BỘ Y TẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

TRỊNH THỊ HỒNG NHUNG

ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG BÁO CÁO ADR TRONG CƠ SỞ DỮ LIỆU BÁO CÁO TỰ NGUYỆN CỦA VIỆT NAM GIAI ĐOẠN 2011-2013

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

Người hướng dẫn:

1. *ThS. Trần Lan Anh*
2. *ThS. Nguyễn Phương Thúy*

Nơi thực hiện:

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

HÀ NỘI – 2014

LỜI CẢM ƠN

Lời cảm ơn đầu tiên, tôi xin dành cho người thầy mà tôi vô cùng kính mến và ngưỡng mộ - thầy Nguyễn Hoàng Anh. Thầy không chỉ tận tình hướng dẫn tôi từ khi tôi bắt đầu làm nghiên cứu khoa học mà thầy còn hết lòng ủng hộ và động viên tôi trong những kế hoạch học tập tương lai.

Thứ hai, tôi muốn gửi lời cám ơn đến Ths. Nguyễn Phương Thúy – cán bộ Trung tâm DI&ADR Quốc gia – "người bạn đồng hành" lớn của tôi trong quá trình thực hiện đề tài. Tôi luôn cảm thấy mình may mắn khi có chị hỗ trợ tôi trong mọi vấn đề cần thiết.

Thứ ba, tôi muốn gửi lời cảm ơn đến Ths. Trần Thị Lan Anh. Cô đã hết sức giúp đỡ, chỉ bảo và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thực hiện đề tài và viết khoá luận tốt nghiệp.

Thứ tư, tôi muốn gửi lời cảm ơn đặc biệt đến DS. Trần Ngân Hà, DS. Nguyễn Hoàng Anh và các cán bộ làm việc tại Trung tâm DI&ADR Quốc gia. Các anh chị đã luôn vui vẻ, cởi mở và giúp đỡ tôi cũng như các bạn sinh viên khác trong quá trình chúng tôi học tập, nghiên cứu tại Trung tâm.

Tiếp theo, tôi muốn gửi lời cảm ơn đến bạn bè cùng khoá và các anh chị khoá trên vì đã hết lòng động viên và giúp đỡ tôi trong suốt năm năm học vừa qua.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cám ơn đến bố mẹ và gia đình - những người luôn luôn ủng hộ và tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi – họ thực sự là nguồn động viên và là chỗ dựa tinh thần lớn nhất mỗi khi tôi gặp khó khăn, thử thách trong công việc và trong cuộc sống.

Hà Nội, tháng 5 năm 2014

TRỊNH THỊ HỒNG NHUNG

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VIẾT TẮT
DANH MỤC CÁC BẢNG
DANH MỤC CÁC HÌNH
ĐẶT VẤN ĐỀ....1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN....3
1.1. Tổng quan về Cảnh giác Dược và phản ứng có hại của thuốc (ADR)....3
1.1.1. Hệ thống Cảnh giác Dược....3
1.1.2. Phản ứng có hại của thuốc....7
1.2. Tổng quan về báo cáo tự nguyện....8
1.2.1. Giới thiệu về báo cáo tự nguyện....8
1.2.2. Ưu điểm và hạn chế của báo cáo tự nguyện....11
1.3. Tổng quan về các phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo ADR....12
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU....18
2.1. Đối tượng nghiên cứu....18
2.2. Phương pháp nghiên cứu....19
2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu....22
2.4. Phương pháp xử lý số liệu....24
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU....25
3.1. Kết quả đánh giá sự tương đồng giữa các phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo ADR và lựa chọn phương pháp cho mục tiêu 2....25
3.1.1. Thông tin về mẫu nghiên cứu....25
3.1.2. Tỷ lệ báo cáo ở các mức điểm chất lượng....25
3.1.3. Đánh giá tương đồng giữa các phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo ADR....26
3.2. Kết quả đánh giá chất lượng báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại của thuốc giai đoạn 2011-2013....28
3.2.1. Thông tin về mẫu nghiên cứu....28
3.2.2.Đánh giá chất lượng báo cáo ADR giai đoạn 2011-2013....28
3.2.3. Thống kê các thiếu sót về mặt nội dung của báo cáo ADR giai đoạn 2011-2013....29

3.3. Kết quả khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng báo cáo ADR giai đoạn 2011-2013 31
3.3.1. Khảo sát sự tác động của Hợp phần 2.1 "Tăng cường các hoạt động Cảnh giác Dược" thuộc dự án "Hỗ trợ hệ thống y tế" đến chất lượng báo cáo ADR của các cơ sở khám chữa bệnh 31
3.3.2. Khảo sát sự ảnh hưởng của vị trí địa lý của các cơ sở y tế đến chất lượng báo cáo ADR. 34
3.3.4. Khảo sát sự ảnh hưởng của cách điền báo cáo đến chất lượng báo cáo ADR. 38
3.3.5. Khảo sát sự ảnh hưởng của đối tượng báo cáo đến chất lượng báo cáo ADR 39
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN 42
4.1. Khảo sát mức độ tương đồng giữa các phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo ADR và lựa chọn phương pháp để đánh giá ở mục tiêu 2 42
4.2. Đánh giá chất lượng báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại của thuốc giai đoạn 2011-2013 43
4.3. Khảo sát một số yếu tố ảnh hưởng tới chất lượng báo cáo ADR giai đoạn 2011-2013 44
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ 50
TÀI LIỆU THAM KHẢO

PHỤ LỤC

Phụ lục 1. Mẫu báo cáo phản ứng có hại của thuốc
Phụ lục 2. Cách đánh giá của phương pháp WHO 1996
Phụ lục 3. Cách đánh giá của phương pháp WHO UMC 2012
Phụ lục 4. Cách đánh giá của phương pháp vigiGrade
Phụ lục 5. Cách đánh giá của phương pháp Đài Loan
Phụ lục 6. Danh sách các tỉnh và bệnh viện trọng điểm
Phụ lục 7. Danh sách các tỉnh thành phân theo 7 vùng kinh tế
Phụ lục 8. Danh sách các báo cáo trong hệ thống bị loại khỏi nghiên cứu
Phụ lục 9. Danh sách các cơ sở y tế trực thuộc Bộ Y tế

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VIẾT TẮT

ADE	Biến cố bất lợi của thuốc (Adverse Drug Event)
ADR	Phản ứng có hại của thuốc (Adverse Drug Reaction)
FDA	Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (U.S Food and Drug Administration)
CEM	Cohort Event Monitoring - Theo dõi biến cố thuần tập
KCB	Khám chữa bệnh
STT	Số thứ tự
Trung tâm DI&ADR Quốc gia	Trung tâm Quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc
TT	Trung tâm
UMC	Trung tâm giám sát Uppsala (Uppsala Monitoring Center)
WHO	Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization)

DANH MỤC CÁC BẢNG

STT	Tên bảng	Trang
1	Bảng 2.1. Quy đổi các mức điểm chất lượng của các phương pháp	21
2	Bảng 2.2. Bảng tính hệ số kappa	22
3	Bảng 2.3. Ý nghĩa của hệ số kappa	22
4	Bảng 3.1. Số lượng báo cáo năm 2012 của ba bệnh viện	26
5	Bảng 3.2. Số lượng báo cáo và tỷ lệ tương ứng ở các mức điểm chất lượng	27
6	Bảng 3.3. Tỷ lệ báo cáo tương đồng và không tương đồng ở các mức quy kết	28
7	Bảng 3.4. Số lượng báo cáo đưa vào nghiên cứu của mục tiêu 2	29
8	Bảng 3.5. Điểm chất lượng báo cáo ADR của 3 năm	30
10	Bảng 3.6. Số lượng và tỷ lệ các báo cáo xếp ở mức 0 điểm trong ba năm	31
11	Bảng 3.7. Số lượng và tỷ lệ (%) báo cáo thiếu thông tin theo từng tiêu chí	31
12	Bảng 3.8. Điểm chất lượng trung bình của báo cáo ADR của nhóm can thiệp và không can thiệp	34
14	Bảng 3.9. Số lượng và tỷ lệ báo cáo của các nhóm phân loại theo vị trí kinh tế	36
15	Bảng 3.10. Các thông số thống kê liên quan đến điểm chất lượng của báo cáo ADR gửi từ các cơ sở y tế thuộc 7 vùng kinh tế	37
16	Bảng 3.11. Kết quả kiểm định sự khác biệt giữa các nhóm vùng miền bằng test Mann-Whitney	38
17	Bảng 3.12. Số lượng báo cáo của các cơ sở y tế tuyến trung ương và tuyến dưới	38
18	Bảng 3.13. Thông số thống kê liên quan đến điểm chất lượng của các báo cáo tuyến trung ương và tuyến dưới	39
19	Bảng 3.14. Số lượng và tỷ lệ báo cáo ADR của nhóm điền bằng tay và điền bắng máy tính	40
20	Bảng 3.15. Các thông số thống kê liên quan đến chất lượng của nhóm báo cáo được điền bằng tay và nhóm báo cáo được điền bằng máy	40

STT	Tên bảng	Trang
21	Bảng 3.16. Số lượng và tỷ lệ báo cáo ADR được gửi từ các đối tượng	41
22	Bảng 3.17. Điểm chất lượng báo cáo gửi từ các đối tượng khác nhau	42

DANH MỤC CÁC HÌNH

STT	Tên hình	Trang
1	Hình 1.1. Quy trình thu thập và phản hồi thông tin trong Cảnh giác Dược	4
2	Hình 1.2. Các phương pháp giám sát ADR	6
3	Hình 3.1. Số lượng báo cáo qua các năm của cả nước	33
4	Hình 3.2. Số lượng báo cáo có điểm > 0,8 của các nhóm qua 3 năm	34
5	Hình 3.3. Số lượng và tỷ lệ báo cáo có điểm chất lượng > 0,8 gửi từ các cơ sở y tế thuộc 7 vùng kinh tế	36
6	Hình 3.4. Số lượng và tỷ lệ báo cáo ADR có điểm chất lượng > 0,8 từ các đối tượng báo cáo khác nhau	41

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thuốc là con dao hai lưỡi. Bên cạnh những lợi ích to lớn trong phòng ngừa và điều trị bệnh, phản ứng có hại của thuốc – ADR là một trong những bất lợi thường trực trong sử dụng thuốc. Các vấn đề liên quan đến ADR được coi là trọng tâm của các nghiên cứu Cảnh giác Dược, do đó hầu hết các quốc gia đều có trung tâm hoặc đơn vị cảnh giác dược để tiến hành theo dõi ADR. Trong các phương pháp dịch tễ học để phát hiện và theo dõi ADR mà Cảnh giác dược đang áp dụng, báo cáo tự nguyện hiện là phương pháp được áp dụng phổ biến nhất. Những thông tin về ADR được gửi về trung tâm Cảnh giác dược có thể đóng góp vào dữ liệu của hệ thống Cảnh giác dược quốc gia để từ đó phát hiện tín hiệu của những ADR mới, ADR nghiêm trọng và tăng cường việc sử dụng thuốc an toàn, hợp lý.

Trong công tác báo cáo ADR hiện vẫn còn tồn tại một vấn đề nổi cộm, đó là hiện tượng báo thấp hơn thực tế (under-reporting) về cả số lượng và chất lượng [35]. Trong hệ thống báo cáo ADR tự nguyện tại Anh có đến 98% biến cố lâm sàng có liên quan đến dùng thuốc không được báo cáo [35]. Một nghiên cứu tại các bệnh viện trọng điểm của Việt Nam (2011-2012) cho thấy có đến 65,5% báo cáo ADR thiếu thông tin [1].

Từ năm 2010, Trung tâm DI & ADR Quốc gia là đầu mối thu nhận, xử lý, thẩm định và lưu trữ tất cả các báo cáo ADR tự nguyện được gửi đến từ các cơ sở khám, chữa bệnh trên phạm vi toàn quốc. Đến năm 2011, mẫu báo cáo mới do Bộ Y Tế ban hành bắt đầu được áp dụng [3]. Số báo cáo gửi về và lưu trữ tại trung tâm liên tục tăng, cụ thể trong ba năm từ 2011-2013, tổng số báo cáo ADR lưu trữ tại trung tâm đã lên tới 10.894 báo cáo trong đó có 5.463 báo cáo của năm 2013.

Bên cạnh việc nâng cao số lượng báo cáo nhận được, việc đánh giá chất lượng báo cáo và cải thiện chất lượng báo cáo là những nhiệm vụ quan trọng của Trung tâm DI&ADR Quốc gia. Trong bối cảnh đó, chúng tôi tiến hành đề tài:

“Đánh giá chất lượng báo cáo ADR trong cơ sở dữ liệu báo cáo tự nguyện của Việt Nam giai đoạn 2011-2013” với 3 mục tiêu:

1. So sánh sự tương đồng giữa các phương pháp được sử dụng để đánh giá chất lượng báo cáo ADR và xác định phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo ADR phù hợp.
2. Đánh giá chất lượng báo cáo ADR tự nguyện giai đoạn 2011-2013 theo phương pháp đã được lựa chọn ở mục tiêu 1.
3. Khảo sát một số yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng báo cáo ADR giai đoạn 2011-2013.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Tổng quan về Cảnh giác Dược và phản ứng có hại của thuốc (ADR)

1.1.1. Hệ thống Cảnh giác Dược

1.1.1.1. Định nghĩa hệ thống Cảnh giác Dược

Cảnh giác Dược (Pharmacovigilance), theo Tổ chức Y tế thế giới được định nghĩa là: "Môn khoa học và những hoạt động chuyên môn liên quan đến việc phát hiện, đánh giá, hiểu và phòng tránh tác dụng có hại hoặc bất kỳ một vấn đề nào khác liên quan đến thuốc", là thành phần chủ đạo trong công tác theo dõi hiệu quả của thuốc, thực hành lâm sàng và các chương trình y tế công cộng [59] [65].

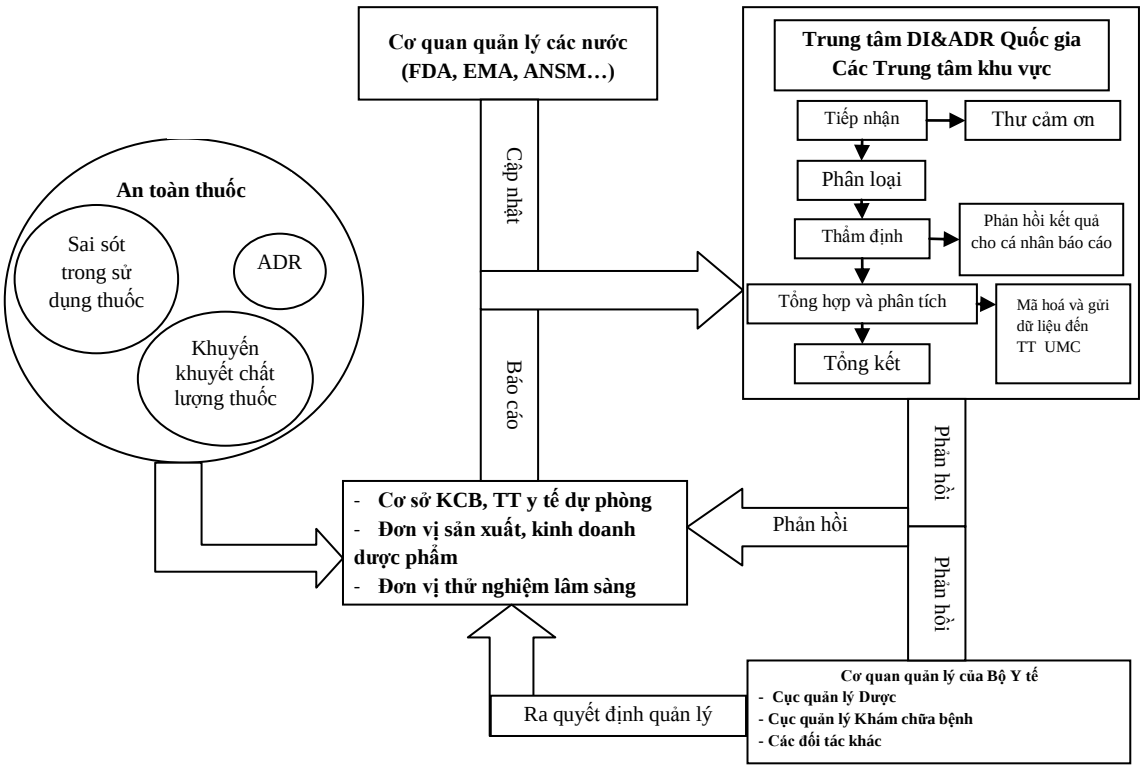
Hoạt động Cảnh giác Dược cũng được mở rộng cho các lĩnh vực: thuốc có nguồn gốc dược liệu, thuốc cổ truyền, thực phẩm chức năng, thuốc có nguồn gốc sinh học, trang thiết bị y tế và vắc xin [64]. Ngoài ra, Cảnh giác Dược cũng quan tâm đến các vấn đề an toàn thuốc khác như thuốc không đảm bảo chất lượng, sai sót trong điều trị, sử dụng thuốc với những chỉ định chưa được phê duyệt và cho những đối tượng không phù hợp, những báo cáo về ngộ độc cấp và mãn tính, đánh giá tỷ lệ tử vong liên quan đến thuốc, lạm dụng hoặc dùng sai thuốc, các tương tác bất lợi thuốc - thuốc hoặc thuốc - thực phẩm [10].

Nhiệm vụ của hoạt động Cảnh giác Dược là bảo vệ sức khỏe cộng đồng, cải thiện sử dụng thuốc hợp lý thông qua việc thu thập, đánh giá và giao tiếp hiệu quả, kịp thời về những nguy cơ và lợi ích để giúp các cấp quản lý khác nhau trong hệ thống y tế đưa ra quyết định cần thiết [54]. Cảnh giác Dược – với mạng lưới theo dõi và các phương pháp thu thập dữ liệu của mình - sẽ cung cấp các thông tin quan trọng trong thực tế sử dụng thuốc, góp phần phát hiện những thông tin về các ADR hiếm gặp, ADR xuất hiện muộn và ADR xảy ra trên các đối tượng đặc biệt và từ đó góp phần hạn chế hậu quả của ADR cũng như tiết kiệm chi phí điều trị. Hơn nữa, Cảnh giác dược hỗ trợ các cơ quan quản lý trong cơ chế giám sát sau khi thuốc được đưa ra thị trường để có thể đánh giá lại các chỉ định (bổ sung hay hạn chế); điều chỉnh chế độ liều, thay đổi hướng dẫn sử dụng trên các đối tượng đặc biệt như người già, trẻ em, người suy giảm chức năng gan, thận; cung cấp thông tin về các

bất hợp lý trong sử dụng thuốc như lạm dụng thuốc, chỉ định sai; hay để đánh giá độc tính trường diễn, nguy cơ - lợi ích của thuốc trong điều trị ... [45]. Do đó, Cảnh giác Dược có vai trò quan trọng trong việc tăng cường sử dụng thuốc an toàn, hợp lý và hiệu quả.

1.1.1.2. Hoạt động Cảnh giác Dược tại Việt Nam

Công tác theo dõi phản ứng có hại của thuốc tại Việt Nam đã được bắt đầu từ năm 1994 với sự thành lập của Trung tâm theo dõi ADR Hà Nội. Năm 1998, Việt Nam trở thành thành viên thứ 56 của Hệ thống giám sát thuốc toàn cầu của Tổ chức Y tế thế giới. Tháng 3/2009, Trung tâm DI & ADR Quốc gia được thành lập và kể từ tháng 01/2010 bắt đầu hoạt động 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 và các đơn vị khác trong cả nước. Quy trình thu thập và phản hồi thông tin trong mạng lưới Cảnh giác Dược được minh hoạ trong hình 1.1.



Hình 1.1. Quy trình thu thập và phản hồi thông tin trong Cảnh giác Dược

Trong quá trình triển khai các hoạt động Cảnh giác Dược tại Việt Nam, một số văn bản pháp quy đã được ban hành nhằm tăng cường công tác báo cáo ADR. Theo đó, Bộ Y tế và các Cục chức năng có vai trò xác lập cơ chế phối hợp giữa các đơn vị có liên quan với Trung tâm DI&ADR Quốc gia, đồng thời tăng cường chỉ đạo nhằm củng cố lại vai trò của Hội đồng thuốc và điều trị của các bệnh viện với mục tiêu nâng cao cơ chế báo cáo ADR tự nguyện từ các khoa lâm sàng. Các đối tác như các bệnh viện, các chương trình y tế công cộng cam kết thúc đẩy việc sử dụng thuốc hợp lý, an toàn, tích cực phát hiện biến cố và gửi báo cáo về cho Trung tâm Quốc gia. Quyết định 1088/QĐ-BYT về việc ban hành hướng dẫn hoạt động giám sát phản ứng có hại của thuốc (ADR) tại các cơ sở khám chữa bệnh, Thông tư số 22/2011/TT BYT quy định về tổ chức và hoạt động của Khoa Dược bệnh viện, Thông tư số 23/2011/TT-BYT về việc hướng dẫn sử dụng thuốc trong các CSYT có giường bệnh ban hành ngày 10/06/2011 và Thông tư số 21/2013/TT-BYT Quy định về tổ chức và hoạt động của Hội đồng thuốc và điều trị trong bệnh viện một lần nữa nhấn mạnh thầy thuốc phải thông báo tác dụng không mong muốn của thuốc cho điều dưỡng chăm sóc và theo dõi người bệnh, xử lý kịp thời và báo cáo phản ứng có hại của thuốc cho khoa Dược ngay khi xảy ra. Sau đó, khoa Dược theo dõi, tập hợp các báo cáo về tác dụng không mong muốn của thuốc trong đơn vị gửi về cơ quan quản lý cấp trên trực tiếp và Trung tâm Quốc gia về Thông tin Thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc. Ngoài ra, các đơn vị sản xuất và kinh doanh Dược phẩm trong và ngoài nước cũng đã cam kết tăng cường trách nhiệm trong việc báo cáo thường xuyên và đầy đủ các ADR của các sản phẩm lưu hành trên thị trường thế giới và Việt Nam.

