

ĐÁNH GIÁ TÌNH HÌNH GẶP ADR TRÊN MỘT SỐ CƠ QUAN TỔ CHỨC CƠ THỂ THÔNG QUA HOẠT ĐỘNG GIÁM SÁT ADR TÍCH CỰC TẠI TRUNG TÂM Y HỌC HẠT NHÂN VÀ UNG BƯỚU BỆNH VIỆN BẠCH MAI

TRẦN NHÂN THẮNG
Bệnh viện Bạch Mai

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả của hoạt động giám sát tích cực và phân loại ADR theo các cơ quan bị ảnh hưởng về tỷ lệ xuất hiện ADR thông qua các biểu hiện lâm sàng tại Trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai; Đối tượng nghiên cứu: 494 bệnh án của 395 bệnh nhân từ 7-12/2007 và 214 bệnh nhân từ 01/2008 - 02/2009; Phương pháp: nghiên cứu tiến cứu so sánh với các kết quả hồi cứu; Kết quả và kết luận: Tỷ lệ bệnh nhân gặp ADR qua giám sát tích cực (nghiên cứu tiến cứu) cao hơn kết quả thu được qua ghi nhận*

trên bệnh án (nghiên cứu hồi cứu) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) ở tất cả các chỉ tiêu nghiên cứu: Rối loạn tổng quát cơ thể, rối loạn hệ tiêu hóa, rối loạn TKTW, rối loạn hệ hô hấp, tim mạch, tâm thần, công thức máu và các rối loạn về da, móng, tóc; Trong cả hai nghiên cứu, tỷ lệ gặp ADR trên hệ tiêu hóa là cao nhất (19,2 và 78,51%), tiếp đến là các rối loạn tổng quát cơ thể (10,9 và 74,3%) và các rối loạn da, móng tóc (2,0 và 74,5%). Trong đó, biểu hiện ADR gặp nhiều nhất là: Mệt mỏi (17 và 54 trường hợp), nôn (16 và 31 trường hợp), đen móng (43 trường hợp) và mất ngủ (37 trường hợp).

Từ khóa: giám sát tích cực, ADR.

SUMMARY

Purpose: Evaluation of effectiveness of active monitoring and classification of ADR events by suffered organs, ADR ratio and clinical manifestations in the Nuclear Medicine & Oncology ở Bach Mai hospital; Subjects: 494 patient records for 395 patients from July - December 2007 (for retrospective study) and 214 patients from January 2008 ở February 2009 (for perspective study); Methods: comparison of perspective study and retrospective study; Results and Conclusions: The ratio of ADR events recorded through active monitoring activities (perspective study) is significantly higher than those recorded through patient records (retrospective study) ($p < 0.05$) for all study criteria: Dysfunction the body in general (fatigue), digestive disorder, central nervous system disorders, respiratory disorders, cardiovascular, psychiatric disturbances, abnormalities in laboratory test and in skin, nails, hair. In both studies, the ratio of ADR occurred in gastrointestinal system was highest (19.2 and 78.51%), followed by general body dysfunction (10,9 and 74.3%) and the disorders in skin, nails and hair (2.0 and 74.5%). The most common clinical manifestations were: fatigue (17 and 54 cases), vomiting (16 and 31 cases), black nail (43 cases) and rash (37 cases).

Keywords: active monitoring, ADR.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Phản ứng bất lợi (Adverse Drug Reaction □ ADR) là một đặc tính vốn có của thuốc. Sự phát triển vượt bậc của khoa học công nghệ với sự ra đời của rất nhiều thuốc mới ngày càng ưu việt hơn cũng không hạn chế được nguy cơ này. Do vậy, khi sử dụng thuốc luôn phải tính đến những rủi ro bên cạnh các lợi ích mà thuốc mang lại. ADR ngày càng trở thành một vấn đề quan trọng, ảnh hưởng đến việc sử dụng thuốc của các thầy thuốc trên lâm sàng. Do vậy, phòng ngừa và xử trí ADR kịp thời sẽ góp phần đảm bảo sử dụng thuốc an toàn, hiệu quả và kinh tế [1], [2], [5].

