

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



NGUYỄN THỊ THU HƯỜNG

**TRIỂN KHAI THÍ ĐIỂM
HOẠT ĐỘNG THEO DÕI TÍCH CỰC
PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC ARV
TẠI CÁC CƠ SỞ ĐIỀU TRỊ TRỌNG ĐIỂM
TRONG CHƯƠNG TRÌNH HIV/AIDS
TẠI VIỆT NAM**

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

HÀ NỘI - 2012

DI&PVCENTER

BỘ Y TẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

NGUYỄN THỊ THU HƯỜNG

**TRIỂN KHAI THÍ ĐIỂM
HOẠT ĐỘNG THEO DÕI TÍCH CỰC
PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC ARV
TẠI CÁC CƠ SỞ ĐIỀU TRỊ TRỌNG
ĐIỂM TRONG CHƯƠNG TRÌNH
HIV/AIDS TẠI VIỆT NAM**

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

Người hướng dẫn:

- 1. ThS. Nguyễn Thị Vũ Thành*
- 2. DS. Nguyễn Phương Thúy*

Nơi thực hiện:

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

HÀ NỘI - 2012

LỜI CẢM ƠN

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin gửi lời cảm ơn tới:

ThS. Nguyễn Thị Vũ Thành

DS. Nguyễn Phương Thúy

DS. Trần Ngân Hà

là những người thầy đã tận tình hướng dẫn, chỉ bảo tôi trong quá trình thực hiện đề tài.

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

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

Hà Nội, ngày 08 tháng 5 năm 2012.

Sinh viên

Nguyễn Thị Thu Hương

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC KÍ HIỆU VIẾT TẮT	
DANH MỤC CÁC BẢNG	
DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ	
ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN.....	3
1.1. Tổng quan về Cảnh giác dược trong chương trình HIV/AIDS	3
1.1.1. Giới thiệu về Cảnh giác dược.....	3
1.1.2. Cảnh giác dược trong các chương trình y tế công cộng.....	4
1.1.3. Cảnh giác dược trong chương trình HIV/AIDS	5
1.2. Tổng quan về phản ứng có hại của thuốc ARV.....	9
1.2.1. Giới thiệu về phản ứng có hại của thuốc.....	9
1.2.2. Các thuốc ARV và phản ứng có hại của thuốc.....	10
1.3. Các phương pháp Cảnh giác dược trong theo dõi phản ứng có hại của thuốc ARV	13
1.3.1. Phương pháp giám sát thụ động	13
1.3.2. Phương pháp giám sát tích cực	14
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	22
2.1. Mục tiêu 1	22
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu.....	22
2.1.2. Phương pháp nghiên cứu.....	22
2.2. Mục tiêu 2.....	23
2.2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	23

2.2.2. Phương pháp nghiên cứu	23
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	25
3.1. Kết quả khảo sát các cơ sở điều trị	25
3.1.1. Đặc điểm các cơ sở điều trị	25
3.1.2. Tình hình lưu trữ dữ liệu tại các cơ sở điều trị.....	26
3.2. Mô tả một số kết quả ban đầu sau 6 tháng triển khai hoạt động	28
3.2.1. Đặc điểm mẫu bệnh nhân	28
3.2.2. Đặc điểm về tình hình điều trị	30
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN	34
KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT.....	38
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC KÍ HIỆU VIẾT TẮT

ADR	Phản ứng có hại của thuốc (Adverse Drug Reaction)
AE	Biến cố có hại (Adverse Event)
ARV	Thuốc kháng vi-rút HIV (Antiretroviral)
CEM	Theo dõi biến cố thuần tập (Cohort Event Monitoring)
CTMTQG	Chương trình mục tiêu quốc gia
DI & ADR	Thông tin thuốc và Phản ứng có hại của thuốc (Drug Information and Adverse Drug Reaction)
MSH	Tổ chức Khoa học quản lý về sức khỏe Hoa Kỳ (Management Science for Health)
NNRTI	Thuốc ức chế enzym sao chép ngược loại không nucleotid (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors)
PEPFAR	Kế hoạch cứu trợ khẩn cấp về giảm nhẹ AIDS của Tổng thống Hoa Kỳ (U.S President's Emergency Plan for AIDS Relief)
PHPs	Các chương trình y tế công cộng (Public Health Programs)
PKNT	Phòng khám ngoại trú
PI	Thuốc ức chế enzym protease (Protease Inhibitors)
TSR	Báo cáo tự nguyện có chủ đích (Targeted spontaneous reporting)
WHO	Tổ chức Y tế thế giới (World Health Organization)

DANH MỤC CÁC BẢNG

STT	Bảng	Tên bảng	Trang
1	1.1	Các nhóm thuốc ARV	10
2	1.2	Phác đồ điều trị HIV/AIDS theo “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS” của Bộ Y Tế	11
3	1.3	Các ADR thường gặp và thuốc ARV có liên quan	12
4	3.1	Đặc điểm của các phòng khám ngoại trú điều trị HIV/AIDS	25
5	3.2	Tình hình lưu trữ dữ liệu tại các cơ sở điều trị	26
6	3.3	Số lượng bệnh nhân ở các PKNT được thu nhận vào hoạt động	27
7	3.4	Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi	28
8	3.5	Phân bố bệnh nhân theo giới	28
9	3.6	Phân bố bệnh nhân theo đường lây nhiễm	29
10	3.7	Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn lâm sàng	29
11	3.8	Nguyên nhân thay đổi phác đồ điều trị	31
12	3.9	Tỷ lệ các biến cố có hại dẫn tới việc thay đổi phác đồ	32

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ

STT	Hình	Tên hình	Trang
1	1.1	Mối quan hệ giữa Cảnh giác dược và các chương trình y tế công cộng	5
2	3.1	Biểu đồ số lượng bệnh nhân mới theo phác đồ điều trị	30

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại Việt Nam, từ ca nhiễm đầu tiên được phát hiện vào năm 1990, tính đến ngày 31/12/2011, số người nhiễm HIV còn sống là 197.335 người, trong đó 48.720 người đã chuyển sang giai đoạn AIDS [6]. Song song với việc gia tăng tình hình dịch HIV, số người nhiễm có nhu cầu chăm sóc và điều trị cũng ngày một tăng. Từ năm 2005, với nỗ lực mạnh mẽ của chính phủ và sự hỗ trợ của các tổ chức quốc tế như chương trình PEPFAR (Kế hoạch cứu trợ khẩn cấp về giảm nhẹ AIDS của Tổng thống Hoa Kỳ), Quỹ toàn cầu HIV/AIDS, Quỹ Clinton... số bệnh nhân tiếp cận với điều trị bằng thuốc kháng vi-rút HIV (ARV) miễn phí tăng lên một cách nhanh chóng. Tính đến 31/12/2011, tất cả 63/63 tỉnh, thành phố đã triển khai điều trị bằng thuốc ARV tại 318 phòng khám ngoại trú, với tổng số người nhiễm HIV/AIDS được điều trị là 60.924 người [6].

Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO), mặc dù thuốc ARV giúp cứu sống và cải thiện cuộc sống cho bệnh nhân HIV/AIDS, nhưng trong quá trình sử dụng vẫn thường xảy ra các vấn đề liên quan đến an toàn thuốc, đặc biệt là các phản ứng có hại (ADR) nghiêm trọng xuất hiện trong thời gian ngắn hoặc dài. Phản ứng có hại do thuốc là một trong các nguyên nhân quan trọng nhất ảnh hưởng đến tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Do đó, các chương trình Cảnh giác được với mục đích phát hiện, đánh giá, hiểu và phòng tránh các phản ứng có hại liên quan tới thuốc ARV đóng vai trò rất quan trọng [40],[44].

Cảnh giác được trong chương trình phòng chống HIV/AIDS đã được triển khai hiệu quả ở nhiều quốc gia bằng các phương pháp theo dõi tích cực cũng như phương pháp báo cáo ADR tự nguyện [41]. Tại Việt Nam, công tác báo cáo ADR tự nguyện được triển khai từ năm 1998 [53]. Tuy nhiên, số lượng báo cáo tự nguyện liên quan tới thuốc ARV chiếm một tỉ lệ rất nhỏ, không đủ để phát hiện các tín hiệu về an toàn thuốc. Với 46 báo cáo ADR tự nguyện liên quan tới thuốc ARV thu được từ hệ thống

Cảnh giác dược quốc gia trong năm 2009, con số này không phản ánh chính xác các ADR gặp phải trong quá trình sử dụng thuốc ARV [7]. Do đó, việc xây dựng các phương pháp Cảnh giác dược theo dõi tích cực phản ứng có hại của thuốc ARV là rất cần thiết.

Từ nhu cầu thực tế trên, chúng tôi thực hiện đề tài: **“Triển khai thí điểm hoạt động theo dõi tích cực phản ứng có hại của thuốc ARV tại các cơ sở điều trị trọng điểm trong chương trình HIV/AIDS tại Việt Nam”** với hai mục tiêu:

1. Khảo sát một số cơ sở điều trị HIV/AIDS tham gia hoạt động thí điểm theo dõi tích cực phản ứng có hại của thuốc ARV.
2. Mô tả đặc điểm mẫu bệnh nhân và tình hình sử dụng thuốc ARV trong 06 tháng đầu triển khai hoạt động.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Tổng quan về Cảnh giác dược trong chương trình HIV/AIDS

1.1.1. Giới thiệu về Cảnh giác dược

- Định nghĩa

Cảnh giác dược (Pharmacovigilance), theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO) được định nghĩa là: “Môn khoa học và những hoạt động liên quan đến việc phát hiện, đánh giá, hiểu và phòng tránh tác dụng có hại hoặc bất kỳ một vấn đề nào khác liên quan đến thuốc”, là thành phần chủ đạo của hệ thống theo dõi hiệu quả của thuốc, thực hành lâm sàng và các chương trình y tế công cộng [40],[43],[45].

- Tầm quan trọng của Cảnh giác dược

Thứ nhất, do hạn chế của việc phát hiện ADR trong các thử nghiệm lâm sàng. Các thử nghiệm lâm sàng, với thời gian theo dõi ngắn và số lượng bệnh nhân hạn chế, không thể cung cấp đầy đủ thông tin về tính an toàn của thuốc, đặc biệt là thông tin về ADR hiếm, ADR muộn [1],[16],[43]. Mặt khác, các thử nghiệm lâm sàng thường chỉ được tiến hành trên những đối tượng chọn lọc và trong điều kiện theo dõi nghiêm ngặt [21]. Trong khi đó, một thuốc khi đưa ra thị trường sẽ được sử dụng rộng rãi, bao gồm cả những nhóm đối tượng có nguy cơ cao như: người già, trẻ em, phụ nữ có thai, bệnh nhân suy gan thận,...và thuốc cũng được sử dụng trong các điều kiện khác nhau. Điều này có thể làm xuất hiện các ADR chưa được biết đến trong các giai đoạn nghiên cứu trước đó [27],[50].

Thứ hai, nhất thiết phải có các cơ chế giám sát sau khi thuốc được đưa ra thị trường để có thể đánh giá lại các chỉ định của thuốc (bổ sung hay hạn chế); điều chỉnh liều, thay đổi hướng dẫn sử dụng trên các đối tượng đặc biệt như người già, trẻ em; cung cấp thông tin về các sử dụng không đúng cách như lạm dụng thuốc, chỉ định sai; bổ sung thông tin về các ADR hiếm gặp (nhỏ hơn 1/1000 bệnh nhân); hay để đánh giá độc tính trường diễn, nguy cơ/lợi ích trong điều trị,...[8].

Thứ ba, ảnh hưởng của các ADR là rất nghiêm trọng. Kết quả từ các nghiên cứu cho thấy ADR là một trong những nguyên nhân hàng đầu làm tăng tỷ lệ bệnh mắc kèm và tăng tỷ lệ tử vong, dẫn đến hậu quả kéo dài thời gian nằm viện và tăng chi phí điều trị [21],[50]. Tại Mỹ, ADR xếp thứ 4 đến thứ 6 trong số các nguyên nhân gây tử vong hàng đầu, với tỷ lệ tử vong do ADR khoảng 0,32% [20]. Tại Anh, mỗi năm có khoảng 850.000 ADR thu thập được trong hệ thống y tế, tiêu tốn 2 tỷ bảng Anh và gây ra 40.000 ca tử vong, số lượng thực tế có thể lên tới 72.000 ca tử vong [9].

Như vậy, Cảnh giác dược có vai trò quan trọng trong việc đảm bảo an toàn sử dụng thuốc. Đồng thời, việc áp dụng các phương pháp hiệu quả để tăng cường hoạt động Cảnh giác dược sẽ giúp thực hiện mục tiêu này.

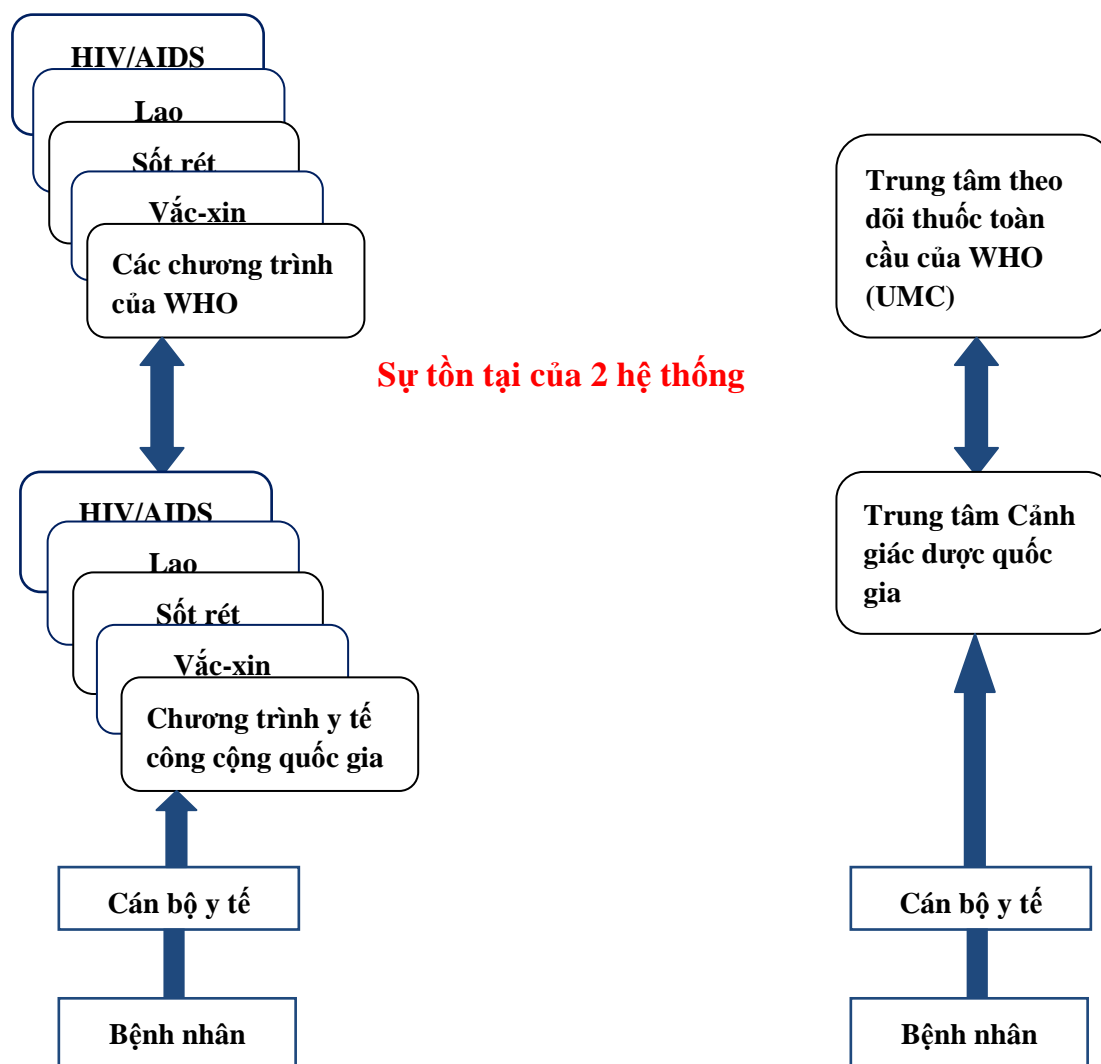
1.1.2. Cảnh giác dược trong các chương trình y tế công cộng

Cảnh giác dược và các chương trình y tế công cộng (Public Health Programs – PHPs) có mối quan hệ mật thiết và hỗ trợ lẫn nhau [45].