Đặc biệt, trong giai đoạn 2012-2016, Dự án "Hỗ trợ hệ thống Y tế" do Quỹ Toàn cầu phòng chống HIV/AIDS, Lao và Sốt rét tài trợ, Hợp phần 2.1 "Tăng cường các hoạt động Cảnh giác Dược" đã được triển khai tại 29 bệnh viện và 31 tỉnh trọng điểm với một số hoạt động chính [2] [12]:

- Xây dựng quy trình báo cáo ADR tại các cơ sở khám, chữa bệnh: Sản phẩm của hoạt động này chính là Thông tư 1088/TT-BYT về hướng dẫn báo cáo ADR tại các bệnh viện – tạo cơ sở pháp lý trực tiếp nhất cho hoạt động báo cáo ADR trong cả nước.
- Xây dựng Hướng dẫn Cảnh giác Dược Quốc gia: Hiện nay hoạt động thông tin thuốc và cảnh giác dược tuy đã được quan tâm phát triển nhưng vẫn còn thiếu hệ thống văn bản pháp quy hướng dẫn triển khai hoạt động tại cấp cơ sở. Để đảm bảo phát triển được hệ thống Cảnh giác dược hướng tới an toàn thuốc, cần thiết phải có hệ thống văn bản hướng dẫn xuyên suốt, tạo hành lang pháp lý để các đơn vị triển khai hoạt động. Trước nhất, một cuộc khảo sát trên quy mô toàn quốc được tiến hành (năm 2013) nhằm đánh giá thực trạng, nhu cầu và năng lực quốc gia về cảnh giác dược nói riêng và an toàn thuốc nói chung. Trên cơ sở đó xây dựng hướng dẫn an toàn thuốc chuẩn quốc gia – làm nền tảng cho các hoạt động an toàn thuốc trong hệ thống y tế.
- Xây dựng và phát triển phần mềm lưu trữ, xử lý, khai thác các báo cáo phản ứng có hại trong hệ thống Cảnh giác dược với mục đích phát triển cơ sở dữ liệu báo cáo phản ứng có hại của thuốc (ADR) hướng tới hệ thống báo tự nguyện trực tuyến toàn quốc
- Hỗ trợ cho Ban tư vấn Cảnh giác dược tại các trung tâm DI&ADR khu vực và các Đơn vị kỹ thuật về cảnh giác dược trong các Chương trình y tế quốc gia và hỗ trợ hoạt động cho Ban tư vấn tại các Đơn vị cảnh giác dược trọng điểm trong hệ thống Cảnh giác dược.
- Xây dựng tài liệu đào tạo để trang bị kiến thức và kỹ năng chuyên môn về cảnh giác dược. Đào tạo kỹ năng thực hành tại cơ sở: theo dõi, báo cáo ADR, giám sát và đánh giá các hoạt động CGD và an toàn thuốc.
- Tổ chức các lớp tập huấn kiến thức và kỹ năng Cảnh giác Dược cho cán bộ y tế tại 31 tỉnh/thành phố và 29 bệnh viện trọng điểm.
- Tăng cường các hoạt động trao đổi, phản hồi thông tin về báo cáo ADR tới cán bộ y tế và cơ sở khám, chữa bệnh tham gia báo cáo: phản hồi cho từng cá

nhân báo cáo, báo cáo tình hình phản ứng có hại hàng quý và báo cáo tổng kết năm gửi tới hơn 1000 bệnh viện và Sở Y tế trong cả nước, phát hành bản tin Cảnh giác Dược, tờ rơi, tờ gấp …

1.1.2. Phản ứng có hại của thuốc

1.1.2.1. Định nghĩa về phản ứng có hại của thuốc

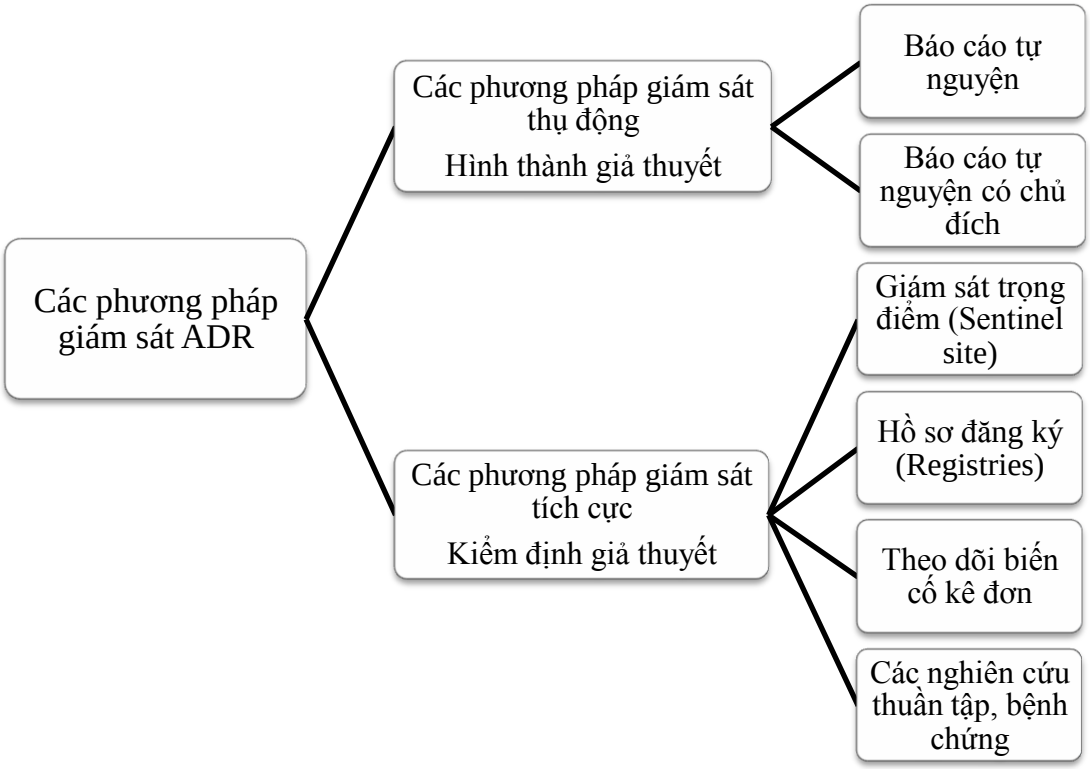
"Thuốc dùng trong ngành y tế là những chất có tác dụng dược lý nhằm chữa bệnh, phòng bệnh, phục hồi hoặc điều chỉnh chức năng của cơ thể, làm giảm triệu chứng bệnh, chẩn đoán bệnh, phục hồi hoặc nâng cao sức khoẻ cho con người ...". Tuy nhiên, thuốc cũng được coi là "con dao hai lưỡi" vì có thể gây ra các phản ứng có hại ở nhiều mức độ, thậm chí tử vong kể cả khi dùng đúng liều, đúng quy định [5].

Theo định nghĩa của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), ADR là "phản ứng gây hại đáng kể hoặc bất lợi xảy ra sau một can thiệp có liên quan đến việc sử dụng thuốc. Một phản ứng có hại có thể là cơ sở để dự đoán được mức độ nguy hại của việc sử dụng thuốc này để phòng, điều trị, điều chỉnh liều hoặc ngừng thuốc" [41]. Cũng theo WHO, phản ứng có hại nghiêm trọng có thể xảy ra ở bất kỳ liều dùng nào, có thể gây ra tử vong, nguy hại đến tính mạng, dẫn đến khả năng phải nhập viện hoặc kéo dài thời gian nằm viện, gây ra tàn tật hoặc suy giảm chức năng vĩnh viễn, gây dị tật bẩm sinh hoặc khiếm khuyết khi sinh [59] [65].

Trong Cảnh giác Dược, một thuật ngữ rất hay bị nhầm lẫn với phản ứng có hại của thuốc là biến cố bất lợi của thuốc (Adverse Drug Event - ADE). ADE được định nghĩa là một biến cố không mong muốn xảy ra trong quá trình sử dụng thuốc mà nguyên nhân có thể do thuốc hoặc không [27] [30] [44]. Trong thực hành, việc xác định một thuốc có phải là nguyên nhân gây ra một ADE trên một bệnh nhân cụ thể thường khó và cần xem xét cẩn thận . Khi một cán bộ y tế đang chăm sóc cho bệnh nhân cho rằng thuốc đó có thể là nguyên nhân, thì ADE nên được gọi là "ADR nghi ngờ" [54].

1.1.2.2. Các phương pháp theo dõi phát hiện ADR

Có nhiều phương pháp dịch tễ đã được áp dụng trong Cảnh giác Dược để theo dõi và phát hiện những tín hiệu ADR mới. Các thiết kế nghiên cứu trong dịch tễ dược học có thể được phân thành ba nhóm: "hình thành giả thuyết" (hypothesis – generation), "kiểm định giả thuyết" (hypothesis – testing) và kết hợp hai loại trên.



Hình 1.2. Các phương pháp giám sát ADR [45] [60]

1.2. Tổng quan về báo cáo tự nguyện

1.2.1. Giới thiệu về báo cáo tự nguyện

Hiện nay, Cảnh giác Dược áp dụng rất nhiều phương pháp dịch tễ học để phát hiện và theo dõi ADR. Trong đó, báo cáo tự nguyện vẫn là phương pháp được áp dụng phổ biến và chủ đạo trên thế giới [11] [34] [46].

"Hệ thống báo cáo tự nguyện là hệ thống thu thập các báo cáo đơn lẻ về phản ứng có hại của thuốc và các vấn đề liên quan đến sử dụng 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" [50] [54].

Mục đích chính của hệ thống là xác định dấu hiệu an toàn, đưa ra giả thuyết và cung cấp những thông tin quan trọng về nhóm nguy cơ, tác nhân nguy cơ sau đó được đánh giá thông qua các phương pháp khai phá dữ liệu (data mining), phát hiện dấu hiệu. Báo cáo tự nguyện về các ADR nghi ngờ đặc biệt có ích khi phát hiện những phản ứng hiếm và chậm do hệ thống có khả năng theo dõi trong suốt vòng đời của thuốc [43] [54]. Việc thu thập thông tin từ các báo cáo ADR tự nguyện giúp quy kết mối quan hệ nhân quả giữa thuốc nghi ngờ và phản ứng xảy ra, từ đó giúp cho cơ quan quản lý đưa ra các quyết định phù hợp với thuốc [17]. Mặc dù báo cáo tự nguyện không phải là một phương pháp lý tưởng để theo dõi tính an toàn của thuốc nhưng vai trò của loại hình theo dõi này đã được chứng minh qua thực tế. Trong 11 sản phẩm bị thu hồi tại thị trường Anh và Hoa Kỳ từ năm 1999 đến 2001, có 2 sản phẩm là do các bằng chứng trong thử nghiệm lâm sàng, 2 sản phẩm do các bằng chứng từ các nghiên cứu quan sát so sánh. 8 thuốc bị thu hồi do được cung cấp thông tin từ các báo cáo tự nguyện, trong đó 4 thuốc hoàn toàn chỉ dựa trên cơ sở thông tin thu thập được từ phương pháp theo dõi này. Có 2 sản phẩm mà bằng chứng thu hồi chưa gặp trong tất cả các tài liệu trước đó [22]. Trong 9 vấn đề về an toàn của thuốc được thống kê tại liên minh Châu Âu thì có đến 6 vấn đề được phát hiện là nhờ vào các báo cáo tự nguyện [45]. Điều này chứng tỏ vai trò quan trọng của báo cáo tự nguyện trong việc phát hiện những vấn đề mới về an toàn thuốc [45].

Việc báo cáo ADR về lý thuyết diễn ra khá đơn giản: Các báo cáo được gửi đi trên nền tảng tự nguyện, thông tin được nhập chung vào cơ sở dữ liệu quốc gia và được sàng lọc thường xuyên để phát hiện các tín hiệu an toàn thuốc. Các yếu tố góp phần vào sự thành công trong hoạt động của một hệ thống báo cáo tự nguyện bao gồm người báo cáo, sự đơn giản trong quy trình báo cáo, những gợi ý khi ghi nhập

báo cáo vào một cơ sở dữ liệu, theo dõi những báo cáo nghiêm trọng, các công cụ phân tích tín hiệu, quá trình xử lý tín hiệu và công tác ph ản hồi tới người báo cáo [54].

Nguồn cung cấp báo cáo tự nguyện quan tr ọng nhất là các cán bộ y tế, bên cạnh đó những báo cáo từ bệnh nhân đang được nhiều quốc gia khuyến khích dù có những quan ngại về chất lượng của báo cáo ADR đến từ nguồn này. Rất nhiều nghiên cứu trên thế giới đã khẳng định nhờ các hoạt động tăng cường Cảnh giác Dược cho cán bộ y tế trong bệnh viện như đào tạo tập huấn, cung cấp thông tin thuốc, phản hồi báo cáo… mà số lượng cũng như chất lượng báo cáo ADR đã ghi nhận sự cải thiện tích cực [21] [25] [39] [55].

Hầu hết các quốc gia đều có trung tâm hoặc đơn vị Cảnh giác Dược để tiến hành theo dõi phản ứng có hại do thuốc. Những trung tâm này chủ yếu quan tâm đến việc thu thập các báo cáo ADR tự nguyện , sau đó tiến hành thẩm định, phản hồi đến người báo cáo và cơ quan qu ản lý của quốc gia mình. Những báo cáo này sau đó được gửi về trung tâm theo dõi ADR toàn cầu của Tổ chức Y tế thế giới tại Uppsala, Thụy Điển. Tại đây, thông tin từ báo cáo ADR của nhiều quốc gia s ẽ được tổng hợp vào hệ thống VigiBase. Những phản ứng không mong muốn sẽ được theo dõi và đánh giá sâu hơn bằng các phương pháp khai phá dữ liệu (data mining), từ đó gửi đi những cảnh báo về ADR tiềm tàng và nghiêm trọng.

Việc mở rộng các hệ thống báo cáo tự nguyện đã được triển khai tại nhiều quốc gia và thu được nhiều kết quả. Tuy nhiên, công việc này không ph ải là một "liều thuốc chữa bách bệnh" vì hai lý do chính: Thứ nhất, kết quả đưa ra chỉ là những "tín hiệu" (signal), hay là một mối liên quan có thể giữa thuốc và biến cố bất lợi, sau đó cần có những đánh giá và nghiên cứu sâu hơn để kiểm định mối liên quan này; khi đó m ột số dấu hiệu không thể tránh được trở thành những trường hợp dương tính gi ả khi phản ứng có hại không liên quan đ ến thuốc. Thứ hai, phương pháp không thể phát hiện kịp thời t ất cả các ADR chưa được ghi nhận, ví dụ: những giá trị âm tính giả mà chỉ được phát hiện bởi phương pháp khác [54].

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

1.2.2.1. Ưu điểm của báo cáo tự nguyện [46]

- 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 và là phương pháp quen thuộc với các cán bộ y tế và trung tâm Cảnh giác Dược;
- Khả năng nắm bắt nhanh các nghi ngờ lâm sàng mà có thể chưa được ghi nhận, đặc biệt là các ADR hiếm và nghiêm trọng nên 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 [43] [54];

Vì những ưu điểm trên nên nhiều hệ thống báo cáo tự nguyện đã được xây dựng và phát triển tại nhiều quốc gia nhưng nhìn chung vẫn chưa thực sự mang lại hiệu quả như mong đợi vì cách thực hiện bị áp dụng theo lý thuyết mà chưa được điều chỉnh phù hợp với điều kiện của từng quốc gia [43] [54].

1.2.2.2. Hạn chế của báo cáo tự nguyện [46]

- Báo cáo thấp hơn thực tế (under-reporting) về cả số lượng và chất lượng là vấn đề tồn tại lớn nhất của phương pháp báo cáo tự nguyện. Tỷ lệ các ADR xảy ra trên thực tế lâm sàng được báo cáo với các ADR nghiêm trọng chỉ khoảng 10-15% [13] [15] [35] [42] [55]. Một nghiên cứu ở Thụy Điển cho thấy có tới 56% các trung tâm y tế cơ sở tại nước này không có báo cáo nào năm 2008 [35]. Nội dung trong báo cáo thiếu các dữ liệu chính, thiếu kiểm soát và chưa hợp lý có thể là do cán bộ y tế thiếu thời gian để ghi chép, quên thông tin hoặc mắc sai số nhớ lại. Tại Việt Nam, các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng tỷ lệ báo cáo thấp hơn thực tế về số lượng ở các bệnh viện còn đang rất cao [7] [8]. Hiện tượng này gây khó khăn trong việc phát hiện và hình thành giả thuyết về các nguy cơ an toàn một cách đầy đủ và toàn diện;

- Hệ thống báo cáo tự nguyện chưa cho phép hình thành mối quan hệ thuốc – ADR một cách dễ dàng hoặc đưa ra tỷ lệ mắc phải chính xác. Hệ thống này cũng không cho phép xác định chính xác các yếu tố nguy cơ gây ra ADR;
- Các trường hợp tử vong do ADR có thể không được báo cáo đầy đủ nhất là khi biến cố này không xảy ra tại các cơ sở y tế;
- Báo cáo gặp nhiều loại sai số trong đó có thể do thành kiến của người báo cáo với một cặp thuốc – ADR nhất định;
- Cán bộ y tế có nhận thức chưa đúng về báo cáo ADR , ví dụ có phản ứng nghiêm trọng đã được ghi nhận nhưng lại không được báo cáo, cán bộ y tế không báo cáo khi không biết chắc liệu thuốc có gây ra ADE hay không hoặc sợ bị quy kết trách nhiệm;
- Khó phát hiện những ADR xuất hiện muộn, với những ADR hiếm gặp trong khi những ADR phổ biến có khả năng được phát hiện sớm hơn trong quá trình phát triển thuốc bằng những thử nghiệm lâm sàng [19] [43] [54];
- Cần phải thực hiện thêm các nghiên cứu bổ sung để có thêm thông tin về phản ứng có hại trên một nhóm bệnh nhân đặc biệt như phụ nữ có thai, trẻ em ...

1.3. Tổng quan về các phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo ADR

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. Hiện tượng số lượng và chất lượng báo cáo thấp hơn so với thực tế (under-reporting) vốn là một thách thức lớn của hệ thống báo cáo ADR tự nguyện ở khắp nơi trên thế giới [35] [36] [37]. Nghiên cứu của tác giả Gedde-Dahl đã áp dụng cùng thang điểm đánh giá chất lượng cho các báo cáo ADR của bác sĩ tại Na Uy với cỡ mẫu là 304 báo cáo ADR cho thấy 45% báo cáo đạt điểm 0, chỉ có 1,83% báo cáo đạt điểm 3 [29]. Tương tự, phương pháp tính điểm hoàn thành của báo cáo theo khuyến cáo của Trung tâm giám sát UMC của Tổ chức Y tế thế giới (WHO UMC) năm 2013 khi tính toán trên 7 triệu báo cáo trong hệ thống vigiBase tính đến tháng 1 năm 2012 có điểm trung bình là 0,45 và 13% số báo cáo được xếp loại tốt [52].

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. Chất lượng của dữ liệu kém sẽ kéo theo một loạt những tác động xấu mà việc khắc phục hậu quả sẽ khó khăn và tốn kém [38]. Khi chất lượng nội dung trong báo cáo kém – bao gồm cả việc thiếu thông tin và thông tin không có giá trị - việc xác định mối quan hệ giữa một biến cố bất lợi với một thuốc nghi ngờ trở nên rất khó khăn [38]. Ngoài ra, một số tạp chí Y và Dược công bố những báo cáo về biến cố bất lợi một cách thường xuyên và rất nhiều bác sỹ đã sử dụng những thông tin trong báo cáo để áp dụng trên các bệnh nhân của họ. Do vậy các báo cáo này thực sự có thể ảnh hưởng đến việc chăm sóc sức khoẻ của bệnh nhân, khiến cho việc đánh giá chất lượng của các báo cáo này ngày càng trở nên quan trọng [24] [56] [57]. Theo đó, các báo cáo đơn lẻ cần phải cung cấp đầy đủ và chính xác thông tin với số lượng đủ để phân loại [26].

Vấn đề quản lý chất lượng nói chung đã được đưa ra thảo luận từ nhiều năm nay và đây cũng là một nhiệm vụ quan trọng của Cảnh giác Dược và Dịch tễ Dược học. Trên thế giới, một số công cụ đã được đề xuất để đánh giá chất lượng các báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại của thuốc. Trong đó, các phương pháp được đề xuất bởi Tổ chức Y tế Thế giới và Trung tâm giám sát UMC (Uppsala Monitoring Center) được sử dụng rộng rãi nhất với các phiên bản được đề xuất vào các năm 1996, 2012 và 2013. Ngoài ra, mỗi quốc gia đều có cách thức thẩm định , xây dựng cũng như lựa chọn các phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo tự nguyện riêng phù hợp với cơ cấu, quy mô của trung tâm Cảnh giác Dược và phù hợp với mô hình , đặc điểm ADR của từng quốc gia [20] [40].

Các phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo ADR được đưa vào nghiên cứu này bao gồm:

Phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo ADR dựa trên thang điểm đánh giá (Quality of documentation) của Tổ chức Y tế thế giới công bố vào năm 1996 [62]

Phương pháp này dựa trên nguyên tắc đánh giá bằng thang điểm gồm 3 nhóm câu hỏi, trả lời theo thứ tự từ trên xuống. Mỗi nhóm có 1 hoặc 2 câu hỏi với lựa chọn trả lời có/không. Nếu tất cả các câu trả lời trong một nhóm đều là "Có" thì trả lời tiếp đến nhóm tiếp theo. Nếu có một trong số các câu hỏi của nhóm là "Không", dừng lại với số điểm tương ứng với nhóm câu hỏi đó. Mô tả và yêu cầu của từng nhóm câu hỏi được trình bày ở phụ lục 2.

