

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



LÊ THỊ THÙY LINH

**BÁO CÁO TỰ NGUYỆN PHẢN ỨNG
CÓ HẠI CỦA THUỐC KHÁNG LAO GHI
NHẬN TỪ HỆ THỐNG BÁO CÁO TỰ
NGUYỆN CỦA VIỆT NAM GIAI ĐOẠN
2009 – 2011**

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

HÀ NỘI - 2013

BỘ Y TẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

LÊ THỊ THÙY LINH

**BÁO CÁO TỰ NGUYỆN PHẢN ỨNG
CÓ HẠI CỦA THUỐC KHÁNG LAO GHI
NHẬN TỪ HỆ THỐNG BÁO CÁO TỰ
NGUYỆN CỦA VIỆT NAM GIAI ĐOẠN
2009 – 2011**

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

Người hướng dẫn:

- 1. Th.S Trần Thu Thủy*
- 2. Th.S Nguyễn Thị Thủy*

Nơi thực hiện

Trung tâm DI & ADR Quốc gia

HÀ NỘI – 2013

LỜI CẢM ƠN

Trước tiên, tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc đến **Th.S Trần Thu Thủy – cán bộ Trung tâm DI & ADR Quốc gia**, chị là người đã tận tâm dìu dắt và hướng dẫn tôi. Chị đã dành rất nhiều thời gian và tâm huyết hỗ trợ và lắng nghe, giúp tôi giải quyết từ những vấn đề nhỏ nhất.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành đến **Th.S Nguyễn Thị Thủy, cán bộ Bệnh viện Phổi Trung Ương**, người đã nhiệt tình chỉ bảo và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thực hiện khóa luận. Đồng thời, tôi cũng xin gửi lời cảm ơn tới **Cử nhân Lê Hồng Hình – Chương trình Lao Quốc gia**, là người đã cung cấp tài liệu giúp tôi hoàn thành khóa luận.

Tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến **TS. Nguyễn Hoàng Anh - giảng viên Bộ môn Dục lực, Phó giám đốc Trung tâm DI & ADR Quốc gia**. Thầy là người đã định hướng cho tôi ngay từ những ngày đầu thực hiện khóa luận. Đối với tôi, thầy luôn là tấm gương sáng về tinh thần trách nhiệm cũng như sự đam mê, nghiêm túc trong công việc.

Đồng thời, tôi cũng xin được gửi lời cảm ơn chân thành **các cán bộ Trung tâm DI & ADR Quốc gia** đã tạo điều kiện và giúp đỡ tôi. Nơi đây luôn tạo cho tôi cảm giác gần gũi, thân thiện và gắn bó với tôi trong suốt thời gian thực hiện khóa luận.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn tới **gia đình và bạn bè tôi**, những người đã luôn ở bên, động viên và khích lệ giúp tôi vượt qua những lúc chán nản, khó khăn nhất trong suốt 5 năm đại học.

Hà Nội, tháng 5 năm 2013

Sinh viên

Lê Thị Thùy Linh

MỤC LỤC

| | |
|---|----|
| ĐẶT VẤN ĐỀ | 1 |
| CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN | 2 |
| 1.1. Đại cương về bệnh lao | 2 |
| 1.1.1. Nguyên nhân gây bệnh lao..... | 2 |
| 1.1.2. Tình hình bệnh lao ở Việt Nam và trên thế giới..... | 2 |
| 1.1.2.1. Trên thế giới..... | 2 |
| 1.1.2.2. Ở Việt Nam..... | 3 |
| 1.2. Điều trị bệnh lao | 3 |
| 1.2.1. Mục đích điều trị..... | 3 |
| 1.2.2. Nguyên tắc điều trị..... | 4 |
| 1.2.3. Các thuốc kháng lao và phác đồ trong điều trị bệnh lao..... | 4 |
| 1.3. Phản ứng có hại của thuốc kháng lao | 6 |
| 1.3.1. Phản ứng có hại của thuốc..... | 6 |
| 1.3.1.1. Định nghĩa..... | 6 |
| 1.3.1.2. Phân loại..... | 6 |
| 1.3.2. Phản ứng có hại của các thuốc kháng lao hàng 1..... | 7 |
| 1.3.2.1. Isoniazid..... | 7 |
| 1.3.2.2. Rifampicin..... | 8 |
| 1.3.2.3. Pyrazinamid..... | 9 |
| 1.3.2.4. Ethambutol..... | 10 |
| 1.3.2.5. Streptomycin..... | 10 |
| 1.3.3. Một số nghiên cứu về phản ứng có hại của thuốc kháng lao..... | 11 |
| 1.4. Hệ thống báo cáo tự nguyện và vai trò trong chương trình chống lao | 12 |
| 1.4.1. Hệ thống báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại của thuốc..... | 12 |
| 1.4.2. Ưu điểm và hạn chế của báo cáo tự nguyện..... | 13 |
| 1.4.3. Vai trò của hệ thống báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại của thuốc trong chương trình chống lao..... | 14 |

| | |
|---|----|
| CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU | 16 |
| 2.1. Xây dựng danh mục thuốc nghiên cứu | 16 |
| 2.1.1. Cơ sở xây dựng danh mục thuốc nghiên cứu..... | 16 |
| 2.1.2. Danh mục thuốc kháng lao sử dụng trong nghiên cứu..... | 16 |
| 2.2. Đối tượng nghiên cứu | 16 |
| 2.2.1. Đối tượng nghiên cứu..... | 16 |
| 2.2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn..... | 17 |
| 2.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ..... | 17 |
| 2.3. Phương pháp nghiên cứu | 17 |
| 2.4. Phương pháp xử lý số liệu | 18 |
| CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ | 20 |
| 3.1. Thông tin chung | 20 |
| 3.1.1. Thông tin về báo cáo..... | 20 |
| 3.1.2. Thông tin về đơn vị gửi báo cáo..... | 20 |
| 3.1.3. Thời gian từ khi xuất hiện ADR đến khi gửi và nhận báo cáo..... | 21 |
| 3.1.4. Thông tin về người báo cáo và bệnh nhân..... | 22 |
| 3.2. Thông tin về thuốc nghi ngờ | 23 |
| 3.2.1. Đường dùng của thuốc kháng lao..... | 23 |
| 3.2.2. Số lượng báo cáo theo thuốc kháng lao..... | 24 |
| 3.2.3. Thông tin về các thuốc nghi ngờ khác..... | 25 |
| 3.3. Thông tin về ADR | 27 |
| 3.3.1. Thông tin chung..... | 27 |
| 3.3.2. Một số cặp thuốc – biểu hiện ADR mã hóa theo SOC được ghi nhận nhiều nhất..... | 28 |
| 3.3.3. Các ADR đặc biệt..... | 30 |
| 3.4. Thời gian tiềm tàng xuất hiện ADR | 31 |
| 3.5. Cách xử trí | 32 |
| 3.6. Kết quả sau xử trí ADR | 33 |
| 3.7. Mức quy kết thuốc – ADR | 34 |

| | |
|--|-----------|
| 3.8. Đánh giá mức độ hoàn thành báo cáo..... | 35 |
| CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN..... | 37 |
| KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT..... | 44 |
| Kết luận..... | 44 |
| Đề xuất..... | 45 |
| TÀI LIỆU THAM KHẢO | |
| PHỤ LỤC 1. Cách tính điểm hoàn thành báo cáo | |
| PHỤ LỤC 2. Cách xử trí ADR theo Hướng dẫn điều trị lao (năm 2010) của WHO | |

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

| | |
|--------|---|
| ADR | Adverse drug reaction (phản ứng có hại của thuốc) |
| AFB | Acid – fast bacilli (vi khuẩn kháng acid) |
| ALT | Alanine transaminase |
| AST | Aspartate transaminase |
| Cm | Capreomycin |
| Cs | Cycloserin |
| E | Ethambutol |
| H | Isoniazid |
| HIV | Human immunodeficiency virus |
| Km | Kanamycin |
| Lfx | Levofloxacin |
| NSAIDs | Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (thuốc chống viêm không steroid) |
| PAS | Acid para-aminosalicylic |
| Pto | Prothionamid |
| R | Rifampicin |
| S | Streptomycin |
| SOC | System Organ Class (phân loại tổ chức) |
| UMC | Uppsala Monitoring Centre (Trung tâm theo dõi Uppsala) |
| WHO | World Health Organization (Tổ chức Y tế Thế Giới) |
| Z | Pyrazinamid |

DANH MỤC BẢNG

| | |
|--|----|
| Bảng 3.1: Số lượng báo cáo ADR và số lượng ADR liên quan đến thuốc kháng lao | 20 |
| Bảng 3.2: Danh sách 5 bệnh viện gửi nhiều báo cáo nhất | 21 |
| Bảng 3.3: Thời gian từ khi xuất hiện ADR đến khi gửi và nhận báo cáo | 22 |
| Bảng 3.4: Thông tin về người báo cáo và bệnh nhân trong báo cáo ADR về thuốc kháng lao | 23 |
| Bảng 3.5: Thông tin về đường dùng của các thuốc kháng lao trong báo cáo | 24 |
| Bảng 3.6: Thông tin báo cáo theo thuốc kháng lao | 25 |
| Bảng 3.7: Các thuốc nghi ngờ khác | 26 |
| Bảng 3.8.: Các SOC hay bị ảnh hưởng nhất theo từng thuốc kháng lao hàng 1 | 28 |
| Bảng 3.9: Một số cặp thuốc – biểu hiện ADR theo SOC được ghi nhận nhiều nhất | 29 |
| Bảng 3.10: Thông tin về thời gian tiềm tàng xuất hiện ADR ở những cặp thuốc - biểu hiện ADR mã hóa theo SOC hay gặp nhất | 32 |
| Bảng 3.11: Thông tin về cách xử trí ghi nhận từ báo cáo | 33 |
| Bảng 3.12: Kết quả sau xử trí | 34 |
| Bảng 3.13: Số lượng cặp thuốc – ADR thiếu thông tin theo từng trường thông tin | 35 |
| Bảng 3.14: Điểm hoàn thành báo cáo thuốc kháng lao | 36 |

DANH MỤC HÌNH VẼ

| | |
|--|----|
| Hình 3.1: Thông tin về tổ chức bị ảnh hưởng | 27 |
| Hình 3.2: Thông tin về mức quy kết thuốc – ADR | 34 |

ĐẶT VẤN ĐỀ

Công cuộc đấu tranh với bệnh lao đã trải qua nhiều thế kỷ. Căn bệnh này đã xuất hiện cùng loài người, song mãi đến những năm cuối thế kỷ 19, khi Robert Koch tìm ra nguyên nhân gây bệnh thì cuộc chiến mới thực sự bắt đầu. Hơn 50 năm sau, một số thuốc có tác dụng tiêu diệt vi khuẩn lao đã được phát hiện. Các thuốc kháng lao đặc hiệu lần lượt ra đời và công cuộc chống lại bệnh lao mới thực sự có triển vọng. Sau nửa thế kỷ có thuốc kháng lao, loài người tưởng rằng có thể thanh toán bệnh lao một cách dễ dàng. Tuy nhiên, năm 1993 Tổ chức Y tế Thế Giới (WHO) đã công bố mang tính khẩn cấp toàn cầu "...Bệnh lao đang quay trở lại với tương lai" [3].

Một trong những khó khăn trong điều trị lao hiện nay là số lượng thuốc kháng lao hạn chế trong khi phản ứng có hại của thuốc (ADR) xảy ra khá thường xuyên. Phản ứng có hại của thuốc kháng lao gây gián đoạn thời gian dùng thuốc, không tuân thủ điều trị dẫn tới gia tăng tình trạng lao kháng thuốc và thất bại điều trị. Vì vậy, việc phát hiện, giám sát và xử trí kịp thời các phản ứng có hại của các thuốc kháng lao đóng một vai trò quan trọng trong việc sử dụng thuốc hợp lý, an toàn và điều trị thành công của bệnh lao.

Báo cáo tự nguyện được coi là phương pháp phổ biến nhất hiện nay để theo dõi, phát hiện và đánh giá nguy cơ về phản ứng có hại của thuốc. Tuy còn tồn tại một số hạn chế nhất định nhưng đây là phương pháp quan trọng trong việc cung cấp những bằng chứng có ý nghĩa về phản ứng có hại của thuốc.

Từ những lý do trên, chúng tôi thực hiện đề tài "Báo cáo tự nguyện phản ứng có hại của thuốc kháng lao ghi nhận từ hệ thống báo cáo tự nguyện của Việt Nam trong giai đoạn từ 2009 – 2011" với mục tiêu: mô tả đặc điểm báo cáo phản ứng có hại liên quan đến thuốc kháng lao ghi nhận từ hệ thống báo cáo tự nguyện của Việt Nam trong giai đoạn từ 01/2009 đến 12/2011.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Đại cương về bệnh lao

1.1.1. Nguyên nhân gây bệnh lao

Trước đây người ta quan niệm lao là bệnh di truyền vì thường người bị lao thì trong gia đình cũng có nhiều người mắc bệnh. Tuy nhiên, năm 1882, Robert Koch đã chứng minh được lao là bệnh nhiễm khuẩn khi ông tìm thấy trong đờm bệnh nhân lao phổi có một loại trực khuẩn hình que kháng cồn, kháng toan được gọi là trực khuẩn Koch. Trực khuẩn lao có nhiều loại, đáng chú ý là trực khuẩn lao người (*Mycobacterium tuberculosis*). Đây cũng là chủng vi khuẩn gây bệnh chủ yếu trên toàn thế giới. Các trực khuẩn khác thuộc họ Mycobacteria cũng có thể gây bệnh lao như: *M. africanum*, *M. bovis*, *M. avium* [7], [43].

1.1.2. Tình hình bệnh lao trên thế giới và ở Việt Nam

1.1.2.1. Trên thế giới

Theo báo cáo của WHO năm 2012 [39], tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc mới đều giảm trong tất cả 6 khu vực và hầu hết các quốc gia. Tỷ lệ lao mới mắc năm 2011 đã giảm 2,2% so với năm 2010. Kể từ năm 1990, tỷ lệ tử vong do lao đã giảm 41%, điều này cho thấy thế giới đang đi đúng hướng để đạt được mục tiêu toàn cầu là giảm 50% vào năm 2015.

Tuy nhiên, trong năm 2011, gánh nặng bệnh lao trên toàn thế giới vẫn còn rất lớn. Theo ước tính tỷ lệ lao hiện mắc là 170 (150–192)/100.000 dân, trong đó có 13% đồng nhiễm HIV, tỷ lệ lao mới mắc là 125 (120–130)/100.000 dân. 1,4 triệu người đã tử vong do bệnh lao, trong đó có gần 1 triệu trường hợp tử vong với HIV âm tính và 430.000 trường hợp tử vong với HIV dương tính. Bệnh lao cũng là một trong những nguyên nhân tử vong hàng đầu đối với phụ nữ, với 300.000 trường hợp tử vong với HIV âm tính và 200.000 trường hợp tử vong với HIV dương tính. Theo ước tính có khoảng 0,5 triệu trường hợp mắc bệnh lao và 64.000 trường hợp tử vong ở trẻ em dưới 15 tuổi [39]. Bên cạnh đó, tình trạng lao kháng thuốc gia tăng cũng là một thách thức lớn cho chương trình chống lao. Thời gian điều trị lao kháng

thuốc thường kéo dài, tỷ lệ không tuân thủ lớn và hiệu quả điều trị với bệnh nhân kháng thuốc thường thấp, nhất là với bệnh nhân kháng đa thuốc. Chi phí điều trị bệnh nhân mắc lao kháng thuốc cao gấp trăm lần bệnh nhân mắc lao không kháng thuốc, thậm chí có trường hợp không điều trị được [3].

Về mặt địa lý, gánh nặng bệnh lao cao nhất ở Châu Á và Châu Phi. Khoảng 60% các trường hợp bệnh lao thuộc khu vực Đông Nam Á và Tây Thái Bình Dương [39].

1.1.2.2. Ở Việt Nam

Theo báo cáo của WHO năm 2012, Việt Nam đứng thứ 12 trong 22 nước có gánh nặng bệnh lao cao trên toàn cầu (chiếm 80% các trường hợp mắc lao trên thế giới) và đứng thứ 14 trong số 27 quốc gia có gánh nặng lao đa kháng thuốc. Trong khu vực Tây Thái Bình Dương, Việt Nam đứng thứ 3, sau Trung Quốc và Philippin về số lượng bệnh nhân lao lưu hành cũng như lao mới hàng năm [39].

