

Y HỌC LÂM SÀNG

BACH MAI HOSPITAL N° 101, April 2018

DIỄN ĐÀN CỦA NGƯỜI THẦY THUỐC



JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE

HỘI NGHỊ DƯỢC LÂM SÀNG BỆNH VIỆN BẠCH MAI LẦN THỨ NHẤT

BÁNH GIÁ HIỆU QUẢ HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO ADR CÓ CHỦ ĐÍCH THÔNG QUA CAN THIỆP
CỦA DƯỢC SĨ LÂM SÀNG TẠI TRUNG TÂM DỊ ỨNG - MIỄN DỊCH LÂM SÀNG
BỆNH VIỆN BẠCH MAI (Tr.32)



Trong

SỐ NÀY

→ **Diễn đàn y học/ Medical forum**

1. Sử dụng kháng sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính 4
Use of antibiotic in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease
Nguyễn Thu Minh, Trần Nhân Thắng, Cấn Tuyết Nga, Nguyễn Hoàng Anh, Ngô Quý Châu
2. Ngộ độc Paracetamol (Acetaminophen) 10
Paracetamol (Acetaminophen) overdose
Nguyễn Trung Nguyên
3. Chia sẻ kinh nghiệm trong hoạt động quản lý và giảm sai sót thuốc tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City 20
Experiences in medication error management at Vinmec Times City International Hospital
Phan Quỳnh Lan, Nguyễn Lê Trang, Nguyễn Thu Giang
4. Chương trình can thiệp nâng cao chất lượng và hiệu quả công tác báo cáo phản ứng có hại của thuốc tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City 27
Enhancing quality and effectiveness of adverse drug reaction report program in Vinmec Times City International Hospital
Đỗ Ngọc Trâm, Nguyễn Lê Trang, Dương Thanh Hải, Phan Quỳnh Lan

→ **Nghiên cứu khoa học/Scientific research**

1. Đánh giá hiệu quả hoạt động báo cáo ADR có chủ đích thông qua can thiệp của dược sĩ lâm sàng tại Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai 32
Impact of targeted spontaneous adr reporting through clinical pharmacist intervention at the Centre of Allergy and Clinical immunology, Bach Mai Hospital
Trần Nhân Thắng, Cấn Tuyết Nga, Nguyễn Thu Minh, Nguyễn Thị Thu, Nguyễn Hoàng Anh, Nguyễn Văn Đoàn
2. Phân tích tình hình đề kháng kháng sinh của *Klebsiella Pneumoniae*, *Pseudomonas Aeruginosa* và *Acinetobacter Baumannii* phân lập tại Khoa Hồi sức tích cực và Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2012-2016 43
Analysis of antimicrobial resistance of *K. Pneumoniae*, *p.Aeruginosa* and *A. Baumannii* isolated to the Intensive care department and the respiratory Center of the Bach Mai Hospital from 2012 to 2016
3. *Phạm Hồng Nhung, Nguyễn Thị Tuyền, Nguyễn Thu Minh, Đỗ Thị Hồng Gấm, Cấn Tuyết Nga, Nguyễn Hoàng Anh, Nguyễn Gia Bình, Đào Xuân Cơ, Ngô Quý Châu*
4. Phản ứng có hại của thuốc an thần kinh ghi nhận thông qua can thiệp của dược sĩ lâm sàng 52
Evaluation of antipsychotic-induced adverse reactions with active surveillance by clinical pharmacists
Trần Nhân Thắng, Cấn Tuyết Nga, Nguyễn Thu Minh, Trần Thị Hồng Anh, Nguyễn Tiến Phương, Nguyễn Doãn Phương, Dương Minh Tâm, Nguyễn Hoàng Anh

5. Phân tích danh mục thuốc được sử dụng tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2016 60
 Analysis of the list of drugs used at Bach Mai Hospital in 2016
Trần Nhân Thắng, Lê Thị Tuyết Mai, Đỗ Xuân Thắng
6. Thực trạng hoạt động báo cáo phản ứng có hại của thuốc tại Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2013 - 2017 70
 An analysis of the current situation of adverse drug reactions reporting in Bach Mai Hospital during the period 2013-2017
Trần Nhân Thắng, Cấn Tuyết Nga, Nguyễn Thu Minh, Bùi Thị Ngọc Thực, Trần Thị Hồng Anh, Trần Ngân Hà, Nguyễn Hoàng Anh
7. Tăng thanh thải thận trên bệnh nhân điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực 81
 Augmented renal clearance in patients treated in the icu
Lê Ngọc Quỳnh, Nguyễn Gia Bình, Đào Xuân Cơ, Đặng Quốc Tuấn, Bùi Văn Cường, Đỗ Thị Hồng Gấm, Nguyễn Hoàng Anh, Vũ Đình Hòa
8. Dược động học quần thể của Vancomycin truyền tĩnh mạch liên tục trên bệnh nhân hồi sức tích cực 90
 Population pharmacokinetic of Vancomycin from continuous
Hồ Trọng Toàn, Trần Duy Anh, Đỗ Thị Hồng Gấm, Nguyễn Hoàng Anh, Vũ Đình Hòa, Đào Xuân Cơ
9. Đặc điểm hiệu chỉnh liều kháng sinh cho bệnh nhân suy thận tại Bệnh viện Bạch Mai 97
 Analyzing antitiotic dose adjusment in renal failure at Bach Mai Hospital
Lưu Quang Huy, Nguyễn Mai Hoa, Cấn Tuyết Nga, Nguyễn Hoàng Anh
10. Giám sát nồng độ Vancomycin trong điều trị 105
 Vancomycin therapeutic drug mornitoring
Dương Thanh Hải, Bùi Thanh Hà, Đỗ Thị Ngọc Trâm, Phan Quỳnh Lan
11. Việc sử dụng thuốc kháng sinh cho trẻ dưới 5 tuổi của bà mẹ và một số yếu tố liên quan 112
 Practice and related factors in antibiotics use for children under 5 years old
Nguyễn Thị Hoài Thu, Phạm Quỳnh Anh
12. Tình hình kháng kháng sinh của tác nhân gây bệnh viêm tai giữa mạn tính không nguy hiểm ở người lớn 122
 Antimicrobial resistance of pathogens in non-dangerous chronic otitis media in adults
Nguyễn Thị Hoài Thu, Nguyễn Văn Xuyên
12. Nghiên cứu các thuận lợi và khó khăn khi làm dược lâm sàng của dược sĩ tại một số bệnh viện ở Việt Nam 129
 Facilitators and barriers affect to hospital pharmacist in implementing clinical pharmacy
Nguyễn Thị Mai Loan, Lê Thị Thùy Linh, Nguyễn Thị Hạnh, Trần Vân Anh
13. Giá trị của anti-ccp, procalcitonin, Interleukin-6 trong huyết tương ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp 135
 Value of anti- ccp, procalcitonin, interleukin-6 in rheumatoid arthritis
Nguyễn Minh Hiền, Đào Quang Minh, Trần Thanh Tú
14. Mối liên quan giữa đột biến gen EGFR và đặc điểm di căn ở bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến 142
 Relation between egfr mutation and metastasis characteristics of adenocarcinoma lung cancer patients in Bach Mai Hospital
Nguyễn Thị Lan Anh, Nguyễn Huy Bình, Đồng Khắc Hưng, Mai Trọng Khoa
15. Các biến cố bất lợi trên bệnh nhân ung thư điều trị ngoại trú ghi nhận thông qua hoạt động giám sát tích cực của dược sĩ lâm sàng 148
 Adverse drug events analysis on outpatients cancer via clinical pharmacist's active surveillance
Trần Nhân Thắng, Cấn Tuyết Nga, Đỗ Thị Hồng Gấm, Phan Thúy Yến, Nguyễn Thị Thêm, Nguyễn Thu Minh, Nguyễn Hoàng Anh, Mai Trọng Khoa, Phạm Cẩm Phương