PHPs tham gia vào công tác phòng bệnh và chữa bệnh thông qua việc sử dụng thuốc cho cộng đồng, do đó có thể cung cấp một số lượng lớn bệnh nhân để tiến hành các nghiên cứu thuần tập của Cảnh giác dược. Hơn nữa, PHPs thường nhận được sự hỗ trợ của các tổ chức quốc tế và triển khai tốt các chương trình đào tạo cho cán bộ y tế. Đây là một thuận lợi giúp triển khai có hiệu quả hoạt động Cảnh giác dược trong các chương trình y tế [35],[45].

Ngược lại, Cảnh giác dược có thể hỗ trợ PHPs thông qua việc cung cấp dữ liệu về độc tính và độ an toàn của các thuốc dùng trong chương trình, làm cơ sở cho những khuyến cáo thay đổi hướng dẫn điều trị. Cảnh giác dược giúp xác định các yếu tố nguy cơ liên quan tới phản ứng có hại của thuốc, từ đó tăng cường việc sử dụng thuốc an toàn, hiệu quả trong PHPs. Bên cạnh đó, lồng ghép Cảnh giác dược trong PHPs còn giúp cán bộ y tế hình thành thói quen sử dụng thuốc an toàn [35],[45].

Mối quan hệ giữa Cảnh giác dược và các chương trình y tế công cộng được thể hiện trong hình 1.1



Hình 1.1. Mối quan hệ giữa Cảnh giác dược và các chương trình y tế công cộng [45]

Dưới sự điều phối và hỗ trợ của WHO, hệ thống Cảnh giác dược giám sát các thuốc sử dụng trong PHPs như chương trình vắc-xin, chương trình phòng chống HIV/AIDS, lao và sốt rét đã được thiết lập tại nhiều nước trên thế giới [43].

1.1.3. Cảnh giác dược trong chương trình HIV/AIDS

1.1.3.1. Tầm quan trọng của Cảnh giác dược trong chương trình HIV/AIDS

Cảnh giác được trong các chương trình y tế công cộng nói chung và Cảnh giác được trong chương trình HIV/AIDS nói riêng đang ngày càng được chú trọng ở nhiều quốc gia trên thế giới [45]. Tại sao cần phải thực hành Cảnh giác được trong chương trình HIV/AIDS? Các dẫn chứng dưới đây giải thích cho câu hỏi đó.

- Mức độ mở rộng nhanh chóng của các chương trình điều trị bằng ARV

Cùng với sự gia tăng tình hình dịch HIV trên toàn thế giới, số người nhiễm HIV tiếp cận với thuốc ARV cũng tăng lên một cách nhanh chóng. Vào cuối năm 2010, đã có 6,65 triệu người được điều trị kháng HIV ở các nước có thu nhập thấp và trung bình, tăng 27% so với tháng 12/2009. Vùng Nam sa mạc Sahara châu Phi có mức tăng cao nhất về số người được điều trị trong năm 2010, từ 3.911.000 người tính đến hết tháng 12/2009 lên 5.064.000 người chỉ trong vòng một năm sau đó (tăng 30%). Từ tháng 12/2009 đến tháng 12/2010, số người điều trị ARV ở vùng Đông Á, Nam Á và Đông Nam Á tăng từ 748.000 người lên 922.000 người (tăng 23%) [47]. Tại Việt Nam, chương trình điều trị bằng thuốc ARV bắt đầu từ năm 2005 và tính đến ngày 31/12/2011 đã có 60.924 bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ARV (trong đó có 57.663 bệnh nhân người lớn, 3261 bệnh nhân trẻ em) [6]. Song song với việc gia tăng các chương trình ART, nhu cầu theo dõi an toàn thuốc trên các bệnh nhân điều trị ARV cũng tăng lên một cách đáng kể.

- Độc tính dài hạn và ngắn hạn của thuốc ARV

Điều trị ARV là điều trị suốt đời [4]. Do đó làm tăng khả năng xuất hiện các ADR trong quá trình sử dụng thuốc, đặc biệt là các ADR nghiêm trọng xuất hiện trong thời gian ngắn hoặc dài. Hậu quả của các ADR xuất hiện trong thời gian dài thường không được biết đến. Các ADR quan trọng liên quan tới việc dùng thuốc ARV bao gồm: rối loạn phân bố mỡ, thiếu máu và giảm bạch cầu trung tính, các phản ứng quá mẫn, rối loạn chức năng gan, viêm tụy cấp tính, loạn biến dưỡng xương, bệnh cơ ở trẻ sơ sinh và nhiễm toan chuyển hóa lactic. Các ADR này làm giảm tuân thủ điều trị của bệnh nhân và ảnh hưởng đến uy tín của bất kì một chương trình điều trị bằng thuốc ARV

nào. Cùng với sự suy giảm niềm tin vào tính an toàn của thuốc và vào chương trình, bệnh nhân có thể ngừng sử dụng các thuốc giúp kéo dài cuộc sống, dẫn tới các vấn đề cho chính bản thân họ và cho toàn xã hội. Việc kém tuân thủ điều trị dẫn tới thất bại điều trị và làm tăng khả năng xuất hiện vi-rút kháng thuốc [40],[44]. Trong một báo cáo trình bày tại Hội nghị hợp tác nghiên cứu về HIV/AIDS của WHO, Bakare đã tổng kết 40 nghiên cứu về các biến cố có hại liên quan tới thuốc ARV trong giai đoạn từ 1999-2007. Theo đó, thiếu máu, phát ban da, bệnh thần kinh ngoại biên, rối loạn phân bố mỡ, viêm gan là 5 biến cố có hại phổ biến nhất dẫn tới việc phải thay đổi điều trị ở Nam Mỹ và Đông Nam Á [10]. Độc tính của thuốc cũng được báo cáo là nguyên nhân chính (58%) dẫn tới việc phải ngừng các phác đồ điều trị bậc một theo ước tính của Arminio và cộng sự [12]. Trong một nghiên cứu khác về phản ứng có hại của thuốc ARV ở Kenya từ 2003-2005, Kim và cộng sự ghi nhận được 65% trong tổng số 283 bệnh nhân gặp phải các biến cố có hại, trong đó 6% ở mức độ nghiêm trọng. Theo dõi trong vòng 18 tháng, chỉ có 17% bệnh nhân có khả năng không gặp phải một biến cố có hại nào [19].

- Sự kết hợp của nhiều yếu tố làm tăng tỷ lệ ADR ở bệnh nhân HIV/AIDS

Sử dụng hợp lý các thuốc ARV là một thách thức trong điều trị HIV, vì đáp ứng thuốc với nhu cầu của từng cá thể bệnh nhân là khác nhau, chẳng hạn như tình trạng mắc đồng thời các bệnh lý khác, tình trạng dinh dưỡng và trên các nhóm bệnh nhân đặc biệt (phụ nữ có thai, trẻ em và người già). Tỷ lệ bệnh nhân HIV/AIDS đồng nhiễm các bệnh khác là khá cao. Nhiều bệnh nhân HIV/AIDS mắc các bệnh mãn tính như tiểu đường, hen phế quản, tăng huyết áp, bên cạnh các bệnh phổ biến của nhiễm trùng cơ hội như lao, viêm phổi, viêm gan B và C...Thêm vào đó, cũng cần cân nhắc tình trạng sử dụng tràn lan thuốc ARV từ nhiều nguồn khác nhau ở các nước đang phát triển. Tình trạng sử dụng các chỉ định không được ghi trong hướng dẫn sử dụng thuốc (off-label) cũng ngày càng phổ biến. Tất cả những điều này có thể kết hợp làm tăng tỷ lệ ADR [24].

- Thuốc ARV ngăn ngừa lây truyền HIV từ mẹ sang con

Các thuốc ARV không chỉ được sử dụng để điều trị kháng HIV lâu dài, mà còn có vai trò quan trọng giúp ngăn ngừa lây truyền HIV từ mẹ sang con. Theo báo cáo trong năm 2009, có 101 quốc gia, tương ứng 98% phụ nữ mang thai ở các nước có thu nhập thấp và trung bình đã được tiếp cận với thuốc ARV để giảm nguy cơ lây truyền HIV từ mẹ sang con [47]. Như vậy, việc phát hiện và ngăn chặn kịp thời các ADR trên bệnh nhân là phụ nữ mang thai sẽ giúp họ tuân thủ điều trị tốt hơn, từ đó cải thiện được tình trạng bệnh, đồng thời giảm nguy cơ lây truyền HIV cho thế hệ sau.

- Hoạt động Cảnh giác được trong điều trị bằng ARV tại các nước thu nhập thấp và trung bình còn rất nhiều hạn chế

Nếu như hệ thống Cảnh giác được đã được thiết lập và triển khai hoàn chỉnh tại các nước phát triển thì ngược lại, hoạt động Cảnh giác được tại các nước có thu nhập thấp và trung bình gặp rất nhiều khó khăn [46]. Thông tin về độc tính của thuốc ARV rất ít được biết đến ở các nước đang phát triển. Các nước này có những yếu tố và điều kiện riêng khác biệt với các nước phát triển, do đó vấn đề sử dụng thuốc và an toàn thuốc cũng nhau đáng kể. Các yếu tố và điều kiện có liên quan bao gồm: tỷ lệ nhiễm lao cao, bệnh sốt rét và các bệnh nhiễm trùng khác, tình trạng suy dinh dưỡng, sự tồn tại của các liệu pháp điều trị theo y học cổ truyền và kinh nghiệm dân gian, số lượng bác sĩ và dược sĩ được đào tạo còn thiếu, tình trạng sử dụng không hợp lý các thuốc kê đơn và khả năng xảy ra tương tác thuốc. Ngoài ra, ở tuyến y tế địa phương, đội ngũ cán bộ còn hạn chế về kiến thức và chuyên môn, hệ thống giám sát thuốc hoặc không tồn tại hoặc rất sơ khai, không được trang bị đầy đủ để xử lý các vấn đề về an toàn thuốc [40],[44].

Những lý do trên dẫn tới một nhu cầu cấp thiết phải tăng cường thực hành Cảnh giác được trong chương trình HIV/AIDS, đặc biệt tại các nước đang phát triển.

1.1.3.2. Mục tiêu của Cảnh giác được trong chương trình HIV/AIDS

- Phát hiện các ADR nghiêm trọng sau khi đưa một thuốc mới hoặc một phối hợp thuốc mới vào điều trị.
- Đánh giá các tín hiệu thu được để thâm định mối quan hệ nhân quả giữa thuốc và ADR, đánh giá ý nghĩa lâm sàng, tần suất gặp và phân bố ADR trong các quần thể bệnh nhân.
- Phát hiện nhanh các yếu tố ảnh hưởng đến tuân thủ điều trị của bệnh nhân để giảm thiểu sự xuất hiện các yếu tố này.
- Đo lường và đánh giá tần suất ADR: phát hiện và đánh giá các yếu tố nguy cơ, so sánh độ an toàn, các yếu tố nguy cơ để làm cơ sở cho việc lựa chọn thuốc.
- Thông báo và khuyến cáo các cơ quan quản lý và cộng đồng.
- Phản ứng kịp thời để tư vấn cho việc đăng ký thuốc, sửa đổi hướng dẫn điều trị sử dụng thuốc, đào tạo và tập huấn cho cán bộ y tế và cộng đồng.
- Đo lường và đánh giá tác động của các can thiệp Cảnh giác dược (giảm thiểu nguy cơ, cải thiện việc sử dụng thuốc, cải thiện tiên lượng bệnh).
- Phản hồi phù hợp và cung cấp thông tin cho cán bộ y tế [40].

1.2. Tổng quan về phản ứng có hại của thuốc ARV

1.2.1. Giới thiệu về phản ứng có hại của thuốc

Đối tượng nghiên cứu chính của Cảnh giác dược là các phản ứng có hại của thuốc. Năm 1972, WHO đã đưa ra định nghĩa chính thức về phản ứng có hại của thuốc (Adverse Drug Reaction - ADR) như sau: “Phản ứng có hại của thuốc là một phản ứng độc hại, không được định trước và xuất hiện ở liều thường dùng cho người để phòng bệnh, chẩn đoán hoặc chữa bệnh hoặc làm thay đổi một chức năng sinh lý” [2],[26],[38].

Một thuật ngữ hay bị nhầm lẫn với phản ứng có hại của thuốc (ADR) là biến cố có hại của thuốc (Adverse Drug Event – ADE hoặc Adverse Event – AE). Biến cố có hại được định nghĩa là một biến cố xảy ra trong quá trình sử dụng thuốc mà nguyên nhân có thể do thuốc hoặc không [38]. Có nhiều trường hợp tai biến phát sinh trong

quá trình điều trị. Nguyên nhân trong những trường hợp này không chỉ do thuốc gây ra mà có thể do các yếu tố khác như sự tiến triển nặng thêm của bệnh hoặc do một bệnh khác phát sinh [2]. Khi cán bộ y tế đang chăm sóc cho bệnh nhân cho rằng thuốc đó có thể là nguyên nhân, thì AE nên được gọi là “ADR nghi ngờ”. Người ta thường dùng thuật ngữ “ADR” trong trường hợp chấp nhận rằng thuốc X có khả năng gây ra tác dụng Y. Thuật ngữ “AE” được sử dụng trong hệ thống thu thập dữ liệu khi chưa đủ căn cứ để kết luận mối quan hệ giữa thuốc nghi ngờ và ADR [38].

1.2.2. Các thuốc ARV và phản ứng có hại của thuốc ARV

Thuốc điều trị nhiễm vi-rút HIV (ARV) có tác dụng ngăn cản các giai đoạn khác nhau trong chu kỳ sao chép và nhân lên của vi-rút trong tế bào vật chủ. Hai nhóm thuốc được sử dụng chủ yếu là nhóm ức chế enzym sao chép ngược và nhóm ức chế enzym protease [3]. Đại diện một số nhóm thuốc điều trị HIV/AIDS được trình bày trong bảng 1.1

Bảng 1.1. Các nhóm thuốc ARV [25],[33],[39],[42]

Các nhóm thuốc ARV		Ví dụ
Ức chế enzym sao chép ngược	Ức chế enzym sao chép ngược loại nucleotid (NRTI)	zidovudin (AZT), lamivudin (3TC), tenofovir (TDF), stavudin (D4T), didanosin (DDI), abacavir (ABC).
	Ức chế enzym sao chép ngược loại không nucleotid (NNRTI)	nevirapin (NVP), efavirenz (EFV).
Ức chế enzym protease (PI)		ritonavir (RTV), lopinavir (LPV), atazanavir (ATV)
Ức chế enzym integrase		raltegravir (RAL)
Ức chế thụ thể CCR5		maraviroc (MVC)
Ức chế sự hòa màng		enfuvirtide (T20)

Phác đồ kháng retrovirus hiệu lực cao (highly active antiretroviral therapy - HAART) là phác đồ kết hợp ít nhất 3 loại thuốc ARV, giúp cải thiện đáng kể tiến triển

của bệnh và giảm tỷ lệ tử vong do AIDS [11],[14],[18],[22]. Các hướng dẫn điều trị hiện nay đều sử dụng các phác đồ kết hợp ít nhất 3 thuốc ARV trong điều trị HIV [4],[25],[33],[39],[42].

