

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI



NGUYỄN ĐỨC PHƯƠNG

**NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG DANH MỤC
TƯƠNG TÁC THUỐC CẦN CHÚ Ý TRONG
THỰC HÀNH TẠI KHOA CƠ XƯƠNG
KHỚP, BỆNH VIỆN BẠCH MAI**

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

HÀ NỘI - 2012

LỜI CẢM ƠN

Trước tiên tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc nhất đến **TS. Nguyễn Hoàng Anh - Giảng viên Bộ môn Dược lực, Phó giám đốc Trung tâm DI & ADR Quốc gia**, thầy là người đã luôn ân cần dìu dắt và hướng dẫn tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện khóa luận này. Thầy là một tấm gương sáng về niềm đam mê và cống hiến hết mình cho khoa học, thầy đã truyền đạt kiến thức, phong cách làm việc khoa học đồng thời khơi gợi trong tôi lòng nhiệt huyết với nghề. Đối với tôi, thầy là một dược sĩ – nhà giáo hội tụ cả tâm, đức và tài. .

Tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc tới **DSCK 2. Nguyễn Thị Hồng Thủy** – **trưởng khoa dược bệnh viện Bạch Mai**, người đã nhiệt tình chỉ bảo, tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi thu thập số liệu và khai thác bệnh án. Đồng thời, tôi xin được cảm ơn **các bác sĩ, y tá, cán bộ nhân viên khoa Cơ xương khớp và khoa Dược – Bệnh viện Bạch Mai** – những người đã tận tâm giúp đỡ tôi trong suốt quá trình triển khai đề tài ở bệnh viện.

Đồng thời, tôi cũng xin gửi lời cảm ơn chân thành đến **tập thể các thầy cô giáo trường Đại học Dược Hà Nội, các cán bộ công tác tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia**, đặc biệt là **DS. Nguyễn Mai Hoa - cán bộ Trung tâm DI & ADR Quốc gia**. Chị đã dành nhiều thời gian và tâm huyết, sát cánh cùng tôi thực hiện đề tài này từ những ngày đầu tiên. Đối với tôi, trung tâm DI & ADR Quốc gia và những người nơi đây đã thực sự trở thành một gia đình thứ hai của tôi.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn đến **gia đình và bạn bè tôi**, những người đã luôn ở bên ủng hộ, khích lệ và động viên, giúp tôi vượt qua những thử thách trong suốt quá trình học tập cũng như trong cuộc sống.

Hà Nội, tháng 5 năm 2012

Nguyễn Đức Phương

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VIẾT TẮT	
DANH MỤC CÁC BẢNG	
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN	3
1.1. Tổng quan về tương tác thuốc.....	3
1.1.1. Khái niệm tương tác thuốc – thuốc.....	3
1.1.2. Dịch tễ học của tương tác	3
1.1.3. Phân loại tương tác thuốc – thuốc	4
1.1.4. Các yếu tố nguy cơ của tương tác thuốc.....	5
1.1.5. Hậu quả của tương tác thuốc bất lợi	6
1.1.6. Tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng	7
1.1.7. Các biện pháp giảm thiểu tương tác và hậu quả của tương tác	8
1.1.8. Vai trò của xây dựng danh mục tương tác cần chú ý trong điều trị ...	10
1.2. Tổng quan về bệnh lý cơ xương khớp	11
1.2.1. Mô hình bệnh tật của bệnh lý cơ xương khớp.....	11
1.2.2. Các nhóm thuốc chính điều trị bệnh lý cơ xương khớp	13
1.2.3. Nguy cơ gặp tương tác thuốc trong bệnh lý cơ xương khớp.....	18
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	20
2.1. Đối tượng nghiên cứu	20
2.1.1. Cơ sở dữ liệu	20
2.1.2. Thuốc	20
2.1.3. Đơn thuốc điều trị ngoại trú và bệnh án điều trị nội trú	21
2.2. Phương pháp nghiên cứu	21

2.2.1. Nội dung 1: Xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý của các hoạt chất được sử dụng phổ biến tại khoa Cơ xương khớp, bệnh viện Bạch Mai và hướng dẫn xử trí các tương tác này trong thực hành lâm sàng.....	21
2.2.2. Nội dung 2: Xác định tỷ lệ xuất hiện những tương tác trong danh mục tương tác thuốc đã được xây dựng trong đơn thuốc điều trị ngoại trú và bệnh án nội trú tại khoa Cơ xương khớp – bệnh viện Bạch Mai	23
2.3. Xử lý số liệu	24
Chương 3. KẾT QUẢ	25
3.1. Xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý của các hoạt chất được sử dụng phổ biến tại khoa Cơ xương khớp, bệnh viện Bạch Mai và hướng dẫn xử trí các tương tác này trong thực hành lâm sàng.....	25
3.1.1. Xây dựng danh mục tương tác cần chú ý của các hoạt chất được sử dụng phổ biến tại khoa Cơ xương khớp.	25
3.1.2. Xây dựng hướng dẫn xử trí các tương tác thuốc trong danh mục được xây dựng.....	31
3.2. Xác định tỷ lệ xuất hiện những tương tác trong danh mục tương tác thuốc đã được xây dựng trong đơn thuốc điều trị ngoại trú và bệnh án nội trú tại khoa Cơ xương khớp – bệnh viện Bạch Mai.....	31
3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân và tình hình sử dụng thuốc.	31
3.2.1. Đặc điểm về tương tác thuốc	35
Chương 4. BÀN LUẬN	36
4.1. Bàn luận về xây dựng danh mục tương tác và hướng dẫn xử trí.....	36
4.2. Bàn luận về tỷ lệ xuất hiện tương tác trong đơn thuốc ngoại trú và bệnh án điều trị nội trú	37
Chương 5. KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT	44
5.1. Kết luận	44
5.2. Đề xuất	44

TÀI LIỆU THAM KHẢO

PHỤ LỤC.....

Phụ lục 1: Danh mục các hoạt chất sử dụng phổ biến ở khoa Cơ xương khớp - bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ 01/10/2010 đến 30/09/2011.

Phụ lục 2: Danh mục tương tác thuốc cần chú ý và biện pháp xử trí trong thực hành lâm sàng tại khoa Cơ xương khớp – bệnh viện Bạch Mai.

Phụ lục 3: Phiếu khảo sát tương tác thuốc trong đơn thuốc điều trị ngoại trú tại khoa Cơ xương khớp – bệnh viện Bạch Mai.

Phụ lục 4: Phiếu khảo sát tương tác thuốc trong bệnh án điều trị nội trú tại khoa Cơ xương khớp – bệnh viện Bạch Mai.

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VIẾT TẮT

ADR	Phản ứng có hại của thuốc (adverse drug reaction)
ADE	Biến cố bất lợi của thuốc (adverse drug event)
AUC	Diện tích dưới đường cong (The Area Under The Curve)
C max	Nồng độ thuốc tối đa đạt được trong máu
COX	Enzym Cyclo - Oxygenase
CSDL	Cơ sở dữ liệu
CXK	Cơ xương khớp
DDD	Liều tổng cộng trung bình của 1 thuốc sử dụng trong 1 ngày (Defined Daily Dose)
DIF	Drug Interaction Facts
DMARD	Thuốc chống viêm khớp có tác dụng điều biến bệnh (Disease Modifying Anti Rheumatic Drug)
HH	Hanstern and Horn's Drug Interactions Analysis and Management
MM	Micromedex 2.0
NSAID	Thuốc hạ sốt, chống viêm, giảm đau không có cấu trúc steroid (Non-steroidal anti-inflammatory drug)
SDI	Stockley's Drug Interactions Pocket Companion
SD	Độ lệch chuẩn (Standard derivative)
TB	Giá trị trung bình

DANH MỤC CÁC BẢNG

STT	Tên bảng	Trang
1	Bảng 1.1. Các tương tác quan trọng trên lâm sàng của nhóm DMARD	14
2	Bảng 2.1. Quy ước mức độ đánh giá tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trong các CSDL	22
3	Bảng 3.1. Danh mục thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại khoa CXK – bệnh viện Bạch Mai	27
4	Bảng 3.2. Tuổi của bệnh nhân ngoại trú và nội trú	31
5	Bảng 3.3. Phân bố giới của bệnh nhân ngoại trú và nội trú	31
6	Bảng 3.4. Chẩn đoán bệnh chính của bệnh nhân ngoại trú	32
7	Bảng 3.5. Chẩn đoán chính của bệnh nhân nội trú	32
8	Bảng 3.6. Số lượng bệnh mắc kèm của bệnh nhân ngoại trú	33
9	Bảng 3.7. Số lượng thuốc sử dụng của bệnh nhân điều trị nội trú và ngoại trú	33
10	Bảng 3.8. 10 nhóm thuốc được kê đơn nhiều nhất ở bệnh nhân ngoại trú	34
11	Bảng 3.9. 10 nhóm thuốc được kê đơn nhiều nhất ở bệnh nhân nội trú	34
12	Bảng 3.10. Số ngày nằm viện trung bình được khảo sát ở bệnh nhân nội trú	35
13	Bảng 3.11. Tỷ lệ xuất hiện tương tác thuốc trong đơn điều trị ngoại trú	35
14	Bảng 3.12. Tỷ lệ xuất hiện tương tác thuốc trong bệnh án điều trị nội trú	35
15	Bảng 4.1 So sánh tần suất xuất hiện tương tác khi sử dụng 3 phương pháp phát hiện tương tác khác nhau trong đơn thuốc ngoại trú và bệnh án nội trú	42

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tương tác thuốc là vấn đề thường gặp trong thực hành lâm sàng và là một trong những nguyên nhân gây ra các biến cố bất lợi của thuốc [55]. Nhận thức được tầm quan trọng của vấn đề tương tác thuốc, cùng với sự phát triển của khoa học và y học, các cơ sở dữ liệu (CSDL) về tương tác ngày càng đa dạng, phong phú, tạo điều kiện thuận lợi cho các cán bộ và nhân viên y tế tiếp cận các nguồn CSDL khác nhau. Song thực tế đó cũng đặt ra nhiều thách thức trong việc lựa chọn và xử lý nguồn thông tin từ các CSDL khi có sự chênh lệch trong nhận định và đánh giá tương tác giữa các tài liệu này [60]. Hơn nữa, việc liệt kê tương tác thiếu tính chọn lọc đã dẫn tới thái độ tiêu cực của bác sĩ về tương tác thuốc. Bác sĩ có xu hướng bỏ qua cảnh báo tương tác được đưa ra và điều này trở nên nguy hiểm nếu họ bỏ qua cả những cảnh báo nghiêm trọng [29]. Chính vì thế, việc xây dựng một danh mục tương tác cần chú ý trên lâm sàng để hỗ trợ bác sĩ trong quá trình kê đơn là rất cần thiết. Tuy nhiên, không chỉ dừng lại ở việc phát hiện tương tác, đưa ra các biện pháp hướng dẫn xử trí tương tác cũng rất quan trọng vì có những trường hợp bắt buộc phải sử dụng cặp phối hợp có nguy cơ gây tương tác [41].