Những năm gần đây, tình hình bệnh lao càng trở nên phức tạp hơn do có tác động của đại dịch HIV/AIDS và lao kháng thuốc. Trong năm 2011, tỷ lệ lao hiện mắc là 323 (148–563)/100.000 dân, cao hơn nhiều so với của thế giới, trong đó có 8% đồng nhiễm HIV và tỷ lệ lao mới mắc là 199/100.000 dân, tỷ lệ này cũng cao hơn so với của thế giới. Tỷ lệ tử vong do lao là 33/100.000 dân. Tỷ lệ kháng thuốc trong bệnh nhân lao mới ở Việt Nam ở mức < 3% (2,7%) song với tỷ lệ lao mới mắc cao ở Việt Nam cộng thêm với tỷ lệ lao kháng thuốc trong số bệnh nhân điều trị lại là 19/1000 người thì số lượng bệnh nhân lao kháng thuốc không nhỏ [39].

1.2. Điều trị bệnh lao

1.2.1. Mục đích điều trị

Theo WHO, mục đích của việc điều trị trong chương trình chống lao bao gồm [37]:

- Điều trị khỏi bệnh và hồi phục chất lượng cuộc sống.
- Ngăn chặn tử vong và các biến chứng của bệnh lao.
- Tránh tái phát.
- Hạn chế lây truyền bệnh lao.

- Ngăn chặn sự phát triển và lây truyền của lao kháng thuốc.

1.2.2. Nguyên tắc điều trị

Việc điều trị lao phải tuân theo 5 nguyên tắc:

- Phải phối hợp thuốc: ít nhất 3 thuốc trong giai đoạn tấn công và 2-3 thuốc trong giai đoạn duy trì.
- Dùng thuốc đúng liều: liều thấp sẽ không đạt hiệu quả điều trị, liều cao sẽ gây tai biến và phản ứng có hại.
- Dùng thuốc đều đặn: các thuốc được uống và tiêm cùng một lúc, vào một giờ nhất định trong ngày, uống xa bữa ăn.
- Dùng thuốc đủ thời gian (8 tháng trở lên) để tránh tái phát. Điều trị theo 2 giai đoạn: tấn công và duy trì.
- Điều trị có kiểm soát: để theo dõi việc dùng thuốc của bệnh nhân và xử trí kịp thời các biến chứng, phản ứng có hại của thuốc [3], [4], [7].

1.2.3. Các thuốc kháng lao và phác đồ trong điều trị bệnh lao

Theo WHO, thuốc kháng lao được phân thành thuốc kháng lao hàng 1 và hàng 2.

Thuốc hàng 1: Hiện nay, WHO đã quy định có 5 loại thuốc kháng lao hàng 1 là isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamid (Z), streptomycin (S) và ethambutol (E). Đây là các thuốc kháng lao thiết yếu, có hiệu lực cao trong điều trị bệnh lao và là thành phần quan trọng trong các chương trình điều trị lao ngắn ngày, các thuốc này lưu hành phổ biến trên toàn thế giới [9], [37].

Một số thuốc hàng 2 bao gồm: acid para-aminosalicylic (PAS), cycloserin (Cs), kanamycin (Km), capreomycin (Cm), levofloxacin (Lfx), prothionamid (Pto) [9].

Phác đồ điều trị lao chia làm 2 giai đoạn: tấn công và duy trì. Giai đoạn tấn công kéo dài 2-3 tháng bằng sự phối hợp ít nhất 3 loại thuốc diệt khuẩn nhanh, mạnh. Giai đoạn duy trì kéo dài ít nhất từ 4-6 tháng, với sự phối hợp của 2 thuốc trở lên [9], [37]. Các phác đồ khuyến cáo tại Việt Nam hiện nay bao gồm:

- Phác đồ I: 2S (E)HRZ/6HE hoặc 2S (E)HRZ/4RH chỉ định cho những bệnh nhân lao mới hoặc đã từng điều trị lao nhưng dưới 1 tháng.
 - Giai đoạn tấn công: kéo dài 2 tháng, gồm 4 loại thuốc dùng hàng ngày (SRHZ). E có thể thay thế cho S.
 - Giai đoạn duy trì: kéo dài 6 tháng gồm 2 loại thuốc là H và E dùng hàng ngày hoặc 4 tháng gồm 2 loại thuốc là R và H dùng hàng ngày.
- Phác đồ II: 2SHRZE/1HRZE/5H3 R3 E3, áp dụng trên thể tái phát, thất bại phác đồ I hoặc điều trị lại sau bỏ trị hoặc một số thể lao nặng (lao màng não, lao kê, lao màng tim...).
 - Giai đoạn tấn công: kéo dài 3 tháng, 2 tháng đầu tiên với cả 5 loại thuốc kháng lao thiết yếu (SHRZE) dùng hàng ngày, 1 tháng tiếp theo với 4 loại thuốc (HRZE) dùng hàng ngày.
 - Giai đoạn duy trì: kéo dài 5 tháng với 3 loại thuốc H, R và E dùng 3 lần/tuần.
- Phác đồ III: 2HRZE/4HR hoặc 2HRZ/4HR, chỉ định cho tất cả các thể lao trẻ em, trong trường hợp lao trẻ em thể nặng có thể cân nhắc dùng phối hợp với streptomycin trong 2 tháng tấn công.
 - Giai đoạn tấn công: kéo dài 2 tháng, gồm 4 loại thuốc (HRZE) hoặc 3 loại thuốc (HRZ) dùng hàng ngày.
 - Giai đoạn duy trì: kéo dài 4 tháng, dùng 2 loại thuốc là H và R dùng hàng ngày.
- Phác đồ IVa: 6ZEK_mLfxPto (PAS) Cs/12ZELfxPto (PAS) Cs. Sử dụng trong trường hợp xác định bệnh nhân mang vi khuẩn lao kháng thuốc.
 - Giai đoạn tấn công : kéo dài 6 tháng, gồm 6 loại thuốc (ZEK_mLfxPtoCs) dùng hàng ngày. Những bệnh nhân không dung nạp Cs thì thay thế bằng PAS.
 - Giai đoạn duy trì: Kéo dài 12 tháng, gồm 5 loại thuốc (ZELfxPtoCs) dùng hàng ngày. Có thể thay thế Cs bằng PAS.
- Phác đồ IVb: 6ZEC_mLfxPto (PAS) Cs/12ZELfxPto (PAS) Cs. Sử dụng trong trường hợp xác định bệnh nhân mang vi khuẩn lao kháng thuốc.

- Giai đoạn tấn công: kéo dài 6 tháng, gồm 6 loại thuốc (ZECmLfxPtoCs) dùng hàng ngày. Những bệnh nhân không dung nạp Cs thì thay thế bằng PAS.
- Giai đoạn duy trì: Kéo dài 12 tháng, gồm 5 loại thuốc (ZELfxPtoCs) dùng hàng ngày. Có thể thay thế Cs bằng PAS.
- Phác đồ IVa và IVb chỉ áp dụng tại các cơ sở được phép thu dung, điều trị người bệnh kháng đa thuốc [6], [9].

1.3. Phản ứng có hại của thuốc kháng lao

1.3.1. Phản ứng có hại của thuốc

1.3.1.1. Định nghĩa

Theo định nghĩa của WHO vào năm 1972 “Phản ứng có hại của thuốc là một phản ứng độc hại, không định trước và xuất hiện ở liều thường dùng cho người để phòng bệnh, chẩn đoán hoặc chữa bệnh hoặc làm thay đổi một chức năng sinh lý”. Định nghĩa này không bao gồm những phản ứng do dùng sai thuốc, dùng sai liều, dùng liều cao có chủ định hoặc vô tình.

Khái niệm phản ứng có hại của thuốc cũng được phân biệt với khái niệm tác dụng phụ của thuốc. Tác dụng phụ của thuốc được định nghĩa là tác dụng không được định trước, có thể độc hại hoặc không, của một chế phẩm thuốc xảy ra ở liều thông thường sử dụng ở người và có liên quan đến đặc tính dược lý của thuốc [20].

1.3.1.2. Phân loại

Các cách để phân loại ADR bao gồm :

- Theo tần suất gặp (đây là cách phân loại được sử dụng trong Dược thư Quốc gia Việt Nam):
 - Thường gặp: tần suất $> 1/100$.
 - Ít gặp: $1/1000 < \text{tần suất} < 1/100$.
 - Hiếm gặp: tần suất $< 1/1000$ [5].
- Theo mức độ nặng nhẹ:
 - Nhẹ: Không cần điều trị, không cần giải độc, không kéo dài thời gian nằm viện.

- Trung bình: Cần thay đổi trong điều trị, cần điều trị đặc hiệu hoặc kéo dài thời gian nằm viện ít nhất 1 ngày.
- Nặng: Đe dọa tính mạng, để lại di chứng lâu dài hoặc cần sử dụng các biện pháp chăm sóc tích cực.
- Tử vong: Trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến tử vong của bệnh nhân [8].
- Theo typ:

ADR được chia làm 2 nhóm cơ bản là typ A (ADR liên quan đến liều) và typ B (ADR không liên quan đến liều). Ngoài ra còn có 2 nhóm ADR: typ C (ADR liên quan đến liều và thời gian) và typ D (ADR xuất hiện muộn) [20].

1.3.2. Phản ứng có hại của các thuốc kháng lao hàng 1

1.3.2.1. Isoniazid

Isoniazid được xếp là một trong những thuốc kháng lao mạnh nhất. Isoniazid được dùng theo đường uống với liều khuyến cáo trong các phác đồ là 5 (4-6) mg/kg với phác đồ hàng ngày; 10 (8-12) mg/kg, tức là khoảng 450-600 mg cho bệnh nhân cân nặng 40-60 kg với phác đồ 3 lần/tuần và 15 (13-17) mg/kg với phác đồ 2 lần/tuần [36].

Thực tế lâm sàng cho thấy, khoảng 5% tổng số người điều trị bằng isoniazid xuất hiện ADR [5].

Độc tính trên gan: Viêm gan thường xuất hiện trong 3 tháng đầu điều trị nhưng cũng có thể xuất hiện sau nhiều tháng. Nguy cơ tiến triển bệnh viêm gan liên quan đến tuổi của người bệnh: tỷ lệ này là 0,1% với bệnh nhân dưới 20 tuổi; 0,3% với bệnh nhân từ 20-34 tuổi; 1,2% với bệnh nhân từ 35-49 tuổi; 2,3% với bệnh nhân 50-64 tuổi. Nguy cơ viêm gan cũng tăng theo lượng rượu uống hàng ngày và bệnh gan mãn tính. Sự gia tăng nồng độ transaminase huyết thanh xảy ra ở 10-20% bệnh nhân, thường trong vài tháng đầu điều trị nhưng cũng có thể xảy ra bất cứ thời điểm nào sau khi sử dụng. Nồng độ enzym thường trở về giá trị ban đầu mặc dù tiếp tục điều trị bằng isoniazid, nhưng trong một số trường hợp cũng có thể tiến triển thành rối loạn chức năng gan [13].

Khi nghiên cứu cơ chế gây viêm gan của isoniazid, người ta đã nhận thấy quá trình hoại tử chủ yếu bắt đầu lan ra nhiều phân thùy. Sau khi có các triệu chứng suy giảm chức năng gan, việc tiếp tục dùng thuốc có thể dẫn đến tổn thương nghiêm trọng. Cơ chế gây nhiễm độc gan của isoniazid hiện vẫn chưa rõ nhưng người ta biết được acetylhydrazin, một chất chuyển hóa của isoniazid có thể gây tổn thương gan ở người lớn [23], [31].

Độc tính trên thần kinh: Viêm dây thần kinh ngoại biên (thường bắt đầu bằng dị cảm ở bàn chân và bàn tay) xuất hiện phụ thuộc liều và thường không xuất hiện ở liều khuyến cáo. Nguy cơ cao hơn ở những người bị suy dinh dưỡng hoặc bệnh nhân dễ mắc bệnh viêm dây thần kinh (ví dụ: nghiện rượu, bệnh nhân tiểu đường, nhiễm HIV, suy thận) [13].

Ngoài ra, isoniazid còn có thể gây ra một số phản ứng quá mẫn như: sốt, phát ban da (dát sần, xuất huyết, hoặc tróc vảy), nổi hạch hoặc viêm mạch. Hiếm khi gặp viêm dây thần kinh thị giác [13].

1.3.2.2. Rifampicin

Rifampicin là một trong những thuốc quan trọng trong điều trị lao hiện nay và là thuốc quan trọng nhất trong các chương trình điều trị lao ngắn ngày. Rifampicin được dùng đường uống với liều khuyến cáo là 10 (8-12) mg/kg (tối đa 600 mg) với phác đồ 2 hoặc 3 lần/tuần. Nên được uống trước khi ăn ít nhất 30 phút vì thức ăn có thể làm giảm hấp thu của thuốc [36].

Rifampicin dung nạp tốt với hầu hết các bệnh nhân ở liều khuyến cáo. Không giống như các loại thuốc khác, tác dụng bất lợi của rifampicin sẽ gặp thường xuyên hơn khi sử dụng phác đồ cách quãng so với phác đồ hàng ngày. Hơn nữa, nguy cơ phản ứng có hại tăng theo khoảng cách giữa các liều: nguy cơ độc tính cao nếu thực hiện phác đồ 1 lần/tuần. Với liều khuyến cáo, tác dụng bất lợi thường không phổ biến và nhẹ [36].

Phản ứng có hại thường gặp là kích ứng đường tiêu hóa gây chán ăn, buồn nôn, nôn, đau bụng tiêu chảy [5].

Rifampicin có thể gây tăng men gan trong những ngày đầu và giảm trong vòng 2 tuần [30]. Viêm gan là phản ứng có hại ít gặp. Khi dùng rifampicin đơn độc, viêm gan kèm tăng mức AST xảy ra ở khoảng 10% số bệnh nhân. Với người có chức năng gan bình thường, viêm gan hiếm khi xảy ra. Nguy cơ độc tính với gan tăng lên khi dùng cùng isoniazid hoặc khi bệnh nhân có bệnh gan mạn tính, nghiện rượu, người già [13], [41].

Trên thần kinh, rifampicin có thể gây ngủ gà, mất điều hòa vận động, khó tập trung ý nghĩ. Đôi khi gây viêm kết mạc mắt. Hiếm gặp là các trường hợp giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu ưa eosin và thiếu máu tan máu.

Ngoài ra, khi dùng rifampicin có thể gặp các trường hợp dị ứng, mày đay, mẩn ngứa [5], [13].

1.3.2.3. Pyrazinamid

Pyrazinamid góp phần làm giảm thời gian điều trị, vì thế nó là một thành phần không thể thiếu của các chương trình điều trị lao ngắn ngày. Pyrazinamid được dùng đường uống, với liều khuyến cáo là 25 (20-30) mg/kg với phác đồ hàng ngày; 35 (30-40) mg/kg với phác đồ 3 lần/tuần và 50 (40-60) mg/kg với phác đồ 2 lần/tuần [36].

Ở liều khuyến cáo, pyrazinamid hiếm khi gây độc tính nghiêm trọng nhưng nhiễm độc gan có thể xảy ra ở liều cao. Độc tính trên gan nghiêm trọng cũng có thể xuất hiện khi dùng phác đồ đồng thời với isoniazid và rifampicin [36]. Khi uống liều 3g/ngày (40-50 mg/kg), khoảng 15% trường hợp xuất hiện độc tính trên gan, trong đó khoảng 2-3% bị vàng da, đa số dấu hiệu xuất hiện sớm, nhất là tăng AST và ALT [23].

Đau khớp là một phản ứng có hại thường gặp, xảy ra thường xuyên hơn khi dùng phác đồ hàng ngày so với phác đồ cách quãng. Nồng độ acid uric trong huyết thanh thường tăng cao ở những bệnh nhân sử dụng pyrazinamid.

Một số phản ứng quá mẫn khác cũng xuất hiện khi sử dụng pyrazinamid, bao gồm sốt, phát ban, và phản ứng da khác [36].

Các ADR hiếm gặp khi dùng pyrazinamid là buồn nôn, nôn, chán ăn, loạn chuyển hóa porphyrin, khó tiểu tiện, mẫn cảm ánh sáng, ngứa, phát ban [5].

1.3.2.4. Ethambutol

Ethambutol được dùng đường uống với liều khuyến cáo là 15 (15-20) mg/kg với phác đồ hàng ngày; 30 (25-35) mg/kg với phác đồ 3 lần/tuần và 45 (40-50) mg/kg với phác đồ 2 lần/tuần [36].