Ưu điểm của phương pháp là cách đánh giá đơn giản, có thể áp dụng với số lượng lớn báo cáo. Đỗ Ngọc Trâm khi đánh giá chất lượng báo cáo ADR của bệnh viện Bạch Mai năm 2012 và đề tài đánh giá chất lượng báo cáo ADR của các dược sỹ tại Na Uy đã áp dụng phương pháp này với cỡ mẫu tương đương (304 báo cáo ADR trong nghiên cứu tại Na Uy so với 330 báo cáo trong nghiên cứu tại Bạch Mai) đã cho kết quả khá tương đồng: 40% báo cáo đạt điểm 0 và 2,11% báo cáo đạt điểm 3 tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2012 [9] [29]. Điều này cho thấy phương pháp này tương đối phù hợp để đánh giá báo cáo ADR theo mẫu của Việt Nam.

Hạn chế của phương pháp đánh giá báo cáo ADR của WHO năm 1996 là việc chỉ đánh giá dựa trên 5 tiêu chí quan trọng trong báo cáo, trong đó có một tiêu chí liên quan đến việc tái sử dụng thuốc có lặp lại phản ứng ADR trong khi việc tái sử dụng thuốc cho biến cố lặp lại là một tiêu chuẩn để đánh giá "chắc chắn" nhưng không phải luôn luôn cần thiết [18] [51] [53]. Ngoài ra, phương pháp không đề cập tới các thông tin về đối tượng báo cáo, tên thuốc nghi ngờ trong khi không thể đánh giá được mối quan hệ của thuốc và phản ứng bất lợi khi những thông tin này không có mặt trong báo cáo [23].

Phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo ADR dựa trên mức độ hoàn thành báo cáo (Report completeness score) của hệ thống chấm điểm thu nhận thông tin (Documentation grading) thuộc Trung tâm giám sát thuốc quốc tế Uppsala của Tổ chức Y tế thế giới (Trung tâm WHO-UMC) [63]

Trong những năm gần đây, số lượng báo cáo về biến cố trong sử dụng thuốc gửi tới Trung tâm giám sát Uppsala ngày càng gia tăng. Tuy nhiên, các thông tin được cung cấp lại chưa đủ để thẩm định báo cáo. Để nâng cao hiệu quả trong việc phân

tích báo cáo, vào năm 2012, một phương pháp đã được đề xuất bởi trung tâm WHO-UMC nhằm đánh giá chất lượng nội dung thông tin trong báo cáo. Trong phương pháp này, có hai loại tham số được sử dụng để đánh giá chất lượng báo cáo, đó là: sự đầy đủ (completeness) và sự phù hợp (relevance). Trong đó, tham số "đầy đủ" định lượng mức độ hoàn tất báo cáo còn tham số "phù hợp" định tính sự liên quan của nội dung thông tin trong mối quan hệ nhân quả giữa thuốc và phản ứng có hại của thuốc. Một thuật toán được sử dụng để tính điểm hoàn thành báo cáo bằng cách gán trọng số với trường dữ liệu cụ thể trong báo cáo (Cách đánh giá chi tiết xin xem phụ lục 3).

Lê Thị Thuỳ Linh khi đánh giá chất lượng hoàn thành báo cáo ADR liên quan đến thuốc kháng lao ở Việt Nam cũng đã áp dụng phương pháp này, 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) [6] [58].

Ưu điểm của phương pháp đánh giá báo cáo ADR dựa trên điểm hoàn thành 2012 là sự mở rộng các tiêu chí đánh giá đối với một báo cáo cho phép đánh giá báo cáo một cách hoàn thiện hơn, trong đó các tiêu chí được mã hoá và đặt trọng số tương ứng với mức độ quan trọng.

Hạn chế của phương pháp này là cách tính điểm còn phức tạp và 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) và các thông tin được đánh giá thì vẫn có nhiều trường thông tin quan trọng không được tính điểm, bao gồm thông tin về các thuốc sử dụng đồng thời, bệnh mắc kèm của bệnh nhân và tiền sử [48]. Việc thiếu các thông tin này trong báo cáo có thể dẫn tới việc hiểu và đưa ra những cảnh báo sai về ADR [14].

Phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo ADR theo khuyến cáo năm 2013 của Trung tâm WHO-UMC [52]

Năm 2013, Trung tâm WHO-UMC tiếp tục đề xuất phương pháp đánh giá mức độ hoàn thành báo cáo vigiGrade. Trong phương pháp này, sự đầy đủ và phù hợp của thông tin trong báo cáo vẫn đóng vai trò quan trọng như phương pháp đánh giá được đề xuất bởi trung tâm này năm 2012 nhưng có sự mở rộng số lượng tiêu chí. Một thuật toán cũng được sử dụng để tính điểm báo cáo bằng cách gán trọng số với trường dữ liệu cụ thể trong báo cáo. Điểm xuất phát cho mỗi trường dữ liệu trong báo cáo là 1, căn cứ theo mức độ đầy đủ và phù hợp của thông tin trong trường dữ liệu này, điểm số sẽ được giảm đi tương ứng với trọng số (Cách đánh giá chi tiết xin xem phụ lục 4).

Khi áp dụng phương pháp này để đánh giá các báo cáo ADR trong hệ thống vigiBase của WHO UMC, kết quả cho thấy cứ tám báo cáo mới có một báo cáo đạt mức tốt, tỷ lệ này có thể thay đổi ở các quốc gia khác nhau [52].

Phương pháp có ưu điểm là đã bổ sung được một trường thông tin quan trọng liên quan đến liều sử dụng của thuốc nghi ngờ và cách tính điểm đơn giản hơn so với phương pháp đánh giá công bố năm 2012.

Hạn chế của phương pháp là vẫn chưa bao hàm được các trường thông tin quan trọng như thông tin về các thuốc sử dụng đồng thời, bệnh mắc kèm của bệnh nhân và tiền sử - các trường thông tin này không có mặt trong hệ thống VigiBase và theo tác giả, các trọng số cho từng trường thông tin vẫn cần tiếp tục được hiệu chỉnh dựa trên phản hồi của các nhân viên y tế về mức độ quan trọng của các trường thông tin này [52].

Phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo ADR do Trung tâm Cảnh giác Dược Đài Loan xây dựng [49]

Phương pháp này được đại diện Trung tâm Cảnh giác Dược Đài Loan trình bày trong Hội nghị Cảnh giác Dược Châu Á do Hiệp hội Cảnh giác Dược thế giới (International Society of Pharmacovigilance -IsoP), Văn phòng Tổ chức Y tế thế giới Tây Thái Bình Dương và Trung tâm WHO-UMC phối hợp tổ chức vào tháng 03/2013 tại Singapore.

Phương pháp dựa trên việc đánh giá mức độ quan trọng của 21 trường thông tin trong báo cáo trong việc đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa thuốc và ADR. Sự có mặt của các trường thông tin tương ứng với 21 tiêu chí sẽ quyết định điểm nội dung của báo cáo. Điểm của báo cáo tính bằng phương pháp này xét tới 3 tham số: chất lượng nội dung, ý nghĩa lâm sàng và đóng góp của báo cáo trong việc phát hiện các ca mới. Ở nghiên cứu này, chúng tôi chỉ đánh giá báo cáo dựa trên chất lượng nội dung.

Khi sử dụng phương pháp này để đánh giá các báo cáo ADR trong hệ thống Cảnh giác Dược của Đài loan, kết quả cho thấy, tỷ lệ báo cáo "tốt" ở mức khá thấp nhưng tăng dần qua các năm - khoảng 10% vào năm 2009 và khoảng 30% vào năm 2012, đa số báo cáo đạt điểm "trung bình".

Ưu điểm lớn nhất của phương pháp này là bao hàm được gần như tất cả các trường thông tin quan trọng, kể cả thông tin về thuốc dùng đồng thời và tiền sử. Ngoài ra phương pháp không chỉ chú trọng đánh giá chất lượng nội dung mà còn quan tâm đến cả mức độ nghiêm trọng của phản ứng và ý nghĩa của báo cáo trong việc phát hiện các ADR mới. Đây chính là lý do tại sao chúng tôi đưa phương pháp này vào trong đề tài với mong muốn đưa ra được một phương pháp đánh giá toàn diện và phù hợp nhất với hệ thống báo cáo tự nguyện tại Việt Nam. Cách thức đánh giá báo cáo chỉ dựa trên số tiêu chí có mặt thoả mãn yêu cầu của phương pháp nên rất đơn giản.

Hạn chế của phương pháp này là một số tiêu chí đánh giá của phương pháp không có mặt trong các trường thông tin của mẫu báo cáo ADR của Việt Nam, điều này được giải thích là do sự khác biệt giữa mẫu báo cáo của hai nước.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại của thuốc được gửi đến từ cán bộ y tế tại các cơ sở khám, chữa bệnh và lưu trữ tại Trung tâm DI&ADR Quốc gia thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

Tiêu chuẩn lựa chọn của mục tiêu 1: Các báo cáo được thu nhận tại trung tâm DI&ADR Quốc gia từ ba bệnh viện (bệnh viện Đà Nẵng, bệnh viện Phụ sản Trung Ương và bệnh viện Từ Dũ – 3 bệnh viện nằm trong danh sách 10 bệnh viện gửi báo cáo nhiều nhất năm 2012, có số lượng báo cáo tương đương và nằm ở ba miền) trong khoảng thời gian từ 01/01/2012 đến 31/12/2012.

Tiêu chuẩn lựa chọn của mục tiêu 2 và mục tiêu 3: Các báo cáo được thu nhận tại trung tâm DI&ADR Quốc gia trong khoảng thời gian từ 01/01/2011 đến 31/12/2013.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các báo cáo về chất lượng thuốc và các báo cáo về phản ứng có hại không liên quan đến thuốc.

Cấu trúc của đối tượng nghiên cứu:

Báo cáo ADR tự nguyện của Việt Nam (phụ lục 1) gồm các phần thông tin như sau:

Thông tin về bệnh nhân: Họ và tên, ngày sinh hoặc tuổi, giới tính, cân nặng.

Thông tin về phản ứng có hại: Ngày xuất hiện phản ứng, phản ứng xuất hiện sau bao lâu (kể từ lần cuối cùng dùng thuốc nghi ngờ), mô tả biểu hiện ADR, các xét nghiệm liên quan đến phản ứng, tiền sử (dị ứng, thai nghén, nghiện thuốc lá, nghiện rượu, bệnh gan, bệnh thận), cách xử trí phản ứng, mức độ nghiêm trọng của phản ứng, kết quả sau xử trí phản ứng.

Thông tin về thuốc nghi ngờ gây ADR: Thuốc (tên gốc và tên thương mại, dạng bào chế, hàm lượng, nhà sản xuất, số lô, liều dùng một lần, số lần dùng trong ngày/tuần/tháng, đường dùng, ngày điều trị (ngày bắt đầu và kết thúc), lý do dùng thuốc, sau khi ngừng/ giảm liều của thuốc nghi ngờ thì phản ứng có xuất hiện lại

hay không, tái sử dụng thuốc bị nghi ngờ có xuất hiện lại phản ứng hay không, các thuốc dùng đồng thời.

Phần thẩm định ADR của đơn vị: Đánh giá mối liên quan giữa thuốc và ADR, đơn vị thẩm định ADR theo thang nào, bình luận của cán bộ y tế.

Thông tin về người báo cáo: Họ và tên, điện thoại liên lạc, chức vụ, email, dạng báo cáo (lần đầu hay bổ sung), ngày báo cáo.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 1

Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

Để khảo sát sự tương đồng của các phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo ADR, ba bệnh viện đã được lựa chọn (gồm bệnh viện Đà Nẵng, bệnh viện phụ sản Trung Ương và bệnh viện Từ Dũ) dựa trên các tiêu chí sau:

+ Nằm trong danh sách 10 bệnh viện có số lượng báo cáo ADR nhiều nhất năm 2012.

+ Bệnh viện thuộc ba vùng miền đặc trưng của đất nước (miền Bắc, miền Trung và miền Nam).

+ Các bệnh viện có số lượng báo cáo tương đương.

Sau khi lựa chọn mẫu nghiên cứu, chúng tôi sử dụng thiết kế mô tả hồi cứu các báo cáo ADR được gửi từ cán bộ y tế của 3 bệnh viện trên tới Trung tâm DI&ADR Quốc gia.

Việc chấm điểm chất lượng báo cáo được thực hiện độc lập giữa hai người, nếu có sự khác biệt thì dựa vào kết quả đồng thuận thông qua người đánh giá thứ ba (các báo cáo được đánh giá bởi 1 cán bộ Trung tâm DI&ADR Quốc gia và 1 sinh viên). Các báo cáo này được chấm điểm chất lượng bằng các thang tương ứng của các phương pháp sau:

- Phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo ADR dựa trên thang điểm đánh giá (Quality of documentation) của Tổ chức Y tế thế giới công bố vào năm 1996 (Phương pháp WHO 1996) [62];

- Phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo ADR dựa trên mức độ hoàn thành báo cáo (Report completeness score) của hệ thống chấm điểm thu nhận thông tin (Documentation grading) thuộc Trung tâm giám sát thuốc quốc tế Uppsala của Tổ chức Y tế thế giới (Trung tâm WHO-UMC) (Phương pháp WHO UMC 2012) [63];

- Phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo ADR theo khuyến cáo năm 2013 của Trung tâm WHO-UMC (Phương pháp vigiGrade) [52];

- Phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo ADR được Trung tâm Cảnh giác dược Đài Loan xây dựng (Phương pháp Đài Loan [49].

Phương pháp đánh giá sự tương đồng giữa các phương pháp chấm điểm chất lượng báo cáo ADR

Sự tương đồng trong nghiên cứu có nghĩa là phương pháp đánh giá X và phương pháp đánh giá Y đánh giá một báo cáo ADR tại cùng mức điểm nhất định. Phần trăm tương đồng là tỷ lệ phần trăm số báo cáo ADR được độc lập đánh giá tại một mức đánh giá trên tổng số báo cáo ADR được đánh giá.

Đối tượng nghiên cứu sau khi đánh giá bằng các phương pháp trên sẽ được quy đổi thành 2 mức điểm tương ứng A và B căn cứ theo mức chất lượng của nội dung theo bảng sau:

Bảng 2.1. Quy đổi các mức điểm chất lượng của các phương pháp

Mức điểm / Phương pháp	**A (Báo cáo tương đối đầy đủ các thông tin cần thiết)**	**B (Báo cáo thiếu nhiều thông tin cần thiết)**
Phương pháp WHO 1996	2 và 3	0 và 1
Phương pháp WHO UCM 2012	≥ 0,75	< 0,75
Phương pháp vigiGrade	> 0,8	≤ 0,8
Phương pháp Đài Loan	Tốt và Trung bình	Kém

Phần trăm tương đồng được kiểm định thông qua hệ số kappa (ƙ). Kappa là hệ số thống kê dùng để đánh giá tỷ lệ phần trăm tương đồng của hai phương pháp sau khi đã loại bỏ yếu tố ngẫu nhiên. Hệ số kappa được tính thông qua bảng tính 2.2.

Bảng 2.2. Bảng tính hệ số Kappa

	Phương pháp Y			Tổng
Phương pháp X	Mức đánh giá	A	B	
	A	p_{AA}	p_{AB}	p_{A0}
	B	p_{BA}	p_{BB}	P_{B0}
Tổng		p_{0A}	p_{0B}	1

Công thức tính hệ số kappa:

$$K = \frac{p0 - pe}{1 - pe}$$

Trong đó:

p_o phần trăm tương đồng thực tế : $p_o = p_{AA} + p_{BB}$

p_e phần trăm tương đồng mong đợi: $p_e = p_{A0} \cdot p_{0A} + p_{B0} \cdot p_{0B}$

Ý nghĩa của hệ số kappa trong vi ệc đánh giá tỷ lệ phần trăm tương đồng giữa các phương pháp được trình bày trong bảng:

Bảng 2.3. Ý nghĩa của hệ số kappa

Kappa	Độ tương đồng giữa các phương pháp
< 0	Không tương đồng (poor)
0,0 – 0,20	Rất ít tương đồng (slightly)
0,21 – 0,40	Ít tương đồng (fair)
0,41 – 0,60	Khá tương đồng (moderate)
0,61 – 0,80	Rất tương đồng (strong)
0,81 – 1,00	Gần như tương đồng hoàn toàn (almost complete)

Sau khi đánh giá tương đồng, thang điểm được lựa chọn để chấm điểm báo cáo ở mục tiêu 2 ít nhất phải thoả mãn được các tiêu chí sau:

- Cách đánh giá đơn giản, có thể áp dụng với số lượng báo cáo lớn;
- Phù hợp với mẫu báo cáo ADR của Việt Nam;
- Có các ưu điểm vượt trội hơn so với các phương pháp còn lại.

2.2.2. Phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 2

Sau khi lựa chọn mẫu nghiên cứu, chúng tôi tiến hành đánh giá chất lượng báo cáo ADR dựa trên thang điểm được lựa chọn.

2.2.3. Phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 3

Dựa trên kết quả nghiên cứu của mục tiêu 2, chúng tôi tiến hành phân tích ảnh hưởng của một số yếu tố đến chất lượng báo cáo ADR. Các yếu tố được đánh giá trong nghiên cứu này bao gồm:

- Tác động của dự án "Hỗ trợ hệ thống y tế" - Hợp phần 2.1 "Tăng cường các hoạt động Cảnh giác Dược" do Quỹ Toàn Cầu tài trợ;
  - Các tác động của dự án gồm [2]: Tổ chức các lớp tập huấn về báo cáo ADR, thiếp lập mạng lưới cán bộ đầu mối cho hoạt động báo cáo ADR tại cơ sở và hỗ trợ chuyên môn cho các đơn vị tham gia báo cáo, tăng cường trao đổi thông tin giữa các đơn vị qua các hình thức phản hồi báo cáo ADR, xuất bản bản tin Cảnh giác Dược hàng quý, phát hành ấn phẩm tuyên truyền (tờ rơi, tờ gấp) về báo cáo ADR …
  - Phạm vi tác động của dự án bao gồm 29 bệnh viện và 31 tỉnh trọng điểm – danh sách được phê duyệt xin xem phụ lục 6 [12])

Căn cứ vào địa bàn triển khai dự án, các báo cáo ADR được chia thành hai nhóm: nhóm trong vùng can thiệp của dự án "Hỗ trợ hệ thống y tế" - Hợp phần 2.1 "Tăng cường các hoạt động Cảnh giác Dược" (nhóm can thiệp) và nhóm không nằm trong vùng can thiệp của dự án này (nhóm không can thiệp);

- Vị trí địa lý của các cơ sở y tế theo 7 vùng kinh tế (Tây Bắc Bộ, Đông Bắc Bộ, Đồng bằng sông Hồng, Bắc Trung Bộ, Nam Trung Bộ, Đông Nam Bộ, Đồng bằng sông Cửu Long);
- Tuyến cơ sở y tế: Tuyến Trung ương và tuyến dưới (Danh sách các cơ sở y tế thuốc tuyến Trung ương xin xem phụ lục 9 [4]);
- Cách thức nhập báo cáo (nhóm nhập bằng tay và nhóm nhập bằng máy);
- Đối tượng báo cáo (nhóm bác sỹ - y sỹ, nhóm dược sỹ, nhóm điều dưỡng - hộ sinh, nhóm nhân viên y tế khác).

2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu

2.3.1. Chỉ tiêu nghiên cứu cho mục tiêu 1

- Tỷ lệ % báo cáo theo các mức điểm chất lượng dựa trên các phương pháp đánh giá;

- Xác định hệ số kappa của từng cặp phương pháp đánh giá.

2.3.2. Chỉ tiêu nghiên cứu cho mục tiêu 2

- Xác định thông số thống kê của điểm chất lượng báo cáo ADR cho từng năm;

- Xác định sự khác biệt về chất lượng báo cáo qua ba năm và sự khác biệt của từng năm so với các năm còn lại;

- Thống kê các thiếu sót về mặt chất lượng của báo cáo ADR.

2.3.3. Chỉ tiêu nghiên cứu cho mục tiêu 3

- So sánh điểm chất lượng giữa nhóm nằm trong vùng can thiệp của Hợp phần 2.1 "Tăng cường các hoạt động Cảnh giác Dược" thuộc dự án "Hỗ trợ hệ thống y tế" do Quỹ Toàn Cầu tài trợ và nhóm không nằm trong vùng can thiệp của dự án này:

  + Xác định các thông số thống kê của điểm chất lượng báo cáo ADR của từng nhóm theo từng năm;

  + Xác định sự khác biệt về chất lượng báo cáo giữa hai nhóm, sự khác biệt về chất lượng báo cáo của nhóm được can thiệp qua ba năm và sự khác biệt của nhóm này từng năm so với các năm còn lại.

- So sánh điểm chất lượng giữa các báo cáo gửi từ các cơ sở y tế thuộc 7 vùng kinh tế (Tây Bắc Bộ, Đông Bắc Bộ, Đồng bằng sông Hồng, Bắc Trung Bộ, Nam Trung Bộ, Đông Nam Bộ, Đồng bằng sông Cửu Long):

  + Xác định các thông số thống kê của điểm chất lượng báo cáo ADR của từng nhóm trong 3 năm;

  + Xác định sự khác biệt về chất lượng báo cáo giữa các nhóm, sự khác biệt về chất lượng báo cáo của từng nhóm với các nhóm còn lại.

- So sánh giữa các báo cáo gửi từ các cơ sở y tế thuộc các tuyến bệnh viện khác nhau:

  + Xác định các thông số thống kê của điểm chất lượng báo cáo ADR của từng nhóm trong 3 năm;

+ Xác định sự khác biệt về chất lượng báo cáo giữa hai nhóm.

