 4(Suppl 1), pp. S73-7.

64. Szumilas M. (2010), "Explaining odds ratios", *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 19(3), pp. 227-9.

65. Tavassoli N., Duchayne E., Sadaba B., Desboeuf K., Sommet A., Lapeyre-Mestre M., Muoz M. J., Sie P., Honorato J., Montastruc J. L., Bagheri H. (2007), "Detection and incidence of drug-induced agranulocytosis in hospital: a prospective analysis from laboratory signals", *Eur J Clin Pharmacol*, 63(3), pp. 221-8.

66. The Uppsala Monitoring Centre (2015), "Changes in new version of Completeness score", pp. 1-3.
67. The Uppsala Monitoring Centre (2015), "Technical description of vigiGrade Completeness score", pp. 1-15.
68. The Uppsala Monitoring Centre (1999), "National Pharmacovigilance Systems – Country Profiles and Overview (second edition)".
69. Van Grootheest A. C., van Puijenbroek E. P., de Jong-van den Berg L. T. (2002), "Contribution of pharmacists to the reporting of adverse drug reactions", *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 11(3), pp. 205-10.
70. Van Grootheest AC de Jong-van den Berg LT (2005), "The role of hospital and community pharmacists in pharmacovigilance", *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 1, pp. 126-133.
71. Van Grootheest K., Olsson S., Couper M., de Jong-van den Berg L. (2004), "Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective", *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 13(7), pp. 457-64.
72. Waller P.C (2010), "An introduction to Pharmacovigilance", *The John Wiley & Sons Publishers*, pp. 1-43.
73. WHO – Collaborating Center for International Drug Mornitoring (2002), "Safety of Medicines: A guide to detecting and reporting Adverse Drug Reactions", pp. 1-16.
74. WHO (2013), "Glossary of terms used in Pharmacovigilance", pp. 1.
75. WHO (2013), "Statistics Methodology WHO Collaborating Centre for Drug: Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013", pp. 15.
76. WHO (2012), "WHO – Adverse Reaction Terminology", pp. 1-93.
77. WHO (2011), "Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity ", pp. 1-6.

78. WHO (2003), " Appendices to Monitoring and Reporting Adverse Events", pp. 110-135.
79. WHO (2002), "The importance of pharmacovigilance", pp. 7-16.
80. WHO Policy Perspectives on Medicines (2004), "Pharmacovigilance: Ensuring the Safe Use of Medicines", 9, pp. 1-5.
81. Wiffen P Gill M, Edwards J, Moore A., (2002), "Adverse drug reactions in hospital patients", *Bandolier Extra*, pp. 1-15.
82. Winstanley P. A., Irvin L. E., Smith J. C., Orme M. L., Breckenridge A. M. (1989), "Adverse drug reactions: a hospital pharmacy-based reporting scheme", *Br J Clin Pharmacol*, 28(1), pp. 113-6.
83. Yun I. S., Koo M. J., Park E. H., Kim S. E., Lee J. H., Park J. W., Hong C. S. (2012), "A comparison of active surveillance programs including a spontaneous reporting model for phamacovigilance of adverse drug events in a hospital", *Korean J Intern Med*, 27(4), pp. 443-50.

**TRANG WEB**

84. Quốc hội nước Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (2016), "Luật Dược (sửa đổi)", http://duthaoonline.quochoi.vn/DuThao/Lists/DT_DUTHAO_LUAT/View_Detail.aspx?ItemID=809&LanID=1221&TabIndex=1.
85. Trung tâm Cảnh giác Dược Lareb Hà Lan, http://www.lareb.nl/Publicaties/archfarm2003_1460.
86. Trung tâm DI&ADR Quốc gia, http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/phuongphapthamdinh.aspx.
87. Trung tâm DI&ADR TP HCM (2013), "Tổng kết báo cáo phản ứng có hại của thuốc năm 2012", Thông tin thuốc tháng 02/2013, http://tudu.com.vn/vn/tin-tuc-su-kien/thong-tin-thuoc/thong-tin-thuoc-thang-022013-tong-ket-bao-cao-phan-ung-co-hai-cua-thuoc-nam-2012/.

88. Trường đại học Dược Hà Nội (2014, 2015), http://www.hup.edu.vn/cpbdv/psdh/noidung/Lists/Thongbao/View_Detail.aspx?ItemID=85.