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO ADR CÓ CHỦ ĐÍCH THÔNG QUA CAN THIỆP CỦA DƯỢC SĨ LÂM SÀNG TẠI TRUNG TÂM DỊ ỨNG - MIỄN DỊCH LÂM SÀNG, BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Trần Nhân Thắng*, Cẩn Tuyết Nga*, Nguyễn Thu Minh*, Nguyễn Thị Thu* Nguyễn Hoàng Anh**, Nguyễn Văn Đoàn***

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hoạt động báo cáo ADR tự nguyện theo phương pháp báo cáo có chủ đích thông qua can thiệp của dược sĩ lâm sàng (DSLS). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiền cứu mô tả tại Trung tâm Dị ứng-MDLS, Bệnh viện Bạch Mai trên bệnh nhân có biểu hiện ADR nghi ngờ do thuốc từ tháng 7-12/2016. **Kết quả:** Số lượng báo cáo ADR có chủ đích của Trung tâm Dị ứng-MDLS trong 6 tháng cuối năm 2016 là 119 báo cáo, trung bình chiếm 64,7% tổng số báo cáo ADR trung bình hàng tháng của Bệnh viện Bạch Mai. Số lượng báo cáo ADR của Trung tâm Dị ứng-MDLS giai đoạn 2012-2016: trong giai đoạn thực hiện can thiệp của DSLS, số lượng báo cáo ADR tăng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Sau can thiệp, tỷ lệ báo cáo ADR hàng tháng/100 bệnh nhân điều trị tăng trung bình 6,3 báo cáo/100 bệnh nhân và tăng có ý nghĩa thống kê so với trước can thiệp ($p < 0,05$). Các ADR được báo cáo chủ yếu liên quan đến hội chứng quá mẫn do thuốc (DIHS/DRESS) với tỷ lệ 25,4%; hội chứng Stevens-Johnson (SJS) với tỷ lệ 24,6%; mày đay (10,7%); sốc phản vệ (9,0%) và hồng ban đa dạng (8,2%). Thuốc nghi ngờ gây ADR chủ yếu thuộc nhóm thuốc điều trị gút (24,3%); kháng sinh (20,0%), trong đó chủ yếu là nhóm beta-lactam và các penicilin; thuốc chống động kinh (11,2%); thuốc điều trị lao (7,2%) và nhóm NSAIDs (5,9%). Hoạt chất nghi ngờ gây ADR được ghi nhận nhiều nhất là allopurinol (36 ca; 23,1%); carbamazepin (13 ca; 8,3%); amoxicilin (9 ca; 5,8%); metronidazol (4 ca; 2,6%) và ceftriaxon (4 ca; 2,6%). Các cặp thuốc-ADR được báo cáo nhiều nhất là allopurinol gây DIHS/DRESS (10,9%), allopurinol gây SJS (6,4%) và carbamazepin gây SJS (5,1%). **Kết luận:** Hoạt động dược lâm sàng, trong đó việc giám sát tích cực của DSLS làm tăng có ý nghĩa số lượng báo cáo ADR tại Trung tâm Dị ứng-MDLS, Bệnh viện Bạch Mai. Do đó, cần duy trì và tăng cường hoạt động dược lâm sàng trong công tác theo dõi, giám sát và báo cáo ADR.

Từ khóa: ADR, báo cáo có chủ đích, can thiệp của dược sĩ lâm sàng, phản ứng trên da nghiêm trọng

* Khoa Dược, Bệnh viện Bạch Mai, ** Trung tâm DI & ADR Quốc gia, Trường Đại học Dược HN

*** Trung tâm Dị ứng - MDLS, Bệnh viện Bạch Mai

Người liên hệ: Nguyễn Thị Thu, Email: thuduocbm@gmail.com

Ngày nhận bài: 07/03/2018, Ngày phản biện: 19/03/2018, Ngày chấp nhận đăng: 21/03/2018

SUMMARY

IMPACT OF TARGETED SPONTANEOUS ADR REPORTING THROUGH CLINICAL PHARMACIST INTERVENTION AT THE CENTRE OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, BACH MAI HOSPITAL