- So sánh điểm chất lượng của các báo cáo gửi từ các nhóm đối tượng khác nhau (nhóm bác sỹ - y sỹ, nhóm dược sỹ, nhóm điều dưỡng - nữ hộ sinh, nhóm nhân viên y tế khác):

+ Xác định các thông số thống kê của điểm chất lượng báo cáo ADR của từng nhóm trong 3 năm;

+ Xác định sự khác biệt về chất lượng báo cáo giữa các nhóm, sự khác biệt về chất lượng báo cáo của từng nhóm với các nhóm còn lại.

- So sánh giữa các nhóm báo cáo có cách điền báo cáo khác nhau (nhóm điền tay và nhóm điền bằng máy tính):

+ Xác định các thông số thống kê của điểm chất lượng báo cáo ADR của từng nhóm trong 3 năm;

+ Xác định sự khác biệt về chất lượng báo cáo giữa hai nhóm.

Lưu ý: Các thông số thống kê liên quan đến điểm chất lượng của báo cáo ADR gồm có: điểm trung bình ±SD; tứ phân vị 25%, 50%, 75%; trung vị; số lượng và tỷ lệ báo cáo có điểm chất lượng > 0,8.

2.4. Phương pháp xử lý số liệu

Dữ liệu được lưu trữ, quản lý và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0 và Microsoft Excel 2007.

Kết quả được thống kê mô tả, sử dụng phân tích kiểm chuẩn Kolmogorow – Smirnow xác định điểm báo cáo có theo phân bố chuẩn hay không. Nếu không tuân theo phân bố chuẩn, sử dụng kiểm định Kruskal-Wallis (kiểm định phi tham số lớn hơn 2 mẫu độc lập) để xác định sự khác biệt về chất lượng báo cáo của trên 2 nhóm đối tượng. Nếu có sự khác biệt, sử dụng kiểm định Mann-Whitney (kiểm định phi tham số 2 mẫu độc lập) để xác định sự khác biệt của từng cặp đối tượng với mức $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả đánh giá sự tương đồng giữa các phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo ADR và lựa chọn phương pháp cho mục tiêu 2

3.1.1. Thông tin về mẫu nghiên cứu

Các bệnh viện được lựa chọn để lấy báo cáo đưa vào đánh giá trong mục tiêu 1 là các bệnh viện nằm trong danh sách 10 bệnh viện có số lượng báo cáo gửi về trung tâm DI&ADR Quốc gia nhiều nhất trong năm 2012. Do đó, có thể sử dụng kết quả khảo sát mức độ tương đồng của 4 phương pháp trên mẫu nghiên cứu được áp dụng cho quần thể nghiên cứu. Ngoài ra, ba bệnh viện này được lựa chọn nằm ở ba miền và có số báo cáo tương đương nhau nên các sai số do ảnh hưởng của vùng miền và số lượng báo cáo sẽ được loại bỏ. Số lượng các báo cáo được đưa vào nghiên cứu của ba bệnh viện được trình bày ở bảng 3.1.

Bảng 3.1. Số lượng báo cáo năm 2012 của ba bệnh viện

Bệnh viện	**Số lượng báo cáo**	**Tỷ lệ**
Bệnh viện Đà Nẵng	84	33,9%
Bệnh viện Phụ sản Trung ương	83	33,5%
Bệnh viện Từ Dũ	81	32,6%
Số báo cáo bị loại	0	0%
Tổng số báo cáo đưa vào nghiên cứu	**248**	**100%**

Số lượng báo cáo được tổng hợp để đánh giá sự tương đồng của 4 phương pháp là 248 báo cáo - trong đó bệnh viện Đà Nẵng có 84 báo cáo (chiếm 33,9%), bệnh viện Phụ sản Trung Ương có 83 báo cáo (chiếm 33,5%) và bệnh viện Từ Dũ có 81 báo cáo (chiếm 32,6%).

3.1.2. Tỷ lệ báo cáo ở các mức điểm chất lượng

248 báo cáo đã được chấm điểm chất lượng bằng cả 4 phương pháp. Kết quả đánh giá chất lượng của các báo cáo này được trình bày trong bảng 3.2.

Bảng 3.2. Số lượng báo cáo và tỷ lệ tương ứng ở các mức điểm chất lượng

Phương pháp	Số lượng báo cáo đạt mức điểm A (n = 248)	Số lượng báo cáo đạt mức điểm B (n = 248)
WHO 1996	194 (78,2%)	54 (21,8%)
WHO UMC 2012	209 (84,3%)	39 (15,7%)
vigiGrade	193 (77,8%)	55 (22,2%)
Đài Loan	195 (78,6%)	53 (21,4%)

Kết quả cho thấy có sự chênh lệch về số báo cáo ở từng mức điểm chất lượng giữa 4 phương pháp:

- Chấm điểm bằng phương pháp WHO UMC 2012 cho số lượng và tỷ lệ báo cáo đạt điểm A cao nhất (209 báo cáo tương ứng với 84,3%) và cho số lượng và tỷ lệ báo cáo đạt điểm B thấp nhất (39 báo cáo tương ứng với 15,7%).
- Phương pháp WHO 1996, phương pháp vigiGrade và phương pháp Đài Loan có số lượng và tỷ lệ báo cáo đạt điểm A và B gần như tương đương (số lượng báo cáo đạt điểm A của 3 phương pháp lần lượt là 194, 193 và 195 báo cáo). Tuy nhiên, phương pháp vigiGrade có tỷ lệ báo cáo ở mức điểm A là thấp nhất và tỷ lệ báo cáo ở mức điểm B là cao nhất.

3.1.3. Đánh giá tương đồng giữa các phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo ADR

Do tỷ lệ báo cáo ở từng mức điểm chất lượng giữa bốn phương pháp có sự khác biệt nên tỷ lệ báo cáo tương đồng và không tương đồng ở từng mức điểm chất lượng được thống kê ở bảng 3.3 để thấy rõ hơn sự khác biệt này và từ đó tính được hệ số kappa giữa bốn phương pháp.

Bảng 3.3. Tỷ lệ báo cáo tương đồng và không tương đồng ở các mức quy kết

Cặp phương pháp (n = 248)	Tỷ lệ báo cáo tương đồng ở các mức quy kết (%)		Tổng (%)	Tỷ lệ báo cáo không tương đồng ở các mức quy kết (%)		Tổng (%)	Hệ số Kappa
	A-A	B-B		A-B	B-A		
WHO 1996 –WHO UMC 2012	75,4	12,9	**88,3**	2,8	8,9	**11,7**	**0,61**
WHO 1996 – vigiGrade	74,2	18,1	**92,3**	4,1	3,6	**7,7**	**0,78**
WHO 1996 – Đài Loan	72,6	15,7	**88,3**	5,7	6,0	**11,7**	**0,65**
WHO UMC 2012 – vigiGrade	74,2	12,1	**86,3**	10,1	3,6	**13,7**	**0,55**
WHO UMC 2012 – Đài Loan	73,0	11,7	**84,7**	9,7	5,6	**15,3**	**0,51**
vigiGrade – Đài Loan	70,6	14,1	**84,7**	8,0	7,3	**15,3**	**0,55**

Kết quả bảng 3.3 cho thấy: Tỷ lệ báo cáo tương đồng ở các mức quy kết giữa cặp phương pháp WHO 1996 – vigiGrade là cao nhất (92,3%) và thấp nhất là tỷ lệ giữa phương pháp của Đài Loan với các phương pháp WHO UMC 2012 và vigiGrade (84,7%). Hệ số kappa cho thấy, phương pháp WHO 1996 "rất tương đồng" với ba phương pháp còn lại, trong đó cặp phương pháp WHO 1996 và vigiGrade có hệ số kappa cao nhất (0,78). Giữa các cặp phương pháp còn lại, hệ số kappa cho thấy các phương pháp chỉ dừng lại ở mức độ "khá tương đồng" với nhau.

Trên thực tế, so với phương pháp WHO UMC 2012 và phương pháp Đài Loan, phương pháp vigiGrade thể hiện những điểm mạnh nhất định về mức độ toàn diện, sự đơn giản trong cách tính toán và tính ứng dụng cao. Vì vậy, phương pháp vigiGrade được lựa chọn là phương pháp nghiên cứu cho mục tiêu 2 và mục tiêu 3.

3.2. Kết quả đánh giá chất lượng báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại của thuốc giai đoạn 2011-2013

3.2.1. Thông tin về mẫu nghiên cứu

Các báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại của thuốc được gửi về và lưu trữ tại trung tâm DI&ADR Quốc gia trong khoảng thời gian từ 01/01/2011 đến 31/12/2013 thoả mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được đưa vào nghiên cứu. Số lượng báo cáo nhận được, số lượng báo cáo đưa vào nghiên cứu và tỷ lệ báo cáo của từng năm được thống kê ở bảng 3.4.

Bảng 3.4. Số lượng báo cáo đưa vào nghiên cứu của mục tiêu 2

Năm	Tổng số báo cáo	Báo cáo bị loại	Số báo cáo đưa vào nghiên cứu	Tỷ lệ
2011	2.407	0	2.407	22,1%
2012	3.024	0	3.024	27,9%
2013	5.463	38	5.425	50,0%
Tổng	**10.894**	**38**	**10.856**	**100%**

Trong giai đoạn từ 2011-2013, số lượng báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại của thuốc mà trung tâm DI&ADR Quốc gia đã tăng đáng kể từ 2407 báo cáo vào năm 2011 lên 5463 báo cáo vào năm 2013, trong đó có 35 báo cáo liên quan đến chất lượng thuốc và 03 báo cáo tự nguyện về các biến cố có hại không liên quan đến thuốc – các báo cáo này đã bị loại do không đáp ứng được tiêu chí lựa chọn (thông tin chi tiết về các báo cáo được trình bày trong phụ lục 8).

3.2.2.Đánh giá chất lượng báo cáo ADR giai đoạn 2011-2013

Điểm chất lượng của báo cáo ADR của 3 năm được chấm bằng phương pháp vigiGrade theo khuyến cáo năm 2013 của Trung tâm WHO UMC (phương pháp được lựa chọn ở mục tiêu 1), kết quả sau khi xử lý được tổng hợp ở bảng 3.5.

Bảng 3.5. Điểm chất lượng báo cáo ADR của 3 năm

Năm	Điểm trung bình ±SD	Tứ phân vị	Số lượng và tỷ lệ báo cáo tốt	Tỷ lệ báo cáo tốt
2011	0,853 ± 0,235	25% (0,7)	1.711	71,1%
2012	0,850 ± 0,237	50% (1,0)	2.139	70,7%
2013	0,853 ± 0,233	75% (1,0)	3.871	71,3%

Điểm trung bình của các báo cáo, tứ phân vị, trung vị và tỷ lệ báo cáo có chất lượng tốt (báo cáo có điểm chất lượng > 0,8) của 3 năm không có nhiều chênh lệch, kết quả kiểm định bằng test Kruskal –Wallis cũng cho thấy sự khác biệt giữa các phương pháp không có ý nghĩa thống kê (p = 0,977). Test Mann –Whitney được sử dụng để kiểm định sự khác biệt về điểm chất lượng báo cáo của từng năm và kết quả cho thấy điểm chất lượng của báo cáo ADR giữa các năm được tính theo phương pháp vigiGrade cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (giữa năm 2011 và 2012: p=0,935; giữa năm 2011 và 2013: p = 0,916; giữa năm 2012 và 2013: p = 0,830).

3.2.3. Thống kê các thiếu sót về mặt nội dung của báo cáo ADR giai đoạn 2011-2013

Dựa trên bảng chấm điểm các báo cáo bằng phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo ADR theo khuyến cáo năm 2013 của Trung tâm WHO UMC, có một số báo cáo được xếp ở mức 0 điểm do không đủ điều kiện đánh giá (báo cáo thiếu thông tin về ADR và báo cáo thiếu thông tin về thuốc nghi ngờ) và số lượng báo cáo này được tổng hợp ở bảng 3.6.

Bảng 3.6. Số lượng và tỷ lệ các báo cáo xếp ở mức 0 điểm trong 3 năm

Năm	Báo cáo thiếu thông tin về ADR	Báo cáo thiếu thông tin về thuốc nghi ngờ	Tổng	Tỷ lệ so với tổng số báo cáo của năm
2011 (n= 2.407)	37	48	85	3,5%
2012 (n= 3.024)	40	39	79	2,6%
2013 (n= 5.425)	50	51	101	1,9%

Kết quả bảng 3.6 cho thấy số lượng báo cáo xếp ở mức 0 điểm của năm 2012 là 79 báo cáo giảm so với số lượng này của năm 2011 (85 báo cáo) còn số lượng của năm 2013 (101 báo cáo) lại tăng so với năm 2011 và 2012. Tuy nhiên, tỷ lệ báo cáo xếp ở mức 0 điểm so với tổng số báo cáo đưa vào nghiên cứu của năm 2013 giảm so với 2 năm còn lại.

Với các báo cáo còn lại, số lượng và tỷ lệ báo cáo thiếu thông tin theo từng tiêu chí cũng rất khác nhau (bảng 3.7).

Bảng 3.7. Số lượng và tỷ lệ (%) báo cáo thiếu thông tin theo từng tiêu chí

Năm	Số lượng và tỷ lệ (%) báo cáo thiếu thông tin							
	Giới tính	**Tuổi**	**Thời gian***	**Hậu quả**	**Chỉ định**	**Liều****	**Thông tin bổ sung**	**Nguồn báo cáo**
2011 (n=2.322)	175 (7,5%)	107 (4,6%)	271 (11,7%)	252 (10,8%)	400 (17,2%)	350 (15,1%)	268 (11,5%)	171 (7,4%)
2012 (n=2.945)	137 (4,6%)	91 (3,1%)	336 (11,4%)	427 (14,5%)	423 (14,4%)	491 (16,7%)	187 (6,3%)	277 (9,4%)
2013 (n=5.324)	223 (4,2%)	143 (2,7%)	710 (13,3%)	663 (12,4%)	614 (11,5%)	940 (17,6%)	232 (4,4%)	453 (8,5%)

* Thời gian: Khoảng thời từ khi bắt đầu dùng thuốc nghi ngờ đến khi xảy ra ADR

** Liều: Liều dùng của thuốc nghi ngờ

Kết quả bảng 3.7 cho thấy có sự khác biệt về mức độ hoàn thành các trường thông tin trong báo cáo qua các năm. Trong đó, trường thông tin về lý do dùng thuốc nghi ngờ là trường thông tin thiếu nhiều nhất trong các báo cáo năm 2011 với 400 báo cáo không hoàn thành trường thông tin này (tương đương với 17,2%) còn trường thông tin về tuổi của bệnh nhân ít bị thiếu nhất - chỉ 107 báo cáo không hoàn thành trường thông tin này. Vào năm 2012 và 2013, trường thông tin về liều sử dụng của thuốc là trường thông tin thiếu nhiều nhất (năm 2012 có 16,7% số báo cáo và năm 2012 có 17,6% số báo cáo không hoàn thành trường thông tin này). Các trường thông tin liên quan đến thời gian xảy ra ADR và hậu quả của ADR cũng là những trường thông tin thường bị bỏ trống trong các báo cáo.

Trong giai đoạn 2011-2013, các trường thông tin liên quan đến giới tính, tuổi, chỉ định của thuốc nghi ngờ và thông tin bổ sung có xu hướng hoàn thành tốt hơn khi tỷ lệ phần trăm số báo cáo thiếu giảm dần. Tuy nhiên, mức độ hoàn thành các trường thông tin về thời gian xảy ra ADR, hậu quả của ADR và liều của thuốc nghi ngờ lại có xu hướng giảm.

3.3. Kết quả khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng báo cáo ADR giai đoạn 2011-2013

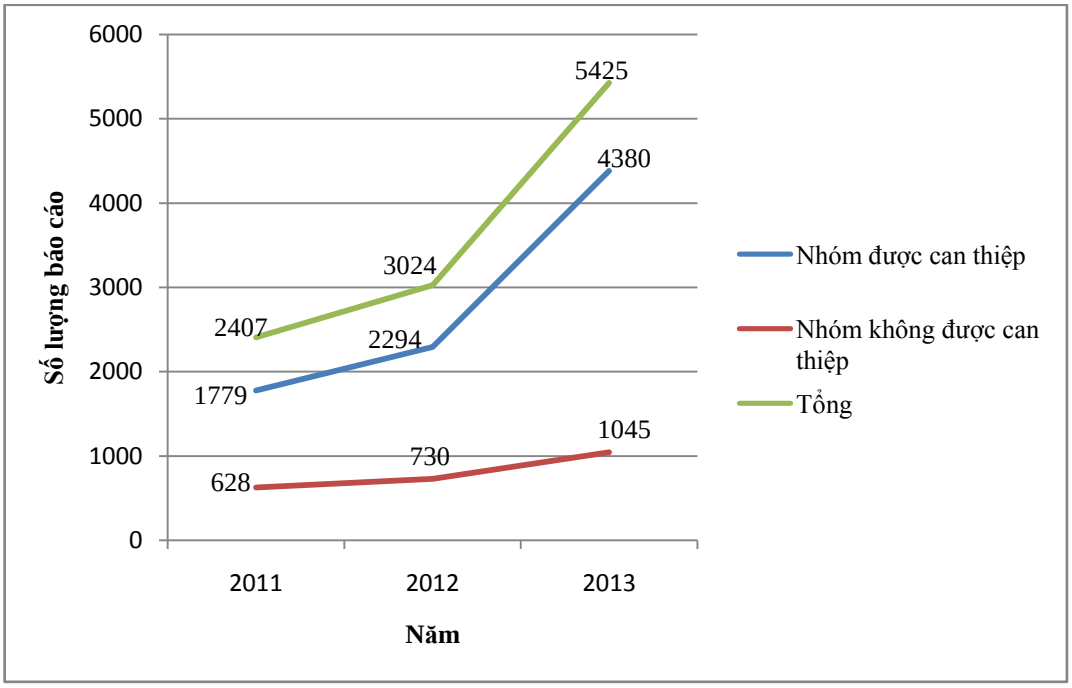
3.3.1. Khảo sát sự tác động của Hợp phần 2.1 "Tăng cường các hoạt động Cảnh giác Dược" thuộc dự án "Hỗ trợ hệ thống y tế" đến chất lượng báo cáo ADR của các cơ sở khám chữa bệnh

3.3.1.1. Số lượng báo cáo của nhóm can thiệp và nhóm không can thiệp

Dự án Hợp phần 2.1 "Tăng cường các hoạt động Cảnh giác dược" thuộc dự án "Hỗ trợ hệ thống y tế" do Quỹ Toàn cầu tài trợ thực hiện tại 31 tỉnh và 29 bệnh viện trọng điểm trên cả nước. Do đó căn cứ vào phạm vi ảnh hưởng của dự án, các báo cáo trong nghiên cứu được chia thành nhóm can thiệp và nhóm không can thiệp để khảo sát mức độ ảnh hưởng của dự án này tới chất lượng báo cáo ADR. Danh sách các cơ sở y tế thuộc nhóm can thiệp và không can thiệp được trình bày ở phụ lục 6. Số lượng báo cáo theo các nhóm được tổng hợp trong hình 3.1.

Tỷ lệ báo cáo của nhóm can thiệp so với cả nước luôn ở mức cao: chiếm 73,9% vào năm 2011, 75,9% vào năm 2012 và 80,7% vào năm 2013.

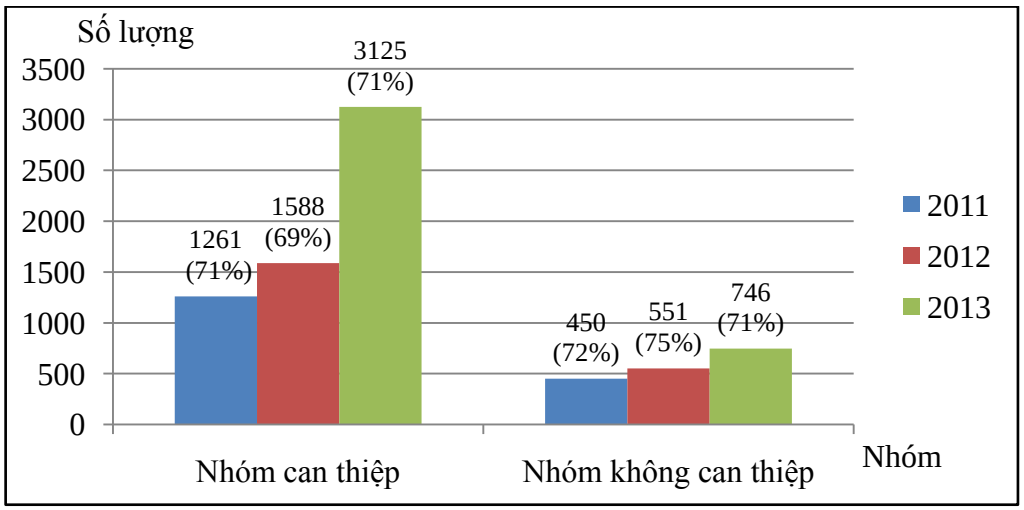
Số lượng báo cáo của cả nước từ năm 2011 đến năm 2013 tăng gấp hơn 2,3 lần (từ 2407 báo cáo lên 5425 báo cáo). Tương tự, số lượng báo cáo của nhóm được can thiệp có tốc độ tăng tương tự - gấp 2,5 lần (từ 1779 báo cáo lên 4380 báo cáo). Riêng nhóm không được can thiệp, số lượng báo cáo thấp hơn đáng kể, có xu hướng tăng nhưng tốc độ chậm hơn nhiều – gấp 1,7 lần (628 báo cáo lên 1045 báo cáo).



Hình 3.1. Số lượng báo cáo qua các năm của cả nước và các nhóm

3.3.1.2. So sánh sự khác biệt về chất lượng báo cáo ADR giữa nhóm được can thiệp và nhóm không được can thiệp.

Các báo cáo có chất lượng tốt theo định nghĩa của phương pháp vigiGrade là các báo cáo có điểm chất lượng > 0,8, số lượng báo cáo tốt của các nhóm qua 3 năm có xu hướng tăng.