Tại Việt Nam, Bộ Y Tế đã ban hành “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS” vào ngày 19/8/2009, theo đó bệnh nhân bắt đầu điều trị bằng các phác đồ bậc 1 và được chuyển sang phác đồ bậc 2 khi việc điều trị với phác đồ bậc 1 thất bại [4]. Ngày 02/11/2011, Bộ Y Tế ban hành Quyết định sửa đổi, bổ sung một số điều trong “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS”. Theo quyết định mới này, stavudin và didanosin không được khuyến cáo trong phác đồ điều trị HIV/AIDS vì liên quan đến các phản ứng có hại nghiêm trọng [5]. Các phác đồ điều trị HIV/AIDS theo “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS” được tóm tắt trong bảng 1.2

Bảng 1.2. Phác đồ điều trị HIV/AIDS theo “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS” của Bộ Y Tế [4],[5]

Phác đồ bậc 1	Phác đồ bậc 2		
Theo “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS” kèm theo Quyết định số 3003/QĐ-BYT ngày 19/8/2009			
D4T/ AZT + 3TC + NVP/ EFV	TDF + 3TC (+ AZT) hoặc DDI + ABC	+	LPV/r
TDF + 3TC + NVP/EFV	DDI + ABC hoặc AZT + 3TC		
AZT/D4T + 3TC + TDF/ ABC	EFV/ NVP + DDI		
Theo Quyết định số 4139/QĐ-BYT ngày 02/11/2011 của Bộ Y Tế về việc sửa đổi, bổ sung “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS” theo Quyết định số 3003/QĐ-BYT			
TDF + 3TC + NVP/ EFV	AZT + 3TC	+	LPV/r hoặc ATV/r
AZT + 3TC + NVP/ EFV	TDF + 3TC		

Các ADR do thuốc ARV có thể xuất hiện trong thời gian ngắn (từ vài ngày đến vài tuần sau khi bắt đầu điều trị) nhưng cũng có thể xuất hiện ở giai đoạn trung bình (sau vài tháng đến một năm) hoặc giai đoạn muộn (từ năm thứ hai trở đi) [25]. Tóm tắt các ADR thường gặp liên quan tới thuốc ARV được mô tả trong bảng 1.3

Bảng 1.3. Các ADR thường gặp và thuốc ARV có liên quan [4],[25],[33],[39],[42]

Các ADR thường gặp	Các thuốc ARV có liên quan
ADR giai đoạn sớm: xuất hiện trong vòng vài ngày tới vài tuần sau khi bắt đầu điều trị	
Đau đầu	AZT
Phát ban da (từ nhẹ đến nặng, bao gồm hội chứng Stevens Johnson hoặc nhiễm độc biểu bì)	Các NNRTI, đặc biệt là NVP (EFV ít phổ biến hơn)
Rối loạn thần kinh trung ương (rối loạn giấc ngủ, choáng váng, ác mộng...)	EFV
Nhiễm độc gan	Thường xuất hiện trong tuần đầu tiên điều trị với NVP, cũng có thể gây ra bởi AZT, D4T, DDI và các PI.
Thiếu máu	AZT
Buồn nôn và nôn	AZT, DDI
ADR giai đoạn giữa: xuất hiện trong vòng vài tháng đến 1 năm sau khi bắt đầu điều trị	
Nhiễm toan chuyển hóa lactic	D4T, DDI (cũng có thể gây ra bởi AZT, 3TC, ABC nhưng ít phổ biến hơn)
Bệnh thần kinh ngoại biên	D4T, DDI
Viêm tụy	D4T, DDI
ADR giai đoạn muộn: xuất hiện từ năm thứ 2 trở đi sau khi bắt đầu điều trị	
Rối loạn phân bố mỡ	D4T, các PI
Rối loạn lipid máu	Các PI, D4T
Tăng đường huyết và kháng insulin	Các PI
Bệnh tim mạch	Các PI

1.3. Các phương pháp Cảnh giác dược trong theo dõi phản ứng có hại của thuốc ARV

Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo các chương trình Cảnh giác dược quốc gia liên quan tới thuốc ARV nên tập trung vào theo dõi điều trị và giám sát sau khi thuốc được đưa ra thị trường, dựa trên các phương pháp giám sát thụ động (passive surveillance) và giám sát tích cực (active surveillance) [48].

1.3.1. Phương pháp giám sát thụ động

Báo cáo tự nguyện là hình thức phổ biến của phương pháp giám sát thụ động. Báo cáo tự nguyện có thể được định nghĩa là “hệ thống thu thập các báo cáo riêng lẻ về biến cố có hại của thuốc, được cán bộ y tế cũng như các công ty dược phẩm báo cáo một cách tự nguyện về trung tâm cảnh giác dược quốc gia” [45].

- Ưu điểm của báo cáo tự nguyện:

- Cơ cấu đơn giản, chi phí thực hiện thấp hơn so với các phương pháp theo dõi ADR khác, do đó báo cáo tự nguyện được sử dụng phổ biến nhất trong cảnh giác dược [38],[40],[44].

- Phạm vi áp dụng rộng rãi với tất cả các thuốc ở mọi thời điểm, với số lượng dân số lớn, không phân biệt đối tượng bệnh nhân, áp dụng được cho cả bệnh nhân nội trú và ngoại trú [38].

- Có khả năng phát hiện nhanh những nghi ngờ lâm sàng mà có thể chưa được ghi nhận, do đó hỗ trợ tốt cho hệ thống cảnh báo sớm [38].

- Hạn chế của báo cáo tự nguyện:

- Tình trạng báo cáo thấp hơn so với thực tế (underreporting) do khó kiểm soát về số lượng báo cáo, báo cáo thiếu dữ liệu và thiếu chính xác nên chất lượng báo cáo chưa tốt [16],[38],[49]. Tỷ lệ ADR thực tế không được báo cáo có thể lên đến 94% theo ước tính Hazell và Sharkir [17].

- Không lượng giá được tỷ lệ mắc phải ADR và đo lường các yếu tố nguy cơ liên quan tới ADR [38],[40],[49].

- Chỉ báo cáo những ADR đã biết hoặc nghi ngờ. Thêm vào đó, một báo cáo sẽ được chú ý nhiều hơn nếu đó là một ADR nghiêm trọng, chưa từng được biết đến hoặc liên quan đến các thuốc mới. Hiện tượng này gây khó khăn trong việc phát hiện và hình thành giả thuyết về các nguy cơ an toàn một cách đầy đủ và toàn diện. [16],[38],[44],[49].

Khi số lượng báo cáo tự nguyện liên quan tới thuốc ARV đủ lớn, nó có vai trò quan trọng trong việc phát hiện các tín hiệu về an toàn thuốc. Ở Kenya, tại thời điểm tháng 9/2011, trong tổng số 1490 báo cáo ADR tự nguyện gửi về Trung tâm Cảnh giác dược quốc gia, các ADR liên quan tới thuốc ARV chiếm tới 79% [31]. Ở Nigeria, tại thời điểm tháng 9/2009, các ADR do thuốc ARV chiếm 17% các ca báo cáo tự nguyện gửi về trung tâm Cảnh giác dược quốc gia. Trong đó, hầu hết các ADR thường xuất hiện trong vòng 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Như vậy, các ADR xuất hiện sau thời gian dài sử dụng thuốc chưa được phát hiện, đây cũng chính là một hạn chế của hệ thống báo cáo tự nguyện [24].

Tại Việt Nam, số lượng báo cáo ADR tự nguyện liên quan tới thuốc ARV gửi về Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI & ADR Quốc gia) chiếm một tỷ lệ rất nhỏ. Năm 2009, trong tổng số 2449 báo cáo ADR tự nguyện, chỉ có 46 báo cáo liên quan tới thuốc ARV (1,9%). Con số này không phản ánh đúng thực tế các ADR gặp phải trong quá trình sử dụng thuốc ARV [7].

1.3.2. Phương pháp giám sát tích cực

Giám sát tích cực (giám sát chủ động) bao gồm việc thu thập, phân tích, giải thích và công bố các dữ liệu liên quan đến một hoặc nhiều ADR bằng cách sử dụng các phương pháp quan sát [52]. Việc theo dõi bệnh nhân được tiến hành chủ động và tất cả

các biến cố có hại do thuốc xảy ra ngay sau khi bắt đầu điều trị đều được báo cáo một cách thường xuyên, định kỳ [15],[27],[28],[40].

Giám sát tích cực các phản ứng có hại của thuốc ARV được thực hiện dưới nhiều hình thức như: Theo dõi biến cố thuần tập (Cohort Event Monitoring – CEM), Giám sát trọng điểm (Sentinel Surveillance), Hồ sơ đăng kí (Registry), Báo cáo tự nguyện có chủ đích (Targeted spontaneous reporting–TSR) [28],[40],[46].

1.3.2.1. Theo dõi biến cố thuần tập (CEM)

Theo dõi biến cố thuần tập là một nghiên cứu thuần tập tiến cứu theo dõi các phản ứng có hại liên quan đến một hoặc nhiều thuốc [40],[44].

Quy trình cơ bản của CEM bao gồm: thiết lập một nhóm thuần tập các bệnh nhân phơi nhiễm với mỗi loại thuốc hoặc phác đồ điều trị, sau đó ghi lại tất cả các biến cố có hại xảy ra trên nhóm bệnh nhân thuần tập trong một khoảng thời gian xác định. Tất cả các biến cố có hại xảy ra trong quá trình sử dụng thuốc sẽ được thu thập, bất kể biến cố đó có liên quan tới thuốc hay không [40],[44].

- Ưu điểm của CEM so với hệ thống báo cáo tự nguyện [40]:
 - Có thể tính toán được tỷ lệ mắc các ADR.
 - Có thể cung cấp đầy đủ thông tin về các ADR của thuốc cần quan tâm.
 - Rất hiệu quả để phát hiện sớm các tín hiệu.
 - Có khả năng mô tả các ADR theo phân bố tuổi, giới, liều dùng, thời gian khởi phát phản ứng, từ đó tìm ra các yếu tố nguy cơ. Các dữ liệu có liên quan khác như cân nặng, tình trạng đồng nhiễm các bệnh khác, vùng miền...cũng có thể được thu thập để xác định các yếu tố nguy cơ khác.
 - Có thể so sánh một cách chính xác giữa các thuốc được sử dụng trong nghiên cứu.
 - Do việc theo dõi được thực hiện một cách chặt chẽ và liên tục nên CEM còn có khả năng phát hiện ra những sai sót trong chương trình điều trị, các thuốc giả hoặc thuốc kém chất lượng.

- Có thể ghi nhận và kiểm tra cụ thể các trường hợp tử vong, mà thường ít được ghi nhận trong các báo cáo tự nguyện, từ đó báo cáo được tỷ lệ tử vong.

- Chất lượng và số lượng báo cáo đầy đủ hơn, ít các yếu tố gây nhiễu hơn so với hệ thống báo cáo tự nguyện.

- Hạn chế của CEM:

- Hạn chế chủ yếu của phương pháp là chi phí cao, phức tạp [40],[44].

- Cán bộ y tế và cán bộ của trung tâm Cảnh giác được cần được đào tạo để đảm bảo hiệu quả của chương trình [40],[44].

- Với tính chất của một nghiên cứu tiến cứu và thời gian theo dõi khá dài nên có thể xảy ra tình trạng mất mẫu [1].

Trong một nghiên cứu ở Ấn Độ, Modayil và cộng sự đã tiến hành theo dõi phản ứng có hại của thuốc ARV bằng đồng thời cả hai phương pháp: thụ động (các báo cáo tự nguyện) và chủ động (CEM). Nghiên cứu được tiến hành trên 400 bệnh nhân trong nhóm CEM và 1318 bệnh nhân trong nhóm báo cáo tự nguyện. Trong suốt quá trình nghiên cứu, 301 ADR của thuốc ARV đã được báo cáo trên 245 bệnh nhân ở cả 2 nhóm với tỷ lệ chung 17,5%. Tỷ lệ ADR ở nhóm CEM là 39,7%, trong khi ở nhóm báo cáo tự nguyện là 10,8%. Hầu hết các ADR nhẹ được ghi nhận ở nhóm CEM (64,7%). Trong khi các ADR mức độ trung bình và nặng được ghi nhận nhiều hơn ở nhóm báo cáo tự nguyện (57,6%). Tỷ lệ ADR ở nhóm CEM cao hơn nhóm báo cáo tự nguyện là điều đã được dự đoán từ trước, bởi vì CEM phát hiện nhiều ADR nhẹ không được ghi nhận trong các báo cáo tự nguyện. Nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân CEM cũng chỉ ra các yếu tố nguy cơ liên quan tới ADR, đó là: đồng nhiễm lao; giới tính nữ; số lượng tế bào bạch cầu lympho CD4 dưới 200 tế bào/ μ l; sử dụng phác đồ kết hợp zidovudin, lamivudin, nevirapin hoặc efavirenz. Trong khi nhóm báo cáo tự nguyện không chỉ ra được các yếu tố nguy cơ này [23].

1.3.2.2. Giám sát trọng điểm (sentinel surveillance)

Giám sát trọng điểm có thể được định nghĩa là “việc thu nhận và phân tích dữ liệu bằng cách lựa chọn các cơ sở theo khu vực địa lý, đặc điểm về y tế và khả năng báo cáo các dữ liệu chất lượng cao” [51]. Giám sát trọng điểm được mô tả như là một nghiên cứu CEM, khi việc thu thập bệnh nhân được thực hiện tại các cơ sở điều trị trọng điểm [40].

Quy trình của giám sát trọng điểm cũng tương tự như CEM [40]. Tuy nhiên, bệnh nhân trong giám sát trọng điểm được thu thập từ các cơ sở y tế được lựa chọn đại diện cho cả nước. Việc lựa chọn các cơ sở điều trị trọng điểm thường dựa trên những điều kiện nhất định như: phòng khám đó có thể đại diện cho các phòng khám khác, dễ tiếp cận, có đủ cơ sở hạ tầng, có lượng bệnh nhân vừa phải; có quan tâm và cam kết với chương trình; cơ sở đã có kinh nghiệm liên quan đến báo cáo ADR; khả năng hoạt động trong quá khứ; có hệ thống máy tính để quản lý dữ liệu; có các biện pháp để bảo đảm chất lượng tại cơ sở [51].

So với CEM, giám sát trọng điểm có những ưu điểm sau :

- Theo dõi thường xuyên, có phản hồi, có thể bổ sung dữ liệu thiếu hoặc kiểm chứng lại dữ liệu nếu cần.
- Thu thập được nguồn dữ liệu chất lượng cao với việc hỗ trợ tăng cường các chương trình đào tạo, giám sát và hỗ trợ hậu cần [51].

Ví dụ sau là chương trình giám sát trọng điểm ADR của thuốc ARV hiện đang triển khai tại bang Karnataka (Ấn Độ) từ năm 2011. Một nghiên cứu thuần tập tiến cứu được tiến hành tại 10 cơ sở điều trị trọng điểm. Các cơ sở này được lựa chọn dựa trên các tiêu chí sau:

- Mỗi tháng tiếp nhận điều trị từ 50 bệnh nhân mới trở lên.
- Hiện đang sử dụng hệ thống quản lý thông tin máy tính.
- Theo dõi thường xuyên và báo cáo đúng hạn cho Tổ chức kiểm soát AIDS Ấn Độ.
- Trước đó đã từng tham gia vào các nghiên cứu quan sát.
- Nguồn nhân lực đảm bảo.

- Đại diện cho vùng địa lý.
- Có thuốc ARV trong phác đồ bậc hai.
- Phải bao gồm ít nhất một trung tâm chăm sóc HIV cho trẻ em.

Chương trình dự kiến thu thập 5000 bệnh nhân. Mỗi bệnh nhân tham gia nghiên cứu sẽ được theo dõi chặt chẽ trong vòng 18 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị.

Cơ sở điều trị có nhiệm vụ thu thập tất cả các dữ liệu liên quan đến bệnh nhân và quá trình sử dụng thuốc. Thông tin trong các trường dữ liệu được mã hóa để thuận tiện cho việc ghi chép và xử lý số liệu. Cơ sở điều trị sau khi hoàn thiện thông tin bệnh nhân trên biểu mẫu giấy, sẽ chuyển toàn bộ thông tin này vào hệ thống quản lý thông tin điện tử thuộc Tổ chức kiểm soát AIDS Ấn Độ. Dữ liệu từ bộ công cụ điện tử sau đó được gửi tới Trung tâm theo dõi tích cực chương trình ARV bang Karnataka, trung tâm này có nhiệm vụ thu thập, phân tích dữ liệu và gửi báo cáo phản hồi. Việc gửi dữ liệu từ các cơ sở trọng điểm được thực hiện hàng tháng, do đó luôn đảm bảo dữ liệu được cập nhật, có phản hồi thường xuyên, dễ dàng điều chỉnh hoặc bổ sung nếu gặp sai sót [34],[36].

Ngoài ra, rất nhiều quốc gia khác cũng áp dụng phương pháp giám sát trọng điểm để theo dõi phản ứng có hại của thuốc ARV như: Nam Phi (8 cơ sở điều trị ở tỉnh KwaZulu Natal), Kenya (12 cơ sở điều trị), Tanzania (6 cơ sở điều trị ở tỉnh Dar Es Salaam)...[30],[32],[41].