Objective: Assessment of targeted spontaneous ADR reporting activity through clinical pharmacist intervention. **Methodology:** A prospective, descriptive study at the Centre of Allergy and Clinical Immunology (CACI), Bach Mai hospital, in patients with a probable drug-induced ADR from July to December 2016. **Results:** The number of targeted spontaneous ADR reporting of CACI in the last 6 months of 2016 was 119 reports, average accounting for 64.7% of the monthly average ADRs reports of Bach Mai hospital. The number of ADR reports of CACI from 2012-2016: during the period of clinical pharmacist intervention, the number of ADR reports showed a statistical significant increase ($p < 0.05$). The post-intervention monthly ADR reporting rate per 100 patients treated had an average increased of 6.3 reports per 100 patients and statistically significant increase compared to the pre-intervention ($p < 0.05$). The ADRs reported primarily related to drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS) with 25.4%; Stevens-Johnson syndrome (SJS) with 24.6%; urticaria (10.7%); anaphylactic shock (9.0%) and erythema multiforme (8.2%). The most frequent drug groups were gout medications (24.3%), antibiotics (20.0%, most of them were mostly beta-lactam and penicilins), antiepileptics (11.2%), drugs for tuberculosis (7.2%) and followed by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with 5.9%. Allopurinol and carbamazepine were the most common culprit drugs in 36 cases (23.1%) and 13 cases (8.3%), respectively. The most commonly reported ADR-drug pairs were allopurinol-induced DIHS/DRESS (10.9%), allopurinol-induced SJS (6.4%) and carbamazepine-induced SJS (5.1%). **Conclusion:** It can be concluded that, clinical pharmacy activity in which active surveillance of by a clinical pharmacist has resulted in a significant increase in the number of ADR reports at the Center of Allergy and Clinical Immunology, Bach Mai hospital. Therefore, it is necessary to maintain and enhance clinical pharmacological activity in monitoring, surveillance and reporting of ADR.

Keywords: ADR, targeted spontaneous reporting, clinical pharmacist intervention, severe cutaneous adverse reaction (SCAR)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ năm 2012, Bệnh viện Bạch Mai đã triển khai hệ thống báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại của thuốc (Adverse Drug Reaction-ADR) nhằm thu thập các báo cáo ADR từ cán bộ y tế. Trong đó, Trung tâm Dị ứng-Miễn dịch lâm sàng (Trung tâm Dị ứng-MDLS), một đơn vị điển hình luôn nằm trong danh sách các đơn vị báo cáo ADR nhiều nhất do có đặc thù điều trị là thường xuyên tiếp nhận các bệnh nhân có biểu hiện dị ứng thuốc. Tuy nhiên, số

lượng báo cáo ADR tự nguyện ghi nhận được từ Trung tâm Dị ứng-MDLS nói riêng và các đơn vị lâm sàng nói chung chưa phản ánh đúng thực tế số lượng ADR xảy ra trong thực hành [1]. Theo kết quả nghiên cứu ở Anh cho thấy, số lượng báo cáo ADR mới chỉ chiếm khoảng 6-10% so với số lượng ADR xảy ra trên lâm sàng [2]. Nguyên nhân có thể do khối lượng lớn công việc chăm sóc, điều trị người bệnh tại các đơn vị lâm sàng dẫn đến thiếu thời gian cho công tác theo dõi, giám sát và báo cáo ADR. Mặt khác,

các đơn vị cũng chưa có nhân lực chuyên trách để theo dõi, phát hiện, giám sát ADR. Từ thực tế đó, nhằm tăng cường báo cáo ADR, một trong những biện pháp có hiệu quả là thông qua hoạt động được lâm sàng với sự can thiệp của dược sĩ lâm sàng (DSLS), đã được triển khai thành công ở một số nước như Pháp [3],[4], Tây Ban Nha [5]. Cũng như vậy, nghiên cứu bước đầu thực hiện ở Trung tâm Dị ứng-MDLS năm 2013 cho thấy, số lượng báo cáo ADR tăng lên có ý nghĩa khi có can thiệp của DSLS [1]. Để tiếp tục khẳng định hiệu quả can thiệp của DSLS trong việc tăng cường hoạt động báo cáo ADR có chủ đích (Targeted Spontaneous Reporting-TSR), đề tài “*Đánh giá hiệu quả hoạt động báo cáo ADR có chủ đích thông qua can thiệp của dược sĩ lâm sàng tại Trung tâm Dị ứng-MDLS, Bệnh viện Bạch Mai*” được thực hiện với mục tiêu như sau:

- 1- *Đánh giá hiệu quả của hoạt động báo cáo ADR có chủ đích thông qua can thiệp của DSLS.*
- 2- *Phân tích một số đặc điểm liên quan đến các ADR ghi nhận được.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Tất cả bệnh nhân tới khám và điều trị tại Trung tâm Dị ứng-MDLS có biểu hiện ADR nghi ngờ do thuốc từ tháng 07/2016 đến tháng 12/2016.

- Toàn bộ báo cáo ADR tự nguyện của Trung tâm Dị ứng-MDLS có ngày nhận báo cáo từ tháng 01/2012 đến tháng 12/2016 lưu trữ tại Khoa Dược.

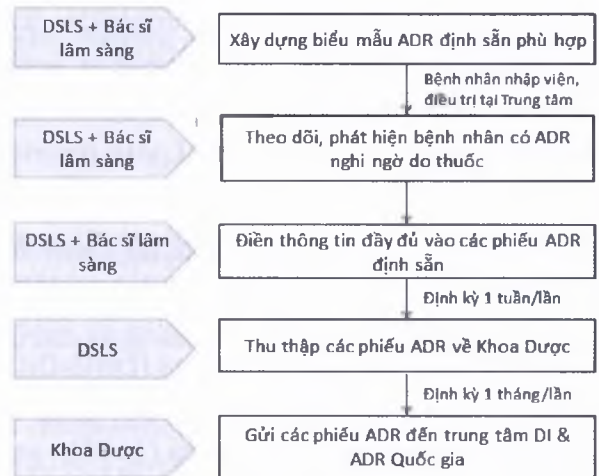
2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ

- Các bệnh nhân tới khám và điều trị ngoại trú.
- Các báo cáo thiếu thông tin về thuốc nghi ngờ gây ADR và/hoặc không có thông tin về ADR.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Tiến cứu, can thiệp, thiết lập kênh báo cáo ADR tự nguyện có chủ đích và xây dựng biểu mẫu ADR định sẵn phù hợp với đặc thù của Trung tâm Dị ứng-MDLS.