Bệnh cơ xương khớp là những bệnh lý mạn tính, đòi hỏi bệnh nhân phải sử dụng nhiều thuốc phối hợp trong một thời gian dài, thường gặp ở đối tượng bệnh nhân cao tuổi có sự suy giảm chức năng các cơ quan trong cơ thể đặc biệt là gan, thận. Hơn nữa các thuốc điều trị đặc hiệu các bệnh lý xương khớp có cơ chế tự miễn như viêm khớp dạng thấp thường là các thuốc có phạm vi điều trị hẹp, tiềm tàng nhiều độc tính, có nguy cơ cao xảy ra tương tác khi phối hợp với các nhóm thuốc khác [17]. Do đó, tương tác thuốc tại khoa Cơ xương khớp thực sự là một vấn đề đáng quan tâm.

Xuất phát từ những vấn đề nêu trên, nhóm nghiên cứu tiến hành đề tài **“Nghiên cứu xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành tại khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai”** với các mục tiêu sau:

1. Xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý của các hoạt chất được sử dụng phổ biến tại khoa Cơ xương khớp - bệnh viện Bạch Mai và hướng dẫn xử trí các tương tác này trong thực hành lâm sàng.
2. Xác định tỷ lệ xuất hiện những tương tác này trong bệnh án điều trị nội trú và đơn

thuốc điều trị ngoại trú tại khoa Cơ xương khớp.

Từ kết quả nghiên cứu này, chúng tôi hy vọng khoa Cơ xương khớp có thể thiết kế các bảng cảnh báo tương tác dán tại khoa, đồng thời, chúng tôi cũng hy vọng các bác sĩ và nhân viên y tế sẽ tích cực đóng góp những ý kiến phản hồi và chia sẻ nhiều kinh nghiệm từ thực tiễn điều trị trên lâm sàng để danh mục tương tác và các biện pháp xử trí của chúng tôi xây dựng cho khoa được hoàn thiện hơn.

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1. Tổng quan về tương tác thuốc

1.1.1. Khái niệm tương tác thuốc-thuốc

Tương tác thuốc – thuốc là hiện tượng xảy ra khi hai hay nhiều thuốc được sử dụng đồng thời. Kết quả có thể làm tăng hoặc giảm tác dụng và độc tính của một thuốc hay cả hai, gây nguy hiểm cho bệnh nhân, làm giảm hiệu quả điều trị hoặc thay đổi kết quả xét nghiệm [1], [3], [5].

Trong đa số trường hợp, thầy thuốc chủ động phối hợp thuốc nhằm lợi dụng tương tác thuốc để tăng hiệu quả điều trị, giảm tác dụng phụ hoặc để giải độc thuốc. Tuy nhiên, trong thực tế điều trị có những tình huống thầy thuốc không lường trước được tương tác thuốc: cùng một thuốc, cùng một mức liều điều trị nhưng khi phối hợp với thuốc này lại giảm hoặc mất tác dụng; ngược lại khi phối hợp với thuốc kia, lại xảy ra ngộ độc [1]. Chính vì thế, việc phát hiện, kiểm soát và xử trí tương tác thuốc có ý nghĩa rất quan trọng.

1.1.2. Dịch tễ học của tương tác thuốc

Tần suất xảy ra tương tác và hậu quả của tương tác xảy ra thuốc rất khác nhau, phụ thuộc rất lớn vào đối tượng nghiên cứu (bệnh nhân nội trú, bệnh nhân ngoại trú, bệnh nhân được chăm sóc tại gia đình, bệnh nhân trẻ tuổi hay bệnh nhân cao tuổi), phụ thuộc vào phương pháp nghiên cứu (tiền cứu hay hồi cứu), loại tương tác được ghi nhận (bất kỳ tương tác nào hay chỉ tương tác gây ra ADR). Chương trình hợp tác giám sát sử dụng thuốc tại Boston đã thống kê 83.200 cặp phối hợp trong 10.000 bệnh nhân, phát hiện 3600 phản ứng có hại (ADR), trong số đó 6,5% ADR là hậu quả của tương tác thuốc [55]. Một nghiên cứu khác ở Mỹ cho thấy tương tác thuốc – thuốc là nguyên nhân của 4,6% biến cố bất lợi (ADE) trong quá trình điều trị, trong đó, 2,8% biến cố bất lợi có thể khắc phục bằng các biện pháp liên quan đến tương tác thuốc, cụ thể nguy cơ xảy ra tương

tác trên nhóm bệnh nhân ngoại khoa chiếm 17%, nội khoa chiếm 22%, 19% bệnh nhân điều trị trong các viện dưỡng lão, nhóm bệnh nhân điều trị ngoại trú chiếm 23%, tương tác thuốc là nguyên nhân của 10,5% ADE dẫn tới tử vong khi không có các biện pháp can thiệp kịp thời [14], [37], [55].

Tại Việt Nam, nhiều nghiên cứu xác định tỷ lệ xảy ra tương tác ở các khoa lâm sàng hoặc ở các bệnh viện khác nhau đã được thực hiện. Khảo sát tương tác bất lợi trong đơn thuốc có dùng kháng sinh trên 322 bệnh nhân tại các khoa Tiết niệu, Chấn thương, Tiêu hóa tại bệnh viện Hai Bà Trưng – Hà Nội cho thấy tỷ lệ đơn có tương tác chiếm trên 50%, trong đó tương tác giữa các kháng sinh với nhau chiếm 70,43% (các tương tác được duyệt bằng phần mềm Incompatex của Pháp) [12]. Trong một nghiên cứu phân tích đơn điều trị viêm loét dạ dày tá tràng tại một bệnh viện tuyến trung ương 1999, tỷ lệ đơn thuốc gặp tương tác bất lợi là 35,21% (các tương tác được duyệt bằng phần mềm MIMs interactive) [9].

1.1.3. Phân loại tương tác thuốc-thuốc

Tương tác thuốc – thuốc có thể phân loại theo 2 cách:

1.1.3.1. Dựa trên kết quả của tương tác, tương tác thuốc – thuốc được chia làm 3 loại là tương tác thuốc bất lợi, tương tác thuốc có lợi, tương tác thuốc vừa có lợi vừa có hại [5]:

Tương tác thuốc bất lợi là hiện tượng khi phối hợp hai hay nhiều thuốc làm gia tăng độc tính hay làm giảm hoặc mất hiệu quả điều trị của từng thuốc. Ví dụ phối hợp warfarin và phenylbutazon làm tăng nguy cơ chảy máu, phối hợp isoniazid và phenytoin làm tăng nồng độ và nguy cơ tăng độc tính của phenytoin, sử dụng đồng thời kháng sinh tetracyclin hoặc fluoroquinolon cùng antacid sẽ tạo phức hợp chelat dẫn tới mất hiệu quả điều trị của kháng sinh.

Tương tác thuốc có lợi là hiện tượng phối hợp hai hay nhiều thuốc đem lại tác dụng hiệp đồng trong điều trị. Ví dụ như phối hợp thuốc hạ huyết áp (nhóm ức chế men chuyển hoặc nhóm chẹn kênh canxi) với thuốc lợi tiểu để tăng tác dụng điều trị tăng huyết áp.

Tương tác thuốc cũng có thể vừa có lợi vừa có hại, ví dụ kết hợp rifampicin với isoniazid để chống trực khuẩn lao (có lợi) nhưng lại làm tăng nguy cơ gây viêm gan (có hại).

1.1.3.2. Dựa trên cơ chế tương tác, tương tác thuốc-thuốc được phân thành 2 loại chính là tương tác dược lực học và tương tác dược động học [1],[5].

Tương tác dược lực học là loại tương tác đặc hiệu, thường gặp khi phối hợp các thuốc có tác dụng dược lý hoặc tác dụng ngoại ý tương tự nhau hoặc đối kháng lẫn nhau. Các thuốc cùng cơ chế tác dụng sẽ có chung một kiểu tương tác dược lực học.

Tương tác dược động học là loại tương tác tác động lên các quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ. Hậu quả của tương tác dược động học là sự thay đổi nồng độ của thuốc trong huyết tương, dẫn đến thay đổi tác dụng dược lý hoặc độc tính.

1.1.4. Các yếu tố nguy cơ của tương tác thuốc

Trong thực tế điều trị, có nhiều yếu tố nguy cơ dẫn đến tương tác thuốc bất lợi. Hậu quả của tương tác thuốc xảy ra hay không, nặng hay nhẹ phụ thuộc vào đặc điểm của từng cá thể bệnh nhân như tuổi, giới, bệnh lý mắc kèm và phương pháp điều trị [27], [31]. Người thầy thuốc phải đặc biệt cảnh giác khi phối hợp thuốc, cân nhắc các yếu tố nguy cơ và cần cung cấp thông tin cho người bệnh về các nguy cơ khi dùng thuốc, những thay đổi trong chế độ ăn uống khi điều trị. Một tương tác thuốc không phải lúc nào xảy ra và không phải lúc nào cũng nguy hiểm. Chính vì thế, đôi khi chỉ cần chú ý thận trọng đặc biệt cũng đủ làm giảm nguy cơ và hậu quả tương tác [5].

*** Những đối tượng bệnh nhân đặc biệt :**

Những khác biệt về dược động học của thuốc ở những đối tượng đặc biệt như trẻ sơ sinh, trẻ em, người cao tuổi, phụ nữ có thai và cho con bú dẫn đến nguy cơ xảy ra tương tác cao hơn người bình thường. Trẻ sơ sinh và trẻ dưới 1 tuổi có nhiều cơ quan trong cơ thể chưa hoàn thiện về mặt chức năng; người cao tuổi có những biến đổi sinh lý do sự lão hóa của các cơ quan trong cơ thể đặc biệt là gan, thận đồng thời người cao tuổi thường mắc đồng thời nhiều bệnh lý khác nhau; phụ nữ có thai có nhiều biến đổi về mặt tâm sinh lý, thuốc dùng cho mẹ lại có thể gây tác dụng trực tiếp hoặc gián tiếp trên thai nhi [1].

Bên cạnh đó, nữ giới, người béo phì, người suy dinh dưỡng cũng là những đối tượng nhạy cảm với hiện tượng tương tác thuốc [55].

*** Tình trạng bệnh lý**

Những bệnh nhân mắc nhiều bệnh một lúc phải sử dụng đồng thời nhiều thuốc. Những biến đổi bệnh lý đó dẫn đến thay đổi số phận của thuốc trong cơ thể, làm thay đổi dược động học của thuốc đồng thời các tổn thương mạn tính của quá trình bệnh lý kéo dài cũng làm thay đổi đáp ứng thuốc của bệnh nhân. Kết quả là nguy cơ tương tác thuốc tăng theo cấp số nhân với số lượng thuốc phối hợp. Những tình trạng và bệnh lý mắc kèm làm gia tăng nguy cơ tương tác thuốc như: suy tim, suy mạch vành, tăng huyết áp, suy gan, viêm loét đường tiêu hóa, động kinh, nghiện rượu, suy thận, tiểu đường, người bí tiểu, người đang sốt cao...[5].

*** Những yếu tố di truyền:**

Yếu tố di truyền đóng vai trò quyết định tốc độ của enzym trong quá trình chuyển hóa thuốc, trong đó hệ thống chuyển hóa quan trọng nhất là cytochrom P450. Bệnh nhân có enzym chuyển hóa thuốc chậm thường có ít nguy cơ gặp tương tác thuốc hơn bệnh nhân có enzym chuyển hóa thuốc nhanh [35], [55].