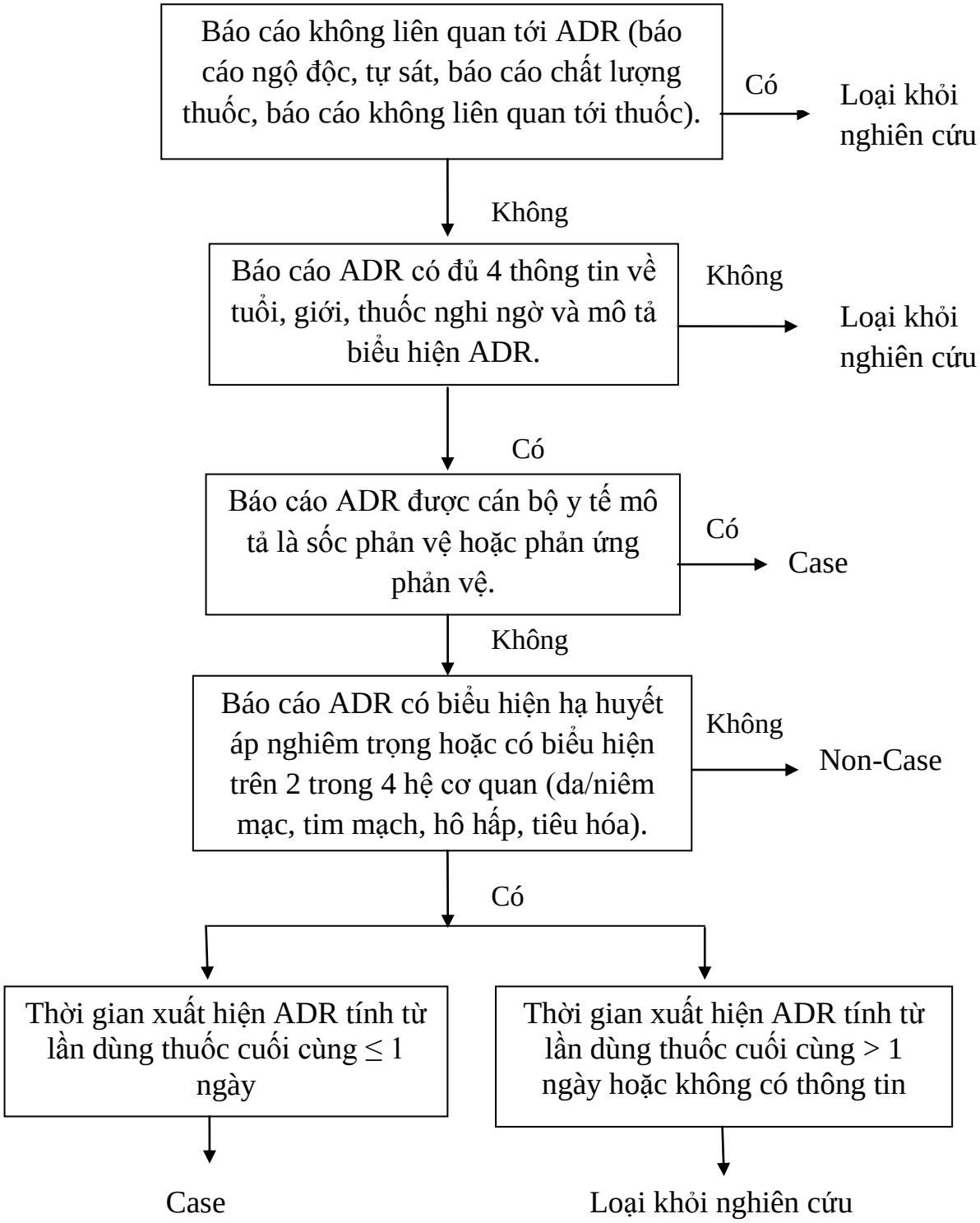
## PHỤ LỤC 1

**Biểu hiện của các trường hợp phản vệ trên các hệ cơ quan [60]**

| | |
|---|---|
| **Biểu hiện trên tuần hoàn - tim mạch** | Hạ huyết áp (chung)<br>Mạch nhanh/nhịp tim nhanh<br>Mạch chậm/ không bắt được<br>Loạn nhịp<br>Tiểu không tự chủ, đại tiện không tự chủ<br>Ngất |
| **Biểu hiện trên da/niêm mạc** | Ban đỏ<br>Mề đay<br>Phù mạch<br>Ngứa da<br>Đỏ và ngứa mắt |
| **Biểu hiện trên hô hấp** | Suy hô hấp (thở nhanh, co lõm thành ngực, tím tái, thở rên)<br>Khó thở<br>Co thắt phế quản/Khò khè<br>Thở rít thanh quản<br>Sưng phù đường hô hấp trên<br>Ho khan kéo dài<br>Khàn giọng |
| **Biểu hiện trên tiêu hóa** | Đau thượng vị<br>Tiêu chảy<br>Nôn liên tục<br>Đau bụng dữ dội |
| **Biểu hiện thiếu oxy máu** | Tím môi, tím đầu chi<br>SpO2 <90% |
| **Biểu hiện trên thần kinh trung ương** | Đau đầu chóng mặt, vật vã, kích thích, rối loạn ý thức |