Hình 3.2. Số lượng báo cáo có điểm > 0,8 của các nhóm qua 3 năm

Kết quả hình 3.2 cho thấy số lượng báo cáo có điểm chất lượng tốt qua 3 năm của nhóm can thiệp và không can thiệp đều tăng (nhóm can thiệp tăng 2,5 lần từ 1261 lên 3125 báo cáo, nhóm không can thiệp tăng 1,7 lần từ 450 lên 746 báo cáo). Tuy nhiên, kiểm định thống kê cho thấy tỷ lệ báo cáo có chất lượng tốt qua 3 năm của cả 2 nhóm không có nhiều khác biệt (khoảng 70%).

Trong khi đó điểm chất lượng trung bình của các nhóm qua ba năm lại không có sự khác biệt đáng kể (bảng 3.8).

Bảng 3.8. Điểm chất lượng trung bình của báo cáo ADR của nhóm can thiệp và không can thiệp

Năm	Nhóm được can thiệp	Nhóm không can thiệp
2011	0,853 ± 0,233	0,855 ± 0,241
2012	0,846 ± 0,240	0,865 ± 0,227
2013	0,852 ± 0,233	0,855 ± 0,232

Kết quả bảng 3.8 cho thấy, điểm trung bình của tất cả các nhóm qua 3 năm đều > 0,8 tức là ở mức xếp hạng báo cáo có chất lượng nội dung tốt, điểm trung bình của nhóm không được can thiệp cao hơn nhóm được can thiệp. Các thông số thống kê khác cho thấy trung vị của ba nhóm không có sự khác biệt (1,0), tứ phân vị 50% và 75% của các nhóm đều là 1,0, riêng tứ phân vị 25% của nhóm không can thiệp năm 2012 có sự khác biệt so với các nhóm còn lại (0,8 so với 0,7).

Từ các kết quả trên, test Kruskal –Wallis cho thấy không có sự khác biệt về điểm chất lượng của từng nhóm qua 3 năm (đối với nhóm can thiệp: p = 0,644, đối với nhóm không can thiệp: p = 0,608). Tuy nhiên, khi dùng test Mann –Whitney để so sánh sự khác biệt về điểm chất lượng giữa nhóm can thiệp và không can thiệp, kết quả cho thấy điểm trung bình chất lượng của nhóm không được can thiệp trong 3 năm cao hơn nhóm được can thiệp và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p = 0,024). Tiếp tục sử dụng test Mann - Whitney để so sánh sự khác biệt của 2 nhóm can thiệp giữa hai năm. Kết quả kiểm định cho thấy điểm chất lượng giữa các năm của nhóm can thiệp không có sự khác biệt (năm 2011 và 2012: p=0,818; năm 2011 và 2013: p=0,557; năm 2012 và 2013: p=0,381).

3.3.2. Khảo sát sự ảnh hưởng của vị trí địa lý của các cơ sở y tế đến chất lượng báo cáo ADR.

3.3.2.1. Phân loại báo cáo theo yếu tố vùng miền

Các báo cáo ADR đưa vào nghiên cứu được phân thành 7 nhóm báo cáo gửi từ các cơ sở y tế thuộc 7 vùng kinh tế (Tây Bắc Bộ, Đông Bắc Bộ, Đồng Bằng Sông Hồng, Bắc Trung Bộ, Nam Trung Bộ, Đông Nam Bộ và Đồng Bằng Sông Cửu Long) để khảo sát sự ảnh hưởng của yếu tố vị trí địa lý tới chất lượng báo cáo. Danh sách các tỉnh thành thuộc 7 vùng kinh tế được trình bày ở phụ lục 7. Số lượng và tỷ lệ báo cáo được gửi từ các cơ sở y tế thuộc 7 vùng kinh tế trên được tổng hợp trong bảng 3.9.

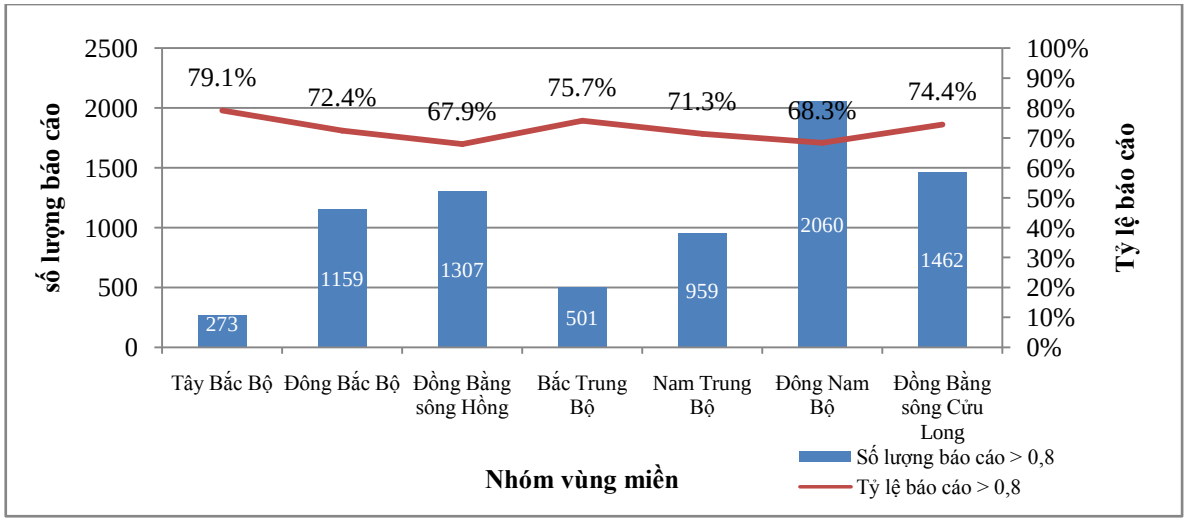
Bảng 3.9. Số lượng và tỷ lệ báo cáo của các nhóm phân loại theo vị trí vùng kinh tế

Nhóm	Số lượng	Tỷ lệ /cả nước	Tỷ lệ báo cáo/ 1 triệu dân
Tây Bắc Bộ	345	3,2%	26,9
Đông Bắc Bộ	1.601	14,7%	64,2
Đồng Bằng sông Hồng	1.925	17,7%	33,7
Bắc Trung Bộ	662	6,1%	21,7
Nam Trung Bộ	1.345	12,4%	31,2
Đông Nam Bộ	3.014	27,8%	66,1
Đồng Bằng sông Cửu Long	1.964	18,1%	37,6
Tổng	**10.856**	**100%**	

Kết quả bảng 3.9 cho thấy, số lượng báo cáo của 7 nhóm có sự khác biệt đáng kể: số lượng báo cáo gửi từ các cơ sở y tế thuộc khu vực Đông Nam Bộ chiếm tỷ lệ lớn nhất (27,8%) và các cơ sở y tế thuộc khu vực Tây Bắc Bộ chiếm tỷ lệ thấp nhất (3,2%). Tương tự, tỷ lệ báo cáo/1 triệu dân của khu vực Đông Nam Bộ là cao nhất, của khu vực Bắc Trung Bộ và Tây Bắc Bộ là thấp nhất.

3.3.2.2. So sánh sự khác biệt về chất lượng báo cáo của các cơ sở y tế thuộc 7 vùng địa lý.

Số lượng và tỷ lệ báo cáo tốt (điểm chất lượng > 0,8) của các nhóm được tổng hợp ở hình 3.3.



Hình 3.3. Số lượng và tỷ lệ báo cáo có điểm chất lượng > 0,8 gửi từ các cơ sở y tế thuộc 7 vùng kinh tế

Kết quả hình 3.3 cho thấy số lượng báo cáo và tỷ lệ báo cáo có chất lượng tốt của các vùng miền có sự khác biệt rõ rệt: Số báo cáo có điểm chất lượng tốt của vùng Đông Nam Bộ là cao nhất (2060 báo cáo) và số báo cáo của vùng Tây Bắc Bộ là thấp nhất (273 báo cáo). Tuy nhiên, tỷ lệ báo cáo tốt trên tổng số báo cáo gửi về của vùng Tây Bắc Bộ là cao nhất (79,1%), tỷ lệ này thấp nhất ở vùng Đồng Bằng sông Hồng (67,9%) và Đông Nam Bộ (68,3%). Tương tự, các thông số thống kê liên quan đến điểm chất lượng được tổng hợp ở bảng 3.10.

Bảng 3.10. Các thông số thống kê liên quan đến điểm chất lượng của báo cáo ADR gửi từ các cơ sở y tế thuộc 7 vùng kinh tế

Nhóm	Điểm trung bình ±SD
Tây Bắc Bộ	0,893 ± 0,215
Đông Bắc Bộ	0,875 ± 0,190
Đồng Bằng sông Hồng	0,823 ± 0,252
Bắc Trung Bộ	0,874 ± 0,212
Nam Trung Bộ	0,868 ± 0,202
Đông Nam Bộ	0,833 ± 0,253
Đồng Bằng sông Cửu Long	0,866 ± 0,245

Kết quả bảng 3.10 cho thấy điểm chất lượng trung bình của báo cáo ADR của các nhóm có sự chênh lệch: Các báo cáo ADR gửi từ các cơ sở y tế thuộc vùng Tây Bắc Bộ có điểm trung bình cao nhất (0,893) và các báo cáo ADR gửi từ các cơ sở y tế thuộc vùng Đồng Bằng Sông Hồng có điểm trung bình thấp nhất (0,823). Điểm trung vị giữa các nhóm không có sự khác biệt (1,0). Tứ phân vị 50% và 75% của các nhóm tương tự nhau (1,0). Tứ phân vị 25% của điểm trung bình báo cáo ADR gửi từ các cơ sở y tế thuộc vùng Tây Bắc Bộ và Bắc Trung Bộ có sự khác biệt so với các nhóm còn lại (0,9 so với 0,7).

Dựa trên kết quả này, test Kruskal – Wallis kiểm định sự khác biệt về điểm báo cáo của 7 vùng miền cho thấy có sự khác biệt (p= 0,000). Vì vậy, test Mann-Whitney được sử dụng để kiểm định sự khác biệt về điểm báo cáo của các cặp nhóm vùng miền. Kết quả kiểm định được trình bày cụ thể ở bảng 3.11.

Bảng 3.11. Kết quả kiểm định sự khác biệt giữa các cặp nhóm vùng miền bằng test Mann-Whitney

	ĐBB	**ĐBSH**	**BTB**	**NTB**	**ĐNB**	**ĐBSCL**
TBB	0,000	0,000	0,011	0,000	0,000	0,086
ĐBB	-	0,000	0,207	0,989	0,015	0,000
ĐBSH	-	-	0,000	0,000	0,006	0,000
BTB	-	-	-	0,244	0,004	0,146
NTB	-	-	-	-	0,023	0,001
ĐNB	-	-	-	-	-	0,000

Tổng hợp kết quả bảng 3.10 và 3.11: Cùng ở miền Bắc nhưng ba khu vực (Tây Bắc Bộ, Đông Bắc Bộ, Đồng bằng sông Hồng) có điểm chất lượng hoàn toàn khác biệt (p = 0,000): Số lượng báo cáo gửi về thấp nhất nhưng điểm trung bình của khu vực Tây Bắc Bộ cao nhất cả nước, khu vực Đồng bằng sông Hồng có số lượng báo cáo cao nhất khu vực miền Bắc nhưng lại có điểm trung bình thấp nhất cả nước. Điểm trung bình chất lượng của các báo cáo gửi từ hai khu vực ở miền Trung không có sự khác biệt (p = 0,244) trong khi ở miền Nam, điểm trung bình của khu vực Đông Nam Bộ thấp hơn điểm trung bình của khu vực Đồng bằng sông Cửu Long chất và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p = 0,000).

3.3.3. Khảo sát sự ảnh hưởng của tuyến cơ sở đến chất lượng báo cáo ADR.

3.3.3.1. Phân loại báo cáo theo tuyến cơ sở y tế

Các cơ sở y tế tuyến trung ương và các cơ sở y tế tuyến dưới có hệ thống cơ sở vật chất, trình độ chuyên môn, chức năng, nhiệm vụ và chịu sự quản lý của các cấp ngành khác nhau. Vì vậy, các báo cáo thuộc hai tuyến cơ sở này được phân thành hai nhóm để khảo sát sự ảnh hưởng của tuyến cơ sở đến chất lượng báo cáo. Số lượng báo cáo của từng nhóm được tổng hợp ở bảng 3.12.

Bảng 3.12. Số lượng báo cáo của các cơ sở y tế tuyến trung ương và tuyến dưới

Nhóm	2011	2012	2013	Tổng	Tỷ lệ
Tuyến trung ương	180	339	1.015	1.534	14,1%
Tuyến dưới	2.227	2.685	4.410	9.322	85,9%
Cả nước				**10.856**	**100%**

Số lượng báo cáo của từng tuyến qua 3 năm đều tăng (báo cáo tuyến trung ương tăng từ 180 báo cáo lên 1015 báo cáo – gấp 5,6 lần, báo cáo tuyến dưới tăng từ 2227 báo cáo lên 4410 báo cáo - gấp gần 2 lần). Tuy nhiên, tỷ lệ báo cáo của cả ba năm của tuyến dưới gấp hơn 6 lần tỷ lệ báo cáo của tuyến trung ương.

3.3.3.2. So sánh sự khác biệt về điểm báo cáo của các cơ sở y tế tuyến trung ương và tuyến dưới.

Không chỉ có sự khác biệt lớn về số lượng báo cáo, một số thông số thống kê liên quan đến điểm chất lượng của cả hai nhóm có sự khác biệt khá lớn.

Bảng 3.13. Thông số thống kê liên quan đến điểm chất lượng của các báo cáo tuyến trung ương và tuyến dưới

Nhóm	Điểm trung bình ±SD	Số lượng báo cáo > 0,8	Tỷ lệ báo cáo > 0,8
Báo cáo tuyến trung ương	0,820 ± 0,253	1.037	67,6% (n=1.534)
Báo cáo tuyến dưới	0,858 ± 0,230	6.684	71,7% (n=9.322)

Kết quả bảng 3.13 cho thấy điểm trung bình và tỷ lệ báo cáo có điểm chất lượng > 0,8 của nhóm các báo cáo tuyến dưới cao hơn kết quả của các báo cáo

tuyến trung ương (0,858 và 71,7% so với 0,820 và 67,6%) và test Mann – Whitney cho thấy sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p=0,000).

3.3.4. Khảo sát sự ảnh hưởng của cách điền báo cáo đến chất lượng báo cáo ADR.

3.3.4.1. Phân loại báo cáo theo hình thức điền báo cáo

Hình thức điền báo cáo là một tiêu chí của hệ thống quản lý chất lượng báo cáo ADR được Trung tâm WHO – UMC khuyến cáo [52]. Các báo cáo được gửi về trung tâm DI&ADR Quốc gia có hai loại là báo cáo được điền bằng tay và báo cáo được điền bằng máy tính. Để khảo sát ảnh hưởng của cách thức điền báo cáo đến chất lượng báo cáo, mẫu nghiên cứu được phân thành nhóm báo cáo được điền bằng tay và nhóm báo cáo được điền bằng máy tính. Số lượng và tỷ lệ báo cáo ADR của từng nhóm được thống kê ở bảng 3.14.

Bảng 3.14. Số lượng và tỷ lệ báo cáo ADR của nhóm điền bằng tay và điền bằng máy tính.

	Số lượng báo cáo	**Tỷ lệ báo cáo**
Nhóm điền bằng tay	9.514	87,6%
Nhóm điền bằng máy tính	1.342	12,4%
Tổng	**10.856**	**100%**

Kết quả bảng 3.16 cho thấy số lượng báo cáo điền bằng tay cao hơn hẳn số báo cáo được điền bằng máy tính (9514 báo cáo so với 1342 báo cáo).

3.3.4.2. So sánh sự khác biệt về chất lượng của các báo cáo được điền bằng tay và các báo cáo được điền bằng máy tính.

Tất cả các thông số thống kê liên quan đến điểm chất lượng báo cáo của hai nhóm có sự khác biệt đáng kể. Kết quả cụ thể được tổng hợp ở bảng 3.14.

Bảng 3.14. Các thông số thống kê liên quan đến chất lượng của nhóm báo cáo được điền bằng tay và nhóm báo cáo được điền bằng máy tính

Nhóm	Điểm trung bình ±SD	Tứ phân vị	Số lượng báo cáo > 0,8	Tỷ lệ báo cáo > 0,8
Nhóm báo cáo điền bằng tay	0,841± 0,241	25% (0,7) 50% (1,0) 75% (1,0)	6.593	69,2%
Nhóm báo cáo điền bằng máy	0,929 ± 0,161	25% (1,0) 50% (1,0) 75% (1,0)	1.138	84,8%

Kết quả bảng 3.14 cho thấy điểm trung bình và tỷ lệ báo cáo có điểm chất lượng > 0,8 của nhóm các báo cáo được điền bằng máy tính cao hơn hẳn so với nhóm các báo cáo được điền bằng tay (0,929 so với 0,841 và 84,8% so với 69,2%).

Test Mann –Whitney cho thấy điểm chất lượng báo cáo của nhóm báo cáo được nhập bằng tay thấp hơn so với nhóm báo cáo được nhập bằng máy tính và sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê (p = 0,000).

3.3.5. Khảo sát sự ảnh hưởng của đối tượng báo cáo đến chất lượng báo cáo ADR

3.3.5.1. Phân loại báo cáo theo đối tượng báo cáo

Theo thống kê, các báo cáo ADR được lưu trữ tại Trung tâm DI&ADR Quốc gia được gửi từ nhiều đối tượng khác nhau, bao gồm: Bác sỹ - y sỹ, dược sỹ, y tá - điều dưỡng - nữ hộ sinh, ngoài ra còn có một lượng báo cáo nhất định được gửi từ các nhân viên y tế khác. Số lượng và tỷ lệ báo cáo ADR của từng nhóm được thống kê ở bảng 3.15.

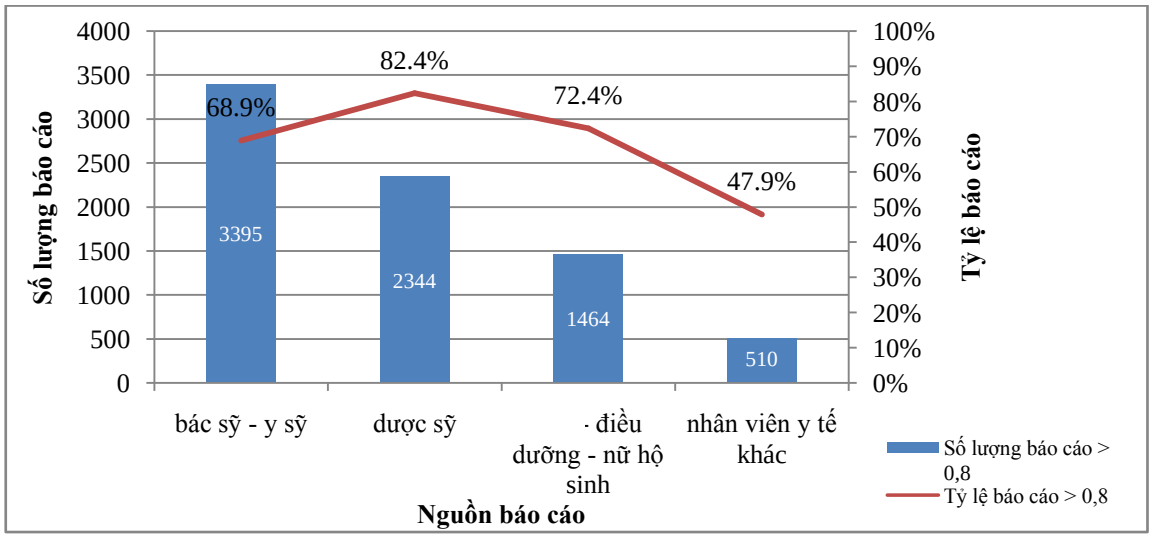
Bảng 3.15. Số lượng và tỷ lệ báo cáo ADR được gửi từ các đối tượng

Nguồn báo cáo	Số lượng	Tỷ lệ
Bác sỹ - y sỹ	4926	45,4 %
Dược sỹ	2844	26,2%
Điều dưỡng - nữ hộ sinh	2022	18,6%
Nhân viên y tế khác	1064	9,8%
Tổng	**10856**	**100%**

Kết quả bảng 3.18 cho thấy nhóm bác sỹ - y sỹ và nhóm dược sỹ là hai đối tượng gửi báo cáo ADR chủ yếu của hệ thống báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại của thuốc giai đoạn 2011-2013 (tỷ lệ số báo cáo tương ứng là 45,4% và 26,2%).

3.3.5.2. So sánh sự khác biệt về chất lượng của các báo cáo được gửi từ các đối tượng báo cáo khác nhau

Tỷ lệ và số lượng báo cáo có điểm > 0,8 của các nhóm qua 3 năm có sự khác biệt đáng kể, kết quả này được tổng hợp ở hình 3.4.



Hình 3.4. Số lượng và tỷ lệ báo cáo ADR có điểm chất lượng > 0,8 từ các đối tượng báo cáo khác nhau

Hình 3.4 cho thấy số lượng báo cáo có điểm chất lượng > 0,8 của nhóm bác sỹ - y sỹ là cao nhất (3.395 báo cáo) và của nhóm nhân viên y tế khác là thấp nhất (510 báo cáo). Tuy nhiên, tỷ lệ báo cáo có điểm chất lượng > 0,8 so với tổng số báo cáo của nhóm dược sỹ là cao nhất (82,4%) trong khi tỷ lệ này của nhóm nhân viên y tế khác là thấp nhất (47,9%).

Cụ thể, các thông số thống kê liên quan đến chất lượng báo cáo của từng nhóm được tổng hợp ở bảng 3.19.