2.2.1. Quy trình nghiên cứu



Sơ đồ 1. Quy trình nghiên cứu

Quy trình nghiên cứu được mô tả trong Hình 1. Theo đó, DSLS sẽ phối hợp với bác sĩ lâm sàng xây dựng biểu mẫu ADR định sẵn phù hợp với đặc thù của Trung tâm Dị ứng-MDLS; DSLS phối hợp với bác sĩ lâm sàng theo dõi, phát hiện bệnh nhân có biểu hiện ADR nghi ngờ do thuốc và điền thông tin đầy đủ vào các phiếu ADR thông qua bệnh án, phòng vấn bệnh nhân, người nhà bệnh nhân; định kỳ 1 tuần/lần, DSLS đến Trung tâm Dị ứng-MDLS để thu thập các phiếu ADR về Khoa Dược để phân tích, thẩm định; định kỳ 1 tháng/lần, Khoa Dược sẽ gửi các phiếu ADR đã thẩm định đến Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và theo dõi ADR của thuốc (Trung tâm DI & ADR Quốc gia).

2.2.2. Chi tiêu nghiên cứu

* *Đánh giá hiệu quả hoạt động báo cáo ADR có chủ đích thông qua can thiệp của DSLS*

- So sánh số lượng báo cáo ADR có chủ đích lũy tiến hàng tháng và trung bình hàng tháng của

Trung tâm Dị ứng-MDLS với số lượng báo cáo ADR tự nguyện tương ứng hàng tháng của Trung tâm Dị ứng-MDLS và của Bệnh viện Bạch Mai từ nhân viên y tế theo quy trình thường quy.

- Phân tích tần suất và xu hướng thay đổi về số lượng ADR theo tháng, tỷ lệ báo cáo ADR hàng tháng/100 bệnh nhân điều trị trước và sau can thiệp.

* Phân tích một số đặc điểm liên quan đến các ADR ghi nhận được (bệnh nhân, các ADR ghi nhận được, các thuốc nghi ngờ gây ADR và các cặp thuốc-ADR được báo cáo)

$$y_t = \beta_0 + \beta_1 * \text{thời gian}_t + \beta_2 * \text{can thiệp}_t + \beta_3 * \text{thời gian sau can thiệp}_t + e_t$$

Trong đó: y_t là tỷ lệ báo cáo ADR/100 bệnh nhân điều trị tại tháng t ; thời gian_t là một biến liên tục, chỉ thời gian theo tháng từ lúc bắt đầu thực hiện quan sát; can thiệp_t là một biến nhị phân: trước can thiệp thì $\text{can thiệp}_t = 0$ và sau can thiệp thì $\text{can thiệp}_t = 1$; $\text{thời gian sau can thiệp}_t$ là một biến liên tục, chỉ số tháng sau can thiệp tại thời điểm t ; β_0 là hằng số, tung độ gốc của đồ thị trước can thiệp; β_1 là hệ số - sự thay đổi của y_t theo tháng trước khi có can thiệp; β_2 là hệ số - sự thay đổi về mức độ tức thời của y_t ngay tại thời điểm sau can

2.3. Xử lý số liệu

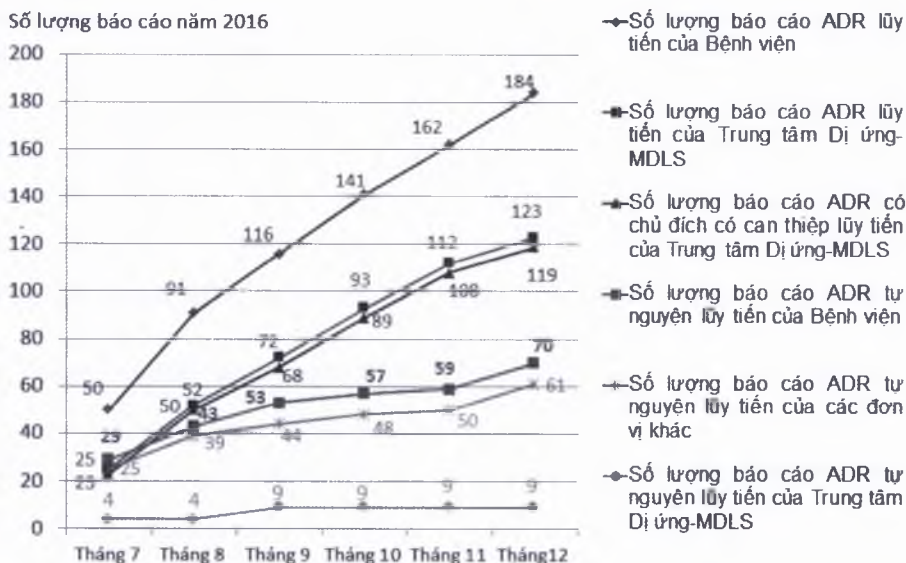
Số liệu được xử lý bằng phần mềm Excel 2010, XLSTAT 2017 và SPSS 20. Phân tích xu hướng báo cáo theo tháng bằng kiểm định Mann-Kendal. Sử dụng phân tích chuỗi thời gian gián đoạn (Interrupted Time Series Analysis) bằng mô hình ARIMA-1,0,0 (Auto-Regressive Intergrated Moving Average-ARIMA-p,d,q) để đánh giá hiệu quả của can thiệp [6]. Tỷ lệ số lượng báo cáo ADR hàng tháng trên 100 bệnh nhân điều trị được lượng giá bằng mô hình hồi quy từng phần như sau:

β_3 là hệ số - sự thay đổi về xu hướng biến thiên của y_t theo tháng sau khi có can thiệp so với trước can thiệp và e_t là sai số ngẫu nhiên tại thời điểm t .