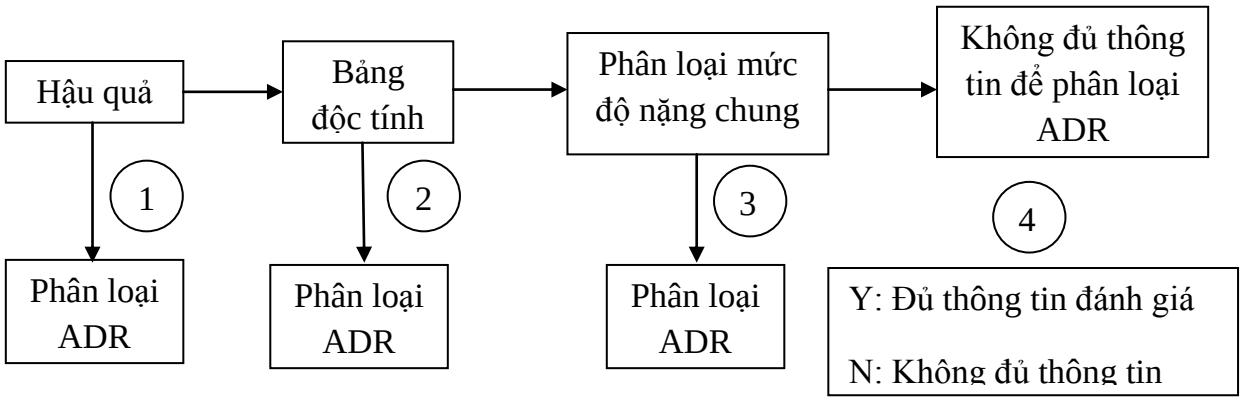
**PHỤ LỤC 2**

**Quy trình sàng lọc báo cáo ADR liên quan đến các trường hợp phản vệ**



# PHỤ LỤC 3

## Quy trình tiến hành phân loại mức độ nghiêm trọng của ADR [78]




Trường hợp 1: Báo cáo ADR có đủ thông tin về hậu quả để đánh giá mức độ nặng của ADR:

ADR nghiêm trọng được định nghĩa là các ADR dẫn đến một trong những hậu quả sau:

- ✓ Tử vong.
- ✓ Đe dọa tính mạng.
- ✓ Buộc người bệnh phải nhập viện đề điều trị hoặc kéo dài thời gian nằm viện của người bệnh.
- ✓ Để lại di chứng nặng nề hoặc vĩnh viễn cho người bệnh.
- ✓ Gây dị tật bẩm sinh ở thai nhi.

Trường hợp 2: Báo cáo ADR không có đủ thông tin về hậu quả để xác định mức độ nặng của ADR nhưng có đủ thông tin để xác định mức độ nặng của ADR theo bảng phân loại mức độ nặng của ADR của WHO. Mức độ nặng của một ADR được phân ở các mức 1, 2, 3, 4. Các ADR xảy ra ở mức 3 hoặc 4 được được phân loại là ADR nghiêm trọng.

Trường hợp 3: Báo cáo ADR không có đủ thông tin về hậu quả và không có đủ thông tin để xác định mức độ nặng của ADR theo bảng phân loại mức độ nặng của WHO nhưng có đủ thông tin để xác định mức độ nặng của ADR theo cách chung phân loại mức độ nặng của ADR:

Mức độ nặng của ADR được phân loại dựa theo cách chung, cụ thể như sau:

- ✓ Mức 1 – Nhẹ: khó chịu thoáng qua hoặc nhẹ (< 48giờ), không cần can thiệp/điều trị.
- ✓ Mức 2 – Trung bình: hạn chế hoạt động mức độ nhẹ đến vừa, cần sự hỗ trợ, không can thiệp/điều trị hoặc can thiệp tối thiểu.
- ✓ Mức 3 – Nặng: hạn chế rõ rệt trong hoạt động, cần hỗ trợ/can thiệp/điều trị y tế, có thể nhập viện.
- ✓ Mức 4 – Đe dọa tính mạng: hạn chế nhiều trong hoạt động, cần hỗ trợ/can thiệp/điều trị đáng kể, nhập viện hoặc chăm sóc tích cực.