Khi sử dụng ethambutol có thể gặp các ADR sau:

Viêm dây thần kinh thị giác sau nhãn cầu: Biểu hiện là giảm thị lực hoặc giảm khả năng phân biệt màu đỏ với màu xanh, có thể ảnh hưởng đến một hoặc cả hai mắt. ADR liên quan đến liều với nguy cơ tối thiểu tại liều 15 mg/kg/ngày. Nguy cơ gây độc thị giác cao hơn khi dùng liều cao hàng ngày và ở những bệnh nhân suy thận [36]. Mức độ giảm thị lực liên quan đến thời gian điều trị sau khi triệu chứng về thị giác xuất hiện [23]. Thông tin trong tài liệu AHFS Drug Information khuyến cáo không dùng ethambutol cho người bị giảm thị lực và trẻ nhỏ (vì trẻ không phát hiện được giảm thị lực) [13].

Viêm dây thần kinh ngoại vi: Đây là một phản ứng có hại hiếm gặp.

Phản ứng da: Phản ứng ở da cần ngừng thuốc xảy ra trên 0,2-0,7% bệnh nhân dùng ethambutol [36].

1.3.2.5. Streptomycin

Streptomycin là thuốc kháng lao đầu tiên được đưa vào sử dụng chủ yếu qua đường tiêm bắp. Liều khuyến cáo là 12-18 mg/kg (tương đương với 0,75-1 g/lần tiêm cho bệnh nhân 40-60 kg) với phác đồ hàng ngày, 2 hoặc 3 lần/tuần. Ở những bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân dưới 35 kg, liều 0,5 g/mũi tiêm cũng mang lại hiệu quả và ít độc hại. Nồng độ trong huyết thanh của streptomycin đạt tối đa sau 1 giờ và sau khi tiêm nhiều giờ vẫn đảm bảo trên nồng độ ức chế tối thiểu. Thuốc được bài tiết gần như hoàn toàn qua thận, do đó có thể gây tích lũy và tăng độc tính trên thận ở những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm [36].

Streptomycin có thể gây viêm dây thần kinh số VIII, với nhánh tiền đình gây chóng mặt, ù tai, mất thăng bằng khi nhắm mắt, có thể phục hồi được. Khả năng

độc tính với tiền đình ở trẻ em cao hơn ở người lớn. Khoảng 30% tai biến trên tiền đình xảy ra khi dùng liều 1g/ngày trong 4 tháng, 5% đến 15% trường hợp bị suy giảm nhẹ khả năng nghe.

Streptomycin gây dị ứng ở nhiều mức độ: nổi mẩn, sốt và có các ban đỏ da toàn thân, nặng nhất là sốc phản vệ có thể dẫn đến tử vong.

Thuốc có thể gây tê quanh môi, cảm giác như kiến bò sau khi tiêm.

Streptomycin gây độc với thận do thuốc tích lũy ở tế bào ống thận, dẫn tới làm tăng ure và creatinin máu, làm giảm độ thanh thải creatinin. Tuy nhiên, trong hầu hết các trường hợp, chức năng thận có thể phục hồi do các tế bào ống thận có khả năng tái sinh [5], [13].

1.3.3. Một số nghiên cứu về phản ứng có hại của thuốc kháng lao

Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu về phản ứng có hại của thuốc kháng lao. Tỷ lệ gặp ADR nói chung trong điều trị lao ở những nghiên cứu này khá cao (trên 40%). Trong nghiên cứu thực hiện ở viện trường Maish Daneshvari thuộc Tehran, Iran, trong số 204 bệnh nhân dùng thuốc kháng lao có 92 bệnh nhân (45,1%) gặp ADR [25]. Trong nghiên cứu của Chhetri và cộng sự tại Nepal trên 137 bệnh nhân lao thực hiện đợt điều trị ngắn hạn, 54,74% (75 bệnh nhân) gặp phải ADR [17]. Một nghiên cứu khác trên bệnh nhân điều trị theo phác đồ lao đa kháng thuốc ở Nga tỷ lệ này là 73,3% [28].

Các ADR nghiêm trọng khi sử dụng các thuốc kháng lao cũng là đối tượng của nhiều nghiên cứu trên thế giới. Định nghĩa ADR nghiêm trọng trong các nghiên cứu này thường không đồng nhất. Trong nghiên cứu ở Kyrgyzstan [24], ADR nghiêm trọng (được định nghĩa là gây gián đoạn điều trị ít nhất 1 tuần) xảy ra ở 2% số bệnh nhân sử dụng thuốc kháng lao với các biểu hiện là ban da, đau bụng, đau khớp, vàng da. Trong nghiên cứu thực hiện tại Canada [40], tỷ lệ gặp ADR nghiêm trọng (được định nghĩa là bất kỳ phản ứng nào dẫn tới việc ngừng sử dụng thuốc và/hoặc bệnh nhân phải nhập viện hoặc kéo dài thời gian nằm viện) là 11% số bệnh nhân sử dụng thuốc kháng lao, biểu hiện ADR nghiêm trọng hay gặp nhất trong nghiên cứu này là viêm gan và ban đỏ, với thuốc có tỷ lệ cao nhất là pyrazinamid.

Tổng quan về ADR của thuốc kháng lao hàng 1 ghi nhận độc tính trên gan là một trong những biểu hiện nghiêm trọng hay gặp nhất khi sử dụng isoniazid xảy ra ở 9,2/1000 bệnh nhân và tăng dần theo tuổi. Ngoài ra, các ADR nghiêm trọng khác hay gặp khi sử dụng thuốc kháng lao bao gồm các ADR trên da, hệ tiêu hóa, các phản ứng quá mẫn, trên hệ thần kinh, liên quan đến huyết học và thận. Các ADR có thể dẫn tới việc phải ngừng sử dụng thuốc (chiếm tỷ lệ 10% bệnh nhân) hoặc nghiêm trọng hơn và có thể tử vong [21].

Tại Việt Nam, chúng tôi tham khảo được 3 nghiên cứu về ADR của thuốc kháng lao thực hiện tại Bệnh viện Phổi Trung ương của Đỗ Thị Mỹ Anh (2005) [1], Kiều Mai Anh (2006) [2] và Nguyễn Thị Thủy (2009) [11]. Tỷ lệ bệnh nhân gặp ADR khi sử dụng thuốc kháng lao trong 3 nghiên cứu khá cao và tăng theo thời gian (13,42%; 20,85% và 34,92%). Theo nghiên cứu của Đỗ Thị Mỹ Anh (2005), ADR hay gặp nhất là những ADR trên da (mẩn ngứa, phát ban) chiếm 50,98 % tổng bệnh nhân gặp ADR, tỷ lệ bệnh nhân có biểu hiện tăng enzym gan là 13,73%. Theo kết quả của Kiều Mai Anh, ADR hay gặp nhất vẫn là ADR trên da (mẩn ngứa, phát ban) chiếm 52,78% tổng số bệnh nhân gặp ADR, tỷ lệ bệnh nhân viêm gan và tăng enzym gan là 2,78% và 0,93%. Đến năm 2009, theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Thủy, ADR hay gặp nhất là tăng enzym gan chiếm 16,83% tổng số bệnh nhân gặp ADR, và các ADR trên da chiếm 13,49%. Tỷ lệ phần trăm gặp ADR và tỷ lệ tăng enzym gan ở nghiên cứu này đều cao hơn 2 nghiên cứu của Đỗ Thị Mỹ Anh và Kiều Mai Anh được thực hiện trước đó. Điều này cho thấy ngoài việc quan sát các triệu chứng lâm sàng (mẩn ngứa, phát ban...), các bác sĩ ngày càng quan tâm hơn đến việc làm các xét nghiệm cận lâm sàng để chủ động theo dõi và điều trị ADR.

1.4. Hệ thống báo cáo tự nguyện và vai trò trong chương trình chống lao

1.4.1. Hệ thống báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại của thuốc

Hệ thống báo cáo tự nguyện về ADR được định nghĩa là “Hệ thống báo cáo tự nguyện là hệ thống thu thập các báo cáo về phản ứng có hại của thuốc, được các cán bộ y tế cũng như các công ty sản xuất kinh doanh dược phẩm báo cáo một cách

tự nguyện về cơ quan có thẩm quyền quản lý về các phản ứng có hại của thuốc’’ [35].

Mục đích chính của hệ thống là phát hiện kịp thời các tín hiệu về an toàn thuốc, đưa ra giả thuyết và cung cấp những thông tin quan trọng về các đối tượng nguy cơ, yếu tố nguy cơ. Sau đó, những tín hiệu sẽ được đánh giá và phân tích sâu hơn để đưa ra các can thiệp quản lý kịp thời. Báo cáo tự nguyện về các ADR nghi ngờ của thuốc đặc biệt có ích khi phát hiện những phản ứng hiếm gặp và xảy ra muộn, bởi vì hệ thống có khả năng theo dõi trong suốt vòng đời của thuốc [27], [35].

Hầu hết các quốc gia đều có trung tâm hoặc đơn vị cảnh giác được để theo dõi phản ứng có hại của thuốc. Các trung tâm có nhiệm vụ chủ yếu là thu thập báo cáo ADR tự nguyện, sau đó tiến hành thẩm định phản hồi đến người báo cáo và cơ quan quản lý của quốc gia mình. Những báo cáo này sau đó được gửi về Trung tâm theo dõi ADR tại Uppsala, Thụy Điển (Trung tâm WHO–UMC). Tại đây, thông tin về báo cáo ADR từ nhiều quốc gia sẽ được tổng hợp vào hệ thống, được theo dõi và đánh giá sâu hơn bằng các kỹ thuật dò tìm dữ liệu. Các tín hiệu, cảnh báo về ADR nghiêm trọng của trung tâm này sẽ được phản hồi về cho các trung tâm cảnh giác được quốc gia [26], [35].

Tại Việt Nam, hệ thống báo cáo ADR tự nguyện đã được triển khai từ năm 1994 với sự ra đời của 2 trung tâm theo dõi ADR phía Bắc và phía Nam. Năm 2009, Trung tâm DI & ADR Quốc gia được Bộ Y tế thành lập với mong muốn hoạt động của hệ thống báo cáo ADR tự nguyện sẽ ngày càng có hiệu quả.

1.4.2. Ưu điểm và hạn chế của báo cáo tự nguyện

Hệ thống báo cáo tự nguyện đã hình thành tại nhiều quốc gia và trở thành phương pháp phổ biến nhất bởi những ưu điểm nổi bật sau:

- Cơ cấu đơn giản, chi phí thực hiện thấp hơn so với các phương pháp theo dõi ADR khác.

- Phạm vi áp dụng rộng rãi với tất cả các thuốc, tất cả các thời điểm, với số lượng lớn dân số, không phân biệt các đối tượng, áp dụng được cho cả bệnh nhân nội trú và ngoại trú.
 - Khả năng nắm bắt nhanh các biểu hiện lâm sàng chưa được ghi nhận, đặc biệt là các ADR hiếm gặp và nghiêm trọng, do đó, hỗ trợ tốt cho hệ thống cảnh báo sớm.
 - Ít có khả năng bị ảnh hưởng bởi thói quen kê đơn của cán bộ y tế [27], [35].
- Tuy nhiên bên cạnh đó, báo cáo tự nguyện vẫn tồn tại những hạn chế nhất định:

- Thông tin trong báo cáo không đầy đủ, thiếu dữ liệu chính và ghi chép hạn chế.
- Nhận thức chưa đúng về báo cáo ADR như không báo cáo ADR đã biết, những ADR nghiêm trọng đã được ghi nhận, không chắc liệu thuốc có phải là nguyên nhân gây ADR không.
- Khó phát hiện những ADR xuất hiện muộn, với những ADR hiếm gặp có tỷ lệ mắc nền của biến cố cao [15], [27], [35].

Mặc dù tồn tại những hạn chế nhất định nhưng với những ưu điểm nổi trội, báo cáo tự nguyện được coi là nguồn thông tin quan trọng nhất trong hệ thống giám sát phản ứng có hại của thuốc ở các quốc gia.

1.4.3. Vai trò của hệ thống báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại của thuốc trong chương trình chống lao

Các ADR của thuốc kháng lao xuất hiện thường xuyên gây nhiều trở ngại trong điều trị. Việc sử dụng đồng thời nhiều thuốc kháng lao, thời gian điều trị kéo dài cùng với bệnh nền ở bệnh nhân lao (lao ở bệnh nhân nhiễm HIV, lao ở bệnh nhân bị tiểu đường...) đã làm tăng khả năng xuất hiện các ADR, nhiều ADR nghiêm trọng. Hầu hết bệnh nhân lao kháng thuốc đang điều trị đều gặp ít nhất một ADR, và theo một nghiên cứu gần đây cho thấy 2/3 số bệnh nhân này phải ngừng sử dụng tạm thời hoặc vĩnh viễn ít nhất một loại thuốc kháng lao do ảnh hưởng của ADR. ADR, đặc biệt là các ADR nghiêm trọng, bên cạnh việc ảnh hưởng trực tiếp đến

tình trạng sức khỏe bệnh nhân còn có thể làm giảm tuân thủ điều trị, gây gián đoạn điều trị trước khi kết thúc phác đồ, góp phần làm tăng tỷ lệ thất bại điều trị, thậm chí gây tử vong. Những tác động đó có thể gây tổn hại niềm tin của bệnh nhân vào hệ thống y tế ở bất kỳ quốc gia nào và góp phần gia tăng nguy cơ kháng thuốc. Với những lý do trên, việc phát hiện, xử trí kịp thời và theo dõi giám sát ADR của các thuốc kháng lao một cách có hệ thống góp phần quan trọng trong thành công của phác đồ điều trị lao cũng như công tác chống lao [38].

Các phương pháp dịch tễ dược học đã được ứng dụng rất nhiều trong quá trình theo dõi, phát hiện và đánh giá nguy cơ ADR của thuốc. Tuy nhiên, báo cáo tự nguyện, với những ưu điểm như chi phí thấp, hiệu quả cao và có thể áp dụng rộng rãi với mọi loại thuốc cho đến nay vẫn đang là công cụ chủ đạo và không thể thay thế trong thực hành Cảnh giác dược [26]. Trong chương trình chống lao, thông qua hệ thống báo cáo tự nguyện các trường hợp nghi ngờ xuất hiện ADR nghiêm trọng, ADR hiếm gặp và cả các ADR thường gặp nhưng có thể ảnh hưởng đến việc tuân thủ điều trị của bệnh nhân đều được ghi nhận. Qua đó, người báo cáo có thể tự nâng cao kiến thức và kỹ năng phát hiện và xử trí ADR trong thực hành điều trị và chăm sóc bệnh nhân lao. Đồng thời từ dữ liệu thu được, những nguy cơ tiềm ẩn sẽ được phát hiện và củng cố, tạo cơ sở cho những thay đổi cần thiết trong kê đơn và thực hành sử dụng thuốc [38].

Tỷ lệ báo cáo ADR của thuốc kháng lao trong các hệ thống báo cáo tự nguyện cũng rất đáng chú ý. Theo nghiên cứu trên 6 trung tâm cảnh giác dược của Hàn Quốc [29], trong 1418 ADR, nhóm kháng sinh chiếm tỷ lệ cao nhất (31,6%), trong đó ADR do thuốc kháng lao xếp thứ 2 (5,7%) chỉ sau nhóm kháng sinh cephalosporin (8,1%). Ở Việt Nam, theo tổng kết báo cáo ADR năm 2012 [12], tỷ lệ báo cáo ADR nhóm thuốc kháng lao xếp thứ 3 (chiếm 10,28% trong tổng số 3024 báo cáo) sau nhóm β -lactam khác (cephalosporin, carbapenem...) (32,18%) và nhóm thuốc chống nhiễm khuẩn tiêu hóa (10,71%). Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào đánh giá chi tiết về các báo cáo ADR liên quan đến thuốc kháng lao ghi nhận từ hệ thống báo cáo tự nguyện của Việt Nam.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Xây dựng danh mục thuốc nghiên cứu

2.1.1. Cơ sở xây dựng danh mục thuốc nghiên cứu

Dựa trên Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và phòng bệnh lao của Bộ Y tế [6] và Hướng dẫn quản lý điều trị lao kháng thuốc của Bộ Y tế [9] để xác định các thuốc kháng lao và phác đồ điều trị lao đang được áp dụng tại Việt Nam.