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đánh giá hiệu quả hoạt động báo cáo ADR có chủ đích thông qua can thiệp của DSLS

Kết quả nghiên cứu về hiệu quả của các báo cáo ADR có chủ đích thông qua hoạt động can thiệp của DSLS được trình bày trong Biểu đồ 1.

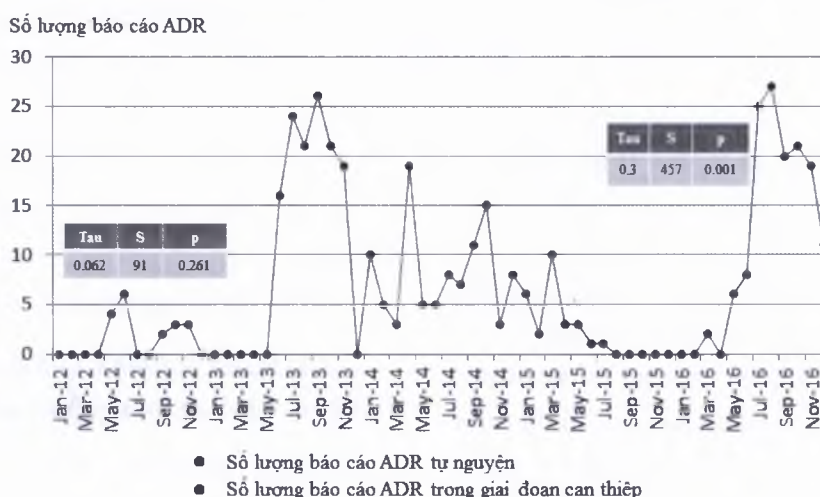


Biểu đồ 1. Số lượng báo cáo ADR lũy tiến theo tháng của Trung tâm Dị ứng-MDLS, các đơn vị khác và của Bệnh viện

Nhận xét: Kết quả trong Hình 2 cho thấy, số lượng báo cáo ADR có chủ đích của Trung tâm Dị ứng-MDLS trong 6 tháng cuối năm 2016 là 119 báo cáo, trong khi số lượng báo cáo ADR tự nguyện cùng kỳ của Trung tâm là 9 báo cáo; số lượng báo cáo ADR có chủ đích lũy tiến theo tháng của Trung tâm Dị ứng-MDLS cao hơn số lượng ADR tự nguyện lũy tiến theo tháng tương ứng của Trung tâm Dị ứng-MDLS và của Bệnh viện Bạch Mai; số lượng báo cáo ADR có chủ

đích trung bình hàng tháng của Trung tâm Dị ứng-MDLS (19,8 báo cáo/tháng) cao hơn có ý nghĩa so với số lượng báo cáo ADR tự nguyện trung bình hàng tháng của Trung tâm (1,5 báo cáo/tháng) và chiếm 64,7% tổng số báo cáo ADR trung bình hàng tháng của Bệnh viện Bạch Mai.

Sự thay đổi xu hướng về số lượng báo cáo ADR của Trung tâm Dị ứng-MDLS giai đoạn 2012-2016 bằng phân tích Mann-Kendal được trình bày trong Biểu đồ 2.



Biểu đồ 2. Số lượng báo cáo ADR của Trung tâm Dị ứng-MDLS giai đoạn 2012-2016

Nhận xét: Kết quả phân tích trong Hình 3 cho thấy, trước can thiệp sự thay đổi số lượng báo cáo ADR tương đối thấp và khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Ngược lại, trong giai đoạn thực hiện can thiệp từ tháng 7-12/2016, số lượng báo cáo ADR tăng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Sự thay đổi về mức độ và xu hướng của tỷ lệ báo cáo ADR hàng tháng/100 bệnh nhân điều trị tại Trung tâm Dị ứng-MDLS giai đoạn 2012-2016 với giai đoạn can thiệp của DSLS từ tháng 7-12/2016 được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Sự thay đổi về mức độ và xu hướng của tỷ lệ báo cáo ADR hàng tháng/100 bệnh nhân

Sự thay đổi sau can thiệp	Tỷ lệ báo cáo ADR hàng tháng/100 bệnh nhân	p
Sự thay đổi về mức độ (β_2)	6,326	<0,001
Sự thay đổi về xu hướng biến thiên (β_3)	-0,593	0,069

Nhận xét: Kết quả trong Bảng 1 cho thấy, sau can thiệp, tỷ lệ báo cáo ADR hàng tháng/100 bệnh nhân điều trị tại Trung tâm Dị ứng-MDLS tăng trung bình 6,3 báo cáo trên 100 bệnh nhân

và tăng có ý nghĩa thống kê so với trước can thiệp ($p < 0,05$). Tỷ lệ này sau giai đoạn can thiệp có xu hướng giảm nhưng chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,069$).

3.2. Phân tích một số đặc điểm liên quan đến các ADR ghi nhận được

3.2.1. Kết quả nghiên cứu về đặc điểm bệnh nhân

Trong giai đoạn nghiên cứu, có 118 bệnh

nhân đến khám và điều trị với biểu hiện ADR nghi ngờ do thuốc. Trong đó, ghi nhận được 01 bệnh nhân có biểu hiện ADR vào hai thời điểm khác nhau. Do vậy, chúng tôi xem như có tổng cộng 119 bệnh nhân nghiên cứu với các đặc điểm được mô tả trong Bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu (n=119)

Đặc điểm	Phân nhóm: số bệnh nhân (tỷ lệ %)		
Giới tính	Nữ: 73 (61,3%)		
Tuổi	Tuổi trung bình: 48,7 ± 19,0 (thấp nhất: 13 ; cao nhất: 88)		
	<18 tuổi: 4 (3,4%)	18-60 tuổi: 78 (65,5%)	>60 tuổi: 37 (31,1%)
Tiền sử dị ứng	Có tiền sử dị ứng : 10 (8,4%)		
	Dị ứng do thuốc: 5 (4,2%)	Dị ứng không do thuốc: 3 (2,5%)	Dị ứng không rõ nguyên nhân: 2 (1,7%)

Nhận xét: Kết quả từ Bảng 2 cho thấy, trong các báo cáo ADR ghi nhận được đa số bệnh nhân là nữ (61,3%); tuổi trung bình là 48,7 (± 19,0); chủ yếu ở độ tuổi 18-60 (65,5%); một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân có tiền sử dị ứng thuốc (4,2%).