Các ADR có mức độ nặng 3 hoặc 4 được phân loại là ADR nghiêm trọng.

Trường hợp 4: Báo cáo ADR không có đủ thông tin về hậu quả, không có đủ thông tin để xác định mức độ nặng của ADR theo bảng phân loại mức độ nặng của ADR của WHO hoặc theo cách chung:

ADR được phân loại vào nhóm không đủ thông tin để phân loại mức độ nghiêm trọng.

# PHỤ LỤC 4

## Thang đánh giá mức độ nặng của các biến cố bất lợi (WHO 2003)

| Chữ viết tắt | Giải thích |
|---|---|
| ULN | Mức giới hạn trên của bình thường (Upper Limit of Normal) |
| LLN | Mức giới hạn dưới của bình thường (Lower Limit of Normal) |
| $R_x$ | Liệu pháp điều trị (Therapy) |

**Một số biến cố nghiêm trọng:**

- Cơn co giật
- Hôn mê
- Co cứng cơ
- Nhiễm toan ceton tiểu đường
- Hội chứng đông máu rải rác nội mạch
- Xuất huyết lan tỏa
- Rối loạn tâm thần cấp
- Liệt
- Trầm cảm nghiêm trọng
- Xuất huyết lan tỏa

| **Huyết học** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Mức 1** | **Mức 2** | **Mức 3** | **Mức 4** |
| **Hemoglobin** | 9,5 - 10,5 gm/dL | 8,0 - 9,4 gm/dL | 6,5 - 7,9 gm/dL | < 6,5 gm/dL |
| **Lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC)** | 1000 - 1500/$mm^3$ | 750 - 999/$mm^3$ | 500 - 749/$mm^3$ | < 500/ $mm^3$ |
| **Tiểu cầu (Plt)** | 75,000 - 99,999/ $mm^3$ | 50,000 - 74,999/ $mm^3$ | 20,000 - 49,999/ $mm^3$ | < 20,000/ $mm^3$ |
| **Thời gian prothrobin (PT)** | 1,01-1,25 x ULN | 1,26-1,5 x ULN | 1,51 -3,0 x ULN | > 3 x ULN |
| **Thromboplastin hoạt hóa (APPT)** | 1,01 -1,66 x ULN | 1,67-2,33 x ULN | 2,34-3 x ULN | > 3 x ULN |
| **Fibrinogen** | 0,75-0,99 x LLN | 0,50-0,74 x LLN | 0,25-0,49 x LLN | < 0,25 x LLN |
| **Sản phẩm thoái phân fibrin (FSP)** | 20-40 mcg/ml | 41-50 mcg/ml | 51-60 mcg/ml | > 60 mcg/ml |
| **Methemoglobin** | 5,0 – 9,9 % | 10,0 -14,9% | 15,0 -19,9% | > 20,0 % |
| **Enzym Gan** | | | | |
| | **Mức 1** | **Mức 2** | **Mức 3** | **Mức 4** |
| **AST (SGOT)** | 1,25 - 2,5 x ULN | 2,6 - 5 x ULN | 5,1 - 10 x ULN | > 10x ULN |
| **ALT (SGPT)** | 1,25 - 2,5 x ULN | 2,6 - 5 x ULN | 5,1 - 10 x ULN | > 10x ULN |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **GGT** | 1,25 - 2,5x ULN | 2,6 - 5 x ULN | 5,1 - 10 x ULN | > 10x ULN |
| **Phosphatase kiềm** | 1,25 - 2,5 xULN | 1,6 - 5 x ULN | 5,1 - 10 x ULN | > 10x ULN |
| **Amylase** | 1,1 - 1,5 x ULN | 1,6 - 2,0 x ULN | 2,1 – 5,0 x ULN | > 5,1 x ULN |