Việc sử dụng hóa chất chống ung thư thường liên quan đến nhiều ADR từ nhẹ đến nặng và có thể gây tử vong. Tại Mỹ, năm 2004 các ADR liên quan tới sử dụng thuốc điều trị ung thư được xếp vào hàng thứ 3 [2], [3], [5]. Ngược lại, tại Việt Nam các báo cáo liên quan đến nhóm thuốc này gửi về Trung tâm ADR chỉ chiếm tỷ lệ rất nhỏ (0,42%). [1], [5]. Nhằm đánh giá thực trạng ADR gặp phải khi sử dụng hóa chất điều trị ung thư và bước đầu thử nghiệm mô hình giám sát tích cực ADR, chúng tôi thực hiện đề tài □ Đánh giá tình hình gặp ADR trên một số cơ quan tổ chức cơ thể thông qua hoạt động giám sát ADR tích cực tại trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu □ Bệnh viện Bạch Mai □ với 2 mục tiêu:

1. Đánh giá tình hình gặp ADR trên một số cơ quan tổ chức cơ thể thông qua hoạt động giám sát ADR tích cực.

2. Bước đầu đánh giá tỷ lệ xuất hiện ADR thông qua các biểu hiện lâm sàng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Các bệnh án của bệnh nhân từ 1/2007 đến 12/2007 và bệnh nhân điều trị hóa chất chống ung thư tại Trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai từ 1/2008 đến 2/2009.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân điều trị xạ trị đồng thời; từ chối tham gia nghiên cứu hay bỏ dở trị liệu hoặc không đủ thời gian theo dõi.

2. Phương pháp nghiên cứu.

2.1. Phương pháp lấy mẫu:

- Số bệnh nhân nghiên cứu: áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho việc ước tính tỷ lệ trong quần thể:

Công thức tính cỡ mẫu:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{P(1-P)}{d^2}$$

Trong đó: n là cỡ mẫu nghiên cứu cần có; P là tỷ lệ bệnh nhân gặp ADR ước tính; d là ước lượng khoảng sai lệch cho phép giữa tỷ lệ thu được từ mẫu nghiên cứu và tỷ lệ quần thể; α là mức độ tin cậy; $Z(1-(\alpha/2))$ là hệ số tin cậy.

Chọn $\alpha = 0,05$, tra bảng có $Z(1-(\alpha/2)) = 1,96$; Chọn $d = 0,05$; Do chưa có nghiên cứu trước đó để có được tỷ lệ bệnh nhân gặp ADR trong quá trình điều trị, chúng tôi chọn $P = 0,5$ để có số lượng mẫu lớn nhất; từ công thức trên, tính được số mẫu cần lấy là 385 bệnh án. Tuy nhiên, do mỗi đợt vào viện điều trị hoá chất, bệnh nhân được ghi một bệnh án nên một bệnh nhân có thể có nhiều bệnh án. Qua khảo sát thử, chúng tôi ước lượng được tỷ lệ BA/BN là khoảng 1,25. Như vậy, để ước lượng được tỷ lệ gặp ADR trên bệnh nhân, số lượng bệnh án cần lấy là $1,25 \times 385 = 481$ bệnh án. Lấy mẫu ngẫu nhiên, kỹ thuật chọn mẫu chùm, mỗi chùm là một cặp bệnh án lưu trữ gồm khoảng 20 bệnh án.

- Số bệnh nhân nghiên cứu: áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho việc kiểm định sự khác nhau giữa 2 tỷ lệ:

Công thức tính cỡ mẫu:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{2P(1-P)}{d^2}$$

Trong đó: n là cỡ mẫu nghiên cứu cần có; P là tỷ lệ ước tính từ nghiên cứu trước; d là độ chính xác tuyệt đối dự kiến; α là mức độ tin cậy; $Z(1-(\alpha/2))$ là hệ số tin cậy.

Chọn ($\alpha = 0,05$, tra bảng có $Z(1-(\alpha/2)) = 1,96$. Chọn $d = 0,085$; $P = 0,284$ (tỷ lệ bệnh nhân gặp ADR ước tính từ nghiên cứu hồi cứu); từ công thức trên, tính được số mẫu cần lấy là 214 bệnh nhân. áp dụng phương pháp lấy mẫu thuận tiện.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả hồi cứu dựa trên bệnh án.

- Nghiên cứu mô tả tiến cứu thông qua giám sát tích cực ADR. So sánh các kết quả thu được giữa nghiên cứu tiến cứu với nghiên cứu hồi cứu.