3.2.2. Kết quả nghiên cứu về đặc điểm của các ADR ghi nhận được

Trong nghiên cứu này, các ADR được phân loại thành 10 thể/hội chứng dị ứng thuốc điển hình, bao gồm: hội chứng quá mẫn do thuốc hoặc hội chứng phát ban do thuốc (Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms-DIHS/DRESS), hội chứng Stevens-Johnson (Stevens-Johnson Syndrome-SJS), mày đay, sốc phản vệ, hồng ban đa dạng, hội chứng hoại tử thượng bì nhiễm độc (Lyell's syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis-TEN), hội chứng SJS/TEN, phù Quincke, ban mụn mủ cấp toàn thân (Acute Generalised Exanthematous Pustulosis-AGEP) và các thể dị ứng khác (sốt, viêm da dị ứng,...) được thể hiện trong Biểu đồ 3..



Biểu đồ 3. Phân loại đặc điểm ADR trong mẫu nghiên cứu (%), N=122

Nhận xét: Kết quả trong Hình 4 cho thấy, các ADR được báo cáo chủ yếu liên quan đến DIHS/DRESS (25,4%); SJS (24,6%); mày đay (10,7%); sốc phản vệ (9,0%) và hồng ban đa dạng (8,2%). Ngoài ra, hội chứng SJS/TEN, Lyell-TEN, AGEP cũng được ghi nhận với tỷ lệ ít hơn.

3.2.3. Kết quả nghiên cứu về đặc điểm của các thuốc nghi ngờ gây ADR

Các thuốc nghi ngờ gây ADR được phân loại theo nhóm dược lý dựa theo mã ATC được trình bày trong Bảng 3 dưới đây.

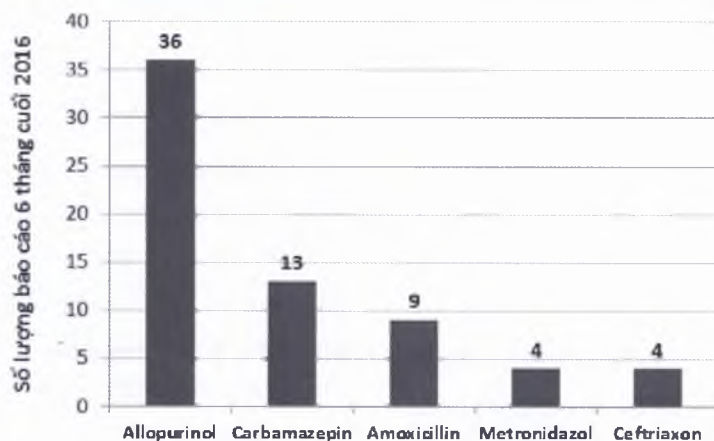
Bảng 3. Các nhóm dược lý gây ADR được báo cáo nhiều nhất (n=152)

Nhóm thuốc	Mã phân loại	Phân nhóm thuốc	Tổng	Tỷ lệ (%)
M04. Thuốc điều trị gút			37	24,3
	M04A	Thuốc điều trị gút	37	
J01. Kháng sinh			25	20,0
	J01C	Kháng sinh nhóm beta-lactam, các penicilin	9	
	J01D	Kháng sinh beta-lactam khác	7	
	J01X	Kháng sinh khác	4	
	J01M	Kháng sinh nhóm Quinolon	3	
	J01F	Macrolid và lincosamid	2	
N03. Thuốc chống động kinh			17	11,2
	N03A	Thuốc chống động kinh	17	
J04. Thuốc chống vi khuẩn mycobacteria			11	7,2
	J04A	Thuốc điều trị lao	11	
M01. Thuốc chống viêm và chống thấp khớp			9	5,9
	M01A	Thuốc chống viêm, chống thấp khớp không có cấu trúc steroid (NSAIDs)	9	

Nhận xét: Kết quả trong Bảng 3 cho thấy, thuốc nghi ngờ gây ADR chủ yếu thuộc nhóm thuốc điều trị gút (24,3%); kháng sinh (20,0%), trong đó chủ yếu là nhóm beta-lactam và các

penicilin; thuốc chống động kinh (11,2%); thuốc điều trị lao (7,2%) và nhóm NSAIDs (5,9%).

Các hoạt chất gây ADR được báo cáo nhiều nhất được trình bày trong Biểu đồ 4.



Biểu đồ 4. Các hoạt chất nghi ngờ gây ADR được báo cáo nhiều nhất (N=152)

Nhận xét: Kết quả trong Hình 5 cho thấy, hoạt chất nghi ngờ gây ADR được ghi nhận nhiều nhất là allopurinol (36 ca tương ứng với 23,1%); carbamazepin

(13 ca tương ứng với 8,3%); amoxicilin (9 ca tương ứng với 5,8%); metronidazol (4 ca tương ứng với 2,6%) và ceftriaxon (4 ca tương ứng với 2,6%).

3.2.4. Kết quả nghiên cứu về đặc điểm của các cặp thuốc-ADR được báo cáo

Trong giai đoạn nghiên cứu, tổng cộng có 156 cặp thuốc-ADR được báo cáo, kết quả được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4. Các cặp thuốc-ADR được báo cáo nhiều nhất (n=156)

Tên thuốc	ADR gặp phải	Số lượng (tỷ lệ %)
Allopurinol	Hội chứng DIHS/DRESS	17 (10,9)
Allopurinol	Hội chứng Stevens-Johnson	10 (6,4)
Carbamazepin	Hội chứng Stevens-Johnson	8 (5,1)
Allopurinol	Hội chứng SJS/TEN	5 (3,2)
Carbamazepin	Hội chứng SJS/TEN	3 (1,9)
Metronidazol	Hội chứng Stevens-Johnson	3 (1,9)
Allopurinol	Hồng ban đa dạng	2 (1,3)
Carbamazepin	Hội chứng DIHS/DRESS	2 (1,3)
Amoxicillin	Hội chứng DIHS/DRESS	2 (1,3)
Amoxicillin	Hội chứng Stevens-Johnson	2 (1,3)
Celecoxib	Hội chứng DIHS/DRESS	2 (1,3)

Nhận xét: Kết quả trong Bảng 4 cho thấy, các cặp thuốc-ADR được báo cáo rất đa dạng. Các cặp thuốc-ADR được báo cáo nhiều nhất là allopurinol gây DIHS/DRESS (10,9%), allopurinol gây SJS (6,4%) và carbamazepin gây SJS (5,1%).