Dựa trên Hướng dẫn điều trị lao (2010) của WHO để phân loại thuốc kháng lao hàng 1 và hàng 2 [37].

2.1.2. Danh mục thuốc kháng lao sử dụng trong nghiên cứu

Thuốc kháng lao hàng 1:

- Isoniazid (H)
- Rifampicin (R)
- Pyrazinamid (Z)
- Ethambutol (E)
- Streptomycin (S)

Thuốc kháng lao hàng 2:

- Kanamycin (Km)
- Levofloxacin (Lfx)
- Prothionamid (Pto)
- Cycloserin (Cs)
- Acid para-aminosalicylic (PAS)
- Capreomycin (Cm)

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại của thuốc (báo cáo ADR) nghi ngờ do thuốc kháng lao nằm trong danh mục các thuốc nghiên cứu ở trên trên phạm vi cả nước, được gửi đến, tổ chức thẩm định và lưu trữ tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia từ 1/2009 đến 12/2011.

Cấu trúc mỗi bản báo cáo ADR được sử dụng trong nghiên cứu gồm:

- Báo cáo tự nguyện do cán bộ y tế gửi về, gồm các thông tin về: bệnh nhân, thuốc nghi ngờ, thuốc dùng đồng thời, bệnh sử, cách xử trí và người báo cáo.
- Báo cáo thẩm định: thể hiện ý kiến chuyên gia thẩm định sau khi phân tích, chuẩn hóa thuật ngữ và quy kết mối quan hệ giữa ADR–thuốc nghi ngờ.
- Báo cáo theo mẫu của WHO là mẫu báo cáo mã hóa thông tin trong 2 mẫu báo cáo trên.

2.2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn

Các báo cáo ADR được trung tâm DI & ADR Quốc gia thu nhận từ 1/2009 đến 12/2011 và có thuốc nghi ngờ trong danh mục thuốc nghiên cứu trên.

2.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các báo cáo ADR có thông tin lý do sử dụng thuốc nhưng không phải để điều trị lao.
- Các báo cáo ADR không có thông tin về lý do sử dụng, có nghi ngờ thuốc kháng lao trong danh mục trên nhưng không phối hợp theo phác đồ và không được dùng điều trị tại bệnh viện (khoa phòng) chuyên khoa lao.

(*) Danh sách các bệnh viện (khoa phòng) chuyên khoa lao lấy từ Cổng thông tin điện tử của Bệnh viện Lao và bệnh Phổi Trung ương (www.bvlabp.org) [42].

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả hồi cứu dữ liệu từ các báo cáo ADR đã thẩm định và lưu trữ tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia giai đoạn từ 2009-2011. Các tiêu chí được mô tả bao gồm:

- Thông tin chung về báo cáo
 - Số lượng báo cáo, số lượng ADR liên quan, tỉ lệ ADR/báo cáo, tỉ lệ báo cáo liên quan đến thuốc kháng lao/tổng số báo cáo
 - Đơn vị gửi báo cáo và người báo cáo
 - Thời gian kể từ khi xảy ra phản ứng đến khi gửi và nhận báo cáo
 - Tỷ lệ phân bố tuổi, giới tính của bệnh nhân
- Thông tin về thuốc nghi ngờ
 - Đường dùng của thuốc kháng lao

- Số lượng báo cáo theo thuốc kháng lao
- Thuốc nghi ngờ khác
- Thông tin về ADR
- Thông tin chung
- Một số hệ cơ quan hay bị ảnh hưởng khi dùng thuốc kháng lao
- Các ADR đặc biệt
- Thời gian tiềm tàng xuất hiện ADR (là thời gian kể từ khi bắt đầu dùng thuốc đến khi phản ứng có hại xảy ra)
- Cách xử trí
- Kết quả sau khi xử trí ADR
- Mức quy kết thuốc – ADR
- Đánh giá mức độ hoàn thành của báo cáo liên quan đến thuốc kháng lao theo mẫu mới 6 tháng cuối năm 2011 từ hệ thống báo cáo tự nguyện của Việt Nam.

Phương pháp đánh giá mức độ hoàn thành báo cáo liên quan thuốc kháng lao trong nghiên cứu này được dựa trên cách tính điểm hoàn thành báo cáo (Report completeness score) của hệ thống Documentation grading thuộc Trung tâm theo dõi Uppsala của WHO (Trung tâm WHO-UMC) [33].

- Báo cáo được sử dụng trong tiêu chí này là những báo cáo liên quan đến thuốc kháng lao được báo cáo theo mẫu mới và được Trung tâm DI & ADR Quốc gia thu nhận từ tháng 6/2011 đến 12/2011.
- Điểm hoàn thành báo cáo sẽ được tính theo công thức trình bày trong phần phụ lục 1. Trong đó, điểm hoàn thành của một báo cáo thấp nhất là 0 và cao nhất là 1. Báo cáo được dưới 0,5 điểm được coi là báo cáo thiếu nhiều thông tin tối thiểu cần thiết. Báo cáo từ 0,5 đến 0,75 điểm được coi là báo cáo chưa đầy đủ các thông tin tối thiểu cần thiết. Báo cáo trên 0,75 đến 1 điểm được coi là những báo cáo tương đối đầy đủ các thông tin tối thiểu cần thiết.

2.4. Phương pháp xử lý số liệu

Toàn bộ dữ liệu được nhập liệu và xử lý bằng chương trình Microsoft Excel.

- Các thuốc kháng lao được chia thành 2 nhóm chính: thuốc kháng lao hàng 1 và thuốc kháng lao hàng 2 như trong danh mục các thuốc nghiên cứu ở trên. Các thuốc không phải là thuốc kháng lao nhưng bị nghi ngờ đồng thời được chia thành thuốc kháng sinh, thuốc điều trị triệu chứng và nhóm thuốc hỗ trợ.
- Biểu hiện ADR được mã hóa theo cấp độ thuật ngữ chuẩn PT (Preferred terms) trong bộ từ điển thuật ngữ về phản ứng có hại của thuốc WHO – ART của WHO [34]. Các PT mô tả các ADR xảy ra trên cùng một hệ cơ quan của cơ thể được xếp vào 1 nhóm lớn gọi là nhóm cơ quan bị ảnh hưởng (SOC – System Organ Class) tương ứng. Bộ từ điển thuật ngữ WHO – ART phân nhóm các ADR thành 32 SOC. Nghiên cứu này thống kê các biểu hiện ADR theo cả 2 cấp độ mã hóa này.

Các biến không liên tục được thống kê theo tần suất và tỷ lệ phần trăm. Các biến liên tục được trình bày theo giá trị trung bình hoặc trung vị, khoảng tứ phân vị.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ

3.1. Thông tin chung

3.1.1. Thông tin về báo cáo

Trong 3 năm, từ năm 2009 đến 2011, có tất cả 1351 báo cáo ADR liên quan đến thuốc kháng lao (gọi là báo cáo ADR về thuốc kháng lao) trong tổng số 6713 báo cáo ADR ghi nhận được từ hệ thống báo cáo tự nguyện của Việt Nam.

Bảng 3.1: Số lượng báo cáo ADR và số lượng ADR liên quan đến thuốc kháng lao

| Năm | Số lượng báo cáo ADR về thuốc kháng lao | Tổng số báo cáo ADR | Số lượng cặp thuốc - ADR liên quan đến thuốc kháng lao | Tỷ lệ cặp thuốc - ADR/báo cáo ADR về thuốc kháng lao | Tỷ lệ % báo cáo ADR về thuốc kháng lao/tổng số báo cáo |
|-------------|--|----------------------------|---|---|---|
| 2009 | 644 | 2499 | 2184 | 3,39 | 25,8% |
| 2010 | 384 | 1807 | 1152 | 3,00 | 21,3% |
| 2011 | 323 | 2407 | 1084 | 3,36 | 13,4% |
| Tổng | 1351 | 6713 | 4420 | 3,27 | 20,1% |

Số lượng báo cáo thuốc kháng lao giảm gần 40% từ năm 2009 đến 2010 (644 xuống 384 báo cáo) và tiếp tục giảm nhẹ ở năm 2011 (323 báo cáo). Trong 3 năm, báo cáo ADR về thuốc kháng lao chiếm khoảng 20% tổng số báo cáo ADR. Tỷ lệ ADR/báo cáo ADR về thuốc kháng lao giữ ở mức ổn định quanh giá trị trung bình 3,27.

3.1.2. Thông tin về đơn vị gửi báo cáo

Trong tổng số báo cáo ADR về thuốc kháng lao có 14% báo cáo không có thông tin về đơn vị gửi báo cáo. 1161 báo cáo (86%) có thông tin còn lại được gửi

từ 52 cơ sở điều trị, trong đó bệnh viện chuyên khoa lao chiếm 94%. Dưới đây là danh sách và số lượng báo cáo ADR về thuốc kháng lao theo từng năm của 5 bệnh viện gửi nhiều báo cáo ADR về thuốc kháng lao nhất trong khoảng thời gian nghiên cứu:

Bảng 3.2: Danh sách 5 bệnh viện gửi nhiều báo cáo nhất

| Bệnh viện | Số lượng báo cáo ADR về thuốc kháng lao | | | | Tỷ lệ (%) |
|---------------------------------------|---|-----------------|-----------------|------------------|-----------|
| | 2009 (n=454) | 2010 (n=384) | 2011 (n=323) | Tổng (n=1161) | |
| Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch | 273 | 303 | 148 | 724 | 62,4 |
| Bệnh viện Lao Và Bệnh Phổi Hà Nội | 38 | 34 | 29 | 101 | 8,7 |
| Bệnh viện Lao Và Phổi Quảng Ninh | 37 | 4 | 19 | 60 | 5,2 |
| Bệnh viện Lao Và Bệnh Phổi Bình Thuận | 16 | 12 | 18 | 46 | 4,0 |
| Bệnh viện Lao Và Phổi Thái Nguyên | 22 | 6 | 12 | 40 | 3,4 |

5 bệnh viện trên cũng là những đơn vị gửi nhiều báo cáo ADR về thuốc kháng lao nhất tính theo từng năm. Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch (thành phố Hồ Chí Minh) là đơn vị gửi nhiều báo cáo nhất theo từng năm và cả 3 năm (chiếm 62,4% tổng số báo cáo ADR về thuốc kháng lao có thông tin về đơn vị gửi báo cáo).

3.1.3. Thời gian từ khi xuất hiện ADR đến khi gửi và nhận báo cáo

Thời gian tiềm tàng gửi báo cáo là khoảng thời gian tính từ ngày xuất hiện ADR đến ngày đơn vị bệnh viện chẩn đoán và gửi báo cáo cho Trung tâm DI & ADR Quốc gia. Thời gian tiềm tàng nhận báo cáo là khoảng thời gian tính từ ngày xuất hiện ADR đến ngày Trung tâm Quốc gia DI & ADR nhận được báo cáo.

Bảng 3.3: Thời gian từ khi xuất hiện ADR đến khi gửi và nhận báo cáo

| | | Thời gian gửi báo cáo | Thời gian nhận báo cáo |
|---|--------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Thời gian tiềm tàng (ngày) | Nhỏ nhất | 1 | 2 |
| | Trung vị | 17 | 82 |
| | Lớn nhất | 394 | 766 |
| Tỷ lệ % báo cáo theo thời gian tiềm tàng | Trong vòng 1 tuần | 28% | 2% |
| | Trong vòng 15 ngày | 46% | 7% |
| | Trong vòng 30 ngày | 71% | 16% |
| | Trong vòng 90 ngày | 91% | 57% |
| | Trong vòng 1 năm | 99% | 83% |

Nhìn chung, có sự chênh lệch khá lớn giữa thời gian gửi và nhận báo cáo kể từ khi xuất hiện ADR. Tỷ lệ báo cáo ADR được gửi sớm (trong vòng 1 tuần) chỉ chiếm 28%. Đặc biệt có những báo cáo ADR được gửi khá muộn (12 báo cáo chiếm 1% được gửi sau hơn 1 năm xảy ra ADR) và thậm chí có 2 báo cáo ADR sau hơn 2 năm xuất hiện ADR Trung tâm ADR và DI Quốc gia mới nhận được báo cáo.

3.1.4. Thông tin về người báo cáo và bệnh nhân

Bao gồm các thông tin về người gửi báo cáo và phân bố tuổi, giới của bệnh nhân ghi nhận được từ các báo cáo ADR về thuốc kháng lao.

Bảng 3.4: Thông tin về người báo cáo và bệnh nhân trong báo cáo ADR về thuốc kháng lao

| Đặc điểm | Số lượng báo cáo | Tỷ lệ % |
|--------------------------|-------------------------|----------------|
| Người báo cáo (n = 1323) | | |
| • Bác sĩ | 1175 | 89 |
| • Điều dưỡng | 110 | 8 |
| • Dược sĩ | 38 | 3 |
| Bệnh nhân (n =1351) | | |
| <i>Giới tính</i> | 761 | 56 |
| • Nam | 590 | 44 |
| • Nữ | | |
| <i>Tuổi</i> | | |
| • <18 tuổi | 40 | 3 |
| • 18-60 tuổi | 986 | 73 |
| • ≥60 tuổi | 325 | 24 |

Các đối tượng tham gia báo cáo bao gồm: đa số là bác sĩ chiếm 89% số báo cáo thuốc kháng lao, điều dưỡng (8%) và dược sĩ chiếm tỷ lệ thấp (3%).

Phần lớn bệnh nhân trong báo cáo ADR về thuốc kháng lao nằm trong độ tuổi 18 đến 60 tuổi (chiếm 73%), 24% bệnh nhân trên 60 tuổi và 3% bệnh nhân dưới 18 tuổi. Tỷ lệ phân bố giới là 1,29 nam: 1 nữ.

3.2. Thông tin về thuốc nghi ngờ

3.2.1. Đường dùng của thuốc kháng lao

Thông tin về đường dùng của các thuốc kháng lao trong báo cáo ADR về thuốc kháng lao được thống kê trong bảng 3.5 dưới đây:

Bảng 3.5: Thông tin về đường dùng của các thuốc kháng lao trong báo cáo

| Đường dùng | Thuốc nghi ngờ | Tần suất (n=2010) | Tỷ lệ % |
|-------------------|----------------------------|------------------------------|----------------|
| Uống | Tất cả các thuốc kháng lao | 1319 | 66% |
| Tiêm bắp | Streptomycin | 646 | 32% |
| Test lấy da | Streptomycin | 45 | 2% |

Đường uống là đường dùng phổ biến nhất của các thuốc kháng lao trong báo cáo ADR về thuốc kháng lao (chiếm 66%). Ngoài ra còn có đường tiêm bắp (32%) và test lấy da (2%) với streptomycin.

3.2.2. Số lượng báo cáo theo thuốc kháng lao

Trong 1351 báo cáo thuốc kháng lao có 67% báo cáo chỉ liên quan đến 1 thuốc kháng lao và 33% báo cáo liên quan đến 2 thuốc kháng lao trở lên. Có 99% báo cáo liên quan đến các thuốc kháng lao hàng 1; 2% báo cáo liên quan đến các thuốc kháng lao hàng 2, trong đó có 1% báo cáo liên quan đến cả thuốc kháng lao hàng 1 và thuốc kháng lao hàng 2. Thông tin về số lượng báo cáo theo thuốc kháng lao được trình bày trong bảng 3.6 (trang 25).

Trong số các thuốc kháng lao hàng 1, streptomycin là thuốc bị nghi ngờ nhiều nhất, chiếm 58,2% tổng số báo cáo thuốc kháng lao, sau đó là rifampicin (35,6%), pyrazinamid (34,6%), isoniazid (24,4%) và ít nhất là ethambutol (12,6%).

Báo cáo có thuốc nghi ngờ là thuốc kháng lao hàng 2 chiếm tỷ lệ nhỏ (2% tổng số báo cáo thuốc kháng lao – 27 báo cáo). Trong 27 báo cáo này, acid para-aminosalicylic là thuốc nghi ngờ được ghi nhận nhiều nhất (11 báo cáo).