1.3.2.3. Hồ sơ đăng kí (Registry)

Phương pháp hồ sơ đăng kí theo dõi bệnh nhân có cùng những đặc tính tương tự nhau. Đặc tính này có thể là một bệnh (hồ sơ đăng kí bệnh), hoặc một phơi nhiễm cụ thể (hồ sơ đăng kí thuốc) [15],[27]. Hồ sơ đăng kí đặc biệt hữu ích cho các nghiên cứu về những tác động dài hạn của thuốc, bệnh hiếm hoặc phơi nhiễm hiếm. Hồ sơ đăng kí bệnh thường theo dõi các bệnh hiếm gặp hoặc ung thư. Hồ sơ đăng kí thuốc thường theo dõi các thuốc điều trị bệnh hiếm, các thuốc thuộc chương trình giảm thiểu nguy cơ, các thuốc được sử dụng trong suốt thời kỳ mang thai ở phụ nữ có thai [29],[38].

Một hồ sơ đăng kí bao gồm tất cả các thông tin thu thập được từ bệnh nhân bằng cách sử dụng bảng câu hỏi tiêu chuẩn [15]. Để theo dõi các ADR của thuốc ARV ở phụ nữ mang thai, các nhà nghiên cứu thường sử dụng phương pháp này. Nghiên cứu hồ sơ đăng kí ở phụ nữ mang thai (registry pregnancy) là một quan sát tiến cứu, chủ động thu thập thông tin về các thuốc phơi nhiễm trong quá trình mang thai và những kết quả có liên quan. Bệnh nhân là phụ nữ mang thai được đưa vào nghiên cứu trước khi kết quả của thai kì được biết đến và được theo dõi trong suốt thời kì mang thai [37]. Các thông tin cơ bản cần có trong một hồ sơ đăng kí mang thai bao gồm:

- Mã bệnh nhân và mã báo cáo
- Tuổi của bệnh nhân
- Ngày bắt đầu phơi nhiễm với thuốc ARV trong thời kì mang thai
- Kết quả của thai kì, bao gồm sảy thai hoặc thai chết lưu
- Thời gian sinh con
- Các tác động của thuốc trên thai nhi hoặc trẻ sơ sinh [40]

Hồ sơ đăng kí ở phụ nữ mang thai có thể lồng ghép vào một chương trình CEM và được gọi là “CEM pregnancy registry” [40]. Chẳng hạn như trong chương trình giám sát trọng điểm tại Ấn Độ và Nam Phi, phương pháp hồ sơ đăng kí cũng được lồng ghép đồng thời vào chương trình này để theo dõi các ADR xảy ra ở phụ nữ mang thai [30],[34]. Ngoài ra, phương pháp hồ sơ đăng kí còn được thực hiện dưới hình thức các “hồ sơ báo cáo tiến cứu” (registry prospective report). Các hồ sơ đăng kí này được báo cáo tự nguyện từ các bệnh viện, phòng khám và việc theo dõi bệnh nhân được tiến hành trước khi các tác động đến thai kì được phát hiện. Cơ sở điều trị phải cam kết cung cấp đầy đủ thông tin trong suốt quá trình mang thai của bệnh nhân. Các báo cáo sau đó được gửi về Trung tâm điều phối các hồ sơ đăng kí (Registry Coordinating Centre). Trung tâm này là đầu mối liên kết các hồ sơ đăng kí từ nhiều quốc gia trên thế giới. Từ 1/1/1989 đến 31/7/2011, trung tâm đã tiếp nhận tổng số 16.142 hồ sơ đăng kí từ 62 nước trên thế giới. Hoa Kỳ là quốc gia gửi nhiều báo cáo nhất (80%). Trong

14.452 thai nhi phơi nhiễm với thuốc ARV (252 trường hợp đa sinh) có 13.507 trẻ sống, 345 trường hợp sảy thai, 190 thai chết lưu và 410 trường hợp nạo phá thai. Phơi nhiễm với abacavir, efavirenz, nevirapin, stavudin trong 3 tháng đầu thai kì tăng nguy cơ gấp 2 lần gặp các dị tật bẩm sinh nói chung. Tương tự đối với lamivudin, zidovudin là 1,5 lần [29].

Phương pháp hồ sơ đăng kí rất cần thiết để theo dõi an toàn thuốc trong thai kì. Tuy nhiên tại Việt Nam, hồ sơ đăng kí vẫn chưa được thiết lập để theo dõi phản ứng có hại của thuốc ARV trên phụ nữ có thai.

1.3.2.4. Báo cáo tự nguyện có chủ đích (TSR)

Báo cáo tự nguyện có chủ đích (TSR) là một phương pháp mới trong Cảnh giác được đề xuất bởi các chuyên gia của Tổ chức Y tế thế giới. TSR kết hợp các nguyên tắc của CEM và báo cáo tự nguyện. TSR chủ đích lựa chọn thuốc, quần thể nghiên cứu và ADR cần theo dõi. Tương tự như báo cáo tự nguyện, TSR dựa trên các báo cáo ADR được gửi bởi cán bộ y tế về trung tâm Cảnh giác dược quốc gia. Tuy nhiên, TSR không tiến hành trên mọi đối tượng như báo cáo tự nguyện. Một nhóm thuần tập các bệnh nhân sẽ được lựa chọn để theo dõi, tương tự như trong CEM. Chỉ khác là, nếu như CEM tích cực thu thập tất cả các dữ liệu liên quan đến tất cả các biến cố thì TSR chỉ thu thập những dữ liệu cần quan tâm [46].

- Ưu điểm của TSR [13]
 - Tương đối rẻ, đơn giản và mất ít công sức hơn so với CEM.
 - Nguyên tắc tương tự như báo cáo tự nguyện nên không quá xa lạ với cán bộ y tế.
 - Tỷ lệ báo cáo cao hơn báo cáo tự nguyện.
 - Xác định được chắc chắn tổng số báo cáo nên có thể xác định được tỷ lệ ADR đã biết hoặc nghi ngờ.
 - Có thể khuyến khích báo cáo tự nguyện.
- Nhược điểm của TSR [13]
 - Chỉ có ADR đã biết hoặc nghi ngờ được báo cáo.

- Một số sai số báo cáo vẫn còn nhưng ít hơn báo cáo tự nguyện.
- Báo cáo không hoàn chỉnh nên việc đánh giá nguy cơ không tin cậy.

TSR là phương pháp có chi phí vừa phải, khả thi và bền vững trong bối cảnh các chương trình điều trị kháng vi-rút lâu dài được thiết lập với nguồn tài chính hạn hẹp và nguồn lực con người hạn chế [46].

Tại Kenya, một chương trình báo cáo tự nguyện có chủ đích đang được triển khai thực hiện dưới sự giúp đỡ của WHO vào năm 2011. Mục tiêu của dự án là theo dõi một nhóm thuần tập 1000 bệnh nhân dùng thuốc ARV bằng cách sử dụng mẫu báo cáo tự nguyện [41].

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Mục tiêu 1

Khảo sát một số cơ sở điều trị HIV/AIDS tham gia hoạt động thí điểm theo dõi tích cực phản ứng có hại của thuốc ARV.

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

5 Phòng khám ngoại trú (PKNT) điều trị HIV/AIDS bao gồm:

- Bệnh viện Đống Đa, Hà Nội
- Bệnh viện 09, Hà Nội
- Trung tâm Phòng, chống HIV/AIDS tỉnh Hải Dương
- Bệnh viện Bệnh nhiệt đới, thành phố Hồ Chí Minh
- Trung tâm Y tế quận Bình Thạnh, thành phố Hồ Chí Minh

2.1.2. Phương pháp nghiên cứu

- ❖ Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang
- ❖ Phương pháp chọn mẫu, cỡ mẫu

Trên cơ sở tham khảo mô hình theo dõi tích cực phản ứng có hại của thuốc ARV ở các nước (Ấn Độ, Nam Phi); đồng thời cân nhắc tính đại diện theo các tiêu chí: vị trí địa lý, cấp điều trị; khả năng thực hiện về nhân lực và ngân sách; sự nhiệt tình, sẵn sàng tham gia của cán bộ y tế tại các PKNT, chúng tôi lựa chọn 5 cơ sở điều trị ở trên để thực hiện khảo sát.

- ❖ Phương pháp thu thập số liệu:

Quan sát và phỏng vấn lãnh đạo, cán bộ các PKNT theo Bảng kiểm khảo sát (Phụ lục 1).

- ❖ Phương pháp xử lý số liệu: Tổng hợp thông tin theo Bảng kiểm khảo sát.

Dựa trên kết quả khảo sát tại các PKNT, Cục Phòng, chống HIV/AIDS và Trung tâm DI & ADR đã xây dựng mô hình “Hoạt động thí điểm theo dõi tích cực phản ứng

có hại của thuốc ARV tại một số cơ sở điều trị HIV/AIDS” với sự hỗ trợ kỹ thuật của Tổ chức Khoa học quản lý về sức khỏe Hoa Kỳ (MSH). Chi tiết mô hình của hoạt động được trình bày trong Phụ lục 2. Từ mô hình này, hoạt động đã được triển khai theo đúng kế hoạch. Tính đến ngày 31/3/2012, hoạt động mới triển khai được 06 tháng, cũng là khoảng thời gian dự kiến lấy mẫu bệnh nhân. Vì hạn chế về mặt thời gian nên trong khuôn khổ khóa luận này, chúng tôi chỉ có thể đưa ra kết quả mô tả bệnh nhân tham gia hoạt động trong 06 tháng đầu. Đây cũng chính là mục tiêu 2 của khóa luận.

2.2. Mục tiêu 2

Mô tả đặc điểm mẫu bệnh nhân và tình hình sử dụng thuốc ARV trong 06 tháng đầu triển khai hoạt động.

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân người lớn (lớn hơn 15 tuổi).
- Bệnh nhân mới: bệnh nhân chưa từng điều trị bằng thuốc ARV trước đây.
- Bệnh nhân cũ: bệnh nhân bắt đầu sử dụng thuốc ARV trước thời gian bắt đầu lấy mẫu bệnh nhân để theo dõi và có chỉ định chuyển đổi từ phác đồ có chứa stavudin (D4T) sang zidovudin (AZT) hoặc tenofovir (TDF), hoặc từ phác đồ chứa zidovudin (AZT) sang tenofovir (TDF).

Tất cả bệnh nhân đều được thu thập trong khoảng thời gian từ 01/10/2011 đến 31/03/2012.

2.2.2. Phương pháp nghiên cứu

- ❖ Phương pháp nghiên cứu: Thuần tập tiến cứu.
- ❖ Địa điểm thực hiện: 5 cơ sở điều trị bao gồm
 - Bệnh viện Đống Đa, Hà Nội
 - Bệnh viện 09, Hà Nội
 - Trung tâm Phòng, chống HIV/AIDS tỉnh Hải Dương

- Bệnh viện Bệnh nhiệt đới, thành phố Hồ Chí Minh
- Trung tâm Y tế quận Bình Thạnh, thành phố Hồ Chí Minh
- ❖ Thời gian nghiên cứu: Từ 01/10/2011 đến 31/3/2012.
- ❖ Phương pháp thu thập, xử lý số liệu:

Dữ liệu được thu thập bằng bộ công cụ thu thập thông tin được thiết kế riêng cho hoạt động này (biểu mẫu giấy thu thập số liệu, phần mềm SSASSA, phần mềm DCAT). Toàn bộ dữ liệu được lưu trữ, quản lý và xử lý bằng phần mềm DCAT, phần mềm SSASSA và Excel Window 2007.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả khảo sát các cơ sở điều trị

3.1.1. Đặc điểm các cơ sở điều trị

Các PKNT được lựa chọn làm cơ sở trọng điểm để tham gia hoạt động theo dõi tích cực phản ứng có hại của thuốc ARV phải tuân theo các tiêu chí dưới đây:

- Địa dư theo miền: Bắc, Nam.
- Các cấp điều trị: tỉnh/ thành phố, huyện/ quận.
- Các nguồn thuốc ARV tài trợ: PEPFAR, Quỹ toàn cầu, Chương trình Mục tiêu Quốc gia (CTMTQG).
- Số bệnh nhân mới bắt đầu được điều trị ARV tại PKNT: mỗi tháng có ít nhất 5 bệnh nhân mới được điều trị bằng thuốc ARV.
- Khả năng về nguồn nhân lực tham gia vào chương trình và cơ sở hạ tầng của PKNT (ưu tiên những PKNT có hệ thống máy tính để quản lý dữ liệu liên quan đến bệnh nhân và quá trình điều trị bằng thuốc ARV).
- Sự quan tâm và cam kết tham gia hoạt động.

Với mục tiêu khảo sát xem 5 cơ sở điều trị đã lựa chọn có đủ điều kiện trở thành cơ sở trọng điểm tham gia vào hoạt động theo dõi tích cực phản ứng có hại của thuốc ARV hay không, chúng tôi tiến hành khảo sát 5 cơ sở điều trị này theo các tiêu chí trên và thu được kết quả được trình bày trong bảng 3.1

Bảng 3.1. Đặc điểm của các phòng khám ngoại trú điều trị HIV/AIDS

Đặc điểm	Bệnh viện Đổng Đa	Bệnh viện 09	Trung tâm Phòng, chống HIV/AIDS Hải Dương	Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới, thành phố Hồ Chí Minh	Trung tâm Y tế quận Bình Thạnh
Tỉnh/thành phố	Hà Nội	Hà Nội	Hải Dương	Thành phố Hồ Chí Minh	Thành phố Hồ Chí Minh
Miền	Bắc	Bắc	Bắc	Nam	Nam
Tuyến	Tỉnh	Tỉnh	Tỉnh	Tỉnh	Quận
Nguồn ARV	PEPFAR	CTMTQG	Quỹ toàn cầu	PEPFAR	PEPFAR
Số bác sĩ	4	2	4	7	4
Số dược sĩ	2	1	2	4	2
Số y tá	5	1	2	8	2
Số cán bộ công nghệ thông tin	2	0	1	2	2
Số bệnh nhân người lớn mới điều trị ARV hàng tháng	15	5	10	90	30
Sử dụng hệ thống máy tính quản lý dữ liệu bệnh nhân điều trị ARV	Có	Không (Chỉ sử dụng máy tính làm báo cáo, in ra gửi theo đường văn thư)	Không (Chỉ sử dụng máy tính làm báo cáo và gửi email)	Có	Có

Như vậy, 5 cơ sở điều trị với các đặc điểm chi tiết như bảng 3.1 tuy chưa thể đại diện cho cả nước nhưng đã mang tính đại diện ở nhiều khía cạnh và có đủ các điều kiện để được lựa chọn tham gia vào hoạt động theo dõi tích cực phản ứng có hại của thuốc ARV.

3.1.2. Tình hình lưu trữ dữ liệu tại các cơ sở điều trị

Việc điều trị bằng thuốc ARV tại 5 PKNT tuân thủ theo hướng dẫn và phác đồ của Bộ Y Tế. Thông tin về bệnh nhân và tình hình điều trị được lưu trữ trong hồ sơ bệnh án, sổ đăng ký trước điều trị và sổ theo dõi điều trị ARV. Chi tiết tình hình lưu trữ dữ liệu tại các cơ sở điều trị được trình bày trong bảng 3.2

Bảng 3.2. Tình hình lưu trữ dữ liệu tại các cơ sở điều trị

Loại dữ liệu	Các dữ liệu	Hiện nay các cơ sở điều trị lưu trữ chưa?
Dữ liệu bệnh nhân	Số chứng minh thư của bệnh nhân	Có
	Mã số của bệnh nhân	Có
	Các thông tin liên hệ	Có
	Tuổi, ngày sinh, giới tính, cân nặng, chiều cao, tình trạng mang thai (nếu có), các điều kiện khác	Có
Dữ liệu thuốc	Tên thuốc ARV, nồng độ, liều dùng	Có
	Ngày bắt đầu và ngừng điều trị	Có
	Tuân thủ điều trị	Có
	Các thuốc dùng kèm	Có
Dữ liệu thông tin về kết quả	Các biến cố có hại và kết quả	Có
	Phân loại mức độ trầm trọng của các biến cố có hại	Không
	Tác động của việc dùng lại các thuốc nghi ngờ gây ra ADR (nếu có)	Không
	Các xét nghiệm	Có

Bởi vì việc điều trị bằng thuốc ARV tại 5 PKNT đều tuân thủ theo đúng hướng dẫn của Bộ Y Tế nên hầu hết các dữ liệu cần thiết đều được lưu trữ tại 5 cơ sở này. Do đó, việc xây dựng một biểu mẫu tích cực thu thập thông tin dựa trên các nguồn dữ liệu như trên tại các PKNT là hoàn toàn khả thi.