3. Xử lý số liệu

Sử dụng phương pháp thống kê y sinh học. Số liệu được xử lý trên phần mềm SPSS 13.0. và Microsoft Office Excell 2003. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Khảo sát hồi cứu trên 494 bệnh án của 395 bệnh nhân và giám sát tích cực ADR trên 214 bệnh nhân thoả mãn các tiêu chuẩn lựa chọn, các kết quả nghiên cứu thu được bao gồm:

1. Kết quả nghiên cứu về đặc điểm của mẫu bệnh nhân nghiên cứu.

Đặc điểm về tuổi và giới của bệnh nhân trong hai nghiên cứu được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu theo tuổi và giới

Chỉ tiêu	Nghiên cứu hồi cứu			Nghiên cứu tiến cứu		p
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)		
Giới tính	Nam	244	61,8	136	63,6	
	Nữ	151	38,2	78	36,4	
	Tổng	395	100	214	100	
Nhóm tuổi	< 16	4	1,0	0	0,0	
	16 - 39	41	10,4	19	8,9	
	40 - 60	227	57,4	130	60,8	
	> 60	123	31,2	65	30,3	
	Tổng	395	100	214	100	
Tuổi TB (năm)	Nam	54,4 ± 12,6		55,9 ± 10,2		
	Nữ	53,5 ± 11,5		55,1 ± 10,7		
	Chung	54,0 ± 12,2		55,2 ± 10,8		

Nhận xét: Tỷ lệ nam/nữ trong mẫu nghiên cứu hồi cứu và tiến cứu lần lượt là 1,6/1 và 1,7/1. cả hai mẫu nghiên cứu, nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm tuổi 40 - 60 (57,4% và 60,8%).

2. Kết quả nghiên cứu về tỷ lệ bệnh nhân gặp ADR trên một số cơ quan, tổ chức

Kết quả nghiên cứu được trình bày ở bảng 2

Bảng 2. Tỷ lệ bệnh nhân gặp ADR trên một số cơ quan, tổ chức

Cơ quan & tổ chức	Nghiên cứu hồi cứu (n=395)		Nghiên cứu tiến cứu (n=214)		p
	Số BN gặp ADR	%	Số BN gặp ADR	%	
Rối loạn tổng quát cơ thể	43	10,9	159	74,3	<0,05
Rối loạn da, móng, tóc	8	2,0	160	74,8	<0,05
Rối loạn hệ tiêu hóa	76	19,2	168	78,5	<0,05
Rối loạn TKTW	28	7,1	72	33,6	<0,05
Rối loạn hệ hô hấp	2	0,5	15	7,0	<0,05
Rối loạn hệ tim mạch	7	1,8	13	6,1	>0,05
Rối loạn tâm thần	5	1,3	34	15,9	<0,05
Rối loạn công thức máu	32	8,1	94	43,9	<0,05

Nhận xét:

- Trong cả hai nghiên cứu, các cơ quan, tổ chức có tỷ lệ gặp ADR cao nhất là: Rối loạn tiêu hóa, rối loạn da, móng, tóc và rối loạn tổng quát cơ thể.

- Tỷ lệ bệnh nhân gặp ADR qua giám sát tích cực (nghiên cứu tiến cứu) cao hơn kết quả thu được qua ghi nhận trên bệnh án (nghiên cứu hồi cứu) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) ở tất cả các chỉ tiêu nghiên cứu: Rối loạn tổng quát cơ thể, rối loạn hệ tiêu hóa, rối loạn TKTW, rối loạn hệ hô hấp, tim mạch, tâm thần, công thức máu và các rối loạn về da, móng, tóc.

3. Tỷ lệ bệnh nhân gặp ADR trên một số rối loạn tổng quát cơ thể

Kết quả nghiên cứu về tỷ lệ bệnh nhân gặp ADE trên một số rối loạn tổng quát cơ thể được trình bày ở bảng 3.

Bảng 3. Tỷ lệ bệnh nhân gặp ADR trên một số rối loạn tổng quát cơ thể

Biểu hiện	Nghiên cứu hồi cứu (n=395)		Nghiên cứu tiến cứu (n=214)		p
	Số BN gặp ADR	%	Số BN gặp ADR	%	
Sốc phản vệ	0	0,0	1	0,5	<0,05
Mệt mỏi	17	4,3	54	25,2	<0,05
Sốt	9	2,3	39	18,2	<0,05
Rét run	7	1,8	21	9,8	<0,05
Tức ngực	8	2,0	29	13,6	<0,05
Khó chịu	2	0,5	15	7,0	<0,05
Tổng	43	10,9	159	74,3	<0,05

Nhận xét:

- Kết quả trong bảng 3 cho thấy: ở cả hai nghiên cứu, mệt mỏi là biểu hiện ADR chiếm phần lớn các biểu hiện ADR trên các rối loạn toàn bộ cơ thể (17 và 54 trường hợp).

- Tỷ lệ bệnh nhân gặp ADR qua giám sát tích cực cao hơn kết quả thu được qua ghi nhận trên bệnh án có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) ở tất cả các chỉ tiêu nghiên cứu: Sốc phản vệ, mệt mỏi, sốt, rét run, tức ngực và khó chịu.