Bảng 3.6: Thông tin báo cáo theo thuốc kháng lao

| Thuốc nghi ngờ | | Số lượng báo cáo | Tỷ lệ % trên tổng số báo cáo thuốc kháng lao (n = 1351) |
|------------------------|--------------------------|------------------|---|
| Thuốc kháng lao hàng 1 | Streptomycin | 786 | 58,2% |
| | Rifampicin | 481 | 35,6% |
| | Pyrazinamid | 468 | 34,6% |
| | Isoniazid | 330 | 24,4% |
| | Ethambutol | 171 | 12,6% |
| Thuốc kháng lao hàng 2 | Acid para-aminosalicylic | 11 | 0,8% |
| | Cycloserin | 8 | 0,6% |
| | Kanamycin | 8 | 0,6% |
| | Levofloxacin | 6 | 0,4% |
| | Prothionamid | 5 | 0,4% |

3.2.3. Thông tin về các thuốc nghi ngờ khác

Thuốc nghi ngờ trong báo cáo thuốc kháng lao còn có thể là các thuốc khác không nằm trong danh mục thuốc kháng lao được nghiên cứu

Bảng 3.7: Các thuốc nghi ngờ khác

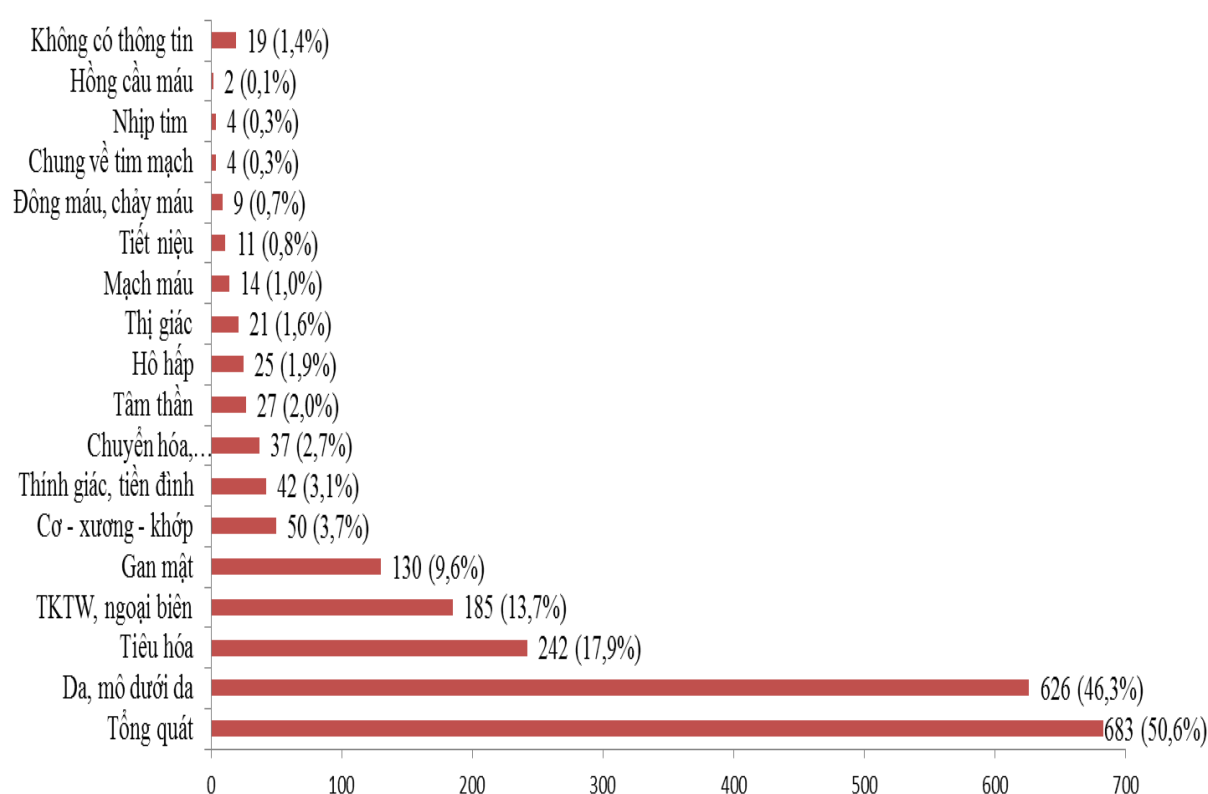
| Thuốc nghi ngờ khác | | Số lượng báo cáo |
|--|------------------------------------|-------------------------|
| Kháng sinh (20 báo cáo) | Nhóm cephalosporin | 6 |
| | Quinolon (ofloxacin, moxifloxacin) | 5 |
| | Rifamycin | 5 |
| | Nhóm penicillin | 2 |
| | Amikacin | 1 |
| | Ethionamid | 1 |
| Điều trị triệu chứng (5 báo cáo) | Terpincodein | 2 |
| | Theophyllin | 1 |
| | Guaiphenesin + terbutalin | 1 |
| | Paracetamol + codein | 1 |
| | Alphachymotrypsin | 1 |
| Thuốc khác (2 báo cáo) | Arginin | 1 |
| | Gliclazid | 1 |

Có 26 báo cáo (%) có thuốc nghi ngờ không nằm trong danh mục thuốc nghiên cứu, trong đó chủ yếu là các kháng sinh (20 báo cáo) và các thuốc điều trị triệu chứng bệnh (5 báo cáo).

3.3. Thông tin về ADR

3.3.1. Thông tin chung

ADR ghi nhận trong báo cáo thuốc kháng lao được mã hóa và phân nhóm theo tổ chức, cơ quan chịu ảnh hưởng của ADR (SOC – System Organ Class) của bộ từ điển thuật ngữ WHO-ART. Tỷ lệ phân bố báo cáo thuốc kháng lao theo các SOC này được trình bày trong hình 3.1 dưới đây:



Hình 3.1: Thông tin về tổ chức bị ảnh hưởng

Các ADR ghi nhận được từ báo cáo thuốc kháng lao ảnh hưởng lên tất cả các cơ quan, tổ chức của cơ thể. Trong đó, tỷ lệ biểu hiện ADR được ghi nhận nhiều nhất là các rối loạn tổng quát của cơ thể (683 báo cáo, chiếm 50,6%) và các rối loạn da và mô dưới da (626 báo cáo, chiếm 46,3%).

Dưới đây là bảng thống kê về các tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng nhiều nhất theo từng thuốc kháng lao hàng 1:

Bảng 3.8: Các SOC hay bị ảnh hưởng nhất theo từng thuốc kháng lao hàng 1

| Thuốc nghi ngờ (Số lượng báo cáo) | SOC bị ảnh hưởng nhiều nhất (tỷ lệ % theo số lượng báo cáo của từng thuốc) | | |
|-----------------------------------|---|-------------------------------------|--|
| | SOC 1 | SOC 2 | SOC 3 |
| Streptomycin (n=786) | Rối loạn tổng quát của cơ thể (58%) | Rối loạn da và mô dưới da (44%) | Rối loạn hệ thần kinh trung ương và ngoại biên (19%) |
| Rifampicin (n=481) | Rối loạn da và mô dưới da (61%) | Rối loạn tổng quát của cơ thể (39%) | Rối loạn hệ tiêu hóa (20%) |
| Pyrazinamid (n=468) | Rối loạn da và mô dưới da (58%) | Rối loạn tổng quát của cơ thể (31%) | Rối loạn hệ gan mật (15%) |
| Isoniazid (n=330) | Rối loạn da và mô dưới da (68%) | Rối loạn tổng quát của cơ thể (32%) | Rối loạn hệ gan mật (15%) |
| Ethambutol (n=171) | Rối loạn da và mô dưới da (65%) | Rối loạn tổng quát của cơ thể (32%) | Rối loạn hệ tiêu hóa (16%) |

Các tổ chức bị ảnh hưởng theo từng thuốc lao hàng 1 tập trung ở các rối loạn tổng quát của cơ thể và rối loạn da và mô dưới da. Ngoài ra các ADR cũng hay gặp trên hệ thần kinh trung ương và ngoại biên (chóng mặt) với streptomycin, hệ tiêu hóa với rifampicin và hệ gan mật với pyrazinamid và isoniazid. Xu hướng các SOC hay chịu ảnh hưởng của ADR cũng tương tự như kết quả chung về các SOC hay bị ảnh hưởng ghi nhận trong các báo cáo thuốc kháng lao như đã trình bày ở hình 1.

3.3.2. Một số cặp thuốc – biểu hiện ADR mã hóa theo SOC được ghi nhận nhiều nhất

Các cặp thuốc – biểu hiện ADR mã hóa theo SOC được ghi nhận nhiều nhất được thống kê dựa trên các hệ cơ quan (các SOC) hay gặp nhất (hình 1), bao gồm

các rối loạn tổng quát của cơ thể, rối loạn da và mô dưới da, rối loạn hệ gan mật, rối loạn hệ cơ – xương – khớp, rối loạn tiền đình – thính giác, rối loạn chuyển hóa – dinh dưỡng và rối loạn thị giác.

Bảng 3.9: Một số cặp thuốc – biểu hiện ADR theo SOC được ghi nhận nhiều nhất

| Biểu hiện ADR theo SOC (Số lượng báo cáo) | Biểu hiện ADR theo PT hay gặp nhất (tỷ lệ trên n báo cáo) | Thuốc hay gặp nhất (tỷ lệ %) |
|--|---|---|
| Rối loạn tổng quát của cơ thể (n=683) | Choáng váng (25%) Sốt (19%) Dị ứng (18%) | Streptomycin (66%) Rifampicin (27%) Pyrazinamid (21%) |
| Rối loạn da và mô dưới da (n=626) | Ngứa (69%) Mẩn đỏ (48%) | Streptomycin (56%) Rifampicin (47%) Pyrazinamid (43%) |
| Rối loạn hệ gan mật (n=130) | Viêm gan (38%) Tăng enzym gan (30%) Vàng da, vàng mắt (28%) Tăng bilirubin (15%) | Rifampicin (65%) Pyrazinamid (55%) Isoniazid (38%) |
| Rối loạn hệ cơ-xương-khớp (n=50) | Đau khớp (92%) | Pyrazinamid (94%) |
| Rối loạn thính giác, tiền đình (n=42) | Ù tai (83%) | Streptomycin (98%) |
| Rối loạn chuyển hóa, dinh dưỡng (n=37) | Tăng acid uric (95%) | Pyrazinamid (100%) |
| Rối loạn thị giác (n=21) | Bất thường thị lực (86%) | Ethambutol (71%) |

Các rối loạn tổng quát của cơ thể (như choáng váng, sốt, dị ứng) và rối loạn da và mô dưới da (như ngứa, mẩn đỏ) là những biểu hiện ADR hay gặp nhất và được ghi nhận với tất cả các thuốc kháng lao.

Các biểu hiện ADR trên hệ gan mật thường được báo cáo là viêm gan, tăng enzym gan, vàng da vàng mắt, chức năng gan bất thường, tăng bilirubin, suy gan, ú mật. Trong số 130 báo cáo về các rối loạn trên hệ gan mật các thuốc nghi ngờ được báo cáo nhiều nhất là rifampicin (65% số báo cáo trên hệ gan mật), pyrazinamid (55%) và isoniazid (38%), trong đó có 35% báo cáo nghi ngờ cả 3 thuốc trên.

Trong số 42 báo cáo về rối loạn thính giác - tiền đình biểu hiện ADR hay gặp nhất là ù tai (chiếm 83%) và thuốc nghi ngờ được báo cáo nhiều nhất là streptomycin (98%).

Pyrazinamid là thuốc nghi ngờ được báo cáo nhiều nhất trong số các báo cáo về rối loạn hệ cơ – xương – khớp (biểu hiện chủ yếu là đau khớp) và rối loạn chuyển hóa, dinh dưỡng (biểu hiện chủ yếu là tăng acid uric máu) với tỷ lệ lần lượt là 94% và 100%.

Trong 21 báo cáo về rối loạn thị giác (biểu hiện chủ yếu là bất thường thị lực), ethambutol là thuốc nghi ngờ được ghi nhận nhiều nhất (71%).

3.3.3. Các ADR đặc biệt

Một số biểu hiện ADR hiếm gặp (tần suất dưới 1/1000, theo Dược thư Quốc gia Việt Nam) như hội chứng Stevens – Johnson khi sử dụng streptomycin và giảm tiểu cầu khi sử dụng các thuốc ethambutol, rifampicin hoặc streptomycin cũng được ghi nhận trong các báo cáo ADR về thuốc kháng lao.

- Hội chứng Stevens – Johnson: được ghi nhận trong 2 báo cáo, cụ thể như sau:

Báo cáo thứ nhất: Bệnh nhân nam, 36 tuổi, sử dụng streptomycin tiêm bắp và các thuốc đường uống: rifampicin, pyrazinamid, ethambutol và isoniazid từ 10/2009 đến 10/12/2009 thì xuất hiện phản ứng Stevens – Johnson. Kết quả sau xử trí: hồi phục không có di chứng.

Báo cáo thứ hai: Bệnh nhân nữ, 46 tuổi, sử dụng rifampicin đường uống, xuất hiện hội chứng Stevens – Johnson với triệu chứng loét các hốc tự nhiên. Kết quả sau xử trí: hồi phục không có di chứng.

- Giảm tiểu cầu: được ghi nhận ở 7 báo cáo. Trong đó, rifampicin là thuốc nghi ngờ trong 6 báo cáo, streptomycin bị nghi ngờ trong 3 báo cáo, isoniazid trong 2 báo cáo và ethambutol trong 1 báo cáo. Thời gian tiềm tàng được ghi nhận trong những báo cáo này từ trong khoảng 1 đến 39 ngày. Kết quả sau xử trí đều là hồi phục không có di chứng.

Phản ứng nghiêm trọng như sốc phản vệ, phản ứng phản vệ cũng được ghi nhận trong 11/1351 báo cáo ADR về thuốc kháng lao, trong đó có 3 báo cáo phản ứng phản vệ và 8 báo cáo sốc phản vệ. Thuốc nghi ngờ chủ yếu là streptomycin với đường dùng là tiêm bắp (trừ 1 báo cáo là rifampicin đường uống). Các ADR xuất hiện chủ yếu sau khi tiêm khoảng dưới 5 phút (chỉ có 1 báo cáo sau 2 giờ). Trong đa số các báo cáo (6/11 báo cáo) ADR xuất hiện ngay lần đầu dùng thuốc và chậm nhất sau 20 ngày. Kết quả sau xử trí đều là hồi phục không có di chứng.

3.4. Thời gian tiềm tàng xuất hiện ADR

Thời gian tiềm tàng xuất hiện ADR được tính từ ngày bắt đầu sử dụng thuốc đến ngày xảy ra ADR. Thông tin về thời gian tiềm tàng xuất hiện ADR được xử lý đối với những cặp thuốc – biểu hiện ADR mã hóa theo SOC hay gặp nhất ở bảng 3.9. Kết quả thu được như sau: có 38% cặp thuốc - biểu hiện ADR mã hóa theo SOC thiếu thông tin hoặc thông tin không hợp lý về thời gian tiềm tàng. Trong các cặp thuốc - biểu hiện ADR mã hóa theo SOC có thông tin, đa số các ADR xảy ra trong vòng 2 tuần sau khi dùng thuốc (78%), trong đó có 36% ADR xảy ra trong vòng 1 ngày sau khi dùng thuốc. Dưới đây là bảng thông tin về thời gian tiềm tàng (giá trị lớn nhất, nhỏ nhất, trung vị, tứ phân vị 0,25 và tứ phân vị 0,75) ghi nhận được từ báo cáo trên những cặp SOC thuốc – biểu hiện ADR mã hóa theo SOC hay gặp nhất trong các báo cáo ADR về thuốc kháng lao.

Bảng 3.10: Thông tin về thời gian tiềm tàng xuất hiện ADR ở những cặp thuốc - biểu hiện ADR mã hóa theo SOC hay gặp nhất

| Cặp thuốc- biểu hiện ADR mã hóa theo SOC (Số lượng báo cáo) | Số lượng báo cáo có thông tin (tỷ lệ %) | Thời gian tiềm tàng (ngày) | | | | |
|---|---|----------------------------|-----------------|----------|-----------------|----------|
| | | Nhỏ nhất | Tứ phân vị 0,25 | Trung vị | Tứ phân vị 0,75 | Lớn nhất |
| Rối loạn tổng quát của cơ thể - tất cả các thuốc (683) | 471 (69%) | 1 | 1 | 2 | 12 | 377 |
| Rối loạn da và mô dưới da - tất cả các thuốc (626) | 425 (68%) | 1 | 1 | 2 | 11 | 155 |
| Rối loạn hệ gan mật - tất cả các thuốc (130) | 69 (53%) | 1 | 3 | 9 | 18,5 | 152 |
| Rối loạn cơ-xương-khớp - pyrazinamid (47) | 27 (57%) | 1 | 3,5 | 7 | 15 | 151 |
| Rối loạn thính giác - tiền đình - streptomycin (41) | 31 (75%) | 1 | 1 | 7 | 12 | 29 |
| Rối loạn chuyển hóa, dinh dưỡng - pyrazinamid (37) | 39 (83%) | 1 | 5,25 | 10 | 18,25 | 151 |
| Rối loạn thị giác - ethambutol (15) | 11 (73%) | 1 | 5 | 10 | 24,5 | 100 |

Nhìn chung thời gian tiềm tàng xuất hiện ADR ở những cặp thuốc - biểu hiện ADR mã hóa theo SOC hay gặp nhất có khoảng dao động giữa giá trị lớn nhất – nhỏ nhất khá lớn. Tuy nhiên, trong những cặp thuốc – ADR được nghiên cứu, có hơn 75% ADR xuất hiện trong vòng từ 1 đến 25 ngày kể từ khi dùng thuốc.