3.2. Mô tả một số kết quả ban đầu sau 6 tháng triển khai hoạt động

3.2.1. Đặc điểm mẫu bệnh nhân

3.2.1.1. Số lượng bệnh nhân

Chi tiết số lượng bệnh nhân ở các PKNT được thể hiện trong bảng 3.3

Bảng 3.3. Số lượng bệnh nhân ở các PKNT được thu nhận vào hoạt động

Tên PKNT	Bệnh nhân mới	Bệnh nhân cũ	Tổng
Bệnh viện Đống Đa	81	30	111
Bệnh viện 09	51	50	101
Trung tâm Phòng, chống HIV/AIDS tỉnh Hải Dương	46	67	113
Bệnh viện Bệnh nhiệt đới, thành phố Hồ Chí Minh	97	24	121
Trung tâm Y tế quận Bình Thạnh	100	119	219
Tổng	375	290	665

Tính đến 31/3/2012, tổng số bệnh nhân tham gia vào chương trình là 665 người, trong đó có 375 bệnh nhân mới, 290 bệnh nhân cũ. Trung tâm Y tế quận Bình Thạnh là cơ sở tiếp nhận nhiều bệnh nhân mới nhất (100 bệnh nhân). Trong khi Trung tâm Phòng, chống HIV/AIDS Hải Dương chỉ tiếp nhận được 46 bệnh nhân mới trong 6 tháng.

3.2.1.2. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi được thể hiện trong bảng 3.4

Bảng 3.4. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Số lượng	Tỷ lệ (%)
15-19	1	0,1
20-29	156	23,5
30-39	384	57,7
40-49	93	14
>50	26	3,9
Thiếu thông tin	5	0,8
Tổng	665	100

Phân bố bệnh nhân nhiễm HIV chủ yếu tập trung ở nhóm tuổi từ 20-39 tuổi, chiếm tới 81,2%. Trong đó, nhóm 30-39 tuổi chiếm 57,7% và nhóm 20-29 tuổi chiếm 23,5%. Nhóm tuổi từ 40-49 tuổi chiếm 14% và trên 50 tuổi chỉ chiếm 3,9%. Chỉ có 1 bệnh nhân (0,1%) trong độ tuổi từ 15-19 tuổi.

3.2.1.3. Phân bố bệnh nhân theo giới

Phân bố bệnh nhân theo giới được thể hiện trong bảng 3.5

Bảng 3.5. Phân bố bệnh nhân theo giới

Giới tính	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Nam	445	67
Nữ	214	32
Thiếu thông tin	6	1
Tổng	665	100

Đối tượng nhiễm HIV chủ yếu là nam giới, chiếm 67%. Tỷ lệ nam/nữ là 2,08.

3.2.1.4. Phân bố bệnh nhân theo đường lây nhiễm

Phân bố bệnh nhân theo đường lây nhiễm được thể hiện trong bảng 3.6

Bảng 3.6. Phân bố bệnh nhân theo đường lây nhiễm

Đường lây	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Nghiện chích ma túy	269	40
Qua đường tình dục	316	48
Khác	9	1
Không rõ	57	9
Thiếu thông tin	14	2
Tổng	665	100

Đường lây nhiễm chủ yếu là đường tình dục (48%), tiếp theo là nghiện chích ma túy (40%). Có 2% bệnh nhân không chắc chắn đường lây nhiễm. Các đường lây nhiễm khác chỉ chiếm 1%.

3.2.1.5. Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn lâm sàng

Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn lâm sàng được thể hiện trong bảng 3.7

Bảng 3.7. Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn lâm sàng

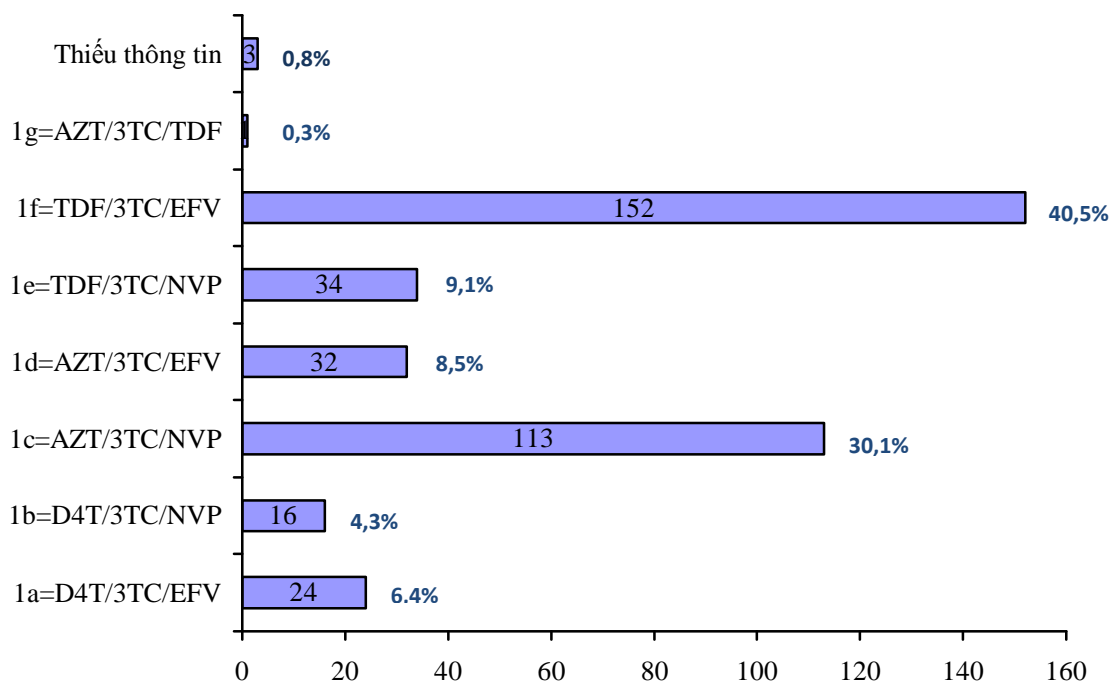
Giai đoạn lâm sàng	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn 1	367	55,2
Giai đoạn 2	84	12,6
Giai đoạn 3	128	19,2
Giai đoạn 4	82	12,3
Thiếu thông tin	4	0,7
Tổng	665	100

Đa số bệnh nhân ở giai đoạn lâm sàng 1 (55,2 %), tiếp theo là giai đoạn 3 (19,2%). Giai đoạn 2 (12,6%) và giai đoạn 4 (12,3%) có tỷ lệ tương đương.

3.2.2. Đặc điểm về tình hình điều trị

3.2.2.1. Tỷ lệ bệnh nhân mới theo phác đồ điều trị ban đầu

Số lượng và tỷ lệ bệnh nhân mới theo phác đồ điều trị ban đầu được thể hiện trong hình 3.1



Hình 3.1. Biểu đồ số lượng bệnh nhân mới theo phác đồ điều trị

Trong số 375 bệnh nhân mới, phác đồ được sử dụng nhiều nhất là phác đồ kết hợp 3 thuốc TDF/3TC/EFV (40,5%), tiếp theo là phác đồ kết hợp AZT/3TC/NVP (30,1%), TDF/3TC/NVP (9,1%), AZT/3TC/EFV (8,5%). Chỉ có 1 bệnh nhân sử dụng phác đồ kết hợp AZT/3TC/TDF, chiếm 0,3%. Do Quyết định sửa đổi, bổ sung một số điều trong “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS” của Bộ Y Tế ban hành ngày 02/11/2011, trong khi hoạt động được triển khai từ đầu tháng 10/2011 nên vẫn có một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân sử dụng phác đồ chứa D4T là D4T/3TC/NVP (4,3%) và D4T/3TC/EFV (6,4%). Các bệnh nhân mới sẽ được tiếp tục theo dõi trong 12 tháng để giám sát các ADR xuất hiện trong quá trình điều trị.

3.2.2.2. Tỷ lệ nguyên nhân chuyển đổi phác đồ

Đối với các bệnh nhân chuyển đổi từ phác đồ có chứa stavudin (D4T) hoặc zidovudin (AZT) sang các phác đồ khác, tỷ lệ nguyên nhân thay đổi phác đồ được thể hiện trong bảng 3.8

Bảng 3.8. Nguyên nhân thay đổi phác đồ điều trị

Nguyên nhân	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Biến cố có hại	175	60,3
Theo kế hoạch	80	27,6
Thất bại vi-rút học	5	1,7
Thất bại lâm sàng	1	0,3
Bệnh nhân nhiễm lao	2	0,7
Bệnh nhân viêm gan	1	0,3
Bệnh nhân có thai	1	0,3
Thiếu thông tin	25	8,8
Tổng	290	100

Nguyên nhân chủ yếu dẫn đến việc thay đổi phác đồ điều trị ở nhóm bệnh nhân cũ là do các biến cố có hại xảy ra trong quá trình sử dụng thuốc (60,3%). Có 27,6% bệnh nhân thay đổi phác đồ điều trị theo kế hoạch để tham gia vào nghiên cứu này. Trong khi đó, thay đổi phác đồ do nguyên nhân thất bại vi-rút học (1,7%) và thất bại lâm sàng (0,3%) chiếm một tỷ lệ nhỏ. Ngoài ra, có 0,7% bệnh nhân phải thay đổi phác đồ do phát hiện nhiễm lao; 0,3% do phát hiện có thai và 0,3% do xuất hiện bệnh lý gan.

3.2.2.3. Tỷ lệ các biến cố có hại ở bệnh nhân chuyển đổi phác đồ

Biến cố có hại là nguyên nhân hàng đầu dẫn tới việc phải thay đổi điều trị ở nhóm bệnh nhân đã từng dùng các phác đồ có chứa stavudin hoặc zidovudin. Tỷ lệ của từng biến cố có hại được thể hiện trong bảng 3.9

Bảng 3.9. Tỷ lệ các biến cố có hại dẫn tới việc thay đổi phác đồ

Biến cố có hại	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Rối loạn phân bố mỡ	122	66,3
Thiếu máu	31	16,8
Bệnh thần kinh ngoại biên	22	12
Bệnh lý gan	3	1,6
Các biến cố có hại khác	6	3,3
Tổng	184	100

Trong 184 biến cố có hại dẫn tới việc phải thay đổi phác đồ điều trị, rối loạn phân bố mỡ chiếm 66,3% với 122 bệnh nhân, tiếp theo là thiếu máu (16,8%). Bệnh thần kinh ngoại biên chiếm 12%; bệnh lý gan 1,6%; các biến cố có hại khác chỉ chiếm 3,3%.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. Kết quả khảo sát các cơ sở điều trị

Kết quả khảo sát 5 cơ sở điều trị cho thấy 5 cơ sở này hoàn toàn đáp ứng được các tiêu chí của một cơ sở trọng điểm và đủ điều kiện để tham gia vào hoạt động theo dõi tích cực phản ứng có hại của thuốc ARV:

- Tính đại diện về mặt vị trí địa lý: Có 3 cơ sở ở miền Bắc và 2 cơ sở ở miền Nam.

- Tính đại diện cho cấp điều trị: Có 4 cơ sở điều trị cấp tỉnh/ thành phố và 1 cơ sở điều trị cấp quận.

- Tính đại diện cho nguồn thuốc ARV: Có 3 cơ sở được tài trợ thuốc ARV từ chương trình PEPFAR, 1 cơ sở được tài trợ từ Chương trình mục tiêu Quốc gia và 1 cơ sở tiếp nhận thuốc ARV từ Quỹ toàn cầu.

- Nguồn nhân lực: Tùy vào quy mô PKNT mà số lượng bác sĩ, dược sĩ, y tá tham gia vào công tác điều trị tại mỗi PKNT cũng khác nhau. PKNT có nhiều cán bộ nhất là Bệnh viện Bệnh nhiệt đới, thành phố Hồ Chí Minh với 7 bác sĩ, 4 dược sĩ, 8 y tá. Bệnh viện 09 với 2 bác sĩ, 1 dược sĩ, 1 y tá là PKNT có ít cán bộ nhất. Tuy nhiên, với quy mô PKNT và số lượng cán bộ y tế như trên, các cơ sở này đều đảm bảo về tính đại diện và nguồn nhân lực để tham gia hoạt động.

- Số lượng bệnh nhân người lớn mới điều trị hàng tháng: Theo như khảo sát, cơ sở tiếp nhận được nhiều bệnh nhân nhất là Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới, thành phố Hồ Chí Minh (90 bệnh nhân). Trong khi Bệnh viện 09 là cơ sở tiếp nhận được ít bệnh nhân mới nhất (5 bệnh nhân mới mỗi tháng). Như vậy, tất cả các cơ sở đều đáp ứng được tiêu chí có ít nhất 5 bệnh nhân mới mỗi tháng.

- Nguồn lực về trang thiết bị: Tất cả 5 PKNT đều đã trang bị hệ thống máy vi tính. Trong đó, đã có 3 PKNT sử dụng máy tính để quản lý dữ liệu bệnh nhân điều trị ARV. Hai PKNT còn lại tuy chưa quản lý dữ liệu bệnh nhân sử dụng thuốc ARV

Ngoài ra, kết quả khảo sát PKNT về tình hình lưu trữ các nguồn dữ liệu cũng cho thấy cả 5 PKNT đều thực hiện và tuân thủ tốt các quy định, hướng dẫn của Bộ Y Tế. Việc lưu trữ dữ liệu tại các PKNT khá đầy đủ và hệ thống. Chỉ có 2 trường dữ liệu không được lưu trữ là Phân loại mức độ trầm trọng của các biến cố có hại và Tác động của việc dùng lại các thuốc nghi ngờ gây ra ADR (nếu có). Hai trường dữ liệu này đã được đưa vào Biểu mẫu thu thập số liệu trong hoạt động theo dõi tích cực phản ứng có hại của thuốc ARV nhằm thu thập thêm các thông tin liên quan đến ADR của thuốc ARV.

4.2. Kết quả mô tả dữ liệu bệnh nhân sau 06 tháng

Mặc dù mới chỉ dừng ở việc đánh giá các kết quả dựa trên nguồn dữ liệu thu được khi bắt đầu tiếp nhận bệnh nhân vào điều trị, nhưng những kết quả này có ý nghĩa quan trọng để định hướng triển khai hoạt động trong thời gian tới:

- Số lượng bệnh nhân: Bắt đầu được triển khai từ tháng 10/2011, sau 06 tháng, cho đến nay hoạt động đã tuyển chọn được tổng số 665 bệnh nhân (375 bệnh nhân mới bắt đầu sử dụng thuốc ARV và 290 bệnh nhân cũ được chuyển đổi phác đồ từ D4T sang AZT hoặc TDF và từ AZT sang TDF). Như vậy, số lượng bệnh nhân mới thực tế không đủ theo như dự kiến ban đầu là khoảng 600 bệnh nhân. Do đó cần kéo dài thêm thời gian lấy mẫu bệnh nhân.

- Các kết quả phân tích trên nhóm bệnh nhân đã từng sử dụng các phác đồ có chứa D4T hoặc AZT cho thấy: biến cố có hại là nguyên nhân chủ yếu dẫn tới việc phải thay đổi phác đồ điều trị (60,3%). Do đó cần giám sát và theo dõi chặt chẽ đối tượng bệnh nhân mới để có thể đưa ra tỷ lệ gặp phải ADR và các yếu tố nguy cơ liên quan đến sự xuất hiện của ADR. Các biến cố có hại thường gặp dẫn đến việc phải thay đổi phác đồ như rối loạn phân bố mỡ, thiếu máu, bệnh thần kinh ngoại biên cần được lưu ý để theo dõi trên đối tượng bệnh nhân mới.

- Các kết quả về đặc điểm nhân khẩu học của bệnh nhân:

+ Phân bố bệnh nhân HIV theo tuổi, có tới 81,2% bệnh nhân nằm trong nhóm tuổi từ 20-39 tuổi. Kết quả này tương đồng với con số 82% người nhiễm HIV trong độ tuổi từ 20-39 tuổi theo báo cáo tình hình dịch HIV của Bộ Y Tế năm 2011 [6].

+ Tại Việt Nam, tỷ lệ bệnh nhân nam nhiễm HIV luôn chiếm tỷ trọng cao. Phân bố bệnh nhân HIV theo giới, nam giới chiếm đa số với 67%. Tỷ lệ này là 69% theo báo cáo tình hình dịch HIV của Bộ Y Tế năm 2011 [6].