IV. BÀN LUẬN

Về đánh giá hiệu quả hoạt động báo cáo ADR có chủ đích thông qua can thiệp của DSLS: Trong giai đoạn thực hiện can thiệp của DSLS từ tháng 7-12/2016, số lượng báo cáo ADR có chủ đích của Trung tâm Dị ứng-MDLS là 119 báo cáo. Số lượng báo cáo ADR có chủ đích trung bình hàng tháng của Trung tâm Dị ứng-MDLS chiếm 64,7% tổng số báo cáo ADR trung bình hàng tháng của Bệnh viện Bạch Mai. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ này cao vượt trội, chiếm trên 50%, phù hợp với kết quả trong giai đoạn can thiệp thực hiện năm 2013[1]. Trong khi, trong các giai đoạn trước đó từ 2006-2012, Trung tâm Dị ứng-MDLS luôn là một trong ba đơn vị dẫn đầu

về số lượng báo cáo ADR, trong đó, cao nhất là năm 2007 có 140 báo cáo mới chỉ chiếm 36,4% tổng số báo cáo của bệnh viện [7],[8]. Đồng thời, kết quả phân tích Mann-Kendall từ tháng 01/2012 đến tháng 12/2016 bao gồm giai đoạn can thiệp từ tháng 7-12/2016, số lượng báo cáo ADR tăng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Mặt khác, sau can thiệp, tỷ lệ báo cáo ADR hàng tháng/100 bệnh nhân điều trị tại Trung tâm Dị ứng-MDLS tăng trung bình 6,3 báo cáo trên 100 bệnh nhân và tăng có ý nghĩa thống kê so với trước can thiệp ($p < 0,05$). Như vậy, có thể thấy sự can thiệp của DSLS trong việc thiết lập kênh báo cáo có chủ đích tại Trung tâm Dị ứng-MDLS đã phát huy có hiệu quả, điều đó khẳng định vai trò của DSLS trong việc báo cáo ADR tự nguyện. Tuy nhiên, tỷ lệ báo cáo ADR hàng tháng/100 bệnh nhân sau giai đoạn can thiệp có xu hướng giảm nhưng chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,069$). Nguyên nhân có thể do có sự dao động mạnh số lượng báo cáo theo từng tháng, sự thay đổi số lượng bệnh nhân điều trị và vẫn còn

tình trạng báo cáo thiếu (under-reporting) với số lượng báo cáo còn khác xa so với thực tế điều trị. Hơn nữa, việc thiếu thời gian để ghi chép báo cáo cũng như quan niệm là các ADR biết quá rõ hoặc ADR ở mức độ nhẹ không đáng để báo cáo là các yếu tố cản trở trong công tác báo cáo ADR. Do vậy, việc đơn giản hóa và cụ thể hóa biểu mẫu báo cáo ADR phù hợp với đặc trưng của Trung tâm Dị ứng-MDLS nói riêng, các đơn vị điều trị trong bệnh viện nói chung có vai trò quan trọng góp phần làm tăng số lượng và chất lượng của các báo cáo ADR.

Về phân tích một số đặc điểm liên quan đến các ADR ghi nhận được: Trong giai đoạn nghiên cứu, đa số bệnh nhân là nữ (61,3%); tuổi trung bình là 48,7 (\pm 19,0); chủ yếu ở độ tuổi 18-60 (65,5%); một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân có tiền sử dị ứng thuốc (4,2%). Kết quả này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu năm 2013 [1]. Các ADR được báo cáo chủ yếu liên quan đến DIHS/DRESS (25,4%); SJS (24,6%); mày đay (10,7%); sốc phản vệ (9,0%) và hồng ban đa dạng (8,2%). Kết quả nghiên cứu cho thấy, các ADR chủ yếu ghi nhận được cũng thường gặp trong một số nghiên cứu [9]. Đây là những phản ứng trên da nghiêm trọng (Severe Cutaneous Adverse Reaction, SCAR) có khả năng tiềm tàng đe dọa tính mạng cũng như có nguy cơ gây tử vong. Sốc phản vệ là thể dị ứng nặng nhất với nguy cơ tử vong cao, có thể do nhiều thuốc gây ra nhưng phổ biến là do kháng sinh, cũng xuất hiện với tỷ lệ đáng kể (9%). Tuy chiếm tỷ lệ ít hơn nhưng các SCAR như SJS/TEN, Lyell-TEN, AGEP đều được ghi nhận. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được các SCAR ở thể lâm sàng dị ứng thường gặp như DIHS/DRESS, SJS, mày đay và các thể lâm sàng dị ứng hiếm gặp như SJS-TEN, Lyell-TEN, AGEP trước hết là do nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm Dị ứng-MDLS là trung tâm đầu ngành, tuyến cuối cả nước về dị ứng-miễn dịch nên bệnh nhân có biểu hiện ADR