| **Sinh hóa** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Mức 1** | **Mức 2** | **Mức 3** | **Mức 4** |
| **Hạ Natri** | 130-135 mEq/L | 123-129 mEq/L | 116-122 mEq/L | < 116 mEq/L hoặc thay đổi tình trạng tâm thần hoặc co giật |
| **Tăng Natri** | 146-150mEq/L | 151-157mEq/L | 158-165mEq/L | > 165mEq/L hoặc thay đổi tình trạng tâm thần hoặc co giật |
| **Hạ Kali** | 3,0 – 3,4 mEq/L | 2,5 – 2,9 mEq/L | 2,0 – 2,4 mEq/L hoặc liệu pháp điều trị thay thế chuyên sâu hoặc yêu cầu nhập viện | < 2,0 mEq/L hoặc liệt, tắc ruột hoặc loạn nhịp tim đe dọa tính mạng |
| **Tăng Kali** | 5,6 – 6,0 mEq/L | 6,1 – 6,5 mEq/L | 6,6 – 7,0 mEq/l | > 7,0 mEq/L hoặc loạn nhịp tim đe dọa tính mạng |
| **Hạ glucose** | 55-64mg/dL | 40-54mg/dL | 30-39mg/dL | <30 mg/dL hoặc thay đổi tình trạng tâm thần hoặc hôn mê |
| **Tăng Glucose (không ăn chay)** | 116 - 160 mg/dL | 161-250 mg/dL | 251 - 500 mg/dL | > 500 mg/dL hoặc nhiễm toan ceton hoặc co giật |
| **Hạ Calci (đã hiệu chỉnh albumin)** | 8,4 – 7,8 mg/dL | 7,7 – 7,0 mg/dL | 6,9 – 6,1 mg/dL | < 6,1 mg/dL hoặc loạn nhịp tim đe dọa tính mạng hoặc |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | tetany (co cơ và chuột rút) |
| **Tăng Calci (đã hiệu chỉnh albumin)** | 10,6 – 11,5mg/dL | 11,6 – 12,5 mg/dL | 12.6 – 13,5mg/dL | > 13,5 mg/dL hoặc loạn nhịp tim đe dọa tính mạng |
| **Hạ Magie** | 1,4 – 1,2 mEq/L | 1,1 – 0,9 mEq/L | 0,8 – 0,6 mEq/L | < 0,6 mEq/L hoặc loạn nhịp tim đe dọa tính mạng |
| **Hạ Phosphat** | 2,0 – 2,4 mg/dL | 1,5 – 1,9 mg/dL hoặc yêu cầu thay thế Rx | 1,0 – 1,4mg/dL liệu pháp điều trị chuyên sâu hoặc yêu cầu nhập viện | < 1,0 mg/dL hoặc loạn nhịp tim đe dọa tính mạng |
| **Tăng Bilirubin** | 1,1 – 1,5 x ULN | 1,6 – 2,5 x ULN | 2,6 – 5 x ULN | > 5 x ULN |
| **BUN** | 1,25– 2,5 x ULN | 2,6 – 5 x ULN | 5,1 – 10 x ULN | > 10 x ULN |
| **Creatinin** | 1,1 – 1,5 x ULN | 1,6 – 3,0 x ULN | 3,1 - 6 x ULN | > 6 x ULN hoặc yêu cầu thẩm tách |
| **Nước tiểu** | | | | |
| | **Mức 1** | **Mức 2** | **Mức 3** | **Mức 4** |
| **Protein niệu** | 1+ hoặc mất 200 mg-1gm/ngày | 2-3+ hoặc mất 1-2gm/ngày | 4+ hoặc mất 2-3.5 gm/ngày | Hội chứng thận hư hoặc mất > 3.5 gm/ ngày |
| **Tiểu máu** | Vi thể | Đại thể, không cục nghẽn | Đại thể, có cục nghẽn | Gây tắc nghẽn hoặc yêu cầu truyền máu |