+ Phân bố bệnh nhân HIV theo đường lây nhiễm, đường tình dục chiếm tỷ lệ cao nhất với 48%. Con số này là 41,4% theo báo cáo tình hình dịch HIV của Bộ Y Tế [6].

Như vậy, các kết quả về đặc điểm nhân khẩu học của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với với tình hình dịch tễ HIV tại Việt Nam theo báo cáo của Bộ Y Tế năm 2011.

- Chất lượng nguồn dữ liệu: vẫn còn tình trạng thiếu thông tin trong các trường dữ liệu. Trong một số trường thông tin mà chúng tôi thu thập, nguyên nhân thay đổi phác đồ điều trị ở bệnh nhân cũ thiếu nhiều nhất (25 bệnh nhân thiếu thông tin). Trường dữ liệu thiếu ít thông tin nhất là tên phác đồ điều trị. Điều này có thể do các bộ y tế thường chỉ quan tâm nhiều đến tên phác đồ điều trị mà đôi khi bỏ qua nguyên nhân dẫn tới việc phải thay đổi phác đồ điều trị. Ngoài ra, các trường thông tin như: tuổi, giới, nguồn lây nhiễm, giai đoạn lâm sàng,...đều có bệnh nhân thiếu thông tin. Khối lượng công việc nhiều cùng với số lượng cán bộ y tế tham gia hoạt động còn hạn chế có thể là một nguyên nhân dẫn tới tình trạng chất lượng nguồn dữ liệu không đảm bảo. Bên cạnh đó, vì toàn bộ dữ liệu được thu thập trên Biểu mẫu giấy, sau đó mới được cán bộ y tế nhập liệu vào phần mềm SSASSA. Do đó, cũng có thể xảy ra tình trạng nhập liệu thiếu, thậm chí nhập liệu sai.

4.3. Hạn chế và tính bảo mật, đạo đức của nghiên cứu

❖ Hạn chế:

- Vì thời gian hạn chế, chúng tôi chưa thể phân tích, đánh giá để đưa ra được toàn bộ kết quả đầu ra của hoạt động theo dõi tích cực phản ứng có hại của thuốc ARV tại các cơ sở điều trị trọng điểm.

- Đối với mục tiêu 2, chúng tôi mới chỉ dừng lại ở mức độ mô tả số liệu đơn thuần, chưa sử dụng các phương pháp thống kê kiểm định số liệu.

❖ Tính bảo mật, đạo đức nghiên cứu:

- Các cán bộ tham gia nghiên cứu, cán bộ liên quan tại các PKNT đều được tập huấn, hướng dẫn về tính bảo mật, đạo đức trong nghiên cứu.

- Trong quá trình thực hiện, thông tin về danh tính của bệnh nhân không được lưu lại mà được mã hóa bằng số trong cơ sở dữ liệu. Chỉ những cán bộ có liên quan mới được tiếp cận bộ dữ liệu.

KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT

KẾT LUẬN

1. Kết quả khảo sát các cơ sở điều trị về khả năng tham gia “Hoạt động thí điểm theo dõi tích cực phản ứng có hại của thuốc ARV tại một số cơ sở điều trị HIV/AIDS” cho thấy 5 cơ sở điều trị bao gồm: Bệnh viện Đống Đa (Hà Nội); Bệnh viện 09 (Hà Nội); Trung tâm Phòng, chống HIV/AIDS tỉnh Hải Dương; Bệnh viện Bệnh nhiệt đới (thành phố Hồ Chí Minh); Trung tâm Y tế quận Bình Thạnh (thành phố Hồ Chí Minh) đều có đủ các điều kiện cần thiết và phù hợp để tham gia vào hoạt động này.

2. Sau 06 tháng đầu triển khai, hoạt động thu được một số kết quả như sau:

- Về đặc điểm mẫu bệnh nhân: tổng cộng có 665 bệnh nhân, trong đó có 375 bệnh nhân mới và 290 bệnh nhân cũ chuyển đổi phác đồ. Nam giới chiếm đa số với 67%. Độ tuổi nhiễm HIV chủ yếu từ 20-39 tuổi (chiếm 81,2%). Đường tình dục là đường lây truyền chủ yếu (48%), tiếp theo là nghiện chích ma túy (40%).

- Về tình hình điều trị:

+ Phác đồ được sử dụng phổ biến cho các bệnh nhân mới là TDF/3TC/EFV (40,5%) và AZT/3TC/EFV (30,1%).

+ Trong 290 bệnh nhân chuyển đổi phác đồ, nguyên nhân chủ yếu dẫn tới việc phải thay đổi phác đồ điều trị là do gặp phải các biến cố có hại trong quá trình sử dụng thuốc (60,3%). Trong đó, biến cố có hại thường gặp nhất là rối loạn phân bố mỡ (66,3%), tiếp theo là thiếu máu (16,8%) và bệnh thần kinh ngoại biên (12%).

ĐỀ XUẤT

Để làm tăng hiệu quả triển khai hoạt động trong thời gian tới, chúng tôi xin có những đề xuất sau đây:

1. Thêm 3 tháng lấy mẫu bệnh nhân để đảm bảo đủ số lượng bệnh nhân dự kiến là 600-700 bệnh nhân.

2. Lưu ý công tác tăng cường tiếp nhận bệnh nhân mới tại các cơ sở điều trị.
3. Đẩy nhanh việc chuyển đổi phác đồ cho bệnh nhân sử dụng thuốc D4T sang AZT hoặc TDF theo hướng dẫn quốc gia.
4. Cán bộ y tế cần theo dõi chặt chẽ phản ứng có hại của thuốc trên bệnh nhân điều trị ARV, lưu tâm đến khả năng phải chuyển đổi phác đồ.
5. Nhằm đảm bảo chất lượng nguồn dữ liệu thu thập, có thể chọn ngẫu nhiên một vài bệnh nhân hàng tháng để kiểm tra độ tương đồng giữa mẫu báo cáo giấy và hồ sơ điện tử, tránh tình trạng nhập thiếu hoặc sai dữ liệu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Bộ Y Tế (2007), *Dịch tễ dược học*, NXB Y học, tr. 20-57.
2. Bộ Y Tế (2006), *Dược lâm sàng*, NXB Y học, tr. 88-89.
3. Bộ Y Tế (2007), *Dược lý học tập 2*, NXB Y học, tr. 238-239.
4. Bộ Y Tế (2009), “*Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS*” kèm theo Quyết định số 3003/QĐ-BYT ngày 19/8/2009, tr. 39-51.
5. Bộ Y Tế (2011), *Quyết định số 4139/QĐ-BYT ngày 02/11/2011 của Bộ Y Tế về việc sửa đổi, bổ sung “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS” theo Quyết định số 3003/QĐ-BYT*.
6. Cục Phòng, chống HIV/AIDS – Bộ Y Tế (2011), *Báo cáo tình hình nhiễm HIV/AIDS và hoạt động phòng, chống HIV/AIDS năm 2011. Phương hướng, nhiệm vụ chủ yếu năm 2012*, pp. 1-15.
7. Trung tâm DI & ADR Quốc gia (2009), *Tổng kết công tác báo cáo ADR tự nguyện năm 2009*.
8. Trường Đại học Dược Hà Nội, Tổ chức Khoa học quản lý về sức khỏe Hoa Kỳ (2009), *Hội thảo đồng thuận về Cảnh giác dược tại Việt Nam, Hà Nội 25/3/2009*.

Tiếng Anh

9. Aylin P., Tanna S., Bottle A., Jarman B. (2004), “How often are adverse events reported in English hospital statistics?”, *British Medical Journal*, (7462), pp. 329-369.
10. Bakare N. (2008), *Overview of current knowledge of ARV- related Adverse Events and Existing Definitions*, WHO/ Forum for Collaborative HIV Research Joint Meeting in February 28, 2008.

11. Chan K.C., Wong K.H., Lee S.S., (2006), “Universal decline in mortality in patients with advanced HIV-1 disease in various demographic subpopulations after the introduction of HAART in Hong Kong, from 1993 to 2002”, *HIV Medicine*, 7(3), pp. 186-192.
12. d'Arminio M.A., Cozzi L.A., Rezza G., et al. (2000), “Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patient”, *AIDS*, 14, pp.499-507.
13. Dodoo A. (2011), *Pharmacovigilance: opportunities for active surveillance and other fanciful stuff*, WHO Collaborating Centre for Advocacy and Training in Pharmacovigilance, University of Ghana Medical School.
14. Egger M., May M., Chene G., et. al. (2002), “Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies”, *The Lancet*, 360, pp. 119–129.
15. European Medicines Agency (2006), *Pharmacovigilance planning: planning of pharmacovigilance activities*, pp.9-12.
16. Harmark L., Van Grootheest A.C. (2008), "Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspective", *European Journal of Clinical Pharmacology*, 64, pp. 745-746.
17. Hazell L., Shaki S.A. (2006), “Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review”, *Drug Safety*, 29, pp. 385-386.
18. Hogg R.S., Yip B., Kully C., et. al. (1999), “Improved survival among HIV Infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens”, *Canadian Medical Association Journal*, 160, pp. 659–665.
19. Kim A.A., Wanjiku L., et. al. (2007), “Adverse Events in HIV-Infected Persons Receiving Antiretroviral Drug Regimens in a Large Urban Slum in Nairobi, Kenya, 2003-2005”, *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*, 6 (3), pp. 206-209.

20. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. (1998), "Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies", *The Journal of the American Medical Association*, 279, pp. 1200–1205.
21. Mann R.D., Andrews E.B. (2007), *Pharmacovigilance 2nd edition*, The John Wiley & Sons Publisher, pp. 3-11.
22. Mocroft A., Vella S., Benfield T.L., et. al. (1998), "Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1", *The Lancet*, 352, pp. 1725–1730.
23. Modayil R.R., et. al. (2010), "Adverse drug reactions to antiretroviral therapy (ART): an experience of spontaneous reporting and intensive monitoring from ART center in India", *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 19, pp. 247-255.
24. NAFDAC (2009), "Pharmacovigilance of antiretroviral medicines", *Pharmacovigilance – FDIC news*, 3, pp. 1-4.
25. OARAC (2011), *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*, pp. 41-129.
26. Ralph I., Jeffrey E., Aronson K. (2000), "Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management", *The Lancet*, 356, pp. 1255-1259.
27. Stergachis A., Hazlet T.K., Boudreau D. (2008), *Pharmcoepidemiology*, The McGraw Hill Publisher, pp. 46-53.
28. Strengthening Pharmaceutical Systems (2009), *Supporting Pharmacovigilance in Developing Countries: The Systems Perspective*, pp.7-8.
29. The Antiretroviral Pregnancy Registry (2011), *Antiretroviral pregnancy registry interim report 1 January 1989 through 31 July 2011*, pp. 7-20.
30. The KwaZulu-Natal Department of Health (2011), *The Antiretroviral cohort adverse event monitoring programme in KwaZulu-Natal (ACADEMIK)*
31. The Kenya National Medicine Information and Pharmacovigilance Newsletter (2011), *The lifesaver*, pp. 1-5.

32. The Kenya National Medicine Information and Pharmacovigilance Newsletter (2011), *Pharmacy and Poisons Board*, 2, pp. 4.
33. The Medical Letter (2011), “Drugs for HIV infection”, *Treatment guidelines from The Medical Letter*, 9, pp.29-33.
34. USAID/MSH/SPS (2011), *Development of Active Surveillance System for the Antiretroviral Program in Karnataka State — Protocol and Operational Plan*
35. USAID/MSH/SPS (2011), *Pharmacovigilance in Special Treatment Programmes: HIV/AIDS*, Pharmacovigilance Training Course.
36. USAID/MSH/SPS (2011), *Pharmacovigilance in the State of Karnataka, India: Rapid Systems Analysis and Design of Active Surveillance Activities for the Antiretroviral Program*.
37. U.S. Department of Health and Human Services (2002), *Guidance for Industry: Establishing Pregnancy Exposure Registries*, pp. 2-3.
38. Waller P. (2010), *An introduction to pharmacovigilance*, The John Wiley & Sons Publishers, pp. 15-42.
39. WHO (2010), *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: Recommendations for a public health approach 2010 revision*, pp. 22-72.
40. WHO (2009), *A practical handbook on the pharmacovigilance of antiretroviral Medicines*, pp. 1-83.
41. WHO (2011), *Eighth Meeting of the WHO Advisory Committee on Safety of Medicinal Products 31 March - 1 April 2011*.
42. WHO (2012), *Patient evaluation and antiretroviral treatment for adults and adolescents*, pp. 21-38.
43. WHO (2004), *Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicine*, pp. 1-4.
44. WHO (2007), *Pharmacovigilance for antiretrovirals in resource-poor countries*, pp. 1-13.

45. WHO (2006), *The safety of medicines in public health programmes: Pharmacovigilance an essential tool*, pp.7-35.
46. WHO/UNAIDS (2011), “Pharmacovigilance for antiretroviral drugs”, *Technical Guidance Note for Global Fund HIV Proposals*, pp. 1.
47. WHO/UNAIDS/UNICEF (2011), *Global HIV/AIDS response: Epidemic update and health sector progress towards Universal Access – Progress Report 2011*, pp. 96-153.
48. WHO/UNAIDS/UNICEF (2010), *Towards universal access: Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health*, pp. 70.
49. Wise. L, Parkinson. J, Raine. J and Breckenridge. A (2009), “New approaches to drug safety: a pharmacovigilance tool kit”, *Nature Reviews*, 8, pp. 779-780.
50. Zolezzi M., Parsotam N. (2005), “Adverse drug reaction reporting in New Zealand: implications for pharmacists”, *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 1(3), pp. 181–183.

Trang Web

51. The United States Agency for International Development (USAID)
http://www.usaid.gov/our_work/global_health/id/surveillance/sentinel.html
52. The United States Centers for Disease Control (CDC)
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5013a1.html>
53. Trung tâm DI & ADR quốc gia
<http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/baocaotongket.aspx>

Phụ lục 1: Bảng kiểm khảo sát các cơ sở điều trị

(Quan sát và phỏng vấn lãnh đạo, cán bộ các PKNT)

1. Đặc điểm các PKNT

❖ Địa điểm:.....

.....

❖ Cấp điều trị:

Tỉnh/ thành phố

Quận/ huyện

❖ Nhân lực làm việc tại PKNT

Nhân lực	Số lượng	Ghi chú
Bác sĩ		
Dược sĩ		
Y tá		
Cán bộ công nghệ thông tin		

❖ Số lượng bệnh nhân người lớn mới hàng tháng

Số lượng bệnh nhân người lớn mới thực tế 3 tháng qua			Thời điểm hiện tại	Dự kiến số bệnh nhân người lớn mới hàng tháng (mỗi tháng tăng bao nhiêu bệnh nhân)
02/2010	03/2010	04/2010		
			05/2010	

❖ Việc sử dụng hệ thống máy tính trong quản lý bệnh nhân điều trị ARV:

Không

Có (mô tả rõ)

.....

.....

.....

2. Tình hình lưu trữ nguồn dữ liệu tại các PKNT

Loại dữ liệu	Các dữ liệu	Hiện nay các cơ sở điều trị lưu trữ chưa?
Dữ liệu bệnh nhân	Số chứng minh thư của bệnh nhân	
	Mã số của bệnh nhân	
	Các thông tin liên hệ	
	Tuổi, ngày sinh, giới tính, cân nặng, chiều cao, tình trạng mang thai (nếu có), các điều kiện khác	
Dữ liệu thuốc	Tên thuốc ARV, nồng độ, liều dùng	
	Ngày bắt đầu và ngừng điều trị	
	Tuân thủ điều trị	
	Các thuốc dùng kèm	
Dữ liệu thông tin về kết quả	Các biến cố có hại và kết quả	
	Phân loại mức độ trầm trọng của các biến cố có hại	
	Tác động của việc dùng lại các thuốc nghi ngờ gây ra ADR (nếu có)	
	Các xét nghiệm	

Những lưu ý có liên quan đến tình hình lưu trữ nguồn dữ liệu hoặc những thông tin cụ thể hơn:

.....

.....

.....