*** Các thuốc có khoảng điều trị hẹp:**

Kháng sinh aminoglycosid (amikacin, gentamicin, tobramycin), carbamazepin, phenobarbital, insulin, thuốc điều trị đái tháo đường đường uống nhóm sulfonylurea (glibenclamid, gliclazid, glimepirid), theophylin, heparin không phân đoạn, methotrexat, amiodaron, digoxin, thuốc hạ lipid máu nhóm statin (atorvastatin, simvastatin) là các thuốc có khoảng điều trị hẹp và có nguy cơ cao xảy ra tương tác [5], [27].

1.1.5. Hậu quả của tương tác thuốc bất lợi

Tương tác thuốc là hiện tượng xảy ra phổ biến trong điều trị. Có những tương tác làm tăng hiệu quả điều trị, người thầy thuốc vận dụng tương tác đó để đem lại lợi ích cho bệnh nhân nhưng bên cạnh đó, có những tương tác gây ra hậu quả nghiêm trọng, đó là những tương tác thuốc bất lợi.

Tương tác thuốc bất lợi có thể dẫn đến làm giảm hiệu quả điều trị, gây phản ứng có hại trên bệnh nhân. Ví dụ việc phối hợp ciprofloxacin với antacid làm giảm hiệu quả

điều trị của ciprofloxacin, phối hợp simvastatin và clarithromycin làm tăng nguy cơ xảy ra ADR của simvastatin đặc biệt là tiêu cơ vân [1], [4].

Tương tác thuốc bất lợi làm tăng nguy cơ nhập viện, tăng chi phí điều trị, tăng biến cố bất lợi trong điều trị và kéo dài thời gian nằm viện. Ước tính khoảng 0,6% số bệnh nhân nhập viện do gặp các ADR liên quan đến tương tác thuốc [15], khoảng 2,8% biến cố bất lợi có thể phòng tránh được ở bệnh nhân nằm viện có liên quan đến tương tác thuốc bất lợi [44]. Tại Mỹ, Halmiton đã đánh giá thiệt hại về kinh tế do tương tác thuốc gây ra lên tới 1,3 tỷ đô la mỗi năm [33]. Trong một ca điều trị cụ thể với một bệnh nhân Parkinson, Shad và cộng sự đã tính thiệt hại do tương tác thuốc lên tới gần 20.000 đô la [57]. Một nghiên cứu khác của Einarson trên 104 bệnh nhân điều trị bằng warfarin cho thấy thời gian nằm viện của nhóm bệnh nhân trải qua tương tác thuốc tăng lên đáng kể so với nhóm bệnh nhân không có tương tác thuốc [40].

Tương tác thuốc bất lợi còn có thể làm tăng nguy cơ đe dọa tính mạng, có thể dẫn tới tử vong. Ví dụ như phối hợp levofloxacin và amiodaron có nguy cơ rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, xoắn đỉnh, trụy tim mạch và tử vong [52].

Tương tác thuốc bất lợi không chỉ gây thiệt hại về sức khỏe và kinh tế cho bản thân bệnh nhân mà còn ảnh hưởng đến nhiều đối tượng khác như cán bộ y tế (phải chịu trách nhiệm pháp lý), bệnh viện hoặc cơ sở điều trị (gia tăng chi phí điều trị), công ty sản xuất hoặc kinh doanh dược phẩm (rút sản phẩm đăng kí khỏi thị trường)... Chính vì thế, việc phát hiện và kiểm soát tương tác thuốc đóng vai trò rất quan trọng trong điều trị, mang lại lợi ích cho nhiều đối tượng không chỉ riêng bệnh nhân.

1.1.6. Tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng là các tương tác thuốc dẫn đến thay đổi tác dụng điều trị hoặc độc tính của thuốc so với khi sử dụng đơn độc, tới mức cần thiết phải có các biện pháp can thiệp kịp thời như hiệu chỉnh liều hoặc theo dõi đặc biệt [27], [58].

Hai yếu tố chính để nhận định một tương tác có ý nghĩa lâm sàng là hậu quả của tương tác gây ra và phạm vi điều trị của các thuốc tham gia phối hợp. Đối với thuốc có phạm vi điều trị hẹp như digoxin, chỉ cần một thay đổi nhỏ về liều điều trị sẽ dẫn đến ADR, trong khi đó đối với những thuốc có phạm vi điều trị rộng, khi tăng nồng độ lên

gấp đôi thậm chí gấp 3 lần có thể không có ảnh hưởng nghiêm trọng trên lâm sàng, như trường hợp của ceftriaxon. Trong một tương tác thuốc, thuốc có phạm vi điều trị hẹp cần sự giám sát đặc biệt hơn thuốc có phạm vi điều trị rộng vì nó có nguy cơ cao gây ra tương tác từ mức độ vừa đến nguy hiểm. Ngoài ra, cũng cần quan tâm đến thuốc làm ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị, thuốc có nguy cơ gia tăng độc tính khi phối hợp. Và cuối cùng đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân sẽ quyết định tương tác đó có ý nghĩa lâm sàng hay không vì trong thực tế điều trị không phải lúc nào một tương tác thuốc cũng xảy ra, khi xảy ra, không phải tương tác nào cũng nguy hiểm với tất cả bệnh nhân [55].

1.1.7. Quản lý tương tác thuốc

Quản lý tương tác thuốc bao gồm 2 phần cơ bản là phát hiện tương tác và xử trí tương tác:

- **Phương pháp phát hiện tương tác thuốc**

Các CSDL bao gồm phần mềm (miễn phí và trả tiền) và sách chuyên ngành tra cứu tương tác thuốc đóng vai trò quan trọng trong việc phát hiện tương tác thuốc. Tuy nhiên, việc tra cứu tương tác thuốc trong các CSDL gặp nhiều khó khăn, sau đây là một số điểm còn tồn tại:

Thứ nhất, các CSDL không đồng nhất trong việc nhận định mức độ nghiêm trọng của tương tác. Sự chênh lệch giữa các CSDL trong việc đánh giá một tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng hay không gây khó khăn cho người sử dụng. Các CSDL còn đưa ra những “cảnh báo giả”, đó là những cảnh báo về tương tác thuốc không có ý nghĩa lâm sàng khiến các bác sĩ có xu hướng bỏ qua các cảnh báo được đưa ra, mất lòng tin vào CSDL và nghiêm trọng hơn khi các bác sĩ sẽ bỏ qua những cảnh báo thực sự nguy hiểm [29],[46]. Có phần mềm trực tuyến đã phát hiện đến 69 tương tác thuốc trong một đơn thuốc [35]. Rõ ràng, các nhà thiết kế CSDL phải xây dựng một hệ thống mang tính chọn lọc hơn.

Thứ hai, việc phân loại tương tác thuốc theo nhóm thuốc còn chưa thực sự chính xác. Ví dụ: việc phân loại tương tác thuốc ở giai đoạn chuyển hóa thường được xây dựng theo nhóm thuốc, trong khi đó, mỗi thuốc lại có thể được chuyển hóa qua một isozym

khác nhau trong hệ thống thống cytochrom P450, mức độ chuyển hóa cũng khác nhau. Điều này thường dẫn đến những cảnh báo mang tính thiếu chọn lọc [35].

Thứ ba, hầu hết các CSDL chuyên khảo về tương tác thuốc dưới dạng sách mới chỉ phát hiện tương tác thuốc giữa 2 thuốc với nhau, có rất ít các CSDL phát hiện được tương tác thuốc khi số lượng thuốc sử dụng đồng thời trên hai thuốc, trong khi đó, trên thực tế, thực trạng bệnh nhân được điều trị phối hợp nhiều thuốc là phổ biến [39].

- **Phương pháp xử trí tương tác thuốc**

Không chỉ dừng lại ở việc phát hiện tương tác, việc đưa ra các biện pháp xử trí và can thiệp kịp thời, ngăn gọn, hữu ích cũng đóng vai trò quan trọng và thiết thực trong thực tiễn điều trị cũng như trong việc thiết kế, phát triển các phần mềm hoặc bảng cảnh báo tương tác thuốc cho dược sĩ, bác sĩ và nhân viên y tế. Các biện pháp xử trí có thể thu thập được từ các nguồn CSDL tương tự như khi phát hiện tương tác thuốc hoặc từ sự đồng thuận của nhóm chuyên gia [41]. Các biện pháp xử trí cơ bản bao gồm:

Người thầy thuốc có thể lựa chọn thay thế thuốc có nguy cơ gây tương tác bằng 1 thuốc khác trong nhóm hoặc 1 nhóm thuốc khác không hoặc có ít nguy cơ gây tương tác.

Trong trường hợp không có thuốc thay thế, khi sử dụng 1 cặp phối hợp có nguy cơ tương tác cần sử dụng thuốc có phạm vi điều trị hẹp ở liều thấp nhất có hiệu quả, hiệu chỉnh liều dựa trên việc theo dõi đáp ứng của bệnh nhân, các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và nồng độ thuốc trong máu (nếu thực hiện được) [39], [41], [55]. Theo dõi chặt chẽ các ADR của bệnh nhân do tương tác thuốc bất lợi gây ra. Dừng phối hợp 2 thuốc ngay lập tức nếu xuất hiện các biểu hiện cho thấy sự gia tăng độc tính.

Ngoài ra, có thể sử dụng các biện pháp hạn chế tương tác và hậu quả tương tác như điều chỉnh thời gian sử dụng thuốc, thay đổi dạng bào chế thích hợp [39], [55].

Bên cạnh đó, khi kê đơn, người thầy thuốc cần ý thức giảm thiểu tối đa số lượng thuốc kê đơn cho mỗi bệnh nhân bởi vì khi tăng số lượng thuốc thì nguy cơ tương tác và rủi ro điều trị cũng tăng theo, chưa kể tới các chi phí điều trị và chăm sóc bệnh nhân [39]. Các cán bộ y tế cũng cần thường xuyên cập nhật các danh mục các “cảnh báo” bao gồm các thuốc cảm ứng hay ức chế enzym chuyển hóa thuốc, các thuốc có phạm vi điều trị hẹp. Đây là các thuốc có nguy cơ cao xảy ra tương tác khi phối hợp [55].

Để kiểm soát tốt tương tác thuốc trên lâm sàng, còn cần có sự phối hợp chặt chẽ giữa các nhân tố: bác sĩ, dược sĩ, nhân viên y tế và bệnh nhân. Để làm được điều này, việc đầu tiên là nâng cao kiến thức về tương tác thuốc cho thầy thuốc và cán bộ y tế. Rõ ràng, việc nắm rõ tất cả các thông tin liên quan đến tương tác thuốc là điều khó thực hiện được nhưng người thầy thuốc và các nhân viên y tế cần phải biết làm thế nào để tra cứu thông tin về tương tác thuốc trên các nguồn CSDL khác nhau. Việc nắm chắc một số tương tác thuốc cơ bản rất hữu ích trong việc đánh giá và kiểm soát tương tác thuốc trên lâm sàng [35]. Tiếp theo, người thầy thuốc cần nắm rõ thông tin về bệnh nhân và việc sử dụng thuốc của bệnh nhân nhằm đánh giá các yếu tố nguy cơ tương tác thuốc như việc đánh giá chức năng gan, thận, tìm hiểu tiền sử bệnh, tiền sử sử dụng thuốc của bệnh nhân [35], [39], [55]. Cuối cùng, chính bệnh nhân cũng đóng vai trò quan trọng trong việc giảm nguy cơ tương tác thuốc, nâng cao hiểu biết về tương tác thuốc cho bệnh nhân là việc làm cần thiết. Họ nắm bắt được các kiến thức cần thiết thông qua chỉ dẫn của thầy thuốc, hướng dẫn sử dụng trong đơn thuốc, các thông tin về tương tác trong tờ hướng dẫn sử dụng, cảnh báo về tương tác trong các sách, tạp chí y học, qua internet...[35].