| **Bất thường tim mạch** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Mức 1** | **Mức 2** | **Mức 3** | **Mức 4** |
| **Nhịp tim** | | Không có triệu chứng, dấu hiệu thoáng qua không yêu cầu Rx | Tái phát/ dai dẳng; yêu cầu Rx | Yêu cầu điều trị |
| **Tăng huyết áp** | Tăng thoáng qua > 20mm/Hg; không yêu cầu điều trị | Tăng thường xuyên, mãn tính > 20mm/Hg. Yêu cầu điều trị | Yêu cầu điều trị cấp tính; không nhập viện | Yêu cầu nhập viện |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Hạ huyết áp** | Hạ huyết áp tư thế thoáng qua, không yêu cầu điều trị | Triệu chứng hạ huyết áp tư thế ,điều trị bù dịch đường uống | Yêu cầu truyền dịch tĩnh mạch, không yêu cầu nhập viện | Yêu cầu nhập viện |
| **Viêm màng ngoài tim** | Tràn dịch tối thiểu | Tràn dịch nhẹ/ vừa phải không triệu chứng, không điều trị | Triệu chứng tràn dịch; đau; thay đổi điện tâm đồ | Chèn ép tim; chọc màng ngoài tim/yêu cầu phẫu thuật |
| **Xuất huyết, mất máu** | Nhỏ /mờ nhạt | Nhẹ, không truyền máu | Mất máu lớn, truyền 1-2 đơn vị | Mất máu nặng ; truyền > 3 đơn vị |
| **Hô hấp** | | | | |
| **Ho** | Thoáng qua- không điều trị | Ho dai dẳng, đáp ứng điều trị | Ho kịch phát, không kiểm soát với điều trị | ---------- |
| **Co thắt phế quản, cấp** | Thoáng qua, không điều trị<br><br>FEV1 70-80%<br><br>(FEV1: thể tích thở ra gắng sức trong giây đầu tiên) | Yêu cầu điều trị; co thắt phế quản đáp ứng với thuốc làm giản phế quản;<br><br>FEV1 50-70% | Co thắt phế quản không đáp ứng với thuốc giãn phế quản; FEV1 25-50% | Tím tái: FEV1 < 25% |
| **Tiêu hóa** | | | | |
| | **Mức 1** | **Mức 2** | **Mức 3** | **Mức 4** |
| **Viêm miệng** | Khó chịu nhẹ, không ảnh hưởng đến ăn uống | Giới hạn một số ăn uống | Ăn uống rất giới hạn | Yêu cầu truyền dịch tĩnh mạch |
| **Buồn nôn** | Khó chịu nhẹ; duy trì lượng nước vào hợp lý | Khó chịu vừa phải; lượng nước vào giảm đáng kể; hạn chế một số hoạt động | Khó chịu nhiều, lượng nước đầu vào không đáng kể; hạn chế hoạt động | Lượng chất lỏng vào tối thiểu |
| **Nôn** | Thoáng nôn | Nôn thỉnh thoảng/vừa phải | Hạ huyết áp tư thế hoặc yêu cầu truyền dịch | Shock hạ huyết áp hoặc yêu cầu nhập viện để |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | tĩnh mạch | truyền dịch tĩnh mạch |
| **Táo bón** | Nhẹ | Vừa phải | Nặng | Chướng, nôn |
| **Tiêu chảy** | Thoáng qua; 3-4 phân lỏng/ngày | 5-7 phân lỏng/ngày | >7 phân lỏng/ngày hoặc hạ huyết áp tư thế hoặc yêu cầu truyền dịch tĩnh mạch > 2L | Shock hạ huyết áp hoặc yêu cầu nhập viện truyền dịch tĩnh mạch |
| **Thần kinh và thần kinh cơ** | | | | |
| | **Mức 1** | **Mức 2** | **Mức 3** | **Mức 4** |
| **Thần kinh tiểu não** | Mất phối hợp nhẹ | Run không tự chủ; chứng loạn tầm động tác; nói lắp; rung giật nhãn cầu | Mất điều hòa vận động | Mất hết khả năng |
| **Tâm trạng** | Lo âu nhẹ hoặc trầm cảm | Lo âu vừa phải hoặc trầm cảm; yêu cầu điều trị; | Lo âu nặng hoặc trầm cảm hoặc hưng , cần hỗ trợ y tế | Rối loạn tâm thần cấp tính, mất hết khả năng, yêu cầu nhập viện |
| **Thần kinh điều khiển** | Tập trung khó khăn nhẹ, không yêu cầu điều trị, nhầm lẫn/kích động nhẹ; không ảnh hưởng hoạt động hàng ngày | Nhầm lẫn/kích động vừa phải; hạn chế một chút hoạt động hàng ngày; liệu pháp điều trị tối thiểu | Nhầm lẫn/kích động nặng; cần hỗ trợ trong hoạt động hàng ngày, cần phải điều trị | Độc tính thần kinh cấp; nhập viện |
| **Sức lực cơ bắp** | Yếu cơ không có biểu hiện | Yếu cơ biểu hiện nhẹ, không suy giảm chức năng | Yếu cơ vừa và nặng, gây suy giảm chức năng | Liệt |