3.5. Cách xử trí

Thông tin về cách xử trí ghi nhận trong các báo cáo ADR về thuốc kháng lao được trình bày trong bảng 3.11:

Bảng 3.11: Thông tin về cách xử trí ghi nhận từ báo cáo

| ADR | Số lượng báo cáo | Cách xử trí | | Cách xử trí ghi nhận từ báo cáo |
|---------------------------|------------------|---------------------|-------------------|---|
| | | Ngưng sử dụng thuốc | Mô tả cách xử trí | |
| Phản ứng phản vệ | 3 | 3 | 1 | Dùng thuốc chống dị ứng, hạ sốt, làm phản ứng mastocyt |
| Sốc phản vệ | 8 | 8 | 4 | Tiêm adrenalin, thở oxy, dùng hydrocortison (hoặc methylprednisolon + dimedrol) hoặc chuyển đến hồi sức tích cực |
| Rối loạn da và mô dưới da | 626 | 581 | 50 | Ngừng thuốc đang sử dụng, sử dụng thuốc kháng histamin |
| Rối loạn chức năng gan | 130 | 113 | 3 | Ngừng thuốc đang sử dụng và dùng thuốc trợ gan |
| Chóng mặt | 81 | 73 | 4 | Ngừng streptomycin và thay bằng ethambutol |

Trong tất cả báo cáo ghi nhận được có 78% các trường hợp đã được xử trí bằng cách ngừng thuốc kháng lao đang sử dụng. Trong đa số các báo cáo (95% báo cáo), thông tin về xử trí ADR không được mô tả chi tiết.

3.6. Kết quả sau xử trí ADR

Kết quả sau xử trí ADR được phân loại theo thang phân loại của WHO, kết quả thống kê được từ báo cáo ADR về thuốc kháng lao như sau:

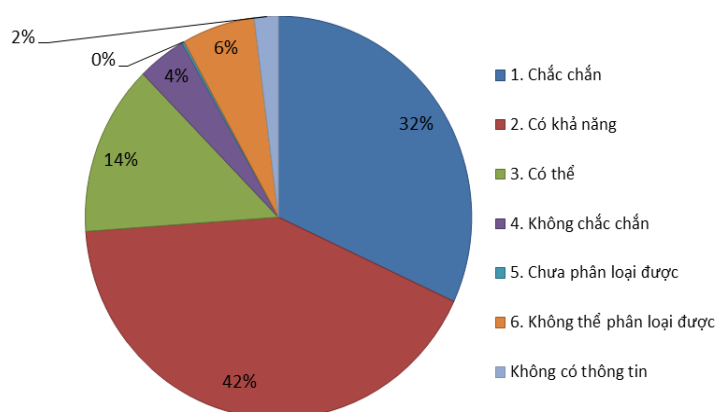
Bảng 3.12: Kết quả sau xử trí

| Kết quả sau xử trí | Số lượng báo cáo | Tỷ lệ (%) |
|----------------------------|------------------|-----------|
| Hồi phục không có di chứng | 1068 | 79,1 |
| Hồi phục có di chứng | 15 | 1,1 |
| Chưa hồi phục | 14 | 1,0 |
| Không rõ | 100 | 7,4 |
| Đang hồi phục | 2 | 0,1 |
| Không có thông tin | 152 | 11,3 |
| Tổng | 1351 | 100 |

Đa số bệnh nhân hồi phục không di chứng (79,1%); sau khi được xử trí phản ứng có hại; 15 trường hợp (1,1%) hồi phục có di chứng và 16 trường hợp (1,1%) là chưa hồi phục hoặc đang hồi phục. 18,7% báo cáo không rõ hoặc không có thông tin; không có trường hợp nào tử vong. Trong 15 báo cáo hồi phục có di chứng, không có báo cáo nào mô tả cụ thể về di chứng trên bệnh nhân.

3.7. Mức quy kết thuốc – ADR

Mức quy kết thể hiện mối liên hệ giữa thuốc nghi ngờ với ADR.

**Hình 3.2: Thông tin về mức quy kết thuốc - ADR**

Đa số các cặp thuốc - ADR được quy kết ở 3 mức chắc chắn, có khả năng và có thể (chiếm 88% tổng số cặp thuốc - ADR, nhiều nhất là mức có khả năng chiếm 42%). Có 6% cặp thuốc - ADR là không thể phân loại được.

3.8. Đánh giá mức độ hoàn thành báo cáo

Điểm về mức độ hoàn thành báo cáo được đánh giá trên 69 báo cáo thuốc kháng lao theo mẫu báo cáo ADR mới 6 tháng cuối năm 2011. Phương pháp tính điểm hoàn thành báo cáo được trình bày chi tiết trong phần phương pháp nghiên cứu và phụ lục 1. Điểm hoàn thành báo cáo được tính dựa trên tính đầy đủ của các trường thông tin được điền vào mẫu báo cáo (bao gồm: tuổi của bệnh nhân, giới tính, thông tin về người báo cáo, thời gian tiềm tàng xuất hiện ADR, diễn biến của phản ứng, chỉ định/lý do sử dụng thuốc, các thông tin không được mã hóa) cho mỗi cặp thuốc-ADR trong báo cáo. Mỗi trường thông tin được cho điểm 1 (có thông tin) hoặc 0 (không có thông tin).

Bảng 3.13: Số lượng cặp thuốc – ADR thiếu thông tin theo từng trường thông tin

| Trường thông tin | Cặp thuốc - ADR thiếu thông tin | Tỷ lệ % (n = 179) |
|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| Tuổi của bệnh nhân | 0 | 0 |
| Giới tính | 0 | 0 |
| Thông tin về người báo cáo | 11 | 6 |
| Thời gian tiềm tàng xuất hiện ADR | 80 | 45 |
| Diễn biến của phản ứng | 19 | 11 |
| Chỉ định/lý do sử dụng thuốc | 58 | 32 |
| Các thông tin không được mã hóa | 30 | 17 |

Trường thông tin thiếu thông tin nhiều nhất theo từng cặp thuốc – ADR là thời gian tiềm tàng xuất hiện ADR (45%) và chỉ định (32%), sau đó là các trường thông tin các thông tin không được mã hóa (17%), diễn biến của phản ứng (11%) và thông tin về người báo cáo (6%).

Điểm hoàn thành từng báo cáo được tính bằng trung bình cộng điểm của từng cặp thuốc – ADR trong báo cáo.

Bảng 3.14: Điểm hoàn thành báo cáo thuốc kháng lao

| Điểm | Tần suất báo cáo | Tỷ lệ % |
|---------------|-------------------------|----------------|
| 0 - <0,5 | 16 | 23,2% |
| 0,5 - 0,75 | 21 | 30,4% |
| >0,75 - 1 | 32 | 46,4% |
| Tổng | 69 | |

Trong số 69 báo cáo, số báo cáo dưới 0,5 điểm chiếm 23,2 %, đây là những báo cáo thiếu nhiều thông tin tối thiểu. Tỷ lệ báo cáo trên 0,75 điểm là 46,4%, đây là những báo cáo hoàn thành khá đầy đủ những thông tin tối thiểu cần thiết.

Đặc biệt, có 5 báo cáo (chiếm 7,3%) được điểm 0, đây là những báo cáo không có thông tin về ADR.

Điểm trung bình về mức độ hoàn thành báo cáo của các báo cáo là $0,67 \pm 0,31$.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

Những năm gần đây, cùng với sự tác động của đại dịch HIV/AIDS và lao kháng thuốc, tình hình bệnh lao càng trở nên phức tạp. Vì thế, mục tiêu thanh toán bệnh lao trở thành một mục tiêu lớn. Tuy nhiên, trực khuẩn lao là loại vi khuẩn khó diệt, số lượng thuốc dùng điều trị lao hạn chế trong khi độc tính lại cao. Độc tính của thuốc gây gián đoạn việc sử dụng thuốc, không tuân thủ điều trị dẫn tới gia tăng tình trạng lao kháng thuốc và thất bại điều trị. Chính vì vậy, việc giám sát phản ứng có hại của thuốc kháng lao là rất cần thiết giúp giảm di chứng và tăng hiệu quả điều trị trong công tác chống lao.

Hiện nay, báo cáo ADR tự nguyện là nguồn thông tin chủ yếu về phản ứng có hại của thuốc xảy ra ở Việt Nam. Kể từ tháng 10/2010, Trung tâm DI & ADR Quốc gia là nơi thu nhận, xử lý, thẩm định và lưu trữ tất cả các báo cáo ADR tự nguyện được gửi về từ các cơ sở điều trị, các đơn vị khác nhau trong cả nước. Chính vì vậy, nghiên cứu này đã được thực hiện trên dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện trong 3 năm liên tiếp (2009-2011) với mong muốn cung cấp một hình ảnh toàn diện về tất cả báo cáo ADR liên quan đến thuốc kháng lao.

Số lượng báo cáo ADR về thuốc kháng lao giảm mạnh từ năm 2009 đến 2010 (644 báo cáo xuống 384 báo cáo) và tiếp tục giảm nhẹ ở năm 2011 (323 báo cáo). Đến năm 2012 số lượng báo cáo thuốc kháng lao giảm còn 311 báo cáo [12]. Nguyên nhân có thể do sự thay đổi địa chỉ tiếp nhận báo cáo (địa chỉ ghi trên phiếu mẫu báo cáo năm 2010 và hầu hết mẫu báo cáo 2011 là Trung tâm theo dõi tác dụng có hại của thuốc và Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi tác dụng có hại của thuốc – Phía Nam, 2 đơn vị không còn tồn tại và làm nhiệm vụ tiếp nhận báo cáo kể từ năm 2010). Tỷ lệ báo cáo thuốc kháng lao so với tổng số báo cáo qua các năm cũng có xu hướng giảm. Điều này có thể được giải thích bởi sự gia tăng báo cáo ở những nhóm thuốc mới. Tuy vậy, tỷ lệ này vẫn ở mức cao (trung bình khoảng 1/5 tổng số báo cáo ADR của tất cả các thuốc).

Chương trình chống lao quốc gia phủ rộng trên 63 tỉnh thành với 64 cơ sở chống lao tuyến tỉnh (Hà Nội có 2 cơ sở) và 100% các quận huyện có tổ chống lao, 100% xã phường có cán bộ lao chuyên trách lao [42]. Tuy nhiên, báo cáo lao trong 3 năm 2009 đến 2011 chỉ nhận được từ 52 đơn vị bệnh viện, trong đó hầu như tập trung ở một số bệnh viện như bệnh viện Phạm Ngọc Thạch (62,4%), bệnh viện Lao và Bệnh Phổi Hà Nội (8,7%), bệnh viện Lao và Phổi Quảng Ninh (5,2%). Đây cũng là những đơn vị gửi báo cáo nhiều nhất theo từng năm. Kết quả này cho thấy, vẫn còn những cơ sở chống lao nói riêng và cơ sở khám chữa bệnh có tiếp nhận bệnh nhân lao nói chung chưa tham gia báo cáo hoặc chỉ báo cáo với số lượng hạn chế.

Cán bộ y tế là đối tác quan trọng của hệ thống cảnh giác dược. Đối với các báo cáo ADR liên quan đến thuốc kháng lao, có 3 đối tượng tham gia vào báo cáo, trong đó chiếm đa số là đối tượng bác sĩ (89%), điều dưỡng và dược sĩ chiếm tỷ lệ thấp (tương ứng là 8% và 3%). Đối tượng bác sĩ cũng là đối tượng báo cáo chính trong hệ thống báo cáo tự nguyện ở Việt Nam trong giai đoạn 2006 – 2008 (chiếm 63,2%) còn dược sĩ chỉ tham gia báo cáo với tỷ lệ 12,1% [10]. Trong khi đó, ở nhiều nước trên thế giới, dược sĩ là đối tượng tham gia báo cáo chính, như ở Canada, tỷ lệ này là 88,3%, ở Hà Lan là 40,2%. Như vậy, có thể nói sự đóng góp của dược sĩ vào hệ thống báo cáo tự nguyện của nước ta nói chung và công tác báo cáo ADR trong chương trình lao nói riêng vẫn ở mức thấp đòi hỏi cần triển khai các biện pháp hỗ trợ nhằm thúc đẩy sự tích cực tham gia của dược sĩ trong công tác báo cáo.

Trong tổng số báo cáo ADR về thuốc kháng lao có một tỷ lệ không nhỏ (33%) ghi nhận 2 thuốc nghi ngờ trở lên với cùng một nhóm biểu hiện ADR. Điều này có thể được giải thích do các thuốc kháng lao thường được sử dụng đồng thời, tương tác có thể xảy ra, độc tính có thể tăng lên, dẫn đến việc quy kết thuốc nào là nguyên nhân gây ra ADR nhiều khi không dễ dàng. Trong các báo cáo, hoạt chất bị nghi ngờ nhiều nhất là streptomycin chiếm 58,2% số báo cáo ADR về thuốc kháng lao, sau đó là rifampicin (35,6%), pyrazinamid (34,6%), isoniazid (24,4%) và ethambutol (12,6%). Theo kết quả nghiên cứu của Đỗ Thị Mỹ Anh [1] và Kiều Mai

Anh [2], tỷ lệ gặp ADR khi sử dụng streptomycin là 45,10% và 21,29% số bệnh nhân được điều trị bằng thuốc kháng lao được nghiên cứu và cao nhất trong các thuốc kháng lao hàng 1.

Các ADR được báo cáo nhiều nhất theo phân loại tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng là các rối loạn tổng quát của cơ thể như choáng váng, sốt, dị ứng (chiếm 50,6% báo cáo ADR về thuốc kháng lao) và các rối loạn da và mô dưới da như ngứa, mẩn đỏ (chiếm 46,3%). Trong một nghiên cứu ở Canada [40], ADR hay gặp nhất là phát ban (chiếm 4% tổng số bệnh nhân điều trị lao) và viêm gan (chiếm 3%). Theo kết quả ở nghiên cứu ở Kyrgyzstan [24], ADR hay gặp nhất là phát ban (chiếm 31% bệnh nhân gặp ADR), đau thượng vị (chiếm 22%) và vàng da (chiếm 19%). Các ADR ghi nhận được nhiều nhất theo nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là những ADR dễ nhận biết và quan sát, không cần làm các xét nghiệm cận lâm sàng hay các thử nghiệm chuyên sâu. Theo nghiên cứu của Đỗ Thị Mỹ Anh (2005) [1], và Kiều Mai Anh (2006) [2], các hội chứng về da (mẩn ngứa, phát ban) là những biểu hiện ADR hay gặp nhất chiếm 50,98 % và 52,78% trong số bệnh nhân xuất hiện ADR. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Thủy (2009) [11], ADR hay gặp nhất là tăng enzym gan chiếm 16,83% tổng số bệnh nhân, sau đó là các biểu hiện trên da chiếm 13,49%. Tỷ lệ % gặp ADR, tăng enzym gan ở nghiên cứu này đều cao hơn 2 nghiên cứu của Đỗ Thị Mỹ Anh và Kiều Mai Anh có thể do bác sĩ ngày càng quan tâm hơn đến việc làm các xét nghiệm cận lâm sàng để chủ động theo dõi và điều trị ADR. Mặc dù mẫu số của các nghiên cứu khác nhau (là tổng số bệnh nhân sử dụng thuốc kháng lao hoặc tổng số bệnh nhân gặp phải ADR khi sử dụng thuốc kháng lao) gây khó khăn khi so sánh với kết quả của những nghiên cứu khác nhưng từ kết quả thu được, chúng tôi nhận thấy việc báo cáo những ADR liên quan đến các xét nghiệm cận lâm sàng còn thấp, đòi hỏi cần có sự tích cực và quan tâm hơn nữa trong việc làm các xét nghiệm cận lâm sàng và các thử nghiệm chuyên sâu trong việc chủ động theo dõi và điều trị các ADR.