1.1.8. Vai trò của xây dựng danh mục tương tác cần chú ý trong điều trị

Hiện nay, trên thế giới, nguồn CSDL phục vụ tra cứu tương tác thuốc vô cùng đa dạng và phong phú. Không thể phủ nhận, các sách chuyên ngành về tương tác cùng với các phần mềm tra cứu tương tác thuốc đã và đang góp phần quan trọng trong việc giảm thiểu nguy cơ và hậu quả tương tác thuốc. Một nghiên cứu thực hiện tại Israel trên 775.186 bệnh nhân được theo dõi trong suốt 18 tháng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân dùng thuốc xảy ra tương tác giảm 62,8% nếu áp dụng hệ thống cảnh báo trên máy tính [32].

Việc tra cứu tương tác thuốc trong các CSDL gặp nhiều khó khăn, trong đó, khó khăn lớn nhất là sự chênh lệch giữa các CSDL và sự thiếu hụt các hướng dẫn xử trí tương tác thuốc cụ thể trên lâm sàng. Chính vì thế việc xây dựng một danh mục các tương tác thuốc cần chú ý phù hợp với thực tế điều trị của một bệnh viện hay một khoa lâm sàng là rất cần thiết và có ý nghĩa quan trọng với cán bộ y tế và bệnh nhân. Trên thế giới, Eric N.van Roon và các cộng sự Hà Lan đã đề xuất ra phương pháp đánh giá tương tác thuốc một cách toàn diện, để từ đó nhận định tương tác có ý nghĩa lâm sàng (2005) [27],

Malone và cộng sự Hoa Kỳ đã xây dựng 25 tương tác nghiêm trọng bằng biện pháp phối hợp các nguồn thông tin từ các nguồn CSDL với sự đồng thuận của nhóm chuyên gia gồm các dược sĩ và bác sĩ (2004) và Hanstern & Horn đã đề xuất phương pháp xây dựng 100 tương tác đáng chú ý nhất [23], [41]. Tại Việt Nam, các nghiên cứu về tương tác thuốc chủ yếu tập trung vào việc phát hiện các tương tác thuốc tại 1 khoa điều trị hay đánh giá sự chênh lệch giữa các nguồn CSDL về tương tác thuốc. Nghiên cứu gần đây nhất của Hoàng Vân Hà (2011) đã xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý tại bệnh viện Thanh Nhàn [8].

1.2. Tổng quan về bệnh lý cơ xương khớp

1.2.1. Mô hình bệnh tật của bệnh lý cơ xương khớp

1.2.1.1. Dịch tễ bệnh cơ xương khớp

Cơ xương khớp (CXK) là nhóm bệnh lý đa dạng, phức tạp và đang có xu hướng gia tăng. Bệnh CXK gây tổn hại nặng nề về mặt xã hội: gây đau đớn kéo dài, gây tàn phế cho hàng triệu người, giảm năng suất lao động và chất lượng cuộc sống, gây tổn thất lớn về mặt kinh tế. Năm 1999, ở Mỹ, thống kê chi phí cho nhóm bệnh này lên tới 2,5% tổng sản phẩm quốc nội (GDP), khoảng 225 tỷ USD; trong đó tổng chi phí cho việc phòng và điều trị loãng xương là 18 tỷ USD, thoái hóa khớp là 12 tỷ USD, viêm khớp dạng thấp là 10 tỷ USD [10]. Nhận thức được ảnh hưởng của nhóm bệnh lý này với sức khỏe con người và sự phát triển của xã hội, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) và Liên hợp quốc đã thống nhất đề xướng thập niên đầu tiên của thiên niên kỉ mới (2001-2010) là thập niên xương và khớp (tháng 5/2000) [11].

Theo thống kê của trung tâm kiểm soát bệnh tật của Mỹ, các bệnh viêm khớp là nguyên nhân hàng đầu gây tàn phế cho con người, tiếp theo là các tình trạng bệnh lý ở lưng và cột sống [10]. Ở Việt Nam, theo thống kê mô hình bệnh tật và tử vong của Bộ Y Tế 2002 [7], bệnh CXK có tỷ lệ mắc bệnh là 2,8%, tỷ lệ tử vong là 0,22% [6]. Bệnh CXK có tỷ lệ tử vong không cao nhưng khi đánh giá tổng gánh nặng bệnh tật theo chỉ số gánh nặng do tàn tật (YLD) thì bệnh CXK là nguyên nhân đứng thứ 6 ở nam giới và đứng thứ

3 ở nữ giới. Bệnh CXK đứng thứ 7 trong tổng gánh nặng bệnh tật ở Việt Nam năm 2008 với tỷ lệ DALYs (số năm sống tàn tật hiệu chỉnh) là 4% [10].

1.2.1.2. Một số bệnh cơ xương khớp phổ biến

Nhóm bệnh của tổ chức liên kết (bệnh tự miễn) là nhóm bệnh hệ thống biểu hiện ở nhiều cơ quan. Ba bệnh lý phổ biến trong nhóm là viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì. Viêm khớp dạng thấp: chiếm 0,5-3% dân số thế giới, đây là bệnh mạn tính hay gặp ở nữ (70-80%), trong độ tuổi trung niên (từ 35-55 tuổi chiếm 80%), biểu hiện bằng viêm không đặc hiệu màng hoạt dịch của nhiều khớp. Ở Việt Nam, viêm khớp dạng thấp chiếm 0,5% dân số và 20% bệnh nhân mắc bệnh CXK. Lupus ban đỏ hệ thống là một bệnh tự miễn có thể ảnh hưởng đến mọi bộ phận cơ thể, hay gặp ở nữ giới. Xơ cứng bì hệ thống cũng thường gặp ở nữ giới (75-80%), khoảng 30-50 tuổi với biểu hiện đặc trưng là xơ cứng lan tỏa ở da và tổn thương nội tạng [2], [11].

Nhóm bệnh viêm khớp liên quan đến cột sống là nhóm bệnh khởi phát từ những nhiễm khuẩn, quan trọng nhất là nhiễm khuẩn tiêu hóa và tiết niệu. Các bệnh lý trong nhóm bao gồm viêm cột sống dính khớp, viêm khớp vảy nến, viêm khớp trong các bệnh tiêu hóa (viêm đại trực tràng chảy máu, bệnh Crohn...), viêm khớp phản ứng. Trong đó, bệnh viêm cột sống dính khớp có tỷ lệ cao nhất trong nhóm, thường gặp ở nam (90-95%), thanh niên (80% dưới 30 tuổi) [2], [11].

Nhóm bệnh khớp do thoái hóa là nhóm bệnh gắn liền với thay đổi về tuổi tác, với các bệnh lý ngành lão khoa, bao gồm thoái hóa nguyên phát và thứ phát (do dị tật bẩm sinh, chuyển hóa, nhiễm khuẩn, chấn thương...) [2].

Nhóm bệnh khớp nhiễm khuẩn liên quan tới các bệnh lý nhiễm trùng, bao gồm nhiễm khuẩn trực tiếp (nhiễm khuẩn gram dương, gram âm) và nhiễm khuẩn gián tiếp (thấp tim, viêm nội tâm mạc, do virus, sau tiêm chủng...), trong đó, phổ biến nhất là thấp khớp cấp. Bệnh hay gặp ở trẻ em (5-15 tuổi) xảy ra sau viêm họng do nhiễm liên cầu khuẩn tan huyết nhóm A [2], [11].

Nhóm bệnh khớp do chuyển hóa và rối loạn nội tiết bao gồm các bệnh khớp do vi tinh thể (tăng acid uric máu, muối canxi), do bệnh nội tiết (tiểu đường, suy giáp, cường

giáp), các bệnh do suy giảm miễn dịch. Trong đó, phổ biến nhất trong nhóm là bệnh gút với đặc điểm đặc trưng là tăng acid uric máu. Bệnh gút chiếm khoảng 0,02-0,2% dân số thế giới, 95% nam giới, trung niên (30-40 tuổi), chiếm tỷ lệ 8% các bệnh lý CXK (so với trước đây là 1,5%), đứng hàng thứ tư trong 15 bệnh khớp nội trú thường gặp nhất [2], [11].

Nhóm bệnh rối loạn xương và sụn: liên quan chặt chẽ đến chuyển hóa xương và khoáng chất, bệnh lý phổ biến nhất là loãng xương [11].

1.2.2. Các nhóm thuốc chính điều trị bệnh lý cơ xương khớp

1.2.2.1. Nhóm thuốc chống viêm khớp có tác dụng điều biến bệnh (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs – DMARD)

Đặc điểm chung của nhóm thuốc này là có tác dụng chống viêm không đặc hiệu, giảm đau, thuyên giảm tiến triển bất lợi của bệnh, giảm protein C phản ứng, cải thiện các xét nghiệm cận lâm sàng về yếu tố dạng thấp và làm chậm quá trình bào mòn xương [3], [36]. Kinh nghiệm trên lâm sàng đã cho thấy hiệu lực của DMARD trong điều trị viêm khớp dạng thấp. DMARD được khuyến cáo điều trị sớm ngay khi có chẩn đoán viêm khớp dạng thấp [4], [17], [28]. Một số thuốc thuộc nhóm này bao gồm: thuốc chống sốt rét tổng hợp (cloroquin, hydrocloroquinolon), methotrexat, các thuốc ức chế miễn dịch (azathioprin, leflunomid, cyclosporin, cyclophosphamid, sulfasalazin) và một số thuốc khác như muối vàng, penicilamin...

Thuốc chống sốt rét tổng hợp (cloroquin, hydrocloroquin) là các thuốc điển hình trong điều trị viêm khớp dạng thấp và Lupus ban đỏ hệ thống. Cloroquin tích lũy nội bào trong lysosome, ức chế interleukin-1, từ đó ức chế hoạt động và chức năng của đại thực bào [4], [20].

Methotrexat là DMARD hàng đầu được chỉ định với viêm khớp dạng thấp và vảy nến. Methotrexat là một thuốc kháng chuyển hóa, ức chế sinh tổng hợp DNA [61]. Ngoài ra, methotrexat còn có hiệu quả chống viêm và ức chế miễn dịch [3], [4]. Tác dụng không mong muốn chủ yếu của methotrexat là loét miệng, suy giảm chức năng gan, tổn thương đường tiêu hóa [36].