| **Thông số khác** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Mức 1** | **Mức 2** | **Mức 3** | **Mức 4** |
| **Sốt, >12h** | 37,7 -38,5$^0$C hoặc 100,0 – 101,5$^0$F | 38,6 -39,5$^0$C hoặc 101,6 – 102,9$^0$F | 39,6 -40,5$^0$C hoặc 103 - 105$^0$F | > 40$^0$C hoặc > 105$^0$F |
| **Đau đầu** | Nhẹ, không yêu cầu điều trị | Thoáng qua, vừa phải, yêu cầu điều trị | Nặng, đáp ứng với một liều thuốc ngủ ban đầu | Dai dẳng, yêu cầu dùng thuốc ngủ lặp lại |
| **Mệt mỏi** | Không giảm hoạt động hàng ngày | Giảm hoạt động bình thường 25-50% | Giảm hoạt động bình thường > 50% không thể làm việc | Không thể tự chăm sóc |
| **Phản ứng dị ứng** | Ngứa không phát ban | Mề đay cục bộ | Mề đay toàn thân, phù mạch | Quá mẫn |
| **Phản ứng tại chỗ** | Đau hoặc ban đỏ | Vết chai <10cm hoặc viêm tĩnh mạch hoặc viêm | Vết chai > 10 cm hoặc mề đay | Hoại tử |
| **Da và niêm mạc** | Ban đỏ, ngứa | Lan tỏa, phát ban có mụn nhỏ, bong vảy khô | Mụn nước hoặc bong vảy ẩm hoặc loét | Viêm da tróc vảy, cuộn màng nhày hoặc ban đỏ, đa dạng hoặc nghi ngờ Stevens-Jonhson hoặc hoại tử cần phẫu thuật |

# PHỤ LỤC 5

## Mẫu báo cáo phản ứng có hại của thuốc

ADR

## BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

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

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

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

**A. THÔNG TIN VỀ BỆNH NHÂN**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1. Họ và tên:……..... | 2. Ngày sinh:……/……/…… Hoặc tuổi:……..... | 3. Giới tính ☐ Nam ☐ Nữ | 4. Cân nặng: ……..….kg |

**B. THÔNG TIN VỀ PHẢN ỨNG CÓ HẠI (ADR)**

| | |
|---|---|
| 5. Ngày xuất hiện phản ứng:……..../……../…….…. | 6. Phản ứng xuất hiện sau bao lâu (tính từ lần dùng cuối cùng của thuốc nghi ngờ):…… |
| 7. Mô tả biểu hiện ADR | 8. Các xét nghiệm liên quan đến phản ứng |
| | 9. Tiền sử (*dị ứng, thai nghén, nghiện thuốc lá, nghiện rượu, bệnh gan, bệnh thận…*) |
| | 10. Cách xử trí phản ứng |

11. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng

☐ Tử vong ☐ Nhập viện/Kéo dài thời gian nằm viện ☐ Dị tật thai nhi

☐ Đe dọa tính mạng ☐ Tàn tật vĩnh viễn/nặng nề ☐ Không nghiêm trọng

12. Kết quả sau khi xử trí phản ứng

☐ Tử vong do ADR ☐ Chưa hồi phục ☐ Hồi phục có di chứng ☐ Không rõ

☐ Tử vong không liên quan đến thuốc ☐ Đang hồi phục ☐ Hồi phục không có di chứng

**C. THÔNG TIN VỀ THUỐC NGHI NGỜ GÂY ADR**

| STT | 13.Thuốc (tên gốc và tên thương mại) | Dạng bào chế, hàm lượng | Nhà sản xuất | Số lô | Liều dùng một lần | Số lần dùng trong *ngày/ tuần/ tháng.* | Đường dùng | Ngày điều trị (*Ngày/tháng/năm*) | | Lý do dùng thuốc |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | Bắt đầu | Kết thúc | |
| i | | | | | | | | | | |
| ii | | | | | | | | | | |
| iii | | | | | | | | | | |
| iv | | | | | | | | | | |

| STT (Tương ứng 13.) | 14.Sau khi ngừng/giảm liều của thuốc bị nghi ngờ, phản ứng có được cải thiện không? | | | | 15.Tái sử dụng thuốc bị nghi ngờ có xuất hiện lại phản ứng không? | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Có | Không | Không ngừng/giảm liều | Không có thông tin | Có | Không | Không tái sử dụng | Không có thông tin |
| i | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| ii | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| iii | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| iv | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

16. Các thuốc dùng đồng thời (*Ngoại trừ các thuốc dùng điều trị/ khắc phục hậu quả của ADR*)

| Tên thuốc | Dạng bào chế, hàm lượng | Ngày điều trị (ngày/tháng/năm) | | Tên thuốc | Dạng bào chế, hàm lượng | Ngày điều trị (ngày/tháng/năm) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Bắt đầu | Kết thúc | | | Bắt đầu | Kết thúc |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

## D. PHẦN THẨM ĐỊNH ADR CỦA ĐƠN VỊ

17. Đánh giá mối liên quan giữa thuốc và ADR

☐ Chắc chắn ☐ Không chắc chắn ☐ Khác :……

☐ Có khả năng ☐ Chưa phân loại ……..