Phụ lục 2:

Đề cương hoạt động thí điểm theo dõi phản ứng có hại của thuốc ARV tại một số cơ sở điều trị HIV/AIDS

BỘ Y TẾ

CỤC PHÒNG, CHỐNG
HIV/AIDS



TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC
HÀ NỘI



**HOẠT ĐỘNG THÍ ĐIỂM QUẢN LÝ TÁC DỤNG
PHỤ CỦA THUỐC KHÁNG VI RÚT HIV (ARV)
TRÊN BỆNH NHÂN ĐIỀU TRỊ BẰNG THUỐC
ARV TẠI MỘT SỐ TỈNH, THÀNH PHỐ**

HÀ NỘI - 2010

MỤC LỤC

QUY ƯỚC CÁC CỤM TỪ VIẾT TẮT

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

II. MỤC TIÊU CỦA HOẠT ĐỘNG

1. Mục tiêu chung
2. Mục tiêu cụ thể

III. CÁC THÔNG TIN ĐẦU VÀO HOẠT ĐỘNG

1. Đối tượng bệnh nhân
2. Thời gian thực hiện hoạt động
3. Địa điểm thực hiện
4. Số lượng bệnh nhân
4. Bộ công cụ và mô hình hoạt động thí điểm

IV. DỰ KIẾN KẾT QUẢ ĐẦU RA CỦA HOẠT ĐỘNG

1. Dự kiến kết quả cho Mục tiêu 1
2. Dự kiến kết quả cho Mục tiêu 2

V. KẾ HOẠCH VÀ KINH PHÍ THỰC HIỆN

1. Kế hoạch
2. Kinh phí

VI. TÀI LIỆU THAM KHẢO

VII. PHỤ LỤC

Phụ lục 1: Mẫu phiếu thu thập thông tin bệnh nhân ngay trước khi điều trị thuốc ARV

Phụ lục 2: Mẫu phiếu thu thập thông tin theo dõi bệnh nhân điều trị thuốc ARV

Phụ lục 3: Mô hình hoạt động thí điểm quản lý tác dụng phụ của thuốc ARV.

QUY ƯỚC CÁC CỤM TỪ VIẾT TẮT

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ART	Antiretroviral therapy
ARV	Antiretroviral
ABC	Abacavir
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CTMTQG	Chương trình Mục tiêu Quốc gia
DAV	Cục Quản lý dược
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HAART	Highly active antiretroviral therapy
NRTI	Nucleoside reverse transcriptase inhibitor - Thuốc ức chế men sao chép ngược nucleoside
NNRTI	Non-nucleosid reverse transcriptase inhibitor - Thuốc ức chế men sao chép ngược non – nucleoside
PAC	Trung tâm Phòng, chống HIV/AIDS
PI	Protease inhibitor
PKNT	Phòng khám ngoại trú
PEPFAR	US President's Emergency Plan for AIDS Relief
TCD4	Tế bào lympho TCD4
TDF	Tenofovir
USA	United State America (Hoa Kỳ)

VAAC Cục Phòng, chống HIV/AIDS

WHO World Health Organization

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ ca nhiễm đầu tiên được phát hiện vào năm 1990, tính đến ngày 30/9/2010, số người nhiễm HIV còn sống là 180.312 người, trong đó 42.339 người chuyển sang AIDS; và 48.368 người tử vong do AIDS [11].

Song song với việc gia tăng tình hình dịch HIV, số người nhiễm có nhu cầu chăm sóc và điều trị cũng ngày một tăng. Từ năm 2005 với nỗ lực mạnh mẽ của Chính phủ và sự hỗ trợ của các tổ chức quốc tế như chương trình PEPFAR (Kế hoạch cứu trợ khẩn cấp giảm nhẹ AIDS của tổng thống Hoa Kỳ), Quỹ Toàn cầu HIV/AIDS, Quỹ Cliton... số bệnh nhân tiếp cận với điều trị thuốc ARV miễn phí đã tăng lên một cách nhanh chóng. Tính đến 31/7/2010, 63/63 tỉnh, thành phố đang triển khai điều trị bằng thuốc ARV với 315 điểm điều trị - Phòng khám ngoại trú cho bệnh nhân HIV/AIDS (trong đó số PKNT người lớn là 185, số PKNT trẻ em là 31, số PKNT lồng ghép điều trị ARV cả người lớn trẻ em là 19; 08 PKNT thuộc tuyến trung ương, 116 PKNT tuyến tỉnh/ thành phố, 111 PKNT thuộc tuyến quận/ huyện), tổng số người nhiễm HIV/AIDS được điều trị là 44.847 người, trong đó 42.449 bệnh nhân người lớn và 2.398 bệnh nhân trẻ em [12].

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), mặc dù thuốc ARV giúp cứu sống và cải thiện cuộc sống cho bệnh nhân HIV/AIDS, tuy nhiên trong quá trình sử dụng, vẫn thường xảy ra các vấn đề liên quan đến an toàn thuốc từ những biến cố nhỏ cho đến các phản ứng có hại trầm trọng (ADR) lâu dài hoặc trong thời gian ngắn [25]. Các biến cố có hại liên quan đến việc sử dụng ARV gây ảnh hưởng đến việc tuân thủ điều trị và kết quả điều trị của bệnh nhân, bao gồm rối loạn phân bố mỡ, thiếu máu và giảm bạch cầu, các phản ứng quá mẫn, rối loạn chức năng gan, viêm tụy cấp và nhiễm toan máu... [7]. Tuy nhiên, có rất ít thông tin về dịch tễ học được ghi nhận về tác dụng phụ của thuốc ARV tại các nước thu nhập thấp hoặc trung bình, mặc dù các thông tin đó rất quan trọng đối với công tác điều phối và ra quyết định trong lĩnh vực y tế cộng đồng. Các

quốc gia này có những yếu tố riêng biệt khác nhau, do đó vấn đề sử dụng thuốc và an toàn thuốc có thể cũng khác nhau đáng kể, bao gồm cả sự hiện diện của các điều kiện như bệnh lao (TB), suy dinh dưỡng, các liệu pháp điều trị truyền thống dân gian hoặc thay thế và khả năng tương tác thuốc. Các phản ứng có hại do thuốc là một trong các yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng đến việc tuân thủ điều trị ART của bệnh nhân, do đó việc giám sát và quản lý các phản ứng có hại của thuốc ARV là rất quan trọng.

Từ nhu cầu thực tế nêu trên, hoạt động này sẽ được tiến hành tại một số tỉnh, thành phố tại Việt Nam nhằm xây dựng, triển khai và thử nghiệm thực tế quy trình và bộ công cụ theo dõi chủ động tác dụng phụ của thuốc ARV. Qua đó, đánh giá chương trình thí điểm và chứng tỏ tính khả thi của việc sử dụng hệ thống quản lý chủ động tác dụng phụ của thuốc ARV tại các cơ sở điều trị trên toàn quốc. Trên cơ sở dữ liệu thu được qua hoạt động này, bước đầu cũng giúp xác định được một cách tiếp diễn tần xuất và các yếu tố nguy cơ đối với tác dụng phụ của thuốc ARV trên bệnh nhân HIV người lớn.

II. MỤC TIÊU CỦA HOẠT ĐỘNG

1. Mục tiêu chung:

Thí điểm việc quản lý tác dụng phụ của thuốc kháng vi rút HIV (ARV) trên bệnh nhân người lớn tại một số cơ sở điều trị bằng thuốc ARV.

2. Mục tiêu cụ thể:

- Mục tiêu 1. Xây dựng và triển khai thí điểm hoạt động quản lý chủ động tác dụng phụ của thuốc kháng vi rút HIV (ARV) tại một số cơ sở điều trị bằng thuốc ARV.

- Mục tiêu 2: Trên cơ sở dữ liệu thu được từ việc thực hiện Mục tiêu 1

+ Mô tả tình hình bệnh nhân điều trị thuốc ARV trong thời gian theo dõi, xác định tỉ lệ bệnh nhân tiếp tục duy trì điều trị, xác định tỉ lệ bệnh nhân tiếp tục duy trì điều trị bằng phác đồ ban đầu, tỉ lệ bệnh nhân và lý do thay đổi phác đồ điều trị sau 06, 12, 18 tháng;

+ Xác định tần xuất và các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện tác dụng phụ của thuốc ARV trên bệnh nhân người lớn tại một số cơ sở điều trị bằng thuốc ARV.

III. CÁC THÔNG TIN ĐẦU VÀO CỦA HOẠT ĐỘNG

1. Đối tượng bệnh nhân:

Đối tượng: Bệnh nhân HIV người lớn (> 15 tuổi):

- được bắt đầu điều trị bằng thuốc ARV (bệnh nhân mới);
- chuyển đổi từ phác đồ điều trị có D4T sang AZT/TDF trong khoảng thời gian từ tháng 01/2011.

2. Thời gian thực hiện: Từ tháng 01/2011 đến hết tháng 3/2013.

3. Địa điểm thực hiện:

Địa điểm thực hiện được lựa chọn là các PKNT điều trị ngoại trú cho bệnh nhân HIV/AIDS theo các tiêu chuẩn dưới đây:

- Điểm điều trị cho người lớn;
- Địa dư theo miền: Bắc, Trung, Nam;
- Vùng: thành thị và nông thôn;
- Các cấp điều trị: tỉnh/ thành phố, huyện/ quận;
- Các nguồn ARV tài trợ: PEPFAR, Quỹ Toàn cầu, Chương trình Mục tiêu Quốc gia (CTMTQG).
- Số bệnh nhân mới bắt đầu được điều trị ARV tại PKNT: mỗi tháng có ít nhất 5 bệnh nhân mới được bắt đầu điều trị bằng thuốc ARV.

Dựa trên số phòng khám ngoại trú hiện có, số bệnh nhân điều trị ARV tại từng phòng khám, khả năng thực hiện về nhân lực và cơ sở hạ tầng (ưu tiên những PKNT có hệ thống máy tính để quản lý dữ liệu liên quan đến bệnh nhân và điều trị thuốc ARV),

sự quan tâm và cam kết với chương trình, các phòng khám thuộc các tỉnh, thành phố lựa chọn làm địa bàn thực hiện được thống kê trong Bảng 1.

Bảng 1: Địa bàn thực hiện

Các đặc điểm	PKNT BV Đổng Đa	PKNT BV Bệnh Nhiệt đới TP.HCM	PKNT Bình Thạnh	PKNT TTPC HIV/AIDS Hải Dương	PKNT BV 09 Hà Nội	PKNT TTPC HIV/AIDS Vĩnh Phúc
Tỉnh/ thành phố	Hà Nội	TP. Hồ Chí Minh	TP. Hồ Chí Minh	Hải Dương	Hà Nội	Vĩnh Phúc
Miền	Bắc	Nam	Nam	Bắc	Bắc	Bắc
Tuyến	Tỉnh	Tỉnh	Quận	Tỉnh	Tỉnh	Tỉnh
Nguồn ARV	PEPFAR	PEPFAR	PEPFAR	Quỹ Toàn cầu	CTMTQG	CTMTQG
Số Bác sỹ	4	7	4	4	2	3
Số Dược sỹ	2	4	2	2	1	2
Số Y tá	5	8	2	2	1	3
Số cán bộ IT	2	2	2	1	0	0
Số bệnh nhân người lớn mới điều trị ARV hàng tháng	15	90	30	10	5	12
Sử dụng hệ thống máy	Có	Có	Có	Không	Không	Không

tính quản lý dữ liệu bệnh nhân điều trị ARV				(Chỉ sử dụng máy tính làm báo cáo và gửi email)	(Chỉ sử dụng máy tính soạn thảo báo cáo, in ra gửi theo đường văn thư)	(Chỉ sử dụng máy tính làm báo cáo và gửi email)
--	--	--	--	---	--	--

4. Số lượng bệnh nhân:

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, mối quan hệ giữa cỡ mẫu với xác suất quan sát được một biến cố có hại (xác suất tính theo phần trăm khả năng quan sát được ít nhất một biến cố có hại trong nhóm mẫu) tính theo từng tỷ lệ dự kiến xảy ra 1 biến cố có hại được thể hiện trong bảng sau:

Bảng 2: Xác suất quan sát được một biến cố có hại (%)

Cỡ mẫu	Tỷ lệ dự tính xảy ra biến cố có hại: 1 biến cố trên X Bệnh nhân						
	X=100	X=200	X=500	X=1,000	X=2,000	X=5,000	X=10,000
200	86.47	63.21	32.97	18.13	9.52	3.92	1.98
300	95.02	77.69	45.12	25.92	13.93	5.82	2.96
500	99.33	91.79	63.21	39.35	22.12	9.52	4.88
700	99.91	96.98	75.34	50.34	29.53	13.06	6.76
1,000	100.00	99.33	86.47	63.21	39.35	18.13	9.52

(Nguồn: WHO, 2009, “Sổ tay thực hành Cảnh giác được đối với thuốc kháng Retrovirut năm 2009”).

Như vậy, một nhóm thuần tập khoảng 500 đến 600 bệnh nhân đang được điều trị thuốc ARV sẽ mang lại 99% cơ hội xác định một biến cố có hại của thuốc dự tính sẽ xảy ra với tỷ lệ 1:100 và mang lại 92% cơ hội xác định một phản ứng có hại của thuốc dự tính sẽ xảy ra với tỷ lệ 1:200 bệnh nhân điều trị thuốc ARV. Như bảng trên đã thể hiện, số lượng bệnh nhân lớn hơn sẽ giúp tăng khả năng xác định được những biến cố có hại ít phổ biến hơn (biến cố có hại có tỉ lệ xảy ra thấp hơn), để phát hiện ra các biến cố có hại hiếm gặp cần có số lượng bệnh nhân lớn hơn. Tuy nhiên, số lượng bệnh nhân 500 - 600 đã có thể đáp ứng mục tiêu chính của hoạt động này là thí điểm quản lý chủ động tác dụng phụ của thuốc ARV, chứng minh tính khả thi của hoạt động, trên cơ sở đó khuyến nghị nhân rộng hoạt động này trong tương lai, bước đầu mô tả đặc điểm, xác định tần suất, các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện tác dụng phụ của thuốc ARV trên bệnh nhân điều trị. Hiện nay, trung bình có khoảng 10% bệnh nhân tử vong và bỏ trị sau mỗi năm, nên để đảm bảo số lượng bệnh nhân còn lại sau 18 tháng theo dõi của từng bệnh nhân là 500 - 600 thì tổng số bệnh nhân mới điều trị ARV cần được đưa vào hoạt động theo dõi này là 600 - 700 bệnh nhân.

Theo ước tính số bệnh nhân mới hàng tháng sẽ được đưa vào điều trị thuốc ARV tại từng PKNT được lựa chọn làm địa bàn thực hiện hoạt động (Bảng 1), cần khoảng 4 tháng đến tối đa 6 tháng sẽ lấy đủ số lượng bệnh nhân nêu trên.

Ngoài ra, toàn bộ bệnh nhân được chuyển đổi từ phác đồ điều trị có D4T sang phác đồ điều trị có ZDV/TDF cũng sẽ được đưa vào để theo dõi trong khuôn khổ hoạt động này.

5. Bộ công cụ và mô hình hoạt động thí điểm:

5.1. Bộ công cụ:

Bộ công cụ thu thập số liệu là các biểu mẫu được thiết kế sẵn với tiêu chí đáp ứng được yêu cầu về độ chính xác và lượng thông tin cần thu thập, nhưng với cách thức đơn giản nhất (mã hóa các thông tin bằng số...) để giảm tối đa thời gian ghi chép, gánh nặng công việc cho nhân viên y tế.

Mọi dữ liệu cần thu thập đều sẵn có theo quy định về những thông tin định kỳ mà PKNT cần theo dõi trên bệnh nhân theo Hướng dẫn của Bộ Y tế cũng như quy trình cụ thể mà Cục Phòng, chống HIV/AIDS hướng dẫn các cơ sở điều trị (các PKNT) thực hiện.

5.2. Mô hình thí điểm về hoạt động quản lý chủ động tác dụng phụ của thuốc (Phụ lục 3):

a) Thu thập số liệu:

Cán bộ tại các PKNT sẽ thực hiện việc thu thập thông tin từ các hồ sơ, sổ sách, các kết quả đầu ra từ các dịch vụ cung cấp thường quy của PKNT cho bệnh nhân theo các Mẫu thu thập số liệu (Phụ lục 1, 2). Hướng dẫn cụ thể để thu thập được dữ liệu theo từng mục trong Mẫu thu thập số liệu sẽ được gửi cho cán bộ thực hiện tại các PKNT. Mẫu hướng dẫn này đã được tiến hành thử nghiệm trước tại 1 PKNT (PKNT Bệnh viện Đống Đa) và chỉnh sửa theo những phản hồi sau khi thử nghiệm.