Các thuốc ức chế miễn dịch đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị viêm khớp dạng thấp, tuy nhiên, hiệu quả của các thuốc này không vượt trội hơn methotrexat và các tác nhân sinh học. Nhóm này được chỉ định trong các trường hợp điều trị thất bại hoặc chống chỉ định với methotrexat [4], [10], [61]. Độc tính của nhóm bao gồm xuất hiện khối u ác tính (cyclophosphamid, cyclosporin), suy thận, tăng huyết áp, nhiễm khuẩn, rối loạn điện giải (cycloporin) [4], [16], [36].

Để phát hiện tương tác có ý nghĩa lâm sàng của các thuốc trong nhóm DMARD, một nghiên cứu tiến hành tập hợp thông tin từ các bài báo trên PubMed/ Medline. với các từ khóa “ antirheumatic drugs”, “drug interactions”, từ tên của các thuốc trong nhóm DMARD. Sau đó, các thông tin tương tác thuốc được so sánh với nhận định tương tác trong các sách chuyên ngành về tương tác, cuối cùng, các tác giả tiến hành lựa chọn và phân loại tương tác có ý nghĩa lâm sàng. Kết quả là hệ thống các tương tác thuốc quan trọng trên lâm sàng của các thuốc trong nhóm DMARD được tác giả tổng hợp trong bảng sau đây [20] :

Bảng 1.1 Các tương tác quan trọng trên lâm sàng của nhóm DMARD [20]

DMARD	Thuốc tương tác	Ý nghĩa lâm sàng của tương tác
Thuốc chống sốt rét tổng hợp (cloroquin, hydrocloroquin)	Penicilamin	Tăng nồng độ của penicilamin
	Digoxin	Giảm độ thanh thải của digoxin
	Cimetidin	Giảm độ thanh thải của cloroquin
Azathioprin	Allopurinol	Giảm độ thanh thải của chất chuyển hóa có độc tính của azathioprin
Cyclophosphamid	Allopurinol	Tăng độc tính trên tủy xương của cyclophosphamid
	Cimetidin	Tăng AUC của cyclophosphamid trên động vật thí nghiệm

Cyclosporin	Kháng sinh nhóm Macrolid	Tăng nồng độ trong máu của cyclosporin
	Rifampicin	Giảm nồng độ trong máu của cyclosporin
	Co- trimoxazol	Độc tính trên thận
	Amphotericin B	Độc tính trên thận
	Thuốc chống nấm nhóm azol	Tăng nồng độ trong máu của cyclosporin
	Thuốc chẹn kênh canxi: diltiazem, verapamil, nocardipin	Tăng nồng độ trong máu của cyclosporin
	Ức chế men chuyển	Độc tính trên thận
	Amiodaron	Tăng nồng độ trong máu của cyclosporin
	Cisaprid, metoclopramid	Tăng nồng độ trong máu của cyclosporin
	Azathioprin	Giảm nồng độ trong máu của cyclosporin
	NSAID	Độc tính trên thận
	Allopurinol	Tăng nồng độ trong máu của cyclosporin
	Colchicin	Độc tính trên gan, thận
	Methylprednisolon	Tăng độc tính trên thận
	Thuốc ức chế HMG-CoA	Bệnh về cơ
Thuốc chống động kinh	Giảm nồng độ trong máu của cyclosporin	
Glipizid	Tăng nồng độ trong máu của cyclosporin	
Muối vàng	Penicilamin	Tăng độc tính trên đường tiêu hóa của penicilamin

	Thuốc ức chế men chuyển	Tăng tốc độ phản ứng nitrit hóa
Methotrexat	Trimethoprim	Giảm 3 dòng tế bào máu ngoại vi gây ra bởi methotrexat
	Probenecid	Giảm độ thanh thải ở thận của methotrexat
	Acid folic	Giảm độc tính của methotrexat
	NSAID	Giảm độ thanh thải ở thận của methotrexat
	Nystatin	Giảm hấp thu của methotrexat
	Vancomycin (đường uống)	Giảm hấp thu của methotrexat
	Cloroquin	Giảm AUC của methotrexat
Penicilamin	Muối vàng	Tăng độc tính trên đường tiêu hóa của penicilamin
	Antacid	Giảm hấp thu của penicilamin
	Chế phẩm chứa sắt	Giảm hấp thu của penicilamin
Sulfasalazin	Digoxin	Giảm nồng độ của digoxin (khoảng 25%)

1.2.2.2. Nhóm các tác nhân sinh học

Các tác nhân sinh học sinh học gây ức chế hoặc tương tác với chức năng của các cytokin hoạt động trong cơ chế bệnh sinh của viêm khớp dạng thấp, điển hình là các thuốc kháng TNF (Tumor Necrosis Factor), bao gồm: etanercept – thụ thể typ 2 của TNF gắn với kháng thể IgG, infliximab – kháng thể đơn dòng kháng TNF, adalimumab – kháng thể đầy đủ kháng TNF, abatacept – chất ức chế tế bào T [2], [36]. Các tác nhân sinh học được chỉ định trong các trường hợp viêm khớp dạng thấp nặng, kháng với các thuốc điều trị thông thường khác, thường kết hợp với methotrexat. Tác dụng không mong muốn đáng ngại nhất là lao và các nhiễm khuẩn cơ hội [2].

1.2.2.3. Nhóm thuốc chống viêm

Nhóm glucocorticoid có hiệu quả chống viêm liên quan đến cơ chế miễn dịch. Nguyên tắc sử dụng corticoid là dùng liều tấn công, ngăn ngày để tránh hủy khớp và

tránh lệ thuộc thuốc. Đến khi đạt hiệu quả, giảm liều dần dần, thay thế bằng NSAID. Tác dụng không mong muốn khi sử dụng glucocorticoid kéo dài là phù, tăng huyết áp, loét dạ dày tá tràng, nhược cơ, teo cơ, loãng xương, xốp xương, dễ nhiễm trùng...[2], [4], [36].

Nhóm NSAID được chỉ định ngay từ đầu hoặc sau khi điều trị bằng glucocorticoid có hiệu quả. Có thể dùng NSAID kéo dài khi còn triệu chứng viêm hoặc ngừng khi đã kiểm soát được tình trạng viêm [3]. Tác dụng không mong muốn thường gặp khi sử dụng NSAID là tăng nguy cơ chảy máu, loét dạ dày tá tràng [1], [3], [4].

Colchicin có tác dụng chống viêm, giảm đau nhanh trong vòng 48 giờ, được chỉ định trong cơn gút cấp hoặc đợt cấp của gút mạn. Colchicin còn là một test quan trọng giúp chẩn đoán gút [2], [11].

1.2.2.4. Nhóm thuốc giảm đau

Thuốc giảm đau được chia làm hai nhóm là giảm đau trung ương và giảm đau ngoại vi. Ngoài ra, một số nhóm thuốc khác cũng được sử dụng để giảm đau, bao gồm thuốc chống động kinh, thuốc chống trầm cảm và thuốc an thần kinh [1], [3].

Các thuốc giảm đau trung ương được chỉ định trong các trường hợp đau ở mức độ nặng và vừa khi nhóm thuốc giảm đau ngoại vi không đủ hiệu lực. Các thuốc thuộc nhóm này thường kèm theo tác dụng gây ngủ và gây nghiện. Dựa trên mức độ giảm đau, nhóm này được phân thành hai phân nhóm là giảm đau mạnh (morphin, fentanyl, methadon...) và giảm đau trung bình (codein, tramadol, propoxyphen, dextropropoxyphen...). Tác dụng không mong muốn của các thuốc giảm đau trung ương bao gồm: táo bón, buồn nôn, nôn (không phụ thuộc vào liều); ức chế hô hấp và gây nghiện (phụ thuộc liều và thời gian điều trị) [1], [3], [4].

Các thuốc giảm đau ngoại vi được chỉ định trong các trường hợp đau cảm thụ từ nhẹ đến vừa. Các thuốc thuộc nhóm này thường có thêm tác dụng chống viêm (trừ paracetamol) và hạ sốt. Mức độ ức chế chọn lọc đối với COX – 1 hoặc COX – 2 của mỗi NSAID cho biết khả năng gây ra tác dụng không mong muốn. Các thuốc ức chế không chọn lọc có nguy cơ gây ra các tác dụng không mong muốn như loét dạ dày tá tràng, suy thận và chảy máu nhiều hơn, trong khi các thuốc ức chế chọn lọc COX – 2 có nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn ít hơn [1], [4].

Mỗi NSAID có một mức liều giảm đau giới hạn, khi đã tăng đến mức tối đa cho phép mà vẫn không đủ tác dụng thì phải phối hợp thêm thuốc. Kiểu phối hợp phổ biến nhất là các nhóm thuốc giảm đau với nhau nhưng không được phối hợp hai thuốc có cùng kiểu ADR như nhau. Khi NSAID không đủ giảm đau, nên phối hợp thêm nhóm thuốc giảm đau trung ương trung bình như codein, dextropropoxyphen... nếu phối hợp đó vẫn không giảm đau thỏa đáng, phải phối hợp thêm 1 thuốc giảm đau opiat. Người bệnh đau kéo dài thường được điều trị thêm nhóm thuốc chống trầm cảm [1], [3].

1.2.2.5. Các thuốc điều trị hỗ trợ

Hai nhóm thuốc điều trị hỗ trợ được sử dụng phổ biến trong các bệnh lý CXK là nhóm thuốc ức chế bơm proton và kháng sinh. Nhóm thuốc ức chế bơm proton được sử dụng với mục đích hạn chế tác dụng không mong muốn của glucocorticoid khi sử dụng dài ngày. Kháng sinh được chỉ định trong đợt tiền triệu của viêm khớp phản ứng hoặc khi vẫn tồn tại nhiễm trùng sau khi đã khởi phát viêm khớp [2].

1.2.3. Nguy cơ gặp tương tác thuốc trong bệnh lý cơ xương khớp

Bệnh nhân CXK thường mắc kèm nhiều bệnh phối hợp và có thể trải qua nhiều phương pháp điều trị phức tạp, chính vì thế, việc sử dụng đồng thời nhiều thuốc là hiện tượng phổ biến [49]. Nghiên cứu đánh giá 348 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp của Treharne và cộng sự cho thấy mỗi bệnh nhân sử dụng trung bình 5,39 thuốc, số lượng lớn nhất là 16 thuốc, trong đó chỉ có 2,4 thuốc điều trị đặc hiệu CXK [60]. Việc sử dụng nhiều thuốc (polypharmacy – được định nghĩa là phương pháp điều trị sử dụng trên 5 thuốc, không tính đến thời gian điều trị) làm gia tăng nguy cơ và tăng mức độ trầm trọng của các phản ứng có hại, tăng độc tính, tăng nguy cơ mắc sai sót trong điều trị, giảm sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân và tăng chi phí điều trị của bệnh nhân [28], [47]. Để đánh giá mối liên quan giữa việc sử dụng nhiều thuốc và nguy cơ tương tác thuốc, một nghiên cứu tại Brazil đã cho thấy, trong 1785 đơn thuốc điều trị CXK, mỗi bệnh nhân được chỉ định trung bình 7 thuốc (2-26 thuốc), có 49,7% đơn xuất hiện tương tác thuốc, 5% tương tác ở mức độ nghiêm trọng, và 17,9 % tương tác ở mức độ trung bình [22].