Chúng tôi cũng thống kê các thuốc bị nghi ngờ nhiều nhất theo những tổ chức cơ thể hay bị ảnh hưởng. Theo đó, các rối loạn tổng quát của cơ thể (như:

choáng váng, sốt, dị ứng) và rối loạn da và mô dưới da (như: ngứa, mẩn đỏ) là các ADR hay gặp với tất cả các thuốc kháng lao. Những ADR này đều đã được đề cập trong phần tác dụng không mong muốn thường gặp/ít gặp của tất cả các thuốc kháng lao trên y văn [4], [5], [13].

Trong các báo cáo về rối loạn hệ gan mật (như viêm gan, tăng enzym gan, vàng da vàng mắt, chức năng gan bất thường, tăng bilirubin, suy gan, ứ mật) các thuốc bị nghi ngờ nhiều nhất là rifampicin (65% báo cáo), pyrazinamid (55% báo cáo) và isoniazid (38% báo cáo), trong đó có 35% báo cáo nghi ngờ cả 3 thuốc trên. Các rối loạn trên hệ gan mật khi dùng isoniazid, rifampicin và pyrazinamid là ADR đã được ghi nhận trong nhiều y văn [23], [31], [41] và các nghiên cứu. Theo nghiên cứu đa trung tâm của Combs và cộng sự (1990) [18] trên 617 bệnh nhân điều trị bằng isoniazid, rifampicin và pyrazinamid với phác đồ hàng ngày trong 8 tuần tấn công và 16 tuần duy trì thấy có 23,2% bệnh nhân có tăng enzym gan và tỷ lệ viêm gan có triệu chứng lâm sàng rõ rệt là 1,6%. Trong một nghiên cứu của Dossing và cộng sự (1996) [19] trên những bệnh nhân dùng đồng thời isoniazid, rifampicin và pyrazinamid, 16% bệnh nhân có men gan tăng hơn 2 lần so với giá trị bình thường.

Streptomycin là thuốc bị nghi ngờ nhiều nhất (chiếm 98%) trong các báo cáo ADR về rối loạn thính giác và tiền đình (chủ yếu là triệu chứng ù tai); pyrazinamid là thuốc bị nghi ngờ nhiều nhất trong các báo cáo về rối loạn cơ – xương khớp và rối loạn chuyển hóa – dinh dưỡng với tỷ lệ tương ứng là 94% và 100%; ethambutol là thuốc bị nghi ngờ nhiều nhất (chiếm 71%) trong các báo cáo ADR về rối loạn thị giác. Những kết quả này đều phù hợp với y văn về các ADR thường gặp và đặc trưng của streptomycin, pyrazinamid và ethambutol [4], [23], [36].

Kết quả thống kê mô tả ở trên đã cung cấp hình ảnh về các biểu hiện ADR hay được báo cáo nhất với một hoặc nhiều thuốc kháng lao trong hệ thống báo cáo tự nguyện của Việt Nam. Từ đó cho thấy tầm quan trọng của việc phát hiện, xử trí và báo cáo kịp thời cũng như sử dụng các biện pháp dự phòng đúng cách đối với các phản ứng có hại thường gặp trong điều trị lao.

Bên cạnh những tổ chức bị ảnh hưởng và ADR hay gặp của thuốc kháng lao

được mô tả trên, chúng tôi cũng ghi nhận được những báo cáo về các ADR hiếm gặp (hội chứng Stevens – Johnson và giảm tiểu cầu) và các ADR nghiêm trọng (sốc phản vệ và phản ứng phản vệ). Tỷ lệ các báo cáo này tuy nhỏ và các ADR đều đã được đề cập trong y văn nhưng cũng cho thấy hệ thống báo cáo tự nguyện của Việt Nam có khả năng phát hiện những phản ứng có hại hiếm gặp và nghiêm trọng. Khi số lượng báo cáo tăng dần theo thời gian, hệ thống sẽ rất hữu ích trong việc phát hiện những tín hiệu mới và những trường hợp nghiêm trọng, từ đó đưa ra những cảnh báo kịp thời đến cán bộ y tế và người bệnh, góp phần đảm bảo sử dụng thuốc hợp lý, an toàn.

Khi một phản ứng có hại xảy ra, việc xử trí là một yêu cầu rất quan trọng trong thực hành lâm sàng nhưng nội dung này lại không được mô tả (có tới 95% báo cáo ADR về thuốc kháng lao không mô tả cụ thể cách xử trí) hoặc chỉ được mô tả một cách sơ sài so với Hướng dẫn điều trị lao (năm 2010) của WHO [37]. Tuy nội dung ghi lại trong báo cáo có thể chưa phản ánh chính xác việc xử trí trong thực tế nhưng cũng cho thấy hướng dẫn xử trí đúng và kịp thời sẽ là một nội dung không thể thiếu trong quá trình tập huấn về giám sát phản ứng có hại của thuốc cho cán bộ y tế trong chương trình lao.

Báo cáo ADR nên báo cáo sớm nhất có thể sau khi xảy ra phản ứng và ngay cả khi thông tin thu được chưa đầy đủ. Báo cáo trong khi bệnh nhân vẫn còn nằm viện sẽ tạo điều kiện thuận lợi hơn để khai thác đủ thông tin và tiến hành các xét nghiệm cận lâm sàng nếu cần thiết. Tuy nhiên, theo thống kê trên báo cáo ADR về thuốc kháng lao, tỷ lệ báo cáo ADR được gửi sớm (trong vòng 1 tuần) chỉ chiếm 28% và có sự chênh lệch khá lớn giữa thời gian gửi và nhận báo cáo kể từ khi xuất hiện ADR. Đặc biệt có những báo cáo ADR được gửi khá muộn (12 báo cáo chiếm 1% được gửi sau hơn 1 năm xảy ra ADR) và thậm chí có 2 báo cáo ADR sau hơn 2 năm xuất hiện ADR Trung tâm ADR và DI Quốc gia mới nhận được báo cáo. So với kết quả nghiên cứu trên báo cáo ADR tự nguyện năm 2006 -2008 của Lê Thị Phương Thảo [10] (có 33% báo cáo được gửi ngay khi xuất hiện ADR và 50,3% báo cáo được gửi trong vòng 15 ngày và giá trị trung vị là 3 ngày trong khi giá trị

này đối với báo cáo ADR về thuốc kháng lao là 17 ngày) thì khoảng thời gian gửi báo cáo ADR về thuốc kháng lao lớn hơn rất nhiều. Khoảng thời gian gửi và nhận báo cáo lớn sẽ ảnh hưởng đến tính đầy đủ, chính xác của thông tin trong báo cáo gây khó khăn trong việc đánh giá và thẩm định.

Để phân nào đánh giá được chất lượng báo cáo ADR liên quan đến thuốc kháng lao, nghiên cứu này đã sử dụng phương pháp tính điểm hoàn thành báo cáo của Trung tâm WHO-UMC. Điểm hoàn thành báo cáo trung bình đối với báo cáo ADR thuốc kháng lao là 0,67 và chưa đạt yêu cầu của một báo cáo đầy đủ thông tin tối thiểu (phải có điểm từ 0,75 đến 1 điểm). Những thông tin thường thiếu trong báo cáo ADR của thuốc kháng lao là: thời gian tiềm tàng xuất hiện ADR (45% cặp thuốc – ADR thiếu thông tin) và chỉ định/lý do sử dụng thuốc (32% thiếu thông tin), các thông tin không được mã hóa (17% thiếu thông tin), diễn biến của phản ứng (11% thiếu thông tin), người báo cáo (6% thiếu thông tin). Đây là những thông tin rất quan trọng trong đánh giá và thẩm định báo cáo. Đặc biệt đáng chú ý là có 5/69 báo cáo thậm chí không mô tả biểu hiện ADR.

Việc đánh giá chất lượng hoàn thành báo cáo trong nghiên cứu này tuy chỉ được thực hiện trên cỡ mẫu nhỏ (69 báo cáo) nhưng cũng cho kết quả tương ứng với điểm hoàn thành báo cáo theo đánh giá của WHO về các báo cáo ADR tự nguyện của Việt Nam trong các năm 2007 – 2012 (tính theo thời gian gửi báo cáo cho WHO) [32]. Điểm hoàn thành báo cáo qua các năm luôn nằm trong khoảng [0,5 – 0,75] với các thông tin hay bị thiếu trong báo cáo bao gồm các thông tin không được mã hóa, thời gian tiềm tàng xuất hiện ADR, lý do sử dụng thuốc và diễn biến của ADR.

Phương pháp này tính điểm hoàn thành báo cáo ADR dựa trên tính đầy đủ của các trường thông tin tối thiểu cần báo cáo, tuy nhiên khi so sánh với yêu cầu về một báo cáo có chất lượng tốt của Cơ quan Quản lý Thực Phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) [16] và các thông tin được đánh giá trong một phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo ADR tại Na Uy [22] thì vẫn có nhiều trường thông tin quan trọng không được tính điểm, bao gồm khoảng thời gian xảy ra ADR, thông tin về

các thuốc sử dụng đồng thời, bệnh mắc kèm của bệnh nhân và tiền sử.

Một hệ thống báo cáo ADR tự nguyện hoạt động có hiệu quả phải đảm bảo được cả 2 yếu tố, số lượng và chất lượng báo cáo. Ở phạm vi từng báo cáo đơn lẻ, chất lượng báo cáo ảnh hưởng tới việc đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa thuốc và phản ứng xảy ra. Khi số lượng báo cáo tăng lên, chất lượng mỗi báo cáo sẽ ảnh hưởng tới kết quả phân tích cơ sở dữ liệu sau này, bao gồm cả việc phát hiện tín hiệu [32]. Tuy còn những hạn chế nhưng nghiên cứu này đã mô tả phần nào chất lượng báo cáo của thuốc kháng lao, từ đó cần có thêm nhiều biện pháp như tuyên truyền, tập huấn, tăng cường phản hồi để nâng cao nhận thức và kỹ năng của cán bộ y tế trong việc phát hiện và báo cáo kịp thời, đầy đủ thông tin về phản ứng có hại của thuốc.

KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT

Kết luận

Nghiên cứu đã mô tả đặc điểm báo cáo phản ứng có hại liên quan đến thuốc kháng lao ghi nhận từ hệ thống báo cáo tự nguyện của Việt Nam trong giai đoạn từ 01/2009 đến 12/2011.

- Báo cáo ADR về thuốc kháng lao chiếm tỷ lệ lớn trong tổng số báo cáo ADR (20,13%). Báo cáo hầu hết được gửi từ các bệnh viện chuyên khoa lao (52 đơn vị). Đối tượng gửi báo cáo đa số là bác sĩ (89%). Các báo cáo này được gửi và nhận khá muộn, tỷ lệ báo cáo ADR được gửi sớm (trong vòng 1 tuần) chỉ chiếm 28%.
- Các thuốc kháng lao được báo cáo chủ yếu là thuốc kháng lao hàng 1 (có 99% báo cáo liên quan đến các thuốc kháng lao hàng 1). Các thuốc kháng lao cũng thường được báo cáo đồng thời (33% số báo cáo có từ 2 thuốc kháng lao là thuốc nghi ngờ trở lên).
- Các phản ứng có hại được báo cáo nhiều nhất đối với các thuốc kháng lao là các rối loạn tổng quát của cơ thể (được báo cáo trong 50,6% tổng số báo cáo ADR về thuốc kháng lao); rối loạn trên da (chiếm 46,3%); rối loạn hệ gan mật (chiếm 9,6%, trong đó có 35% báo cáo ADR trên hệ gan mật nghi ngờ cả 3 thuốc isoniazid, pyrazinamid và rifampicin); rối loạn cơ xương khớp (chiếm 3,7%, trong đó thuốc nghi ngờ chủ yếu là pyrazinamid); rối loạn thính giác -tiền đình (chiếm 3,1%, trong đó thuốc nghi ngờ chủ yếu là streptomycin); rối loạn chuyển hóa, dinh dưỡng (chiếm 2,7%, trong đó thuốc nghi ngờ chủ yếu là pyrazinamid). Đây đều là những ADR thường gặp, diễn hình đã được ghi nhận trong y văn khi sử dụng thuốc kháng lao. Bên cạnh đó một số ADR hiếm gặp (hội chứng Stevens – Johnson và giảm tiểu cầu) và ADR nghiêm trọng (sốc phản vệ và phản ứng phản vệ) cũng được ghi nhận.
- Trong 78% trường hợp, phản ứng được xử trí bằng cách ngừng sử dụng thuốc nghi ngờ hoặc thay đổi phác đồ. Phần mô tả cách xử trí trong các báo cáo hầu

hết sơ sài, thiếu thông tin (chỉ có 5% báo cáo ADR về thuốc kháng lao mô tả cụ thể cách xử trí).

- Điểm hoàn thành báo cáo thuốc kháng lao theo phương pháp đánh giá của WHO là $0,67 \pm 0,31$. Báo cáo ADR về thuốc kháng lao thiếu nhiều thông tin quan trọng như: thời gian tiềm tàng xuất hiện ADR, chỉ định/lý do sử dụng thuốc, các thông tin không được mã hóa, diễn biến của phản ứng và thông tin về người báo cáo.

Đề xuất

- Tăng cường hoạt động theo dõi và giám sát ADR của thuốc kháng lao, đặc biệt là những ADR cần thực hiện xét nghiệm lâm sàng và các can thiệp chuyên sâu. Tăng cường phát hiện và báo cáo các ADR hiếm gặp, ADR nghiêm trọng.
- Tăng cường các biện pháp nhằm nâng cao số lượng và chất lượng báo ADR của thuốc kháng lao như: giáo dục truyền thông về tầm quan trọng của báo cáo ADR tự nguyện và vai trò của cán bộ y tế trong chương trình chống lao; xây dựng cơ chế chính sách hợp lý, hướng dẫn thực hành giám sát ADR rõ ràng, tăng cường đào tạo tập huấn chuyên môn cho cán bộ y tế trong chương trình lao để khuyến khích và hướng dẫn việc dự phòng, phát hiện, xử trí và báo cáo phản ứng có hại của thuốc một cách kịp thời.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Đỗ Thị Mỹ Anh (2005), *Khảo sát tình hình sử dụng và tác dụng không mong muốn của thuốc kháng lao trên bệnh nhân điều trị tại bệnh viện lao và bệnh phổi Trung ương*, Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ, Đại học Dược Hà Nội.
2. Kiều Mai Anh (2006), *Khảo sát tình hình sử dụng và tác dụng không mong muốn của thuốc kháng lao tại bệnh viện lao và bệnh phổi Hà Nội từ tháng 6 đến tháng 12 năm 2005*, Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ, Đại học Dược Hà Nội.
3. Bộ Y tế (2007), *Bệnh học lao*, NXB Y học, tr. 12, 129 – 130, 132, 139.
4. Bộ Y tế (2007), *Dược lý học tập 2*, NXB Y học, tr. 184 – 192.
5. Bộ Y tế (2009), *Dược thư quốc gia Việt Nam*, NXB Y học.
6. Bộ Y tế (2009), *Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và phòng bệnh lao*, NXB Y học.
7. Bộ Y tế (2010), *Bệnh học*, NXB Y học, tr. 279 – 284.
8. Bộ Y tế (2006), *Dược lâm sàng*, NXB Y học, tr. 88 - 89.
9. Bộ Y tế (2009), *Hướng dẫn quản lý và điều trị bệnh lao kháng đa thuốc*, NXB Y học, tr. 25- 26.
10. Lê Thị Phương Thảo (2010), *Phân tích thực trạng báo cáo phản ứng có hại (ADR) của thuốc tại các cơ sở ở Việt Nam trong giai đoạn từ 2006-2008*, Khóa luận tốt nghiệp dược sĩ, Đại học Dược Hà Nội.
11. Nguyễn Thị Thủy (2009), *Khảo sát tác dụng không mong muốn của thuốc kháng lao và cách xử trí trên bệnh nhân điều trị lao tại Bệnh viện Lao và Bệnh Phổi Trung ương*, Luận văn thạc sĩ Dược học, Đại học Dược Hà Nội.
12. Trung tâm DI & ADR Quốc gia (2013), “*Tổng kết công tác báo cáo ADR năm 2012*”, Phụ lục kèm theo công văn số 12/ADR-TTT, ngày 20/03/2013 của Trung tâm Quốc gia về thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của

thuốc về việc tổng kết công tác báo cáo ADR năm 2012.