khá đa dạng. Đồng thời, hiệu quả của mô hình phối hợp đơn vị lâm sàng-Khoa Dược-Trung tâm DI & ADR Quốc gia giúp ghi nhận được các ADR kể trên. Về thuốc, kết quả nghiên cứu cho thấy, thuốc nghi ngờ gây ADR chủ yếu thuộc nhóm thuốc điều trị gút (24,3%); kháng sinh (20,0%), trong đó chủ yếu là nhóm beta-lactam và các penicilin; thuốc chống động kinh (11,2%); thuốc điều trị lao (7,2%). Bên cạnh đó, nhóm NSAIDs cũng được báo cáo với tỷ lệ đáng kể (5,9%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhiều nghiên cứu tiến hành tại Trung tâm Dị ứng-MDLS [1]. Trong đó, kháng sinh, nhóm NSAIDs, thuốc điều trị gút, thuốc chống động kinh, thuốc điều trị lao đều nằm trong danh sách các thuốc gây ADR với tỷ lệ cao nhất. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hoạt chất nghi ngờ gây ADR được ghi nhận nhiều nhất là allopurinol (36 ca tương ứng với 23,1%); carbamazepin (13 ca tương ứng với 8,3%); amoxicilin (9 ca tương ứng với 5,8%); metronidazol (4 ca tương ứng với 2,6%) và ceftriaxon (4 ca tương ứng với 2,6%). Kết quả này cũng phù hợp với các kết quả trong một số nghiên cứu [1]. Các cặp thuốc-ADR được báo cáo nhiều nhất là allopurinol gây DIHS/DRESS (10,9%), allopurinol gây SJS (6,4%) và carbamazepin gây SJS (5,1%). Theo kết quả nghiên cứu, allopurinol cũng là tác nhân chính gây SJS [10].

V. KẾT LUẬN

1/Hiệu quả hoạt động báo cáo ADR có chủ đích thông qua can thiệp của DSLS

- Số lượng báo cáo ADR có chủ đích của Trung tâm Dị ứng-MDLS trong 6 tháng cuối năm 2016 là 119 báo cáo.

- Số lượng báo cáo ADR có chủ đích trung bình hàng tháng của Trung tâm Dị ứng-MDLS chiếm 64,7% tổng số báo cáo ADR trung bình hàng tháng của Bệnh viện Bạch Mai.

- Số lượng báo cáo ADR của Trung tâm Dị ứng-MDLS giai đoạn 2012-2016: trong giai đoạn thực hiện can thiệp của DSLS (từ tháng 7-12/2016), số lượng báo cáo ADR tăng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Sau can thiệp, tỷ lệ báo cáo ADR hàng tháng/100 bệnh nhân điều trị tại Trung tâm Dị ứng-MDLS tăng trung bình 6,3 báo cáo trên 100 bệnh nhân và tăng có ý nghĩa thống kê so với trước can thiệp ($p < 0,05$).

2/ Một số đặc điểm liên quan đến các ADR ghi nhận được

- Về đặc điểm bệnh nhân: Trong giai đoạn nghiên cứu, đa số bệnh nhân là nữ (61,3%); tuổi trung bình là 48,7 ($\pm 19,0$); chủ yếu ở độ tuổi 18-60 (65,5%); một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân có tiền sử dị ứng thuốc (4,2%).

- Về đặc điểm của các ADR ghi nhận được: Các ADR được báo cáo chủ yếu liên quan đến DIHS/DRESS (25,4%); SJS (24,6%); mày đay

(10,7%); sốc phản vệ (9,0%) và hồng ban đa dạng (8,2%). Ngoài ra, hội chứng SJS/TEN, Lyell-TEN, AGEP cũng được ghi nhận với tỷ lệ ít hơn

- Về đặc điểm của các thuốc nghi ngờ gây ADR:

+ Thuốc nghi ngờ gây ADR chủ yếu thuộc nhóm thuốc điều trị gút (24,3%); kháng sinh (20,0%), trong đó chủ yếu là nhóm beta-lactam và các penicilin; thuốc chống động kinh (11,2%); thuốc điều trị lao (7,2%) và nhóm NSAIDs (5,9%).

+ Hoạt chất nghi ngờ gây ADR được ghi nhận nhiều nhất là allopurinol (36 ca tương ứng với 23,1%); carbamazepin (13 ca tương ứng với 8,3%); amoxicilin (9 ca tương ứng với 5,8%); metronidazol (4 ca tương ứng với 2,6%) và ceftriaxon (4 ca tương ứng với 2,6%).

- Về đặc điểm của các cặp thuốc-ADR được báo cáo: Các cặp thuốc-ADR được báo cáo nhiều nhất là allopurinol gây DIHS/DRESS (10,9%), allopurinol gây SJS (6,4%) và carbamazepin gây SJS (5,1%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Thị Thảo. (2014) Khảo sát tình hình dị ứng thuốc thông qua ghi nhận tại Trung tâm Dị ứng-Miễn dịch lâm sàng, bệnh viện Bạch Mai và cơ sở báo cáo tự nguyện của Việt Nam. *Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ. Trường đại học Dược Hà Nội.*
2. Smith CC, Bennett PM, Pearce HM, et al. (1996) Adverse drug reaction in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicines. *Br J Clin Pharmacol*, 42,423-429.
3. Jacquot J., Baudrin D., Gony M., et al. (2010) Improving adverse drug reaction reporting in hospitals. *Drug Saf.*, 33,409-416.
4. Durrieu, G., Jacquot, J., Baudrin, D., et al. (2016) Apport de la visite d'assistants de recherche clinique aux cabinets de médecins généralistes sur la notification des effets indésirables médicamenteux. *Thérapie*, 72,351-355.
5. Cereza, G., Agustí, A., Pedrós, C. et al. (2010) Effect of an intervention on the features of adverse drug reactions spontaneously reported in a hospital. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 66,937-945.

6. Wagner, A.K., Soumerai, S.B., Zhang, F. et al. (2002) Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 27,299–309.
7. Trần Nhân Thắng. (2013) Tổng hợp và phân tích các báo cáo ADR của bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2006-2011. *Y học thực hành*, 875,11–16.
8. Nguyễn Hoàng Anh, Trần Ngân Hà, Đỗ Ngọc Trâm, và cộng sự. (2014) Khảo sát tình hình báo cáo phản ứng có hại của thuốc (ADR) tại Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2011 - 2012. *Tạp chí Dược học*, 460,2–8.
9. Su, P. and Aw, C.W.D. (2014) Severe cutaneous adverse reactions in a local hospital setting: A 5-year retrospective study. *Int. J. Dermatol.*, 53,1339–1345.
10. Halevy, S., Ghislain, P.-D., Mockenhaupt, M., et al. (2008) Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 58,25–32.