Những bệnh mắc kèm sau làm gia tăng nguy cơ tương tác với thuốc đang điều trị: bệnh lý liên quan đến miễn dịch, bệnh tim mạch, bệnh đường tiêu hóa, nhiễm trùng, tâm

thần, hô hấp và co giật [19]. CXK là bệnh lý mạn tính thường liên quan đến cơ chế miễn dịch và không rõ nguyên nhân nên theo nghiên cứu trên, bệnh lý CXK có nguy cơ gặp tương tác cao khi được phối hợp điều trị cùng các bệnh khác.

Đối tượng phổ biến mắc các bệnh CXK là nữ giới, người cao tuổi nên có nguy cơ cao xảy ra tương tác thuốc. Một nghiên cứu về tương tác thuốc trên 103 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp cho thấy 89,7% bệnh nhân là nữ giới, độ tuổi trung bình 59,6 (22-83), 95,1% bệnh nhân sử dụng đơn thuốc có số lượng thuốc trên 6 thuốc, bao gồm 105 hoạt chất khác nhau thuộc 19 họ trị liệu, trong đó, nhiều nhất là NSAID (17,6%), thuốc giảm đau (17,6%), nhóm glucocorticoid (15,8%). Trong 103 bệnh nhân này, có 74 bệnh nhân gặp tối thiểu 1 tương tác thuốc (71,8%), 78,9 % tương tác thuốc được phát hiện bằng phần mềm Micromedex ở mức độ nghiêm trọng [28].

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Cơ sở dữ liệu

Đối tượng nghiên cứu bao gồm 4 CSDL:

- Drug Interaction Facts 2012 (DIF) [24]
- Hanstern and Horn's Drug Interactions Analysis and Management 2011 (HH) [34]
- Micromedex 2.0 (MM) [50]
- Stockley's Drug Interactions Pocket Companion 2010 (SDI) [52].

Các CSDL này được lựa chọn dựa trên việc sử dụng rộng rãi trong thực tế qua ghi nhận từ khảo sát trên thế giới [18],[28],[46] đồng thời dựa trên khả năng sẵn có của nguồn thông tin mà nhóm nghiên cứu có thể tham khảo.

2.1.2. Thuốc

Từ danh mục hoạt chất đang được sử dụng tại khoa Cơ xương khớp – bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ 01/10/2010 đến 30/09/2011, lựa chọn ra các hoạt chất đưa vào nghiên cứu thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Thuốc có tác dụng toàn thân
- Thuốc sử dụng phổ biến dựa trên tổng liều sử dụng trung bình hàng ngày (DDD) / 100 bệnh nhân và đóng vai trò quan trọng trong điều trị bệnh lý CXK. Phương pháp lựa chọn được trình bày cụ thể ở mục phương pháp nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Thuốc sử dụng tại chỗ, dịch truyền, thuốc pha chế.
- Thuốc có nguồn gốc từ dược liệu, thuốc y học cổ truyền.

2.1.3. Đơn thuốc điều trị ngoại trú và bệnh án điều trị nội trú

200 đơn thuốc điều trị ngoại trú của bệnh nhân bảo hiểm y tế được khám tại phòng khám ngoại trú CXK ở bệnh viện Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ 16/4/2012 – 23/4/2012.

100 bệnh án điều trị nội trú tại khoa Cơ xương khớp – bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ 16/4/2012 – 23/4/2012.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 Nội dung 1: Xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý của các hoạt chất được sử dụng phổ biến tại khoa Cơ xương khớp, bệnh viện Bạch Mai và hướng dẫn xử trí các tương tác này trong thực hành lâm sàng.

2.2.1.1. Xây dựng danh mục tương tác cần chú ý của các hoạt chất được sử dụng phổ biến tại khoa Cơ xương khớp

Việc xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý được thực hiện qua ba bước. Đầu tiên, nhóm nghiên cứu lựa chọn những hoạt chất sử dụng phổ biến ở khoa Cơ xương khớp, sau đó tiến hành tập hợp thông tin trong y văn liên quan đến các cặp tương tác đó. Cuối cùng, lựa chọn các cặp tương tác dựa trên cơ sở đồng thuận giữa các CSDL. Cụ thể như sau:

Bước 1: Thành lập danh mục các thuốc sử dụng phổ biến ở khoa Cơ xương khớp – bệnh viện Bạch Mai.

Dựa trên danh mục hoạt chất đang được sử dụng tại khoa Cơ xương khớp trong thời gian từ 01/10/2010 đến 30/09/2011 và số liệu thống kê tổng số ngày nằm viện của bệnh nhân điều trị nội trú tại khoa, tính toán tổng liều DDD/100 bệnh nhân theo công thức:

$$\text{Tổng liều DDD} / 100 \text{ bệnh nhân} = \{ \text{Hàm lượng của hoạt chất X tổng số đơn vị (viên, gói, ống...) X 100} \} / \{ \text{DDD của hoạt chất X Tổng số bệnh nhân} \}$$

Những hoạt chất được lựa chọn phải thỏa mãn có tần suất sử dụng cao (tổng liều DDD cao nhất) và bao phủ các họ trị liệu cơ bản trong điều trị bệnh lý CXK. Đồng thời, bổ sung các hoạt chất có ý nghĩa quan trọng trong điều trị bệnh lý xương khớp hoặc có nguy cơ cao xảy ra tương tác để thu được danh mục thuốc được sử dụng phổ biến tại khoa Cơ xương khớp.

Bước 2: Tra cứu tương tác của các hoạt chất được lựa chọn ở bước 1.

Dựa vào quan điểm đánh giá mức độ nghiêm trọng của tương tác trong từng CSDL (phụ lục 1), để thống nhất quan điểm nhận định, nhóm nghiên cứu đưa ra quy ước mức độ đánh giá tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng ở các CSDL như sau.

**Bảng 2.1: Quy ước mức độ đánh giá tương tác thuốc
“có ý nghĩa lâm sàng” trong các CSDL**

MM	DIF	HH	SDI
Mức độ 1: Tương tác chống chỉ định tuyệt đối, đặc biệt nghiêm trọng, tránh sử dụng đồng thời			
Chống chỉ định	Mức độ 1: tương tác có hậu quả ở mức độ nghiêm trọng và có bằng chứng y văn từ mức độ nghi ngờ trở lên.	Mức độ 1: tránh phối hợp, nguy cơ luôn vượt trội lợi ích. Mức độ 2: thường tránh phối hợp, chỉ phối hợp trong trường hợp đặc biệt.	Kí hiệu bằng dấu gạch chéo: tương tác gây ra hậu quả đe dọa đến tính mạng hoặc được khuyến cáo chống chỉ định phối hợp bởi các nhà sản xuất.
Mức độ 2: Tương tác nghiêm trọng và cần các biện pháp can thiệp kịp thời khi chỉ định			
Nghiêm trọng	Mức độ 2: tương tác có hậu quả ở mức độ trung bình và có bằng chứng y văn từ mức độ nghi ngờ trở lên.	Mức độ 3: giảm thiểu nguy cơ, tiến hành các biện pháp can thiệp để giảm thiểu nguy cơ nếu cần thiết.	Kí hiệu bằng dấu chấm than: tương tác gây nguy hiểm cho bệnh nhân, cần thiết các biện pháp can thiệp khi phối hợp.

Tiến hành tra cứu thông tin tương tác theo nguyên tắc: Thuốc 1 là thuốc nằm trong danh mục hoạt chất được sử dụng phổ biến ở khoa Cơ xương khớp được thành lập ở bước 1; thuốc 2 là thuốc nằm trong danh mục thuốc sử dụng tại Bệnh viện Bạch Mai năm

2011. Từ đó, lựa chọn ra các tương tác được ghi nhận có ý nghĩa lâm sàng trong mỗi CSDL theo quy ước trong bảng 1.

Bước 3 : Lựa chọn tương tác thuốc được đồng thuận trong các CSDL

- Tương tác chống chỉ định:

Tương tác được ít nhất 3/4 CSDL đồng thuận ghi nhận tương tác ở mức độ 1. Trường hợp 1 trong 2 thuốc chỉ xuất hiện trong 3 hoặc 2 CSDL thì cặp tương tác đó phải được đồng thuận trong ít nhất trong 2/3 hoặc 2/2 CSDL ở mức độ 1.

- Tương tác nghiêm trọng:

Tương tác không đạt ở mức độ 1 nhưng được ít nhất sự đồng thuận của 3/4 CSDL ghi nhận ở mức độ 1 hoặc mức độ 2. Trường hợp 1 trong 2 thuốc chỉ xuất hiện trong 3 hoặc 2 CSDL thì cặp tương tác đó phải được đồng thuận bởi ít nhất 2/3 hoặc 2/2 CSDL ghi nhận ở mức độ 1 hoặc mức độ 2.

2.2.1.2 Xây dựng hướng dẫn xử trí các tương tác thuốc trong danh mục đã được xây dựng

Tổng hợp hướng dẫn xử trí các tương tác thuốc trong danh mục được xây dựng từ bốn CSDL nghiên cứu [24], [34], [50], [52]. Trên cơ sở đó, nhóm nghiên cứu trao đổi, thảo luận để đưa ra hướng dẫn xử trí cho từng cặp tương tác thuốc trên tiêu chí hướng xử trí chi tiết, cụ thể và có khả năng áp dụng vào thực tế điều trị.

2.2.2. Nội dung 2: Xác định tỷ lệ xuất hiện những tương tác trong danh mục tương tác thuốc đã được xây dựng trong đơn thuốc điều trị ngoại trú và bệnh án nội trú tại khoa Cơ xương khớp – bệnh viện Bạch Mai

100 bệnh án của bệnh nhân điều trị nội trú và 200 đơn thuốc ngoại trú được rà soát để kiểm tra sự xuất hiện các tương tác thuốc nằm trong danh mục tương tác thuốc cần chú ý đã được xây dựng. Các chỉ tiêu cần khảo sát:

- Xác định tần suất xuất hiện tương tác
- Xác định số tương tác được phát hiện
- Xác định số đơn có ít nhất một tương tác
- Chỉ rõ các tương tác được ghi nhận

2.3. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 16.0 và Excel 2007 để xử lý số liệu. Mẫu nghiên cứu được đại diện bằng giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn (TB \pm SD), tỷ lệ phần trăm.

Chương 3. KẾT QUẢ

3.1 Xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý của các hoạt chất được sử dụng phổ biến tại khoa Cơ xương khớp, bệnh viện Bạch Mai và hướng dẫn xử trí các tương tác này trong thực hành lâm sàng.