Bảng 3.19. Điểm chất lượng báo cáo gửi từ các đối tượng khác nhau

Nhóm	Điểm trung bình ±SD	Tứ phân vị
Nhóm bác sỹ - y sỹ	0,852 ± 0,220	25% (0,7) 50% (1,0) 75% (1,0)
Nhóm dược sỹ	0,920 ± 0,174	25% (1,0) 50% (1,0) 75% (1,0)
Nhóm điều dưỡng - nữ hộ sinh	0,874 ± 0,208	25% (0,7) 50% (1,0) 75% (1,0)
Nhóm nhân viên y tế khác	0,631 ± 0,333	25% (0,4) 50% (0,7) 75% (0,9)

Kết quả bảng 3.19 cho thấy nhóm dược sỹ là nhóm có điểm trung bình chất lượng báo cáo cao nhất (0,920), sau đó là nhóm điều dưỡng - nữ hộ sinh (0,874) và thấp nhất là nhóm các nhân viên y tế khác (0,631). Trung vị điểm chất lượng các báo cáo được gửi từ nhóm các nhân viên y tế khác (0,7) thấp hơn so với 3 nhóm còn lại (1,0). Tương tự, báo cáo ADR được gửi từ nhóm này có tứ phân vị 25%, 50% và 75% thấp hơn hẳn các nhóm còn lại.

Test Kruskal – Wallis cho thấy điểm chất lượng báo cáo của 4 nguồn có sự khác biệt có ý nghĩa (p=0,000). Sự khác biệt về điểm chất lượng giữa các nguồn báo cáo tiếp tục được kiểm định bằng test Mann –Whitney: Điểm chất lượng báo cáo của từng cặp nhóm đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p=0,000). Điều này cho thấy nhóm dược sỹ có điểm chất lượng cao hơn so với các nhóm còn lại và sự khác biệt này là có ý nghĩa.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

Trong đánh giá chất lượng báo cáo của hệ thống báo cáo tự nguyện, việc xác định một phương pháp đánh giá phù hợp đóng vai trò rất quan trọng. Sự tồn tại của nhiều phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo ADR đã đặt ra nhu cầu đánh giá lại các phương pháp này trên các báo cáo được gửi về Trung tâm DI&ADR Quốc và đồng thời đánh giá sự tương đồng của các phương pháp này khi áp dụng cho các báo cáo của Việt Nam. Từ đó, lựa chọn một phương pháp để đưa vào mục tiêu 2 - Đánh giá chất lượng của toàn bộ hệ thống báo cáo ADR tại Trung tâm DI&ADR Quốc gia giai đoạn 2011-2013.

4.1. Khảo sát mức độ tương đồng giữa các phương pháp đánh giá chất lượng báo cáo ADR và lựa chọn phương pháp để đánh giá ở mục tiêu 2

Mục tiêu 1 của nghiên cứu được thực hiện trên 248 báo cáo được gửi từ ba bệnh viện nằm trong danh sách các bệnh viện gửi báo cáo nhiều nhất năm 2012. Khi đánh giá 248 báo cáo này bằng bốn phương pháp nêu trên, kết quả cho thấy sự chênh lệch nhất định về số lượng và tỷ lệ báo cáo ở từng mức điểm, trong đó phương pháp vigiGrade có tỷ lệ báo cáo ở mức điểm A là thấp nhất và tỷ lệ báo cáo ở mức điểm B là cao nhất. Sự chênh lệch này có thể do cấu trúc, tiêu chuẩn đánh giá và cách lượng giá các tiêu chuẩn khi đánh giá báo cáo ADR của b ốn phương pháp có nhiều điểm khác biệt.

Khi sử dụng hệ số kappa để đánh giá tương đồng giữa bốn phương pháp này, kết quả cho thấy, phương pháp đánh giá của WHO công bố trong 1996 "rất tương đồng" với ba phương pháp còn lại (ƙ= 0,61; 0,78; 0,65)– như vậy, ba phương pháp được sau hoàn toàn có thể thay thế phương pháp WHO 1996 trong việc đánh giá báo cáo ADR tại Việt Nam (bảng 3.3).

Đối với 3 phương pháp còn lại, mức độ tương đồng của từng cặp trong 3 phương pháp này là "khá tương đồng" (ƙ= 0,55; 0,51; 0,55). Tuy nhiên, phương pháp vigiGrade so với phương pháp WHO UMC 2012 thể hiện nhiều ưu điểm vượt trội, đó là việc bổ sung một trường thông tin quan trọng liên quan đến liều của thuốc nghi ngờ, đồng thời công thức tính điểm cũng đơn giản hơn. Khi so sánh phương

pháp vigiGrade với phương pháp Đài Loan, mặc dù phương pháp Đài Loan bao hàm được nhiều trường thông tin hơn nhưng việc không tương đồng giữa mẫu báo cáo ADR của hai nước khiến cho một số tiêu chí của phương pháp này không áp dụng đánh giá được với báo cáo của Việt Nam. Ngoài ra, phương pháp Đài Loan đánh giá chất lượng nội dung thông qua 3 mức điểm: Tốt (Good), Trung Bình (Fair) và Kém (Poor), trong đó khi báo cáo thiếu từ 1 tiêu chí quan trọng (đánh số từ 1-9) trở lên sẽ được đánh giá ở mức "Kém" - tức là báo cáo thiếu 1 tiêu chí quan trọng với báo cáo thiếu nhiều tiêu chí quan trọng không có sự khác biệt ở mức điểm. Ngược lại, phương pháp vigiGrade đánh giá điểm báo cáo dựa trên thang điểm từ 0,07 đến 1 - tức là hoàn toàn có thể xác định được sự khác biệt giữa báo cáo thiếu 1 tiêu chí quan trọng với báo cáo thiếu nhiều tiêu chí quan trọng dựa trên điểm số mà báo cáo tích luỹ được.

Từ việc đánh giá tương đồng và so sánh điểm mạnh điểm yếu của từng phương pháp, nhóm nghiên cứu quyết định sử dụng phương pháp vigiGrade được Trung tâm WHO UMC công bố năm 2013 là phương pháp nghiên cứu cho mục tiêu 2 và 3 của nghiên cứu này.

4.2. Đánh giá chất lượng báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại của thuốc giai đoạn 2011-2013

Ở mục tiêu 2, 10.856 báo cáo đã được đưa vào nghiên cứu trong đó trung tâm DI&ADR Quốc gia nhận được 2.407 báo cáo vào năm 2011, 3.024 báo cáo vào năm 2012 và 5.463 báo cáo vào năm 2013 (chỉ có 5.425 báo cáo được đưa vào nghiên cứu do có 38 báo cáo không thỏa mãn tiêu chuẩn loại trừ - danh sách các báo cáo này được trình bày ở phụ lục 8). Điều này cho thấy, số lượng báo cáo ADR gửi về Trung tâm tăng đáng kể qua 3 năm (từ 2.407 báo cáo lên 5.425 báo cáo). Khi chấm điểm các báo cáo này bằng phương pháp vigiGrade và kiểm định sự khác biệt về điểm chất lượng của 3 năm, kết quả cho thấy điểm chất lượng trung bình của 3 năm đều nằm ở mức tốt trong đó điểm trung bình của năm 2012 là thấp nhất (0,850) và điểm trung bình của năm 2011 và 2013 là tương đương (0,853) nhưng lại không có sự khác biệt có ý nghĩa về điểm trung bình giữa 3 năm. Tỷ lệ báo cáo có điểm >

0,8 của cả 3 năm cũng ở mức cao (trên 70%). Điểm trung bình của báo cáo ADR và tỷ lệ báo cáo tốt của hệ thống báo cáo ADR của Việt Nam giai đoạn 2011-2013 đều ở mức cao so với số liệu của cơ sở dữ liệu ADR toàn cầu - VigiBase được Trung tâm WHO UMC công bố tháng 1 năm 2012 (điểm trung bình 0,45 và 13% số báo cáo có điểm > 0,8) [52]. Khi thống kê các thiếu sót về mặt nội dung của các báo cáo ADR giai đoạn 2011-2013, kết quả cho thấy, tỷ lệ báo cáo xếp ở mức 0 điểm do không đủ điều kiện đánh giá (không có thông tin về ADR hoặc không có thông tin về thuốc nghi ngờ) giảm qua 3 năm (từ 3,5% xuống 1,9%). Điều này phản ánh những nỗ lực của hệ thống Cảnh giác Dược của Việt Nam, đặc biệt là vai trò của trung tâm DI&ADR Quốc Gia và dự án Hỗ trợ hệ thống y tế - Hợp phần 2.1 "Tăng cường các hoạt động Cảnh giác Dược" trong việc nâng cao và duy trì chất lượng hệ thống báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại của thuốc ở Việt Nam giai đoạn 2011-2013. Khi xét đến mức độ hoàn thành các trường thông tin trong báo cáo qua 3 năm, các trường thông tin về chỉ định, liều dùng của thuốc nghi ngờ, thời gian xảy ra ADR và hậu quả của ADR là những trường thông tin thường bị thiếu nhiều nhất. Xu hướng cải thiện của các trường thông tin cũng rất khác biệt: Các trường thông tin liên quan đến giới tính, tuổi, chỉ định của thuốc nghi ngờ và thông tin bổ sung có xu hướng hoàn thành tốt hơn khi tỷ lệ phần trăm số báo cáo thiếu giảm dần còn các trường thông tin về thời gian xảy ra ADR, hậu quả của ADR và liều của thuốc nghi ngờ lại có xu hướng giảm tỷ lệ báo cáo hoàn thành. Những dữ liệu này là căn cứ để đưa vào nội dung tập huấn các cán bộ y tế trong việc nâng cao chất lượng báo cáo ADR trong giai đoạn sau.

4.3. Khảo sát một số yếu tố ảnh hưởng tới chất lượng báo cáo ADR giai đoạn 2011-2013

Để đánh giá các yếu tố có thể ảnh hưởng đến chất lượng báo cáo ADR tại Việt Nam giai đoạn 2011-2013 từ đó có hình thức tác động phù hợp để nâng cao chất lượng báo cáo ADR, nghiên cứu đã tiến hành khảo sát mức độ ảnh hưởng của một số yếu tố.

Tháng 11 năm 2011, Bộ trưởng Bộ Y Tế phê duyệt kế hoạch hoạt động năm 2012-2013 của Dự án "Hỗ trợ hệ thống Y tế" do Quỹ Toàn Cầu phòng chống AIDS, Lao và Sốt rét tài trợ, theo đó, Hợp phần 2.1 "Tăng cường các hoạt động cảnh giác dược" triển khai tập trung tại 31 tỉnh và 29 bệnh viện trọng điểm [12]. Các hoạt động chính đã triển khai trên các địa bàn trọng điểm này là: Tổ chức các lớp tập huấn về báo cáo ADR, thiếp lập mạng lưới cán bộ đầu mối cho hoạt động báo cáo ADR tại cơ sở và hỗ trợ chuyên môn cho các đơn vị tham gia báo cáo, tăng cường trao đổi thông tin giữa các đơn vị qua các hình thức phản hồi báo cáo ADR, xuất bản bản tin Cảnh giác dược hàng quý, phát hành ấn phẩm tuyên truyền (tờ rơi, tờ gấp) về báo cáo ADR ...[2]. Để đánh giá tác động của Hợp phần 2.1 "Tăng cường các hoạt động Cảnh giác dược" (thuộc dự án Hỗ trợ hệ thống y tế do Quỹ Toàn Cầu tài trợ) đến chất lượng báo cáo ADR của các cơ sở y tế, nhóm nghiên cứu tiến hành so sánh và kiểm định sự khác biệt về điểm chất lượng của báo cáo được gửi từ nhóm cơ sở y tế chịu sự tác động của dự án và nhóm cơ sở y tế không chịu sự tác động của dự án. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy có sự khác biệt đáng kể về số lượng báo cáo được gửi từ nhóm cơ sở y tế chịu sự can thiệp của dự án so với nhóm cơ sở y tế không chịu sự can thiệp của dự án, số lượng báo cáo của nhóm được can thiệp cao hơn và có tốc độ tăng mạnh - gấp 2,5 lần (từ 1.779 báo cáo lên 4.380 báo cáo) trong khi số lượng báo cáo của nhóm không được can thiệp thấp hơn đáng kể, có xu hướng tăng nhưng tốc độ chậm hơn nhiều – gấp 1,7 lần (628 báo cáo lên 1.045 báo cáo). Kết quả so sánh điểm chất lượng báo cáo ADR 3 năm của nhóm can thiệp và nhóm không can thiệp cho thấy điểm trung bình của cả hai nhóm đều > 0,8; chỉ năm 2012 có điểm trung bình của nhóm can thiệp là thấp hơn và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,034$). Các kết quả này cho thấy, sự can thiệp của Hợp phần 2.1 "Tăng cường các hoạt động Cảnh giác dược" thuộc dự án Hỗ trợ hệ thống y tế do Quỹ Toàn Cầu tài trợ đã có tác động đáng kể đến số lượng báo cáo ADR gửi về Trung tâm DI&ADR Quốc gia, trong đó số lượng báo cáo gửi từ các cơ sở y tế nhận được sự can thiệp của dự án tăng mạnh từ năm 2011 đến năm 2013. Tuy nhiên, dự án chưa tác động nhiều đến chất lượng của báo cáo ADR gửi từ nhóm cơ sở y tế này

– thể hiện qua thông số điểm trung bình chất lượng qua 3 năm của từng nhóm không có sự khác biệt đáng kể. Điều này có thể được lý giải là do điểm chất lượng báo cáo ADR của các cơ sở y tế đã ở mức cao (điểm chất lượng trung bình > 0,8) nên rất khó để tăng mức điểm này lên cao hơn.

Căn cứ theo vị trí địa lý, các cơ sở y tế tại Việt Nam được chia thành 7 vùng (Tây Bắc Bộ, Đông Bắc Bộ, Đồng bằng sông Hồng, Bắc Trung Bộ, Nam Trung Bộ, Đông Nam Bộ và Đồng bằng sông Cửu Long). Kết quả khảo sát cho thấy, số lượng báo cáo và điểm trung bình chất lượng báo cáo của các khu vực có sự khác biệt đáng kể song điểm trung bình chất lượng báo cáo được gửi từ các cơ sở y tế thuộc 7 vùng nêu trên đều ở mức tốt (> 0,8). Trong đó, Tây Bắc Bộ là khu vực gửi ít báo cáo nhất (chiếm 2,5% số báo cáo của cả nước) nhưng lại là khu vực có điểm chất lượng trung bình cao nhất còn Đông Nam Bộ gửi nhiều báo cáo nhất (chiếm 19,0% số báo cáo của cả nước) nhưng điểm chất lượng trung bình chỉ đứng thứ 6/7. Như vậy, vị trí địa lý không phải là yếu tố duy nhất ảnh hưởng tới chất lượng báo cáo của các vùng và các yếu tố tác động đến chất lượng báo cáo có thể không độc lập với nhau nên kết quả này chưa thể phản ánh đầy đủ đặc điểm chất lượng của các vùng kinh tế. Tuy nhiên, Trung tâm DI&ADR Quốc gia và Hợp phần 2.1 của dự án Hỗ trợ hệ thống y tế cần chú trọng tập huấn thực hành Cảnh giác Dược theo vùng miền để đảm bảo sự cân bằng về cả số lượng và chất lượng báo cáo ADR giữa các khu vực địa lý cũng như hướng tới sự phát triển toàn diện của hệ thống Cảnh giác Dược Quốc gia.

Sự tác động của các cơ quan nhà nước tới các cơ sở y tế thuộc các tuyến là khác nhau. Hệ quả là số lượng và chất lượng báo cáo được gửi từ các tuyến y tế này cũng rất khác nhau. Tổng số báo cáo của tuyến dưới gấp gần 6 lần số báo cáo của tuyến trung ương - điều này có thể lý giải là do số lượng cơ sở y tế thuộc hai tuyến có sự chênh lệch lớn. Tuy nhiên, trong giai đoạn 2011-2013, số lượng báo cáo của cả 2 nhóm đều tăng đáng kể (số báo cáo của tuyến trung ương tăng 5,6 lần và số báo cáo của tuyến dưới tăng gần 2 lần sau 2 năm). Điểm chất lượng báo cáo của tuyến dưới cao hơn điểm chất lượng báo cáo của tuyến trung ương và sự khác biệt này là

có ý nghĩa (p= 0,000). Điều này cho thấy, trung tâm DI&ADR Quốc gia cần phối hợp với các cơ quan quản lý có liên quan để có biện pháp nâng cao số lượng và chất lượng báo cáo ADR của các cơ sở y tế hơn nữa, đặc biệt là tuyến trung ương.

Theo khuyến cáo của Trung tâm giám sát thuốc quốc tế WHO-UMC, một hệ thống quản lý chất lượng toàn diện là hệ thống có đề cập đến tất cả các tham số liên quan bao gồm: "tính chính xác", " tính đầy đủ", "tính hình thức", "tính thống nhất", "tính cập nhật", "tính lặp lại", "tính kết nối" và "tính khả dụng", trong đó tham số về hình thức được hiểu là cách thức điền thông tin vào biểu mẫu báo cáo sao cho việc đọc thông tin trong báo cáo một cách dễ dàng và có thể kiểm soát được [52]. Áp dụng với báo cáo ADR, cách thức nhập báo cáo cũng cần được lưu ý khi đánh giá chất lượng của báo cáo, theo đó những báo cáo nhập bằng máy sẽ giúp quá trình thẩm định báo cáo dễ dàng hơn, không bị ảnh hưởng khi chữ viết tay của người báo cáo khó đọc. Nghiên cứu này cũng đánh giá ảnh hưởng của cách nhập thông tin vào báo cáo (điền bằng tay hoặc điền bằng máy tính) đến chất lượng của báo cáo. Kết quả cho thấy, mặc dù số báo cáo nhập bằng máy tính chỉ chiếm 12,4% tổng số báo cáo nhưng có điểm chất lượng trung bình và tỷ lệ báo cáo > 0,8 điểm cao hơn hẳn so với nhóm báo cáo được nhập bằng tay (p = 0,000). Kết quả này cũng tương đồng với kết quả đánh giá hệ thống VigiBase của Trung tâm WHO UMC khi các báo cáo điện tử (e-reporting) có điểm hoàn thành cao hơn các báo cáo còn lại. Như vậy, công tác phát triển Cảnh giác Dược cần khuyến khích các cán bộ y tế sử dụng hệ thống máy tính để thu thập, lưu trữ và trao đổi dữ liệu.

Số lượng cũng như chất lượng thông tin trong báo cáo ADR phụ thuộc rất nhiều vào đối tượng thực hiện báo cáo. Các nghiên cứu về sự tác động của nguồn báo cáo đến chất lượng báo cáo cũng đã được thực hiện [16] [28] [32] [33]. 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% [7]. Trên thế giới, dược sĩ là đối tượng chính báo cáo ADR: Canada (88,3%), Australia (40,3%), Hà Lan (40,2%), Nhật Bản (39%) [31]. Theo đó, có thể thấy dược sĩ có đầy đủ khả năng phát hiện, theo dõi ADR và việc tham

gia của đối tượng này góp phần làm tăng số lượng và chất lượng báo cáo. Bên cạnh bác sĩ và dược sĩ, điều dưỡng - nữ hộ sinh cũng có sự đóng góp không nhỏ vào công tác thực hiện báo cáo ADR. Điều dưỡng - nữ hộ sinh là những cán bộ y tế trực tiếp tiếp xúc, chăm sóc theo dõi bệnh nhân hàng ngày và hỗ trợ bác sĩ trong quá trình điều trị, do đó có điều kiện để phát hiện, theo dõi những dấu hiệu, triệu chứng trên người bệnh. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng điều dưỡng có đủ khả năng để tham gia vào quá trình báo cáo ADR và chất lượng báo cáo của họ tương đương với báo cáo do các đối tượng khác thực hiện [16] [28] [47]. Tỷ lệ báo cáo ADR do điều dưỡng thực hiện trong vòng 3 năm từ 2006 đến 2008 tại Việt Nam tăng từ 10% lên 14% [8]. Tỷ lệ này ở Thụy Điển vào năm 2005 là 20% [28]. Điều này cho thấy y tá điều dưỡng ngày càng đóng vai trò quan trọng trong hệ thống báo cáo tự nguyện. Vì vậy, nhóm nghiên cứu quyết định đánh giá vai trò của các nhóm đối tượng trên (bác sỹ - y sỹ, dược sỹ, điều dưỡng - hộ sinh) so với nhóm các nhân viên y tế khác đối với số lượng và chất lượng báo cáo ADR tại Việt Nam giai đoạn 2011-2013. Kết quả cho thấy nhóm bác sỹ - y sỹ và nhóm dược sỹ là hai nguồn gửi báo cáo ADR chủ yếu của hệ thống báo cáo tự nguyện về phản ứng có hại của thuốc giai đoạn 2011-2013 (với tỷ lệ số báo cáo tương ứng là 45,4% và 26,2%). Điểm trung bình báo cáo của cả ba nguồn trên đều > 0,8 nhưng nhóm dược sỹ là nhóm có điểm trung bình chất lượng báo cáo và tỷ lệ báo cáo > 0,8 cao nhất (0,920 và 82,4%), sau đó là nhóm điều dưỡng - nữ hộ sinh (0,874 và 72.4%). Điều này cho thấy ở giai đoạn này, mặc dù nhóm bác sỹ - y sỹ vẫn là nhóm gửi nhiều báo cáo nhưng chất lượng báo cáo cần được tăng cường hơn. Vai trò của dược sỹ đối với hệ thống báo cáo tự nguyện giai đoạn 2011-2013 đã được nâng cao, điều này thể hiện qua tỷ lệ báo cáo do dược sỹ gửi về Trung tâm DI&ADR – tuy nhiên tỷ lệ này so với các quốc gia khác vẫn còn thấp. Nguyên nhân có thể là do tầm phủ của các thông tin về tầm quan trọng của Cảnh giác Dược còn chưa vươn tới các dược sĩ nói chung và dược sĩ cộng đồng nói riêng ở tất cả các tỉnh/thành phố và các tuyến y tế trong cả nước dẫn đến việc họ chưa nhận thức được vai trò của mình trong thực hành lâm sàng và tham gia tích cực vào hệ thống theo dõi và báo cáo ADR. Điểm chất lượng trung bình của các báo

cáo gửi từ dược sỹ tại Việt Nam giai đoạn này ở mức rất cao (> 0,9) cho thấy hệ thống Cảnh giác Dược cần chú trọng nâng cao vai trò của nguồn báo cáo này trong thời gian tới để tiếp thục thu được báo cáo với số lượng lớn hơn và chất lượng cao hơn. Nghiên cứu này cũng đã chỉ ra vai trò của điều dưỡng - nữ hộ sinh trong hệ thống báo cáo tự nguyện khi điểm trung bình chất lượng của báo cáo gửi từ nhóm này chỉ thấp hơn nhóm dược sỹ. Như vậy có thể thấy, hoạt động báo cáo ADR phụ thuộc rất nhiều vào nhận thức của cán bộ y tế về tầm quan trọng của báo cáo ADR và vai trò của họ trong việc theo dõi an toàn của thuốc. Vì thế để xây dựng một hệ thống Cảnh giác dược có hiệu quả, việc đào tạo trang bị cho cán bộ y tế những kiến thức cần thiết về thực hành báo cáo và theo dõi an toàn thuốc là đóng vai trò quan trọng và cần thiết.