Tiếng Anh

13. American Society of Health – System Pharmacists (2011), *AHFS Drug information 2011*.
14. American Society of Hospital Pharmacists (1989), *ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting*; p. 49; 336 – 337.
15. Berry L.L et al (1988), "Sensitivity and specificity of three methods of detection adverse drugs reactions", *American - Journal of Hospital Pharmacy*, 45, pp. 1534-1539.
16. Sonja Brajovic et al (2012) , “Quality assessment of spontaneous triggered adverse event reports received by the Food and Drug Administration”, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 16(9), pp. 565 – 570.
17. Chhetri AK et al. (2008), “Study of adverse drug reactions caused by first line anti-tubercular drugs used in directly observed treatment, short course (DOTS) therapy in Western Nepal, Pokhara.”, *Journal of the Pakistan Medical Association*, 58 (10), p. 531.
18. Combs DL et al (1990), “USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of final results”, *Annals of Internal Medicine*, 112(6), pp. 397-406.
19. Dossing M et al (1996), “Liver injury during antituberculosis treatment: an 11 – year study”, *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 77, pp. 349 – 405.
20. Ralph I Edwards, Jeffrey K Aronson (2000), “Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management”, *The Lancet*, 356, pp. 1255 – 1259.
21. Forget EJ, Menzies D (2006), “Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs.”, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 5(2), pp. 231 - 249.

22. Gedde-Dahl A et al (2007), “Characteristics and quality of adverse drug reaction reports by pharmacists in Norway”, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 16(9), pp.999 – 1005.
23. Harman J.G and Limbird (2006), *Goodman and Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics - 11th Ed*, McGraw-Hill, Health Professions Division.
24. Hinderaker SG et al (2009), “Serious adverse reactions in a tuberculosis programme setting in Kyrgyzstan”, *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 13(12), pp. 1560 – 1562.
25. Javadi MR et al (2007), “Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors.”, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2007, 16, pp 1104 – 1110.
26. Ron Mann, Elizabeth Andrews (2007), *Pharmacovigilance*, 2nd edition, Wiley, pp. 3-11.
27. Rawlins M.D. (1986), "Spontaneous reporting of adverse drug reactions", *Journal of Medicine*, 59 (230), pp. 531-534.
28. Shin SS et al (2007), “Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia”, *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 11(12), pp.1314 – 1320.
29. Shin YS et al (2009), “Spontaneous reporting of adverse drug events by Korean regional pharmacovigilance centers.”, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 58(10), pp. 531 – 535.
30. Stricker Ch, H, B (1992), *Drug – induced hepatic injury second edition*, Elsevier, The Netherlands, pp. 211- 246.
31. Sean C Sweetman, *Martindale: The complete drug reference thirty – sixth edition*, The Pharmaceutical Press.
32. World Health Organization - The Uppsala monitoring centre (2012), *Documenration Grading – completeness score by country entered into the WHO global ICSR database between 20070101 and 20121010*.

33. World Health Organization - The Uppsala monitoring centre (2012), *Documentation Grading – Report completeness*.
34. World Health Organization - The Uppsala monitoring centre (2012), *WHO Adverse Reaction Terminology – WHO-ART*.
35. Waller P.C (2010), *An introduction to Pharmacovigilance*, Willey – Black Well, West Sussex.
36. World Health Organization (2004), *Toman’s tuberculosis case detection, treatment, and monitoring: Questions and answers second edition*, pp. 110 - 115.
37. World Health Organization (2010), *Treatment of tuberculosis guidelines fourth edition*, pp. 29, 60 - 63.
38. World Health Organization (2012), *A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis: enhancing the safety of the TB patients*, pp. ix, 7.
39. World Health Organization, *Global tuberculosis report 2012*, pp. 1 – 2, 127.
40. Yee D et al (2003), “Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis”, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003, 167, pp. 1272 – 1277.
41. Zeind S.C, Gourley K. G, and Chandler – Toufeili M.D (2000), “Tuberculosis” in *Textbook of Therapeutics – Drug and Diseases Management, 7th edition*, pp. 1427 – 1450.

Trang web

42. Bộ Y tế, Chương trình chống Lao Quốc gia, Cổng thông tin điện tử của Bệnh viện Lao và Bệnh Phổi Trung Ương, “Các cơ sở địa phương”, http://www.bvlaobp.org/default.asp?tabid=43&M_ID=139.

43. Bộ Y tế, Thông tin y học Việt Nam (2009), “*Bệnh lao không phải là bệnh di truyền mà là bệnh nhiễm khuẩn (nhiễm trực khuẩn lao)*”
<http://cimsi.org.vn/ChuyenTrang/Default.aspx?action=Detail&newsId=90>

PHỤ LỤC 1. Cách tính điểm hoàn thành báo cáo

Cách tính điểm hoàn thành báo cáo trong nghiên cứu này được dựa trên cách tính của trung tâm theo dõi Uppsala thuộc WHO (Trung tâm WHO–UMC).

Điểm hoàn thành một báo cáo được tính bằng trung cộng điểm của các cặp thuốc–ADR trong báo cáo. Điểm của từng cặp thuốc–ADR được tính dựa trên:

- Sự đầy đủ của các trường thông tin được điền trong báo cáo (fi): điểm mỗi trường thông tin được cho 0 điểm nếu không có thông tin hoặc thông tin không hợp lý và 1 điểm nếu có thông tin.
- Trọng số tương ứng của từng trường thông tin (wi) được trình bày trong bảng dưới đây:

Trọng số của các trường thông tin

| Thứ tự (i) | Trường thông tin | Trọng số (wi) |
|-----------------------|---|----------------------|
| 1 | Nguồn thông tin ban đầu (người báo cáo) | 0,10 |
| 2 | Giới tính | 0,35 |
| 3 | Thời gian tiềm tàng xuất hiện ADR (kể từ khi bắt đầu dùng thuốc đến khi xảy ra ADR) | 0,50 |
| 4 | Tuổi của bệnh nhân | 0,35 |
| 5 | Diễn biến của phản ứng (kết quả sau xử trí, thông tin về ngừng thuốc/giảm liều hoặc tái sử dụng thuốc) | 0,15 |
| 6 | Chỉ định/lý do sử dụng thuốc | 0,35 |
| 7 | Các thông tin không được mã hóa (các xét nghiệm, tiền sử, các xử trí và phân bình luận của cán bộ y tế) | 0,05 |

Điểm hoàn thành báo cáo được tính theo công thức sau:

$$C = \frac{\sum_{j=1}^N (1 \cdot \prod_{i=1}^n ((1 - w_i^j) + (f_i^j \cdot w_i^j)))}{N}$$

Trong đó C là điểm hoàn thành báo cáo, j là các cặp thuộc-ADR, i là trường dữ liệu, w_i là trọng số của trường dữ liệu i, f_i là điểm của trường dữ liệu i.

Trường hợp báo cáo không có thông tin về ADR được cho 0 điểm.

Như vậy, điểm hoàn thành của một báo cáo thấp nhất là 0 và cao nhất là 1. Báo cáo được dưới 0,5 điểm được coi là báo cáo thiếu nhiều thông tin tối thiểu cần thiết. Báo cáo từ 0,5 đến 0,75 điểm được coi là báo cáo chưa đầy đủ các thông tin tối thiểu cần thiết. Báo cáo trên 0,75 đến 1 điểm được coi là những báo cáo tương đối đầy đủ các thông tin tối thiểu cần thiết.

PHỤ LỤC 2. Cách xử trí ADR theo Hướng dẫn điều trị lao (năm 2010) của WHO

Theo hướng dẫn điều trị lao của WHO, cách xử trí các ADR phổ biến được mô tả trong bảng dưới đây, trong đó các ADR được phân loại nặng, nhẹ. Bệnh nhân gặp những ADR nhẹ nên tiếp tục điều trị lao và dùng thêm các thuốc điều trị triệu chứng. Nếu bệnh nhân xuất hiện một ADR nặng, cần tạm ngưng thuốc nghi ngờ hoặc phác đồ điều trị đang sử dụng. Bệnh nhân cần được nhanh chóng đưa đến bác sĩ hoặc các cơ sở y tế để đánh giá thêm và trị có xử trí phù hợp. Bệnh nhân gặp những ADR nặng nên được điều trị trong bệnh viện. [7]

Tác dụng không mong muốn và cách xử trí của thuốc kháng lao

| Tác dụng không mong muốn | Thuốc nghi ngờ | Xử trí |
|--|-----------------------|---|
| Nặng | | Ngừng (các) thuốc và nhanh chóng đến gặp bác sĩ |
| Phát ban, có hoặc không kèm theo ngứa | S, H, R, Z | Ngừng các thuốc kháng lao |
| Điếc (không có dịch khi soi tai) | S | Ngừng streptomycin |
| Chóng mặt và rung giật nhãn cầu | S | Ngừng streptomycin |
| Vàng da (loại trừ nguyên nhân khác), viêm gan | H, R, Z | Ngừng các thuốc kháng lao |
| Rối loạn ý thức (nghi ngờ suy gan cấp do thuốc nếu có vàng da) | Hầu hết các thuốc | Ngừng các thuốc kháng lao |
| Giảm thị lực (loại trừ nguyên nhân khác) | E | Ngừng ethambutol |

| | | |
|---|-------------------|---|
| Sốt, ban xuất huyết, suy thận cấp | R | Ngừng rifampicin |
| Tiểu nhiều | S | Ngừng streptomycin |
| Nhẹ | | Tiếp tục sử dụng thuốc, kiểm tra lại liều |
| Chán ăn, buồn nôn, đau bụng | Z, R, H | Uống thuốc cùng bữa ăn nhỏ hoặc trước khi ngủ, uống từ từ với từng ngụm nước nhỏ. Nếu triệu chứng không giảm hoặc xấu đi hoặc nôn mửa kéo dài hoặc có dấu hiệu chảy máu, hãy coi là ADR nặng và nhanh chóng gặp bác sĩ. |
| Đau khớp | Z | Aspirin hoặc NSAIDs hoặc paracetamol |
| Cảm giác bỏng rát, tê hoặc ngứa ran ở bàn tay hoặc bàn chân | H | Pyridoxin 50-75 mg mỗi ngày |
| Cảm giác buồn ngủ | H | Tư vấn cho bệnh nhân. Uống thuốc trước khi đi ngủ |
| Nước tiểu đỏ/da cam | R | Tư vấn cho bệnh nhân, bệnh nhân nên được biết, khi bắt đầu điều trị điều này có thể xảy ra và là bình thường. |
| Hội chứng cúm (sốt, nóng, mệt mỏi, đau đầu, đau xương) | Dùng cách quăng R | Thay đổi từ phác đồ cách quăng sang phác đồ hàng ngày |

- **Cách xử trí các phản ứng trên da**

Theo khuyến cáo của WHO, trong khi sử dụng thuốc kháng lao nếu xuất hiện ngứa mà không phát ban và không có nguyên nhân khác, nên điều trị triệu chứng cho bệnh nhân bằng thuốc kháng histamin và giữ ẩm da, vẫn tiếp tục điều trị lao kết hợp với theo dõi bệnh nhân một cách chặt chẽ. Tuy nhiên nếu xuất hiện ban da thì tất cả các thuốc kháng lao phải dừng lại. Sau khi ADR được xử trí, các thuốc này được tái sử dụng từng thuốc một, bắt đầu với thuốc ít có khả năng gây ra ADR trên da nhất (rifampicin hoặc isoniazid) với liều khởi đầu thấp, ví dụ như 50 mg isoniazid. Quy trình này được lặp lại khi tiếp tục tái sử dụng những thuốc khác. Một thuốc được xác định là nguyên nhân gây ADR khi sau khi tái sử dụng ADR lại xuất hiện, khi đó phác đồ thay thế sẽ được sử dụng.[7]

- **Cách xử trí viêm gan do thuốc kháng lao**

Các thuốc kháng lao hàng 1: isoniazid, pyrazinamid, rifampicin đều có độc tính trên gan dẫn đến viêm gan do thuốc. Ngoài ra, rifampicin còn gây ra hội chứng vàng da mà không có bất cứ bằng chứng nào của viêm gan. Để khẳng định viêm gan do thuốc kháng lao thì điều quan trọng là phải loại trừ được các nguyên nhân khác.

Việc xử trí viêm gan do thuốc kháng lao phụ thuộc vào:

- Giai đoạn bệnh nhân đang điều trị bệnh lao là tấn công hay duy trì.
- Mức độ nghiêm trọng của viêm gan.
- Mức độ nghiêm trọng của bệnh lao.
- Khả năng xử trí của đơn vị y tế mà bệnh nhân đang điều trị.

Nếu nghi ngờ viêm gan do thuốc kháng lao thì nên ngừng tất cả các thuốc kháng lao đang sử dụng. Nếu bệnh nhân mắc bệnh lao nghiêm trọng và không an toàn khi ngừng điều trị lao thì nên sử dụng phác đồ thay thế với streptomycin, ethambutol và một floroquinolon.

Nếu tạm dừng các thuốc kháng lao thì phải chờ đến khi các xét nghiệm chức năng gan trở lại bình thường và hết các triệu chứng lâm sàng (buồn nôn, đau bụng) mới được dùng lại các thuốc kháng lao. Nếu không thực hiện được các xét nghiệm

chức năng gan thì nên chờ thêm 2 tuần sau khi hết các triệu chứng vàng da và đau thượng vị trước khi tiếp tục điều trị bệnh lao. Nếu các dấu hiệu và triệu chứng vẫn còn và bệnh gan nặng hơn, nên sử dụng phác không độc cho gan bao gồm streptomycin, ethambutol và một floroquinolon trong vòng 18-24 tháng.

Sau khi viêm gan được xử trí, các thuốc kháng lao được tái sử dụng. Nếu các triệu chứng tái phát hoặc xét nghiệm chức năng gan bất thường thì nên dùng những thuốc được tái sử dụng muộn nhất. Một số chuyên gia cho rằng, nên bắt đầu dùng lại thuốc với rifampicin vì nó ít gây độc tính trên gan hơn isoniazid và pyrazinamid và có hiệu quả mạnh nhất. Sau 3-7 ngày, isoniazid nên được tái sử dụng. Đối với những bệnh nhân đã xuất hiện vàng da nhưng lại dung nạp rifampicin và isoniazid thì nên tránh sử dụng pyrazinamid.

Việc sử dụng phác đồ thay thế phụ thuộc vào thuốc gây độc tính trên gan cho bệnh nhân.

Nếu rifampicin là nguyên nhân thì thay thế bằng phác đồ không có rifampicin như sau: 2 tháng với isoniazid, ethambutol và streptomycin, sau đó là 10 tháng với isoniazid và ethambutol.

Nếu isoniazid là nguyên nhân thì thay thế bằng phác đồ: 6-9 tháng với rifampicin, pyrazinamid và ethambutol.

Nếu pyrazinamid là nguyên nhân và bệnh nhân chưa hoàn thành giai đoạn điều trị tấn công thì thời gian dùng isoniazid và rifampicin có thể kéo dài đến 9 tháng.

Nếu cả isoniazid và rifampicin đều không thể sử dụng được thì nên được thay thế với một phác đồ không độc với gan bao gồm streptomycin, ethambutol và một fluoroquinolon trong vòng 18-24 tháng.

Phương pháp tái sử dụng từng loại thuốc kháng lao là phương pháp tối ưu. Tuy nhiên đối với trường hợp không có thuốc kháng lao đơn thành phần thì việc xử trí phụ thuộc vào việc viêm gan kèm theo vàng da xuất hiện trong giai đoạn điều trị tấn công hay duy trì của bệnh nhân:

- Viêm gan kèm theo vàng da xuất hiện trong giai đoạn tấn công mà đang điều trị với isoniazid, rifampicin, pyrazinamid và ethambutol: khi viêm gan đã được xử trí, bắt đầu dùng lại các thuốc ngoại trừ pyrazinamid và thay bằng streptomycin trong 2 tháng, sau đó dùng rifampicin và isoniazid trong 6 tháng của giai đoạn duy trì.
- Viêm gan kèm theo vàng da xuất hiện trong giai đoạn duy trì: : khi viêm gan đã được xử trí, dùng isoniazid và rifampicin để điều trị trong 4 tháng của giai đoạn tấn công.