3.1.1. Xây dựng danh mục tương tác cần chú ý của các hoạt chất được sử dụng phổ biến tại khoa Cơ xương khớp

Từ danh mục hoạt chất đang được sử dụng tại khoa Cơ xương khớp – bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ 01/10/2010 đến 30/09/2011, chúng tôi đã thống kê tổng liều DDD/100 bệnh nhân của các hoạt chất. Kết quả thu được 43 hoạt chất có tổng liều DDD/100 bệnh nhân cao nhất, trên 500 DDD/100 bệnh nhân, các hoạt chất này bao phủ 21 họ dược lý:

- Glucocorticoid: methylprednisolon
- Thuốc ức chế bơm proton: rabeprazol, omeprazol, esomeprazol
- Nhóm NSAID: meloxicam, paracetamol, celecoxib, diclofenac, piroxicam
- Thuốc giảm đau trung ương: tramadol
- Vitamin và khoáng chất: vitamin C, vitamin K
- Kháng sinh và chống kí sinh trùng: cefepim, ciprofloxacin, levofloxacin, cefoperazon, cefuroxim, clindamycin, metronidazol
- Thuốc điều trị gút: colchicin
- Nhóm DMARD: methotrexat
- Thuốc giãn cơ: eperison, tolperison
- Thuốc điều trị thoái hóa khớp và loãng xương: diacerin, glucosamin, acid zoledronic
- Hormon: calcitonin

- Thuốc điều trị tăng huyết áp (nhóm ức chế men chuyển, nhóm ức chế AT1, nhóm chẹn kênh canxi): nifedipin, amlodipin, telmisartan, enalapril
- Thuốc hướng tâm thần, an thần kinh (nhóm benzodiazepin, nhóm chống trầm cảm ba vòng): diazepam, pregabalin, amitriptylin
- Thuốc điều trị đái tháo đường : insulin, gliclazid
- Thuốc kháng histamin H1: fexofenadin
- Thuốc tác dụng lên hệ máu : cilostazol
- Thuốc điều trị rối loạn lipid máu: atorvastatin
- Thuốc cấp cứu: adrenalin
- Thuốc lợi tiểu quai: furosemid
- Thuốc tác dụng trên đường hô hấp: ambroxol
- Thuốc chống nôn: metoclopramid

Nhóm nghiên cứu đề xuất bổ sung thêm 2 hoạt chất có vai trò quan trọng trong điều trị các bệnh lý CXK: allopurinol (thuốc điều trị gút); cloroquin (thuốc DMARD). Như vậy danh mục các hoạt chất sử dụng phổ biến ở khoa CXK bao gồm 45 hoạt chất (**Phụ lục 1**)

Sau khi tiến hành tra cứu các CSDL và lựa chọn tương tác thuốc được đồng thuận trong các CSDL, chúng tôi đã thành lập được danh mục các tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại khoa Cơ xương khớp. Kết quả có 45 tương tác cần chú ý, trong đó: có 1 tương tác ở mức độ 1 (chống chỉ định) là cặp tương tác giữa colchicin là clarithromycin, 44 cặp tương tác còn lại ở mức độ 2 (**Bảng 3.1**)

**Bảng 3.1. DANH MỤC TƯƠNG TÁC THUỐC CẦN CHÚ Ý TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG
TẠI KHOA CƠ XƯƠNG KHỚP – BỆNH VIỆN BẠCH MAI**

1. Tương tác chống chỉ định

STT	Thuốc 1	Thuốc 2	Hậu quả tương tác
1	Colchicin	Clarithromycin	Tăng nồng độ colchicin trong huyết tương, dẫn đến tăng nguy cơ độc tính

2. Tương tác nghiêm trọng

STT	Thuốc 1	Thuốc 2	Hậu quả tương tác
1	Allopurinol	Thuốc ức chế men chuyển (captopril,enalapril)	Phản ứng quá mẫn
2	Amitriptylin	Clonidin	Giảm tác dụng điều trị tăng huyết áp của clonidin
3	Amitriptylin	Thuốc cường giao cảm (adrenalin,noradrenalin)	Tăng huyết áp, rối loạn nhịp tim, nhịp tim nhanh
4	Amitriptylin	Tramadol	Tăng nguy cơ co giật, tăng nồng độ của tramadol, giảm nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính của tramadol
5	Amitriptylin	Thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (fluvoxamin, paraxetin, sertralin)	Tăng nguy cơ xảy ra hội chứng serotonin hoặc tăng nồng độ của amitriptylin, dẫn đến tăng nguy cơ độc tính của amitriptylin
6	Atorvastatin	Kháng sinh nhóm macrolid (clarithromycin,erythromycin)	Tăng nồng độ atorvastatin, tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân
7	Atorvastatin	Dẫn chất fibrat (gemfibrozil, fenofibrat)	Tăng nồng độ atorvastatin, tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân

8	Atorvastatin	Thuốc chống nấm nhóm azol (fluconazol, itraconazol, ketoconazol)	Tăng nồng độ atorvastatin, tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân
9	Cilostazol	Kháng sinh nhóm macrolid (clarithromycin, erythromycin)	Tăng nồng độ của cilostazol (tăng AUC) dẫn đến tăng nguy cơ độc tính của cilostazol
10	Ciprofloxacin	Antacid (nhôm hydroxyd / magne hydroxyd)	Giảm hiệu quả điều trị của ciprofloxacin
11	Ciprofloxacin	Sucralfat	Giảm hiệu quả điều trị của ciprofloxacin
12	Ciprofloxacin	Thuốc giãn cơ trơn phế quản nhóm xanthin (theophylin, aminophylin)	Tăng nồng độ, thời gian bán thải và độc tính của theophylin
13	Ciprofloxacin	Các chế phẩm có chứa sắt	Giảm hiệu quả điều trị của ciprofloxacin
14	Kháng sinh nhóm fluoroquinolon (ciprofloxacin, levofloxacin)	Warfarin	Tăng nguy cơ chảy máu
15	Colchicin	Cyclosporin	Tăng nồng độ của cả hai thuốc, suy giảm chức năng thận, bệnh cơ
16	Colchicin	Erythromycin	Tăng nồng độ và tăng nguy cơ gặp độc tính của colchicin
17	Diazepam	Thuốc chống nấm nhóm azol (itraconazol, fluconazol)	Tăng nồng độ, dẫn đến tăng nguy cơ độc tính của diazepam
18	NSAID (diclofenac, meloxicam, piroxicam)	Heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, nadroparin)	Tăng nguy cơ chảy máu
19	NSAID	Heparin	Tăng nguy cơ chảy máu

	(diclofenac, meloxicam, piroxicam, celecoxib)		
20	NSAID (diclofenac, piroxicam)	Warfarin	Tăng nguy cơ chảy máu
21	Enalapril	Spironolacton	Tăng kali máu
22	Adrenalin	Propranolol	Tăng huyết áp, chậm nhịp tim, giảm tác dụng của epinephrin trong điều trị sốc phản vệ
23	Furosemid	Kháng sinh nhóm aminoglycosid (gentamicin, amikacin, streptomycin, tobramycin)	Tăng nồng độ của kháng sinh aminosid và tăng độc tính trên thận và thính giác
24	Furosemid	Cisplatin	Tăng độc tính trên thận và thính giác
25	Insulin	Propranolol	Tăng huyết áp, rối loạn đường huyết
26	Levofloxacin	Các thuốc có nguy cơ kéo dài khoảng QT (amiodaron, clopromazin, clarithromycin, erythromycin)	Tăng nguy cơ độc tính trên tim: kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, ức chế tim
27	Methotrexat	Kháng sinh nhóm penicilin: (amoxicilin, ampicilin, oxacilin, penicilinG, piperacilin, ticarcilin)	Tăng độc tính của methotrexat
28	Methotrexat	Aspirin	Tăng độc tính của methotrexat
29	Methotrexat	Co-trimoxazol	Tăng độc tính của methotrexat
30	Methotrexat	NSAID (piroxicam, diclofenac, ketorolac, ibuprofen)	Tăng độc tính của methotrexat

31	Methotrexat	Cyclosporin	Tăng tác dụng dược lý, tăng độc tính của methotrexat
32	Methylprednisolon	Kháng sinh nhóm macrolid (clarithromycin, erythromycin)	Tăng nồng độ và phản ứng có hại của methylprednisolon
33	Methylprednisolon	Diltiazem	Tăng nồng độ và phản ứng có hại của methylprednisolon
34	Methylprednisolon	Thuốc chống nấm nhóm azol (itraconazol, ketoconazol)	Tăng nồng độ và tăng nguy cơ phản ứng có hại của methylprednisolon
35	Metoclopramid	Cyclosporin	Tăng nguy cơ độc tính của cyclosporin
36	Metronidazol	Warfarin	Tăng nguy cơ chảy máu
37	Nifedipin	Thuốc chống nấm nhóm azol (itraconazol, ketoconazol)	Tăng nồng độ và độc tính của nifedipin
38	Nifedipin	Phenobarbital	Giảm hiệu quả điều trị của nifedipin
39	Nifedipin	Phenytoin	Giảm hiệu quả điều trị của nifedipin và tăng nguy cơ độc tính của phenytoin
40	Nifedipin	Tacrolimus	Tăng nồng độ của tacrolimus
41	Thuốc ức chế bơm proton (omeprazol, esomeprazol, rabeprazol)	Clopidogrel	Giảm hiệu quả điều trị của clopidogrel và tăng nguy cơ huyết khối
42	Thuốc ức chế bơm proton (omeprazol, esomeprazol, rabeprazol)	Thuốc chống nấm nhóm azol (itraconazol, fluconazol, ketoconazol)	Giảm hiệu quả điều trị của thuốc chống nấm
43	Tramadol	Thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (fluvoxamin, sertralin, paroxetin)	Tăng nguy cơ co giật và hội chứng serotonin
44	Vitamin K	Warfarin	Giảm hiệu quả điều trị của warfarin

3.1.2. Xây dựng hướng dẫn xử trí các tương tác thuốc trong danh mục được xây dựng

Sau khi tổng hợp hướng dẫn xử trí các tương tác thuốc trong danh mục được xây dựng từ bốn CSDL, đồng thời, tiến hành trao đổi, thảo luận, nhóm nghiên cứu đã đưa ra được hướng dẫn xử trí các tương tác thuốc trong danh mục đã được xây dựng ở trên.

(Phụ lục 2)

3.2. Xác định tỷ lệ xuất hiện những tương tác trong danh mục tương tác thuốc đã được xây dựng trong đơn thuốc điều trị ngoại trú và bệnh án nội trú tại khoa Cơ xương khớp – bệnh viện Bạch Mai

Trong khoảng thời gian 1 tuần từ ngày 16 – 23/04/2012, nhóm nghiên cứu đã thu thập được 200 đơn thuốc điều trị ngoại trú của bệnh nhân có bảo hiểm y tế và 100 bệnh án nội trú tại khoa CXK bệnh viện Bạch Mai. Các đơn thuốc và bệnh án được khảo sát để phát hiện các tương tác thuốc nằm trong danh sách 45 tương tác đồng thời ghi nhận các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ xảy ra tương tác.

3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân và tình hình sử dụng thuốc

Những yếu tố thuộc về bệnh nhân như tuổi, giới, bệnh chính, bệnh mắc kèm, số lượng thuốc sử dụng là những yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ xảy ra tương tác và hậu quả do tương tác gây ra. Sau thời gian 1 tuần khảo sát 200 đơn ngoại trú và 100 bệnh án nội trú, nhóm nghiên cứu thu được kết quả như sau:

3.2.1.1 Tuổi và giới tính bệnh nhân

Sau khi tiến hành khảo sát tuổi và giới tính của 2 đối tượng bệnh nhân (nội trú và ngoại trú), kết quả thu được như sau:

Bảng 3.2. Tuổi của bệnh nhân ngoại trú và nội trú

	Số lượng	Tuổi bệnh nhân (năm)		
		TB ± SD	Thấp nhất	Cao nhất
Bệnh nhân ngoại trú	200	50,59 ± 14,68	9	95
Bệnh nhân nội trú	100	53,73 ± 16,68	9	90

Bảng 3.3. Phân bố giới của bệnh nhân ngoại trú và nội trú

	Số lượng (tỷ lệ %)		
	Nam	Nữ	Tổng
Bệnh nhân ngoại trú	55 (27,5%)	145 (72,5%)	200 (100%)
Bệnh nhân nội trú	35 (35,0%)	65 (65,0%)	100 (100%)

Kết quả cho thấy không có sự khác biệt rõ rệt về tuổi và giới giữa hai đối tượng bệnh nhân. Độ tuổi của bệnh nhân chủ yếu trên 50 tuổi, nữ giới luôn chiếm tỷ lệ cao: 65% ở bệnh nhân nội trú và 72,5% ở bệnh nhân ngoại trú.