Trước khi thực hiện việc thu thập số liệu, các cán bộ giám sát, hỗ trợ của Cơ quan thường trực Phòng, chống HIV/AIDS các tỉnh/ thành phố, cán bộ ghi chép, quản lý số liệu và các bác sỹ điều trị, bác sỹ trưởng phòng khám của các PKNT tham gia nghiên cứu sẽ được tham dự tập huấn hướng dẫn về các quy định của nghiên cứu (tính an toàn, bảo mật...), việc thu thập số liệu nghiên cứu trong khoảng thời gian 03 ngày tại Hà Nội (đối với các PKNT miền Bắc), tại TP. Hồ Chí Minh (đối với các PKNT miền Nam). Tại buổi tập huấn, cán bộ quản lý dữ liệu tại các PKNT sẽ được hướng dẫn và thực hành thu thập dữ liệu theo Mẫu thu thập số liệu.

Dữ liệu sẽ được chiết xuất từ sổ sách (Sổ đăng ký trước điều trị và Sổ theo dõi điều trị ARV), bệnh án của bệnh nhân tại PKNT theo Mẫu thu thập số liệu (Phụ lục 1 và 2):

- Phụ lục 1: Mẫu thu thập thông tin của bệnh nhân ngay trước khi bắt đầu thực hiện theo dõi, bao gồm thông tin về nhân khẩu học, tình trạng miễn dịch và lâm sàng của bệnh nhân, mức hemoglobine, CD4... (Do y tá phụ trách ghi chép sổ sách điền).

- Phụ lục 2: Mẫu thu thập thông tin của bệnh nhân từ khi bắt đầu theo dõi và tất cả các lần tái khám cho đến khi theo dõi được 18 tháng, bao gồm thông tin về cân nặng, tình trạng miễn dịch và lâm sàng của bệnh nhân, tình trạng hiện tại của bệnh nhân (tiếp tục điều trị, tử vong, bỏ khám, bỏ trị, chuyển đi), phác đồ điều trị, các loại thuốc khác dùng kèm, các biến cố có hại (các tác dụng phụ có thể thấy ở thuốc ARV), diễn biến và hậu quả các biến cố có hại, mức CD4, các kết quả xét nghiệm bất thường (hemoglobine...), các vấn đề cần lưu ý khác... Mẫu phiếu này do bác sỹ điều trị điền hoặc cán bộ quản lý số liệu/ ghi chép sổ sách/ thống kê báo cáo điền (nếu thấy phù hợp nhất với việc sắp xếp nhân sự tại PKNT đó).

b) Giám sát thu thập số liệu:

- Cán bộ giám sát, hỗ trợ của Cục Phòng, chống HIV/AIDS (VAAC) sẽ thực hiện giám sát, hỗ trợ Cơ quan thường trực Phòng, chống HIV/AIDS các tỉnh/ thành phố (sau đây gọi tắt là Trung tâm Phòng, chống HIV/AIDS tỉnh) hàng quý về các hoạt động thí điểm.

- Cán bộ giám sát, hỗ trợ của Trung tâm Phòng, chống HIV/AIDS tỉnh (PAC) giám sát, hỗ trợ các cơ sở điều trị về các hoạt động thí điểm với tần xuất 2 tháng/ lần trong 6 tháng đầu, sau đó là hàng quý.

- Trưởng phòng khám của các PKNT cũng sẽ giám sát quá trình thu thập số liệu ở mỗi PKNT để đảm bảo rằng tất cả các bệnh nhân thích hợp sẽ được thu thập đầy đủ, chính xác thông tin theo yêu cầu của hoạt động. Khoảng 10% số Phiếu thu thập sẽ được cán bộ trưởng phòng khám rút ra một cách ngẫu nhiên để kiểm tra lại hàng tháng (phần lớn cán bộ trưởng phòng khám là người trực tiếp làm lâm sàng và có trình độ chuyên môn lâm sàng tốt nhất tại các PKNT). Những Phiếu thu thập sẽ được xem xét lại hàng

tháng, nếu phát hiện ra sự sai lệch thì cần phải được thảo luận và điều chỉnh nếu cần để đảm bảo chất lượng số liệu được thu thập.

c) Quản lý số liệu và chuyển và xử lý thông tin:

- Cơ sở điều trị: Chuyển dữ liệu (điện tử và/ hoặc bản phô tô Phiếu thu thập số liệu) đến Trung tâm Quốc gia Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc và gửi báo cáo tóm tắt đến PAC hàng quý. Hàng quý, PAC gửi báo cáo cho VAAC trên cơ sở tổng hợp báo cáo từ các cơ sở điều trị trên địa bàn.

- Trung tâm Quốc gia Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc:

+ Ghi nhận dữ liệu từ các cơ sở điều trị tham gia thí điểm, nhập thông tin vào cơ sở dữ liệu;

+ Phối hợp với Ủy ban chuyên môn về Cảnh giác dược để đánh giá nguyên nhân và các vấn đề kỹ thuật khác;

+ Hàng quý, gửi báo cáo đến Ủy ban chuyên môn về Cảnh giác dược, VAAC, PAC, cơ sở điều trị, Cục Quản lý dược, Cục Quản lý Khám, chữa bệnh - Bộ Y tế;

+ Hàng năm hoặc mỗi 6 tháng, gửi báo cáo đến các Viện, các Trường đào tạo Y, Dược, các đối tác chủ chốt như Tổ chức Y tế thế giới (WHO).

d) Phản hồi thông tin:

Tất cả các đơn vị liên quan bao gồm Trung tâm Quốc gia Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc, VAAC, PAC, Cục Quản lý dược, Cục Quản lý Khám, chữa bệnh - Bộ Y tế, Ủy ban chuyên môn về Cảnh giác dược, các Tổ chức, đơn vị có liên quan... phối hợp để xây dựng phản hồi thích hợp dựa trên bằng chứng thực tế và dữ liệu thu được.

IV. DỰ KIẾN KẾT QUẢ ĐẦU RA CỦA HOẠT ĐỘNG

1. Dự kiến kết quả Mục tiêu 1:

1.1. Đánh giá hoạt động thí điểm sau thời gian thực hiện:

- Các thuận lợi, khó khăn và các vấn đề cần khắc phục, chỉnh sửa cho phù hợp, cách khắc phục...
- Tính khả thi và bền vững của mô hình, khả năng lồng ghép vào các nguồn lực, cơ chế hiện tại và không làm tăng khối lượng công việc của cán bộ y tế một cách đáng kể...

1.2. Đưa ra Bộ công cụ và Quy trình chuẩn về quản lý chủ động tác dụng phụ của thuốc ARV khuyến nghị nhân rộng cho các cơ sở điều trị ART tại Việt Nam.

2. Dự kiến kết quả Mục tiêu 2:

2.1. Mô tả tình hình điều trị của bệnh nhân, tần xuất xuất hiện tác dụng phụ của thuốc ARV:

- Tỷ lệ bệnh nhân theo tuổi, giới, BMI...
- Giai đoạn lâm sàng và miễn dịch trước khi điều trị ARV: tỷ lệ bệnh nhân theo phân loại lâm sàng WHO, trung bình CD4, hemoglobin...
- Phần trăm số bệnh nhân theo từng phác đồ khi bắt đầu điều trị
- Tỷ lệ bệnh nhân tiếp tục duy trì điều trị, tử vong, bỏ trị, chuyển đi sau 06, 12, 18 tháng;
- Tỷ lệ bệnh nhân tái khám đúng hẹn trong 06, 12, 18 tháng theo dõi;
- Tỷ lệ bệnh nhân uống đủ các liều thuốc (tuân thủ 100%) trong 06, 12, 18 tháng theo dõi;
- Tỷ lệ bệnh nhân tiếp tục duy trì điều trị bằng phác đồ ban đầu, tỷ lệ bệnh nhân và lý do thay đổi phác đồ sau 06, 12, 18 tháng;

- Tỷ lệ bệnh nhân bị tăng tác dụng phụ theo từng phác đồ, từng loại thuốc ARV...

2.2. Tìm ra sự kết hợp có ý nghĩa thống kê của các yếu tố đánh giá là yếu tố nguy cơ có liên quan với các tác dụng phụ được ghi nhận (VD: tác dụng phụ gây thiếu máu của AZT với yếu tố nguy cơ nhiễm HIV, mức Hb, chỉ số BMI thấp lúc bắt đầu điều trị, mức CD4, mức độ tuân thủ điều trị của bệnh nhân...), đưa ra khuyến nghị về các yếu tố nguy cơ giúp dự phòng và giảm nhẹ tác dụng phụ của thuốc ARV.

V. KẾ HOẠCH VÀ KINH PHÍ THỰC HIỆN HOẠT ĐỘNG

1. Kế hoạch thực hiện:

- Tập huấn cho các cán bộ PAC, cơ sở điều trị: Tháng 12/2010.
- Thực hiện lựa chọn bệnh nhân và theo dõi: tháng 01/2011 đến hết tháng 12/2012 (tối đa 6 tháng lấy mẫu và 18 tháng theo dõi cho mỗi bệnh nhân).
- Xử lý số liệu, viết báo cáo hoạt động: 01/01/2013 - 31/3/2013.

2. Kinh phí

Để đảm bảo tính khả thi và bền vững, hoạt động này sẽ lồng ghép tối đa vào nguồn lực, cơ chế hoạt động hiện thời nên kinh phí cần cho hoạt động này cụ thể như sau:

- Tập huấn cho các cán bộ PAC, cơ sở điều trị: 2 khóa tập huấn tại Hà Nội và TP. HCM, kinh phí do Tổ chức MSH/ SPS tài trợ.

- Ngoài ra, các hoạt động chính không có thêm chi phí riêng dành cho nghiên cứu này, bao gồm:

- + Việc giám sát, hỗ trợ định kỳ của cán bộ VAAC, PAC được lồng ghép vào công tác chỉ đạo theo ngành dọc bằng văn bản, các chuyến kiểm tra, giám sát, hỗ trợ kỹ thuật định kỳ.

- + Việc thu thập số liệu, tự giám sát, gửi báo cáo từ các cơ sở điều trị được lồng ghép vào hệ thống làm việc hiện thời của các PKNT

- + Việc thu nhận, xử lý thông tin, gửi báo cáo của Trung tâm Quốc gia Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc cũng nằm trong chức năng, nhiệm vụ hoạt động của cơ quan này và được sử dụng bằng nguồn ngân sách Chương trình Mục tiêu Quốc gia mà Bộ Y Tế cấp cho Trung tâm.

VI. TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tài liệu tham khảo tiếng Việt:

1. **Bộ Y tế**, 2007, Báo cáo quốc gia lần thứ ba về việc thực hiện tuyên bố cam kết về HIV/AIDS, Bộ Y tế, 2008. Chương trình hành động quốc gia về chăm sóc, hỗ trợ và điều trị cho người nhiễm HIV đến năm 2010.
2. **Bộ Y tế**, Báo cáo số 1193/BC-BYT, ngày 21/12/2009, “*Báo cáo công tác y tế tháng 12 năm 2009*”, 2009.
3. **Bộ Y tế**, Nhà xuất bản Y học, 2004, Chiến lược quốc gia phòng, chống HIV/AIDS ở Việt Nam đến năm 2010 và tầm nhìn 2020.
4. **Bộ Y tế**, (2000), Hướng dẫn Quốc gia Chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS, Nhà xuất bản Y học.
5. **Bộ Y tế**, (2005), Hướng dẫn Quốc gia Chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS, Nhà xuất bản Y học.
6. **Bộ Y tế**, Quyết định 2051/QĐ-BYT ngày 9/6/2006 về Quy trình điều trị HIV bằng thuốc kháng vi rút (ARV).
7. **Bộ Y tế**, (2009), “*Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS*”, 2009, tr 39-51.
8. **Cục Phòng, chống HIV/AIDS - Bộ Y tế**, Kết quả giám sát trọng điểm HIV năm 2008, 2008.
9. **Cục Phòng, chống HIV/AIDS - Bộ Y tế**, 2009, Báo cáo tại Hội nghị tổng kết 6 tháng công tác phòng, chống HIV/AIDS năm 2009.
10. **Cục Phòng, chống HIV/AIDS - Bộ Y tế**, *Ước tính và dự báo nhiễm HIV/AIDS tại Việt Nam năm 2007 – 2012*, 2009.
11. **Cục Phòng, chống HIV/AIDS**, *Phòng Theo dõi, Giám sát và Đánh giá, “Tình hình dịch nhiễm HIV/AIDS trên toàn quốc quý III/2010”*, 2010.

12. **Cục Phòng, chống HIV/AIDS - Bộ Y tế** (2010), “*Báo cáo cập nhật tình hình điều trị thuốc ARV đến ngày 31/7/2010*”.
13. **Cục Phòng, chống HIV/AIDS - Bộ Y tế** (2010), “*Kế hoạch công tác điều trị HIV/AIDS tại Việt Nam giai đoạn 2011-2015*”.
14. **Học viện Quân y** (1997), *Vi sinh vật y học*, Hà Nội, tr. 196.
15. Nghị định 108/2007/NĐ-CP ngày 26/6/2007 Quy định chi tiết thi hành một số điều của Luật phòng, chống nhiễm vi rút gây ra hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải ở người (HIV/AIDS).
16. **Phạm Song**, 2006, "HIV/AIDS tổng hợp, cập nhật và hiện đại", *Nhà xuất bản y học* 2006.
17. **Quốc hội nước Cộng hòa XHCN Việt Nam**, (2006), “*Luật phòng, chống Virus gây ra hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải ở người (HIV/AIDS)*”, Hà Nội.
18. **Trường đại học Y khoa Hà Nội** (1995), *Nhiễm HIV/AIDS: Y học cơ sở, lâm sàng và phòng chống*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 32 - 178.

Tài liệu tham khảo tiếng Anh

19. **Coffin, J., Haase.A, Levy, JA., Montagnier**(2003)." What to call the AIDS virus?". *Nature* **321**(6065):P10-20.
20. **Hulgan T, Haas DW, Haines JL, Ritchie MD, Robbins GK, Shafer RW, Clifford DB, Kallianpur AR, Summar M, Canter JA.** Mitochondrial haplogroups and peripheral neuropathy during antiretroviral therapy: an adult AIDS clinical trials group study.*AIDS*. 2005 Sep 2;19(13):1341-9.
21. **Joint United Nation Programme on HIV/AIDS** (2006), "Overview of the Global AIDS epidemic", 2006 report on the Global AIDS epidemic.
22. **Mutumura E, Stewart A, Rheeder P, Crowther NJ.** Metabolic function and the prevalence of lipodystrophy in a population of HIV-infected African subjects

- receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Dec 1;46(4):451-5.
23. **WHO/UNAIDS/UNICEF**, (2009), ['Towards Universal Access: Scaling up priority HIV/AIDS Interventions in the Health Sector'](#).
 24. **World Health Organization**, “Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescent: Recommendations for a public health approach. 2006”.
 25. **World Health Organization**, 2006, “*Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents: Recommendations for a Public Health Approach, 2006 Revision*”. Geneva: WHO.
<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf>.
 26. **World Health Organization**: Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescent: Recommendations for a public health approach. 2006.
 27. **World Health Organization**, Joint United Nations Program on HIV/AIDS, UNICEF. Towards universal access: Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress Report, April 2007.
 28. **World Health Organization**: Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescent: Recommendations for a public health approach, 2008 version.
 29. **World Health Organization**: Towards universal access: Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector, June 2008 progress report.
 30. **World Health Organization**: Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescent: Recommendations for a public health approach, 2008 version.
 31. **World Health Organization** (2008), ['Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector: progress report 2008'](#).
 32. **World Health Organization**, 2009, ['Universal Access by 2010'](#), accessed 24th June 2009.
 33. **WHO/UNAIDS/UNICEF** (2009), ['Towards Universal Access: Scaling up priority HIV/AIDS Interventions in the Health Sector'](#).

34. **World health Organization (2009), “Rapid Advise – Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents”, November, 2009.**
35. **WHO, 2009, “Sổ tay thực hành Cảnh giác dược đối với thuốc kháng Retrovirut năm 2009”.**
36. **UNAIDS, WHO: AIDS epidemic update, December 2009.**

PHỤ LỤC 3: Mô hình hoạt động thí điểm quản lý tác dụng phụ của thuốc ARV