4. Kết quả nghiên cứu về các biểu hiện của ADR trên hệ tiêu hoá.

Kết quả nghiên cứu được trình bày trong bảng 4.

Bảng 4. Tỷ lệ các biểu hiện của ADR trên hệ tiêu hoá

Biểu hiện	Nghiên cứu hồi cứu (n=395)		Nghiên cứu tiến cứu (n=214)		p
	Số BN gặp ADR	Tỷ lệ (%)	Số BN gặp ADR	Tỷ lệ (%)	
Nôn	16	4,1	31	14,5	< 0,05
Buồn nôn	15	3,8	28	13,1	< 0,05
Iả chảy	11	2,8	22	10,3	< 0,05
Táo bón	5	1,3	19	8,9	< 0,05
Chán ăn	12	3,0	26	12,1	< 0,05
Đau thượng vị	13	3,3	30	14,0	< 0,05
Viêm miệng	4	1,0	12	5,6	< 0,05
Tổng	76	19,2	168	78,5	

Nhận xét:

- Kết quả trong bảng 4 cho thấy: ở cả hai nghiên cứu, biểu hiện ADR gặp nhiều nhất trên hệ tiêu hoá là: Nôn, buồn nôn và đau thượng vị.

- Tỷ lệ bệnh nhân gặp ADR qua giám sát tích cực cao hơn kết quả thu được qua ghi nhận trên bệnh án có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) ở tất cả các chỉ tiêu nghiên cứu: Nôn, buồn nôn, ỉa chảy, táo bón, đau thượng vị và viêm miệng.

5. Kết quả nghiên cứu về các biểu hiện của ADR trên da, móng, tóc

Kết quả nghiên cứu được trình bày trong bảng 5.

Bảng 5. Kết quả nghiên cứu về các biểu hiện của ADR trên da, móng, tóc

Biểu hiện	Nghiên cứu hồi cứu (n=395)		Nghiên cứu tiến cứu (n=214)		p
	Số BN gặp ADR	Tỷ lệ gặp ADR (%)	Số BN gặp ADR	Tỷ l. gặp ADR (%)	
Mẩn ngứa	1	0,3	37	17,3	<0,05
Đỏ da	1	0,3	25	11,7	<0,05
Sạm da	1	0,3	24	11,2	<0,05
Rụng tóc	2	0,5	21	9,8	<0,05
Đen móng	1	0,3	43	20,1	<0,05
Phù Quinck	2	0,5	10	4,7	<0,05
Tổng	8	2,0	160	74,8	

Nhận xét:

- Kết quả trong bảng 5 cho thấy: trong nghiên cứu giám sát tích cực, biểu hiện ADR gặp nhiều nhất đối với các rối loạn về da, móng, tóc là đen móng và mẩn ngứa (43 và 37 trường hợp).

- Tỷ lệ bệnh nhân gặp ADR trong giám sát tích cực cao hơn kết quả thu được qua ghi nhận trên bệnh án có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) ở tất cả các chỉ tiêu nghiên cứu: Mẩn ngứa, đỏ da, sạm da, rụng tóc, đen móng và phù quinck.

BÀN LUẬN

Về đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân Nam/Nữ trong mẫu nghiên cứu hồi cứu và cứu tiến cứu lần lượt là 1,6/1 và 1,7/1. Cả hai mẫu nghiên cứu, nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm tuổi 40 - 60 (57,4% và 60,8%). Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân gặp ADR qua giám sát tích cực cao hơn nghiên cứu báo cáo ADR tự nguyện có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Kết quả nghiên cứu về tỷ lệ gặp ADR trên một số cơ quan, tổ chức cho thấy: trong cả hai nghiên cứu, hệ tiêu hóa là cơ quan gặp ADR với tỷ lệ cao nhất (19,2 và 78,51%), tiếp đến là các rối loạn tổng quát cơ thể (10,9 và 74,3%) và các rối loạn da, móng tóc (2,0 và 74,5%). Tỷ lệ bệnh nhân gặp ADR qua giám sát tích cực cao hơn kết quả thu được qua ghi nhận trên bệnh án có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) ở tất cả các chỉ tiêu nghiên cứu: Rối loạn tổng quát cơ thể, rối loạn hệ tiêu hóa, rối loạn hệ TKTW, rối loạn hệ hô hấp, tim mạch, tâm thần, công thức máu và các rối loạn về da, móng, tóc. Kết quả của giám sát ADR tích cực ở trên cũng cho thấy tỷ lệ gặp ADR cao hơn nhiều so với các kết quả

thu được từ báo cáo ADR tự nguyện của tác giả Lưu Thị Tố Nga [3].