☐ Có thể ☐ Không thể phân loại ……..

18. Đơn vị thẩm định ADR theo thang nào?

☐ Thang WHO ☐ Thang Naranjo ☐ Thang khác:……

19. Phần bình luận của cán bộ y tế (nếu có)

## E. THÔNG TIN VỀ NGƯỜI BÁO CÁO

20. Họ và tên:……..... Nghề nghiệp/Chức vụ:……

Điện thoại liên lạc:…… Email:……

| 21. Chữ ký | 22. Dạng báo cáo: ☐ Lần đầu/ ☐ Bổ sung | 23. Ngày báo cáo:……/……../…… |
|---|---|---|

**Xin chân thành cảm ơn!**

# HƯỚNG DẪN LÀM BÁO CÁO

**Xin hãy báo cáo tất cả các phản ứng có hại mà anh/chị nghi ngờ, đặc biệt khi:**

- Các phản ứng liên quan tới thuốc mới
- Các phản ứng không mong muốn hoặc chưa được biết đến
- Các phản ứng nghiêm trọng
- Tương tác thuốc
- Thất bại trong điều trị
- Các vấn đề về chất lượng thuốc
- Các sai sót trong quá trình sử dụng thuốc.

**Mẫu báo cáo này được áp dụng cho các phản ứng gây ra bởi:**

- Thuốc và các chế phẩm sinh học
- Vắc xin
- Các thuốc cổ truyền hoặc thuốc có nguồn gốc dược liệu
- Thực phẩm chức năng.

**Người báo cáo có thể là:**

- Bác sĩ
- Dược sĩ
- Nha sĩ
- Y tá/ điều dưỡng/nữ hộ sinh
- Các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe khác.

**Cách báo cáo:**

- Điền thông tin vào mẫu báo cáo
- Chỉ cần điền những phần anh/chị có thông tin
- Có thể đính kèm thêm một vài trang (nếu mẫu báo cáo không đủ khoảng trống để điền thông tin hay có những xét nghiệm liên quan).
- Xin hãy gửi báo cáo về Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc theo các địa chỉ sau:

Thư: **Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc**
Trường Đại học Dược Hà Nội
13-15 Lê Thánh Tông, Quận Hoàn Kiếm, Hà Nội

Fax: 04.3.9335642

Điện thoại: 04.3.9335618

Website: http://canhgiacduoc.org.vn
Email: di.pvcenter@vnn.vn

Anh/chị có thể lấy mẫu báo cáo này tại khoa Dược, phòng Kế hoạch tổng hợp của bệnh viện hoặc tải từ trang web http://canhgiacduoc.org.vn. Nếu có bất kỳ thắc mắc nào, anh/chị có thể liên hệ với Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc theo số điện thoại 043 933 5618 hoặc theo địa chỉ email di.pvcenter@vnn.vn.

**Phần dành cho Trung tâm DI & ADR Quốc gia**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1. Gửi xác nhận tới đơn vị báo cáo | ☐ | 3. Phản ứng đã có trong y văn/ SPC/ CSDL | ☐ |
| 2. Phân loại phản ứng<br>• ☐ Thuốc mới ☐ Thuốc cũ<br>• ☐ Nghiêm trọng ☐ Không nghiêm trọng | ☐ | 4. Nhập dữ liệu vào hệ cơ sở dữ liệu quốc gia | ☐ |
| | | 5. Nhập dữ liệu vào phần mềm Vigiflow | ☐ |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng<br>☐ Đe dọa tính mạng/ gây tử vong ☐ Nhập viện/ kéo dài thời gian nằm viện ☐ Gây dị tật/ tàn tật ☐ Liên quan tới lạm dụng/ phụ thuộc thuốc | | | | | |
| 7. Gửi báo cáo tới hội đồng thẩm định | ☐ | Ngày gửi<br>……/……/…… | 8. Gửi báo cáo cho UMC | ☐ | Ngày gửi<br>……/……/…….. |
| 9. Kết quả thẩm định<br>☐ Chắc chắn ☐ Không chắc chắn ☐ Khác:……<br>☐ Có khả năng ☐ Chưa phân loại ……<br>☐ Có thể ☐ Không thể phân loại …… | | | | | |
| 10. Người quản lý báo cáo<br>…… | 11. Ngày:……/……/…….. | 12. Chữ ký | | | |