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

KẾT LUẬN

Sau khi tiến hành khảo sát chất lượng báo cáo ADR tại trung tâm DI&ADR Quốc gia giai đoạn 2011 – 2013, chúng tôi có một số kết luận sau:

1. Khi đánh giá báo cáo bằng các phương pháp hiện hành, mức độ tương đồng giữa các phương pháp ở mức "rất tương đồng" và "khá tương đồng". Phương pháp phù hợp nhất được lựa chọn để đánh giá chất lượng báo cáo ADR trong cơ sở dữ liệu báo cáo tự nguyện của Việt Nam là phương pháp vigiGrade do trung tâm WHO UMC khuyến cáo năm 2013 – đây cũng là phương pháp đánh giá cập nhật nhất tính đến thời điểm này.

2. Về số lượng, số báo cáo ADR được gửi về Trung tâm DI&ADR giai đoạn này tăng đáng kể (gấp 2,3 lần qua 3 năm - từ 2.407 báo cáo lên 5.425 báo cáo).Về chất lượng, điểm trung bình chất lượng báo cáo ADR trong ba năm ở mức tương đối cao (tất cả các năm đều có điểm trung bình > 0,8). Tỷ lệ báo cáo tốt ở mức cao (khoảng 70%).

Các trường thông tin thường thiếu trong báo cáo gồm có chỉ định, liều dùng của thuốc nghi ngờ, thời gian xảy ra ADR và hậu quả của ADR .

3. Để tăng số lượng và chất lượng báo cáo, một số yếu tố cần lưu ý:

- Tác động của dự án Hợp phần 2.1 "Tăng cường các hoạt động Cảnh giác dược" (thuộc dự án "Hỗ trợ hệ thống y tế" do Quỹ Toàn Cầu tài trợ) làm tăng đáng kể số lượng báo cáo của nhóm các cơ sở y tế nằm trong can thiệp của dự án này (tăng 2,5 lần qua ba năm). Tuy nhiên, chất lượng của các báo cáo gửi từ nhóm các cơ sở y tế này không thay đổi nhiều trong giai đoạn 2011-2013.

- Vị trí địa lý của các cơ sở y tế gửi báo cáo: số báo cáo được gửi từ các cơ sở y tế thuộc khu vực miền Nam cao hơn hẳn so với miền Bắc và miền Trung nhưng điểm chất lượng báo cáo lại kém hơn, các cơ sở y tế thuộc khu vực Tây Bắc Bộ mặc dù có số báo cáo ít nhất nhưng điểm trung bình chất lượng lại cao nhất cả nước.

- Tuyến cơ sở y tế: số lượng báo cáo gửi từ tuyến dưới nhiều hơn và có điểm chất lượng cao hơn so với tuyến trung ương.

- Đối tượng báo cáo: Số lượng và chất lượng của các báo cáo từ các đối tượng báo cáo có sự khác biệt đáng kể. Bác sỹ là nguồn báo cáo chủ yếu của hệ thống báo cáo tự nguyện của Việt Nam (45,4%) nhưng chất lượng các báo cáo được gửi từ các dược sỹ là cao nhất (điểm trung bình: 0,920 ± 0,174).

- Hình thức nhập báo cáo: Các báo cáo nhập máy tính mặc dù có số lượng ít hơn hẳn nhưng điểm chất lượng cao hơn các báo cáo viết tay (chiếm 12,4%, điểm trung bình 0,929 ± 0,161 so với 0,841 ± 0,241).

KIẾN NGHỊ

Số lượng báo cáo ADR ở Việt Nam ở giai đoạn 2011-2013 đã tăng so với giai đoạn trước nhưng vẫn còn thấp so với số lượng báo cáo của các quốc gia thành viên UMC và tiêu chuẩn của UMC. Về mặt chất lượng, mặc dù điểm chất lượng báo cáo của giai đoạn này đã ở mức cao nhưng vẫn cần tăng cường thêm một số biện pháp để nâng cao số lượng và chất lượng báo cáo ADR.

- Xây dựng các văn bản hướng dẫn nhằm hỗ trợ và khuyến khích công tác báo cáo tự nguyện trong hệ thống y tế;
- Xây dựng một công cụ đánh giá chất lượng báo cáo ADR phù hợp với điều kiện thực tế của Việt Nam;
- Từng bước chuẩn hoá mẫu báo cáo phù hợp với nhu cầu của thực tế lâm sàng;
- Tăng cường nhận thức của cán bộ y tế về tầm quan trọng của việc thực hiện báo cáo ADR trong quá trình theo dõi tính an toàn của thuốc;
- Tạo mọi điều kiện thuận lợi cho việc báo cáo như cung cấp mẫu báo cáo cho các khoa phòng; đa dạng hóa các hình thức báo cáo như qua mail, fax, điện thoại, công cụ báo cáo trực tuyến;
- Tổ chức tập huấn về cách điền báo cáo và lưu ý các trường thông tin quan trọng trong báo cáo;
- Tăng cường hình thức hồi đáp và trao đổi thông tin với các cá nhân và đơn vị báo cáo;
- Tăng cường vai trò của dược sỹ trong hệ thống báo cáo tự nguyện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tài liệu tham khảo tiếng Việt

1. Bộ môn Quản lý kinh tế Dược, trường Đại học Dược Hà Nội, Dự án Hỗ trợ hệ thống Y tế do Quỹ Toàn cầu phòng chống Lao, Sốt rét và HIV/AIDS tài trợ (2013), *Nghiên cứu tỷ lệ phần trăm các biến cố bất lợi liên quan đến thuốc đã báo cáo được xử trí phù hợp tại các bệnh viện trọng điểm.*
2. Bộ Y tế (2011), *Quyết định số 4514/QĐ-BYT ngày 30/11/2011 về việc Phê duyệt kế hoạch hoạt động năm 2012-2013 của Dự án "Hỗ trợ hệ thống y tế" do Quỹ Toàn Cầu phòng chống AIDS, Lao và Sốt rét tài trợ.*
3. Bộ Y tế (2011), *Thông tư số 23/2011/TT-BYT ngày 10/06/2011 về việc hướng dẫn sử dụng thuốc trong các cơ sở y tế có giường bệnh.*
4. Bộ Y tế (2014), *Quyết định số 246/QĐ-TTg ngày 12/02/2014 về việc Ban hành danh sách các đơn vị sự nghiệp công lập trực thuộc Bộ Y tế.*
5. Hoàng Thị Kim Huyền (chủ biên) (2011), *Dược lâm sàng*, NXB Y học, tr. 87.
6. Lê Thị Thuỳ Linh (2013), *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*, Khoá luận tốt nghiệp Dược sĩ, Trường Đại học Dược Hà Nội.
7. Lê Thị Phương Thảo và cộng sự (2011), "Phân tích thực trạng báo cáo phản ứng có hại của thuốc (ADR) tại Việt Nam giai đoạn 2006-2008", *Tạp chí Y học thực hành*, 787, tr. 12 – 34.
8. Trần Nhân Thắng (2012), Tổng hợp và phân tích các báo cáo ADR của bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2006-2008, *Tạp chí Dược học*, 434, tr. 10-16.
9. Đỗ Ngọc Trâm (2013), *Khảo sát tình hình phản ứng có hại của thuốc ADR tại bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2011-2012*, Khoá luận tốt nghiệp dược sĩ, Trường Đại học Dược Hà Nội, tr. 41-44.

10. Trường Đại học Dược Hà Nội, Đại học Tổng hợp Bordeaux 2 (2010), *Tài liệu học phần Cảnh giác Dược*, Khoá học cho chương trình đào tạo Thạc sĩ Dược học tháng 12 năm 2010.
11. Trường Đại học Dược Hà Nội, Tổ chức khoa học quản lý về sức khỏe Hoa Kỳ, Tổ chức Y tế Thế giới (2010), *Tài liệu Hội thảo tăng cường mạng lưới an toàn thuốc và Cảnh giác Dược tại Việt Nam*.
12. Trường Đại học Dược Hà Nội (2012), *Quyết định số 343/QĐ-DHN ngày 04/07/2012 về việc phê duyệt danh sách 29 bệnh viện và 31 tỉnh trọng điểm của dự án Hỗ trợ hệ thống y tế, hợp phần 2.1 "Tăng cường các hoạt động cảnh giác dược" do Quỹ Toàn Cầu tài trợ.*

Tài liệu tham khảo tiếng Anh

13. Alvarez-Requejo A., Carvajal A., Begaud B., Moride Y., Vega T., Arias L.H. (1998), Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system, *European Journal Clinical Pharmacology*, 54(6), pp. 483-488.
14. Anderson N., Borlak J. (2011), Correlation versus Causation? Pharmacovigilance of the Analgesic Flupirtine Exemplifies the Need for Refined Spontaneous ADR Reporting, *Public Library of Science ONE*, 6(10), e25221.
15. Backstrom M., Mjorndal T., Dahlqvist R. (2004), Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 13(7), pp. 483-487.
16. Backstrom M., Elisabet Ekman, Mijornda T. (2007), Adverse drug reaction reporting by nurses in Sweden, *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol 63, pp. 613-618.
17. Bandekar M.S, Anwikar S.R., Kshirsagar N.A. (2010), Quality check of spontaneous adverse drug reaction reporting forms in different countries, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 19, pp. 1181-1185.

18. Bernard B., Yola M., Pascale T., Anicet C. (1994), False-positives in spontaneous reporting: should we worry about them, *British Journal of Clinical Pharmacy*, vol 38, pp. 401-404.
19. Berry L.L et al (1988), Sensitivity and specificity of three methods of detection adverse drugs reactions, *American Journal of Hospital Pharmacy*, vol 45, pp. 1534-1539.
20. Brian L.S., Stephen E.K., Textbook of Pharmacoepidemiology, pp. 297-307.
21. Castel J.M, Figueras A., Pedros C., Laporte J.R., Capella D. (2003), Stimulating adverse drug reaction reporting: effect of a drug safety bulletin and of including yellow cards in prescription pads, *Drug Safety*, 26(14), pp. 1049-1055.
22. Clarke A., Deeks J., Shakir S.A (2006), An assessment of the publicly disseminated evidence of safety used in decision to withdraw medicinal products from the UK and US markets, *Drug Safety*, vol 29, pp. 175-181.
23. Edward IR, Lindquist M., Wiholm BE, et al. (1990), Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions, *The Lancet*, 336, pp. 156-158.
24. EP van Puijenbroek, (2006), Case Reports and Drug Safety, Drug Safety, 29(8), pp. 643-645.
25. Figueiras A., Herdeiro M.T., Polonia J., Gestal-Otero J.J. (2006), An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions: a a cluster – randomized controlled trial, *The Journal of the American Medical Association*, 296 (9), pp. 1086-1093.
26. Jeffrey K. Aronson (2004), Unity from diversity: the evidential use of anecdotal reports of adverse drug reactions and interactions, *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 11(2), pp. 195-208.
27. Jeffrey K. Aronson, Robin E. Ferner (2006), Clarification of Terminology in Drug Safety, *Drug Safety*, 28(10), pp. 851-870.

28. Johanna Ulfvarson, Stefan Mejyr, Ulf Bergman (2007), Nurses are increasingly involve in Pharmacovigilance in Sweden, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, vol 16, pp. 532-537.
29. Gedde-Dahl A Harg P, Stenberg-Nilsen H, Buajordet M., Granas AG, Horn AM. (2007), Characteristics and quality of adverse drug reaction reports by pharmacists in Norway, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 16(9), pp. 999-1005.
30. Gregory P.J., Kier K.L. (2001), Adverse drug reaction and medication errors, Drug information – A guide for pharmacist, 2nd edition, *McGraw-Hill*, pp. 668-669.
31. Grootheest van AC, LT de Jong-van den Berg (2005), The role of hospital and community pharmacist in pharmacovigilance, *Research in Social Administrative Pharmacy*, vol 1(1), pp. 126-133.
32. Grootheest van AC, E. P. van Puijenbroek, L. T. W. de Jong–van den Berg (2002), Contribution of pharmacists to the reporting of adverse drug reactions, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 101, pp. 205-210.
33. Hale Zerrin Toklu, Meral Keyer Uysal (2008),The knowledge and attitude of the Turkish community pharmacist toward pharmacovigilance in the Kakikoy district of Istanbul, *Pharmacy World&Science*, vol 30, pp. 556-562.
34. Harmark L., Van Grootheest A.C (2008), Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspective, *European Journal Clinical Pharmacology*, 64, pp. 743-752.
35. Hazell L., Shakir S.A (2006), Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review, *Drug Safety*, 29, pp. 385-386.
36. Lexchin J. (2006), Is there a role for spontaneous reporting of adverse drug reaction?, *Canadian Medical Association Journal*, 174, pp. 191-192.
37. Lopez-Gonzalez E., Herdeiro M.T., Figueiras A. (2009), Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review, *Drug Safety*, 32(1), pp. 19-31.

38. Marie Lindquist (2004), Data quality management in Pharmacovigilance, *Drug Safety*, 27 (12), pp. 857-870.
39. McGettigan P., Golden J., Conroy R.M, Arthur N., Feely J. (1997), Reporting of adverse drug reactions by hospital doctors and the response to intervention, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 44(1), pp. 98-100.
40. Meyboom R.H.B, Royer R.J. (1992), Causality classification at pharmacovigilance centres in the European community, *Pharmacoepidemiology And Drug Safety*, 1, pp. 87-97.
41. Ralph I., Jeffrey E., Aronson K. (2000), Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management, *The Lancet*, 356, pp. 1255-1259.
42. Rawlins MD. (1988), Spontaneous reporting of adverse drug reactions. I: the data, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 26(1), pp. 1-5.
43. Rawlins M.D. (1986), Spontaneous reporting of adverse drug reactions, *Journal of Medicine*s, New series 59, No.230, pp. 531-534.
44. Rehan H., Deepti Chopra, Ashish Kumar Kakkar (2009), Physician's guide to pharmacovigilance: Terminology and causality assessment, *European Journal of Internal Medicine*, 20, pp. 3-8.
45. Ron Mann, Elizabeth Andrews (2007), Pharmacovigilance, 2nd edition, *JohnWiley & Son, Ltd*, pp. 3-11.
46. Santhi N.Pal, Chris Duncombe, Dennis Falzon, Sten Olsson (2013), WHO Strategy for Collecting Safety Data in Public Health Programmes: Complementing Spontaneous Reporting Systems, *Drug Safety*, 36, pp. 75-81.
47. Sally Morrison-Griffiths, Thomas J Walley, Kevin Park, Alasdair M. Breckenridge, Munir Pirmohamed (2003), Reporting of adverse drug reactions by nurses, *The Lancet*, vol 361, pp. 1347-1348.
48. Sonja Brojovic, Toni Piazza-Hepp, Lynette Swartz, Gerald Dal Pan (2012), Quality assessment of spontaneous triggered adverse event reports received by the Food and Drug Administration, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, vol 21, pp. 565-570.

49. Taiwan ADR Reporting Center (2013), The Pharmacovigilance system in Taiwan, Powerpoint Presentation.
50. Taofikat B., Agbabiaka Savovic J., Ernst E. (2008), Methods for causality assessment of adverse drug reaction, *Drug Safety*, 31 (1), pp. 21-37.
51. Taofikat B Agbabiaka, Jelena Savovie, Ross Harris, Edzard Ernst (2008), The development of a tool to assess the quality of case reports of adverse events, *International Journal of Risk&Safety in Medicine*, 20, pp. 123-133.
52. Tomas Begvall, G. Niklas Norén, Marie Lindquist (2013), vigiGrade: A Tool to Identify Well-Documented Individual Case Reports and Highlight systematic Data Quality Issues, *Drug Safety*, 37(1), pp. 65-77.
53. UMC (2012), Individual case Safety reports and vigiBase: the vital importance of quality.
54. Waller P. (2010), An introduction to pharmacovigilance, *JohnWiley & Son, Ltd*, pp. 23-45.
55. Wallerstedt S.M, Brunlof G., Johansson M.L, Tukukino C., Ny l. (2007), Reporting of adverse reactions may be influenced by feedback to the reporting doctor, *European Journal Clinical Pharmacology*, 63(5), pp. 505-508.
56. William N.Kelly et al (2007), Guidelines for submitting adverse event reports for publication, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 16, pp. 581-587.
57. William N Kelly (2003), The Quality of Published Adverse Drug Event Reports, *Ann Pharmacotherapy*, pp. 1774-1778.
58. World Health Organization – The Uppsala monitoring centre (2012), Documentation Grading – completeness score by country entered into the WHO global ICSR database between 2007 and 2012.
59. World Health Organization (2006), The safety of medicines in public health programmes: Pharmacovigilance an essential tool, pp. 7-35.

60. World Health Organization (2009), *A practical handbook on the pharmacovigilance of antiretroviral Medicines*, pp. 1-83.
61. World Health Organization (2012), Pharmacovigilance Toolkit version 2.0, pp. 22-27.
62. World Health Organization Monitoring Centre: Uppsala (1996), WHO Adverse Reaction Database User's Manual.
63. World Health Organization – The Uppsala monitoring centre (2012), Documentation Grading – Report Completeness.
64. World Health Organization (2002), The importance of pharmacovigilance, pp. 14-16.

Trang web tham khảo

65. (USAID), The United states Agency for International Development, http://www.usaid.gov/our_work/global_health/id/surveillance/sentinel.html .

Phụ lục 1. Mẫu báo cáo phản ứng có hại của thuốc [3]

BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HAI CỦA THUỐC

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

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

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

A. THÔNG TIN VỀ BỆNH NHÂN

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

B. THÔNG TIN VỀ PHẢN ỨNG CÓ HẠI (ADR)

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

11. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng

☐ Tử vong ☐ Nhập viện/Kéo dài thời gian nằm viện ☐ Dị tật thai nhi
☐ Đe dọa tính mạng ☐ Tàn tật vĩnh viễn/nặng nề ☐ Không nghiêm trọng

12. Kết quả sau khi xử trí phản ứng

☐ Tử vong do ADR ☐ Chưa hồi phục ☐ Hồi phục có di chứng ☐ Không rõ
☐ Tử vong không liên quan đến thuốc ☐ Đang hồi phục ☐ Hồi phục không có di chứng

C. THÔNG TIN VỀ THUỐC NGHI NGỜ GÂY ADR

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

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

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

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

D. PHẦN THẨM ĐỊNH ADR CỦA ĐƠN VỊ

17. Đánh giá mối liên quan giữa thuốc và ADR

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

☐ Có khả năng ☐ Chưa phân loại

☐ Có thể ☐ Không thể phân loại

18. Đơn vị thẩm định ADR theo thang nào?

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

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

E. THÔNG TIN VỀ NGƯỜI BÁO CÁO

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

Điện thoại liên lạc:……

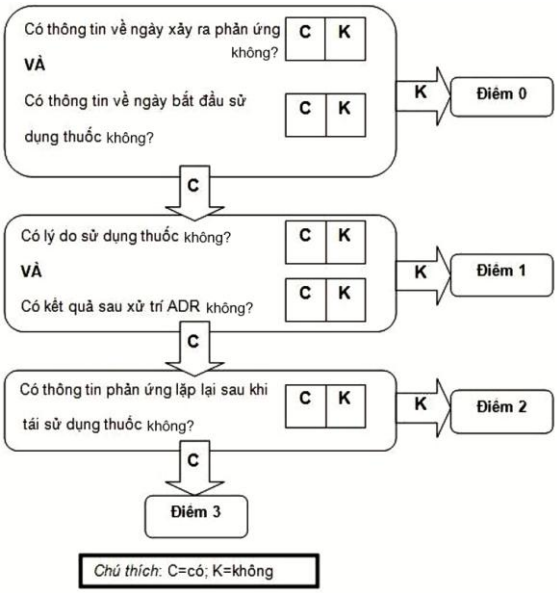
Email:……

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

Xin chân thành cảm ơn!

Phụ lục 2. Cách đánh giá của phương pháp WHO 1996 [62]

Nhóm câu hỏi	Mô tả trong phương pháp	Mô tả và yêu cầu trong đối tượng nghiên cứu
1	"Date of onset of reaction known AND dates of treatment known"	Mô tả: thông tin về ngày xảy ra phản ứng và ngày điều trị (bắt đầu hoặc kết thúc) Yêu cầu: Có thông tin trong mục 5 của báo cáo
2	"Disorder/reason for treatment known AND outcome known"	Mô tả: thông tin về chỉ định và hậu quả của thuốc. Yêu cầu: có thông tin lý do sử dụng thuốc ở mục 13 và mục 12 của báo cáo (trừ khi điền vào mục không rõ)
3	"Positive rechallenge"	Mô tả: kết quả xác định có tái sử dụng thuốc sẽ dẫn đến xuất hiện lại phản ứng Yêu cầu: đánh dấu "có" ở mục 15 của báo cáo



Thang điểm đánh giá chất lượng báo cáo ADR theo phương pháp 1

+ Nhóm câu hỏi thứ nhất: "Có thông tin về ngày xảy ra phản ứng không?" và "Có thông tin về ngày bắt đầu sử dụng thuốc không?".