Kết quả nghiên cứu về tỷ lệ gặp ADR với các rối loạn toàn bộ cơ thể trong bảng 3 cho thấy: ở cả hai nghiên cứu, một mỗi là biểu hiện ADR chiếm phần lớn trong các biểu hiện của ADR gặp phải (17 và 54 trường hợp). Mặt khác, tỷ lệ bệnh nhân gặp ADR qua giám sát tích cực cũng cao hơn kết quả thu được qua ghi nhận trên bệnh án có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) với tất cả các chỉ tiêu nghiên cứu: Sốc phản vệ, mệt mỏi, sốt, rét run, tức ngực và khó chịu.

Về tỷ lệ gặp ADR với các rối loạn hệ tiêu hóa, kết quả nghiên cứu trong bảng 4 cho thấy: ở cả hai nghiên cứu, biểu hiện ADR gặp nhiều nhất là: Nôn (16 và 31 trường hợp), tiếp theo là buồn nôn (15 và 28 trường hợp) và đau thượng vị (13 và 30 trường hợp). Mặt khác, tỷ lệ bệnh nhân gặp ADR qua giám sát tích cực cũng cao hơn kết quả thu được qua ghi nhận trên bệnh án có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) ở tất cả các chỉ tiêu nghiên cứu: Nôn, buồn nôn, ỉa chảy, táo bón, đau thượng vị và viêm miệng.

Kết quả nghiên cứu trong bảng 5 về tỷ lệ gặp ADR đối với các rối loạn da, móng, tóc cho thấy: Trong nghiên cứu giám sát tích cực, biểu hiện ADR gặp nhiều nhất đối với các rối loạn về da, móng, tóc là đen móng (43 trường hợp) và mẩn ngứa (37 trường hợp). Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân gặp ADR trong giám sát tích cực cao hơn kết quả thu được qua ghi nhận trên bệnh án có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) ở tất cả các chỉ tiêu nghiên cứu: Mẩn ngứa, đỏ da, sạm da, rụng tóc, đen móng và phù quinck. Như vậy, các kết quả nghiên cứu đều cho thấy, tỷ lệ gặp ADR của giám sát tích cực cao hơn nhiều so với tỷ lệ ADR thu được từ các báo cáo tự nguyện [3], [4], [5].

KẾT LUẬN VÀ ĐỀ NGHỊ

1. Kết luận.

Tỷ lệ bệnh nhân gặp ADR qua giám sát tích cực cao hơn kết quả thu được qua ghi nhận trên bệnh án (báo cáo tự nguyện) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) với tất cả các chỉ tiêu nghiên cứu: Rối loạn tổng quát cơ thể, rối loạn hệ tiêu hóa, rối loạn TKTW, rối loạn hệ hô hấp, tim mạch, tâm thần, công thức máu và rối loạn về da, móng, tóc.

Trong cả hai nghiên cứu, tỷ lệ gặp ADR đối với các rối loạn trên hệ tiêu hóa là cao nhất (19,2 và 78,51%), tiếp đến là các rối loạn tổng quát cơ thể (10,9 và 74,3%) và các rối loạn da, móng tóc (2,0 và 74,5%). Trong đó, biểu hiện ADR gặp nhiều nhất là: Mệt mỏi (17 và 54 trường hợp), Nôn (16 và 31 trường hợp), đen móng (43 trường hợp) và mẩn ngứa (37 trường hợp).

2. Đề nghị

Cần triển khai, nhân rộng mô hình giám sát tích cực ADR trong thực hành điều trị và tăng cường hoạt động Dược lâm sàng tại các bệnh viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức (2000), *Hóa chất điều trị bệnh ung thư*, NXB Y học, tr 11 — 55, 249 — 317.
2. Hoàng Tích Huyền (1997), *Tác dụng không mong muốn của thuốc*, NXB Y học.

3. Lưu Thị Tố Nga (2008), *Tổng hợp và phân tích tình hình báo cáo phản ứng có hại của thuốc tại trung tâm ADR phía Bắc từ 7/2006 đến 12/2007*, Khóa luận tốt nghiệp Dược sỹ, Trường Đại học Dược Hà Nội, tr. 20 — 41.

4. Elixhauser, A. and Owens, pp. (2007). “Adverse Drug Events in U.S. Hospitals”, *HCUP Statistical Brief 29*. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville.

5. Forster AJ, et al (2009), “Adverse drug events occurring following hospital discharge”, *J Gen Intern Med*, Vol 20, pp 317-323.