Nếu một trong hai hoặc cả hai câu trả lời là "Không": 0 điểm.

Nếu cả hai câu trả lời là “Có”: xét tiếp sang nhóm câu hỏi thứ hai.

+ Nhóm câu hỏi thứ hai: “Có lý do sử dụng thuốc không?” và “Có kết quả sau xử trí ADR không?”

Nếu một trong hai hoặc cả hai câu trả lời là “Không”: 1 điểm.

Nếu cả hai câu trả lời là “Có”: xét tiếp sang nhóm câu hỏi thứ ba.

+ Nhóm câu hỏi thứ ba: “Có thông tin phản ứng lặp lại sau khi tái sử dụng thuốc không?”

Nếu câu trả lời là “Không”: 2 điểm.

Nếu câu trả lời là “Có”: 3 điểm.

Theo đó: Điểm tối thiểu là 0 tương ứng với các báo cáo có chất lượng thấp nhất, điểm tối đa là 3 cho các báo cáo có chất lượng cao nhất

Phụ lục 3. Cách đánh giá của phương pháp WHO UMC 2012 [63]

STT	Trường thông tin trong phương pháp đánh giá (fi)	Mô tả và yêu cầu với các trường thông tin trong đối tượng nghiên cứu	Trọng số (wi)
1	Type of report	Mô tả: loại báo cáo ADR Yêu cầu: Mặc định có thông tin (báo cáo tự nguyện từ các bệnh viện) => 1 điểm	0,1
2	Primary source	Mô tả: nguồn báo cáo Yêu cầu: Có điền thông tin về chức vụ của người báo cáo sẽ được tính 1 điểm	0,1
3	Gender	Mô tả: giới tính của bệnh nhân Yêu cầu: Điền rõ giới tính nam hoặc nữ sẽ được tính 1 điểm	0,35
4	Time to onset	Mô tả: thời gian xảy ra ADR Yêu cầu: Cần điền rõ mục 5 (ngày xuất hiện phản ứng) và ngày bắt đầu + kết thúc điều trị trong mục 13. Trong trường hợp không điền mục 5, cần phải điền rõ ngày kết thúc điều trị. Bắt buộc phải có ngày bắt đầu sử dụng thuốc. Thời gian sử dụng thuốc chi tiết đến ngày = 1 điểm Thời gian sử dụng thuốc chi tiết đến tháng = 0,5điểm Thời gian sử dụng thuốc chi tiết đến năm =0,25điểm	0,5
5	Age at onset	Mô tả: tuổi của bệnh nhân Yêu cầu: Cần điền rõ mục 2 (năm sinh hoặc tuổi) => sẽ được tính 1 điểm Tuổi nằm trong khoảng từ 0-134 Ngày tháng năm sinh phải sớm hơn thời gian dùng thuốc Nếu chỉ điền nhóm tuổi => 0,5điểm	0,35

STT	Trường thông tin trong phương pháp đánh giá (fi)	Mô tả và yêu cầu với các trường thông tin trong đối tượng nghiên cứu	Trọng số (wi)
6	Outcome	Mô tả: hậu quả của phản ứng Yêu cầu: điền đủ 1 trong 3 mục sau: 12 (kết quả sau khi xử trí phản ứng), 14 (sau khi ngừng/giảm liều của thuốc nghi ngờ), 15 (sau khi tái sử dụng thuốc) sẽ được 1 điểm (trừ khi điền vào ô không rõ hoặc không có thông tin) => các thông tin không được mâu thuẫn	0,15
7	Indication	Yêu cầu: lý do dùng thuốc Mô tả: cần có chỉ định rõ ràng của thuốc => sẽ được 1 điểm	0,35
8	Free text	cần ít nhất 1 trong các mục điền tuỳ chọn (8, 9, 10, 19) có thông tin hợp lý sẽ được tính 1 điểm	0,05

Điểm hoàn thành một báo cáo theo phương pháp này được tính bằng trung bình 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);
- Trọng số tương ứng của từng trường thông tin (wi).

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

Trong đó: C là điểm hoàn thành báo cáo, j là các cặp thuốc-ADR, i là trường dữ liệu, wi là trọng số của trường dữ liệu i, fi là điểm của trường dữ liệu i.

Theo đó:

Mức điểm	Đánh giá
< 0,5	Báo cáo thiếu nhiều thông tin tối thiểu cần thiết
0,5– 0,75	Báo cáo chưa đầy đủ các thông tin tối thiểu cần thiết
0,75 -1	Báo cáo tương đối đầy đủ các thông tin tối thiểu cần thiết

Phụ lục 4. Cách đánh giá của phương pháp vigiGrade [52]

STT	Trường thông tin trong phương pháp đánh giá (Pi)	Mô tả và yêu cầu với các trường thông tin trong đối tượng nghiên cứu	Trọng số
1	Type of report	Mô tả: Loại báo cáo (báo cáo tự nguyện của bệnh viện, báo cáo của các công ty, báo cáo từ các nghiên cứu.) Yêu cầu: Nếu không nêu rõ loại báo cáo thì bị trừ 10% số điểm	10%
2	Primary source	Mô tả: thông tin về chức vụ của người báo cáo. Yêu cầu: Chức vụ của người báo cáo có thể là: bác sỹ (trưởng khoa, phó khoa), dược sỹ (dược sỹ đại học, dược sỹ trung học, trưởng khoa dược, phó khoa dược), điều dưỡng, hộ sinh, y tá, y sỹ, nhân viên y tế khác (cán bộ, nhân viên thống kê …) Trong trường hợp không điền hoặc chức vụ không phù hợp (không phải là nhân viên y tế trong bệnh viện) bị trừ 10% số điểm	10%
3	Gender	Mô tả: giới tính của bệnh nhân Yêu cầu: nếu bỏ trống mục này sẽ bị trừ 30% số điểm	30%
4	Time to onset:	Mô tả: thời gian xảy ra ADR Yêu cầu: Mục 5 (ngày xuất hiện phản ứng) có thể được thay thế bằng ngày kết thúc sử dụng thuốc. Nếu không có thông tin này, trừ 50% số điểm. Nếu có ngày xuất hiện phản ứng mà thiếu thông tin về ngày bắt đầu sử dụng thuốc hoặc thông tin này không phù hợp (sau ngày xuất hiện phản ứng) thì bị trừ 50% số điểm Nếu có ngày xuất hiện phản ứng và chỉ có thông tin về tháng bắt đầu sử dụng thuốc thì bị trừ 10% số điểm Nếu có ngày xuất hiện phản ứng và chỉ có thông	50%

STT	Trường thông tin trong phương pháp đánh giá (Pi)	Mô tả và yêu cầu với các trường thông tin trong đối tượng nghiên cứu	Trọng số
		tin về năm bắt đầu sử dụng thuốc thì bị trừ 30% số điểm.	
5	Age at onset:	Mô tả: năm sinh hoặc tuổi của bệnh nhân Yêu cầu: Nếu không điền mục này thì bị trừ 30% số điểm Nếu chỉ điền nhóm tuổi thì bị trừ 10% số điểm Yêu cầu tuổi của bệnh nhân nằm trong khoảng từ 0-134	30%
6	Outcome	Mô tả: hậu quả của ADR Yêu cầu: Không điền cả 3 mục 12, 14, 15 thì bị trừ 30% số điểm Điền đủ cả 3 mục nhưng thông tin thu được mâu thuẫn thì bị trừ 30% số điểm.	30%
7	Indication	Mô tả: chỉ định của thuốc nghi ngờ Yêu cầu: nếu không điền hoặc chỉ định của thuốc không rõ ràng thì bị trừ 30% số điểm	30%
8	Dose	Mô tả: lượng thuốc sử dụng trong ngày Yêu cầu: nếu thiếu 1 trong 2 mục liều sử dụng một lần và số lần dùng trong ngày thì bị trừ 10% số điểm	10%
9	Free text	Mô tả: thông tin bổ sung Yêu cầu: không điền cả 4 mục 8, 9, 10, 19 thì bị trừ 10% số điểm	10%

Điểm hoàn thành một báo cáo theo phương pháp vigiGrade được tính bằng trung bình 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;

- Trọng số tương ứng của từng trường thông tin.

Khi thông tin không phù hợp thì điểm hoàn thành giảm tương ứng với trọng số của từng tiêu chí.

Cách tính điểm: C = P1.P2.P3...P9

Trong đó: C là điểm hoàn thành báo cáo, j là các cặp thuốc-ADR, P1-P9 là điểm của từng trường dữ liệu.

Theo đó:

Mức điểm	**Đánh giá**
C > 0,8	Báo cáo có chất lượng nội dung tốt
C ≤ 0,8	Báo cáo có chất lượng nội dung chưa tốt

Điểm của báo cáo tính bằng phương pháp này thấp nhất là 0.07 và cao nhất là 1.

Phụ lục 5. Cách đánh giá của phương pháp Đài Loan [49]

STT	Trường thông tin trong phương pháp đánh giá	Mô tả và yêu cầu trong đối tượng nghiên cứu
1	Event date	Mô tả: Ngày xuất hiện phản ứng Yêu cầu: điền mục 5 hoặc ngày kết thúc sử dụng thuốc
2	Suspected product name (generic/brand)	Mô tả: tên thuốc – tên gốc hoặc tên thương mại Yêu cầu: điển mục 13 (chỉ cần 1 trong 2 tên)
3	Description of event (before AE occurrence)	Mô tả: biểu hiện ADR Yêu cầu: điền mục 7
4	Outcome of event	Mô tả: hậu quả của phản ứng Yêu cầu: điền mục 12 (trừ mục không rõ)
5	Prescription detail of suspected product (dosage and frequency)	Mô tả: thông tin về thuốc nghi ngờ (dạng bào chế, hàm lượng, liều dùng một lần, số lần dùng trong ngày/tuần/tháng) Yêu cầu: điền đủ phần này trong mục 13
6	Start/end date of administration of suspected drug	Mô tả: thời gian dùng thuốc Yêu cầu: điền ngày bắt đầu và kết thúc sử dụng thuốc
7	Adverse event term	X
8	Description of event (after AE occurrence)	Mô tả: biểu hiện ADR Yêu cầu: điền mục 7
9	Age	Mô tả: ngày sinh hoặc tuổi của bệnh nhân Yêu cầu: điền mục 2
10	Description of event (past history)	X
11	Gender	Mô tả: giới tính của bệnh nhân Yêu cầu: điền mục 3
12	Height	X

STT	Trường thông tin trong phương pháp đánh giá	Mô tả và yêu cầu trong đối tượng nghiên cứu
13	Weight	Mô tả: cân nặng của bệnh nhân Yêu cầu: điền mục 4
14	Indication of suspected product	Mô tả: lý do dùng thuốc Yêu cầu: điền mục 13
15	Identification code of patient	Mô tả: thông tin xác nhận bệnh nhân Yêu cầu: điền đủ họ tên hoặc mã bệnh nhân
16	Concomitant product name (generic/brand)	Mô tả: tên các thuốc dùng đồng thời Yêu cầu: điền mục 16
17	Prescription detail of concomitant drug (dosage and frequency)	X
18	Start/end date of administration of concomitant drug	Mô tả: thời gian sử dụng các thuốc dùng đồng thời Yêu cầu: điền mục 16
19	Related laboratory test result	Mô tả: các xét nghiệm liên quan đến phản ứng Yêu cầu: biến cố nào cần xét nghiệm thì phải điền mục này mới tính điểm
20	Indication of concomitant product	X
21	Unrelated laboratory test result	X

Các trường thông tin được đánh dấu "X" ở cột mô tả là các trường thông tin không có mặt trong cấu trúc của đối tượng nghiên cứu.

Điểm thông tin của báo cáo được đánh giá dựa trên sự đầy đủ của các trường thông tin có mặt trong báo cáo. 21 trường thông tin thường gặp trong biểu mẫu báo cáo ADR được xếp thành hai nhóm: (1) nhóm các thông tin tối thiểu cần có của một

báo cáo và (2) nhóm các thông tin bổ sung dựa trên mức độ quan trọng. Các trường thông tin được coi là đầy đủ khi thoả mãn yêu cầu tương ứng được mô tả.

Cách đánh giá chất lượng nội dung:

Đặc điểm	**Mức điểm**
Hoàn thành tất cả các tiêu chí từ 1-21	Tốt (Good)
Hoàn thành các tiêu chí từ 1-9, thiếu ít nhất một trong các tiêu chí từ 10-21	Trung bình (Fair)
Thiếu ít nhất một trong các tiêu chí từ 1-9	Kém (Poor)

Phụ lục 6. Danh sách các tỉnh và bệnh viện trọng điểm [12]

STT	Tên tỉnh
Các tỉnh miền Bắc	
1	Bắc Giang
2	Cao Bằng
3	Điện Biên
4	Hà Nam
5	Hà Nội
6	Hải Dương
7	Hải Phòng
8	Lai Châu
9	Lạng Sơn
10	Nam Định
11	Ninh Bình
12	Quảng Ninh
13	Thái Bình
14	Thái Nguyên
Các tỉnh miền Trung	
15	Bình Định
16	Đà Nẵng
17	Gia Lai
18	Khánh Hòa
19	Nghệ An
20	Ninh Thuận
21	Quảng Nam
22	Thanh Hóa
23	Thừa Thiên Huế
Các tỉnh miền Nam	
24	An Giang
25	Bình Phước
26	Cần Thơ
27	Đồng Nai
28	Đồng Tháp
29	TP Hồ Chí Minh
30	Sóc Trăng
31	Tây Ninh

STT	Tên bệnh viện
Các bệnh viện Trung Ương	
1	Bệnh viện Bạch Mai
2	Bệnh viện Quân đội Trung Ương 108
3	Bệnh viện Nhi Trung Ương
4	Bệnh viện Phụ sản Trung Ương
5	Bệnh viện 71 Trung Ương
6	Bệnhviện K
7	Bệnh viện Hữu Nghị
8	Bệnh viện đa khoa Trung Ương Thái Nguyên
9	Trung tâm y tế thành phố Huế
10	Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Huế
11	Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Cần Thơ
12	Bệnh viện Chợ Rẫy
Các bệnh viện đa khoa tỉnh	
13	Bệnh viện Xanh Pôn
14	Bệnh viện Phụ sản Hà Nội
15	Bệnh viện Thanh Nhàn
16	Bệnh viện Đống Đa
17	Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch
18	Bệnh viện Từ Dũ
19	Bệnh viện Nhi đồng 1
20	Bệnh viện Nhân dân Gia Định
21	Bệnh viện Hùng Vương
22	Bệnh viện Việt Tiệp
23	Bệnh viện đa khoa tỉnh Quảng Ninh
24	Bệnh viện đa khoa tỉnh Thanh Hóa
25	Bệnh viện thành phố Đà Nẵng
26	Bệnh viện đa khoa trung tâm An Giang
27	Bệnh viện đa khoa Đồng Tháp
28	Bệnh viện đa khoa Đồng Nai
Các bệnh viện huyện	
29	Bệnh viện An Phú

Phụ lục 7. Danh sách các tỉnh thành phân theo 7 vùng kinh tế

STT	Tỉnh/ Thành phố
Tây Bắc Bộ	
	Điện Biên
	Hoà Bình
	Sơn La
	Lai Châu
	Lào Cai
	Yên Bái
Đông Bắc Bộ	
	Bắc Giang
	Bắc Kạn
	Cao Bằng
	Hà Giang
	Lạng Sơn
	Phú Thọ
	Quảng Ninh
	Tuyên Quang
	Thái Nguyên
Đồng bằng sông Hồng	
	Bắc Ninh
	Hà Nam
	Hà Nội
	Hải Dương
	Hải Phòng
	Hưng Yên
	Nam Định
	Ninh Bình
	Thái Bình
	Vĩnh Phúc
Bắc Trung Bộ	
	Hà Tĩnh
	Nghệ An
	Quảng Bình
	Quảng Trị
	Thanh Hoá
	Thừa Thiên Huế
Nam Trung Bộ	
	Bình Định
	Bình Thuận
	Đà Nẵng
	Đắc Nông

STT	Tỉnh/ Thành phố
	Đăk Lăk
	Gia Lai
	Khánh Hoà
	Kon Tum
	Lâm Đồng
	Ninh Thuận
	Phú Yên
	Quảng Nam
	Quảng Ngãi
Đông Nam Bộ	
	Bà Rịa Vũng Tàu
	Bình Dương
	Bình Phước
	Đồng Nai
	Tây Ninh
	TP. Hồ Chí Minh
Đồng bằng sông Cửu Long	
	An Giang
	Bạc Liêu
	Bến Tre
	Cà Mau
	Cần Thơ
	Đồng Tháp
	Hậu Giang
	Kiên Giang
	Long An
	Sóc Trăng
	Tiền Giang
	Trà Vinh
	Vĩnh Long

Phụ lục 8. Danh sách các báo cáo trong hệ thống bị loại khỏi nghiên cứu

STT	Mã báo cáo	Bệnh viện	Lý do loại báo cáo
1	VNMS13051544	BV ĐK TP. Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
2	VNMS13051546	BV ĐK TP. Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
3	VNMS13083083	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
4	VNMS13083084	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
5	VNMS13083085	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
6	VNMS13061959	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
7	VNMS13061960	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
8	VNMS13061961	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
9	VNMS13061962	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
10	VNMS13061963	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
11	VNMS13061964	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
12	VNMS13093511	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
13	VNMS13093512	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
14	VNMS13093513	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
15	VNMS13093514	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
16	VNMS13093515	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
17	VNMS13093516	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
18	VNMS13093517	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
19	VNMS13093518	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
20	VNMS13093519	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
21	VNMS13093520	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
22	VNMS13104154	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
23	VNMS13104157	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
24	VNMS13104158	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
25	VNMS13104159	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
26	VNMS13104160	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
27	VNMS13114766	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
28	VNMS13114767	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
29	VNMS13114768	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
30	VNMS13114769	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
31	VNMS13114770	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
32	VNMS13114771	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
33	VNMS13114772	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
34	VNMS13114773	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc

STT	Mã báo cáo	Bệnh viện	Lý do loại báo cáo
35	VNMS13114774	BV ĐK Trung Ương Cần Thơ	Báo cáo chất lượng thuốc
36	VNMN13125170	Sở Y tế Điện Biên	Báo cáo không liên quan đến thuốc
37	VNMS13083095	BV Bình Dân	Báo cáo không liên quan đến thuốc
38	VNMS13104192	BV Chợ Rẫy	Báo cáo không liên quan đến thuốc

Phụ lục 9. Danh sách các cơ sở y tế trực thuộc Bộ Y tế [4]

1. Bệnh viện Bạch Mai;
2. Bệnh viện Chợ Rẫy;
3. Bệnh viện Đa khoa Trung ương Huế;
4. Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên;
5. Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ;
6. Bệnh viện Đa khoa Trung ương Quảng Nam;
7. Bệnh viện Việt Nam - Thụy Điển Uông Bí;
8. Bệnh viện Hữu nghị Việt Nam - Cu Ba Đồng Hới;
9. Bệnh viện Hữu nghị Việt - Đức;
10. Bệnh viện E;
11. Bệnh viện Hữu nghị;
12. Bệnh viện Thống Nhất;
13. Bệnh viện C Đà Nẵng;
14. Bệnh viện K;
15. Bệnh viện Nhi Trung ương;
16. Bệnh viện Phụ - Sản Trung ương;
17. Bệnh viện Mắt Trung ương;
18. Bệnh viện Tai - Mũi - Họng Trung ương;
19. Bệnh viện Nội tiết Trung ương;
20. Bệnh viện Răng - Hàm - Mặt Trung ương Hà Nội;
21. Bệnh viện Răng - Hàm - Mặt Trung ương thành phố Hồ Chí Minh;
22. Bệnh viện 71 Trung ương;
23. Bệnh viện 74 Trung ương;
24. Bệnh viện Phổi Trung ương;
25. Bệnh viện Tâm thần Trung ương 1;
26. Bệnh viện Tâm thần Trung ương 2;
27. Bệnh viện Phong - Da liễu Trung ương Quy Hòa;
28. Bệnh viện Phong - Da liễu Trung ương Quỳnh Lập;
29. Bệnh viện Điều dưỡng - Phục hồi chức năng Trung ương;
30. Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương;

31. Bệnh viện Da liễu Trung ương;
32. Bệnh viện Lão khoa Trung ương;
33. Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương;
34. Bệnh viện Châm cứu Trung ương;
35. Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương;
36. Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương;
37. Viện Vệ sinh dịch tễ Tây Nguyên;
38. Viện Pasteur Nha Trang;
39. Viện Pasteur thành phố Hồ Chí Minh;
40. Viện Dinh dưỡng;
41. Viện Y học Biển;
42. Viện Sức khỏe nghề nghiệp và môi trường;
43. Viện Y tế công cộng thành phố Hồ Chí Minh;
44. Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương;
45. Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Quy Nhơn;
46. Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng thành phố Hồ Chí Minh;
47. Trung tâm Truyền thông - Giáo dục sức khỏe Trung ương;
48. Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương;
49. Viện Kiểm nghiệm thuốc thành phố Hồ Chí Minh;
50. Viện Kiểm định Quốc gia vắc xin và Sinh phẩm y tế;
51. Viện Kiểm nghiệm an toàn vệ sinh thực phẩm Quốc gia;
52. Viện Dược liệu;
53. Viện Trang thiết bị và Công trình y tế;
54. Viện Vắc xin và Sinh phẩm y tế;
55. Trung tâm Nghiên cứu, sản xuất vắc xin và Sinh phẩm y tế;
56. Viện Pháp y Quốc gia;
57. Viện Pháp y tâm thần Trung ương;
58. Trung tâm Điều phối Quốc gia về ghép bộ phận cơ thể người.