3.2.1.2 Chẩn đoán bệnh chính

Khảo sát bệnh lý CXK của bệnh nhân trong bệnh án nội trú và đơn thuốc ngoại trú, chúng tôi thu được kết quả như sau:

Bảng 3.4. Chẩn đoán bệnh chính của bệnh nhân ngoại trú

STT	Chẩn đoán chính	Số lượng	Tỷ lệ %
1	Bệnh lý xương khớp do thoái hóa (thoái hóa khớp, thoái hóa đốt sống cổ, thoái hóa cột sống thắt lưng)	107	53,5
2	Đa bệnh lý cơ xương khớp	22	11,0
3	Viêm khớp, viêm màng hoạt dịch	21	10,5
4	Bệnh tự miễn (viêm khớp dạng thấp, xơ vữa bì)	17	8,5
5	Bệnh lý về gân cơ (viêm gân, viêm đa cơ)	9	4,5
6	Bệnh gút	9	4,5
7	Thoát vị đĩa đệm	6	3,0
8	Hội chứng vai tay, tê tay	4	2,0
9	Đau thần kinh tọa, đau dây thần kinh liên sườn	3	1,5
10	Viêm cột sống dính khớp	2	1,0
	Tổng	200	100,0

Bảng 3.5. Chẩn đoán chính của bệnh nhân nội trú

STT	Chẩn đoán bệnh chính	Số lượng	Tỷ lệ %
1	Viêm khớp, viêm màng hoạt dịch	25	25
2	Bệnh tự miễn (viêm khớp dạng thấp, vẩy nến, xơ cứng bì)	21	21
3	Bệnh gút	12	12
4	Thoái hóa cột sống thắt lưng	11	11
5	Bệnh lý về gân, cơ (viêm gân, viêm đa cơ)	7	7
6	Đau thần kinh tọa	6	6
7	Loãng xương	5	5
8	Đa bệnh lý cơ xương khớp	5	5
9	Thoát vị đĩa đệm	2	2
10	Viêm cột sống dính khớp	1	1
11	Các bệnh lý cơ xương khớp khác (đa u tủy xương, tràn máu khớp gối, hoại tử chỏm xương đùi)	5	5
	Tổng	100	100

Kết quả trong bảng 3.4 và 3.5 cho thấy, chẩn đoán chính bệnh nhân ngoại trú chủ yếu là nhóm bệnh lý xương khớp liên quan đến thoái hóa (chiếm tỷ lệ 53,5%) trong khi đó chẩn đoán chính của bệnh nhân nội trú chủ yếu là nhóm bệnh lý liên quan đến phản ứng viêm (chiếm 25%) và các bệnh tự miễn (viêm khớp dạng thấp, vẩy nến, xơ cứng bì) (chiếm 21%).

3.2.1.3. Số lượng bệnh mắc kèm

Sau khi tiến hành khảo sát số lượng bệnh mắc kèm của 2 đối tượng bệnh nhân, nhóm nghiên cứu thu được kết quả như sau:

Bảng 3.6. Số lượng bệnh mắc kèm của bệnh nhân ngoại trú

STT	Số lượng bệnh mắc kèm	Bệnh nhân ngoại trú	Bệnh nhân nội trú
1	Không có bệnh mắc kèm	169 (84,5%)	61 (61,0)
2	1 bệnh mắc kèm	26 (13,0%)	35 (35,0%)
3	2 bệnh mắc kèm	5 (2,5%)	3 (3,0%)
4	Trên 3 bệnh mắc kèm	0	1 (1,0%)
	Tổng	200 (100%)	100 (100%)

Kết quả cho thấy bệnh nhân nội trú có bệnh mắc kèm chiếm tỷ lệ 39%, tỷ lệ này ở bệnh nhân ngoại trú là 15,5%. Như vậy, số lượng bệnh nhân nội trú có bệnh mắc kèm cao gấp 2,5 lần bệnh nhân ngoại trú.

3.2.1.4. Số lượng thuốc sử dụng

Tiến hành khảo sát số lượng thuốc sử dụng trong đơn điều trị ngoại trú của bệnh nhân có bảo hiểm y tế và bệnh án điều trị nội trú, kết quả thu được như sau:

Bảng 3.7. Số lượng thuốc sử dụng của bệnh nhân điều trị nội trú và ngoại trú

Bệnh nhân	Số lượng bệnh nhân	Số lượng thuốc / 1 bệnh nhân		
		TB \pm SD	Thấp nhất	Cao nhất
Ngoại trú	200	4,34 \pm 1,17	1	8
Nội trú	100	8,32 \pm 2,81	3	18

Kết quả cho thấy số lượng thuốc sử dụng trung bình của bệnh nhân nội trú là 8,32 thuốc trong khi số lượng thuốc sử dụng trung bình của bệnh nhân ngoại trú là 4,34 thuốc. Điển hình có trường hợp bệnh nhân nội trú được sử dụng đến 18 thuốc đồng thời.

3.2.1.5. 10 nhóm thuốc được kê đơn nhiều nhất

Sau khi khảo sát tình hình sử dụng thuốc của bệnh nhân điều trị ngoại trú và nội trú, nhóm nghiên cứu đã ghi nhận được 10 nhóm thuốc được kê đơn nhiều nhất của 2 đối tượng bệnh nhân, kết quả như sau:

Bảng 3.8. 10 nhóm thuốc được kê đơn nhiều nhất ở bệnh nhân ngoại trú

STT	Nhóm thuốc	Số lượng	Tỷ lệ %
1	Paracetamol và NSAID	166	18,44
2	Ức chế bơm proton, kháng H2	144	16,00
3	Thuốc chống thoái hóa khớp	130	14,44
4	Calcitonin và các chế phẩm chứa canxi	81	9,00
5	Vitamin và khoáng chất	80	8,89
6	Thuốc giãn cơ	64	7,11
7	DMARD (methotrexat và cloroquin)	34	3,78
8	Kháng sinh	26	2,88
9	Thuốc hướng tâm thần	24	2,67
10	Thuốc điều trị gút	14	1,56
	Khác	137	15,23
	Tổng	900	100,00

Bảng 3.9. 10 nhóm thuốc được kê đơn nhiều nhất ở bệnh nhân nội trú

STT	Nhóm thuốc	Số lượng	Tỷ lệ %
1	Paracetamol và NSAID	157	19,36
2	Ức chế bơm proton	119	14,67
3	Thuốc chống thoái hóa khớp	64	7,89
4	Thuốc hướng tâm thần	60	7,40
5	Kháng sinh	43	5,30
6	Thuốc giãn cơ	42	5,18
7	Vitamin và khoáng chất	40	4,93
8	Calcitonin và các chế phẩm chứa canxi	38	4,69
9	DMARD (methotrexat, cloroquin, cyclophosphamid)	29	3,58
10	Glucocorticoid	28	3,45
	Khác	194	23,55
	Tổng	811	100,00

Kết quả cho thấy có 900 lượt thuốc được sử dụng ở bệnh nhân ngoại trú và 811 lượt thuốc được sử dụng ở bệnh nhân nội trú. Trong 10 nhóm thuốc, có 8 nhóm thuốc trùng nhau được kê đơn nhiều nhất ở cả 2 đối tượng bệnh nhân nội trú và ngoại trú, trong đó 3 nhóm thuốc dẫn đầu là nhóm thuốc NSAID và paracetamol, nhóm thuốc ức chế bơm

proton, nhóm thuốc chống thoái hóa khớp. Đối với bệnh nhân nội trú, nhóm thuốc glucocorticoid được kê đơn nhiều hơn, trong khi ở bệnh nhân ngoại trú, thuốc điều trị gút được sử dụng phổ biến hơn.

3.2.1.6. Số ngày nằm viện ở bệnh nhân nội trú được khảo sát

Trong thời gian 1 tuần, nhóm nghiên cứu tổng hợp tất cả các bệnh án không kể thời gian điều trị, từ bệnh nhân mới vào viện cho đến bệnh nhân điều trị dài hạn. Kết quả thu được như sau:

Bảng 3.10. Số ngày nằm viện trung bình được khảo sát ở bệnh nhân nội trú

	Số lượng bệnh án	TB \pm SD	Thấp nhất	Cao nhất
Số ngày nằm viện	100	6,58 \pm 4,03	1	16

Số ngày nằm viện trung bình ở bệnh nhân nội trú mà nhóm nghiên cứu có điều kiện khảo sát được là 6,58 ngày, sự khác biệt giữa các đối tượng bệnh nhân là khá lớn.

3.2.2. Đặc điểm về tương tác thuốc

Nhóm nghiên cứu sử dụng danh mục 45 tương tác xây dựng được để rà soát các đơn thuốc điều trị bệnh nhân ngoại trú và bệnh án điều trị bệnh nhân nội trú. Kết quả thu được như sau:

3.2.2.1. Đặc điểm về tương tác thuốc ở bệnh nhân ngoại trú

Khi rà soát đơn điều trị ngoại trú, 1 cặp tương tác duy nhất methotrexat và diclofenac được phát hiện trong 8 đơn điều trị ngoại trú, tỷ lệ đơn thuốc xuất hiện tương tác là 4%.

Bảng 3.11. Tỷ lệ xuất hiện tương tác thuốc trong đơn điều trị ngoại trú

Số lượng đơn thuốc xuất hiện tương tác	Số tương tác thấp nhất/ đơn thuốc	Số tương tác cao nhất / đơn thuốc	Số tương tác TB \pm SD
8	0	1	0,04 \pm 0,196

3.2.2.2. Đặc điểm về tương tác thuốc ở bệnh nhân nội trú

Khi khảo sát bệnh án ở bệnh nhân nội trú, nhóm nghiên cứu không tìm được đơn thuốc nào xuất hiện tương tác.

Bảng 3.12. Tỷ lệ xuất hiện tương tác thuốc trong bệnh án điều trị nội trú

	Số lượng	Tỷ lệ xuất hiện tương tác
Tổng số lượt tương tác	0	0%

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý của các hoạt chất được sử dụng phổ biến tại khoa Cơ xương khớp, bệnh viện Bạch Mai và hướng dẫn xử trí các tương tác này trong thực hành lâm sàng

Xây dựng danh mục tương tác có ý nghĩa lâm sàng không còn là việc làm mới mẻ trên thế giới do các bác sĩ, dược sĩ và cán bộ y tế đã nhận thức được tầm quan trọng của việc phát hiện, phòng ngừa và xử trí tương tác thuốc. Để xây dựng danh mục tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng, nhiều phương pháp đã được thực hiện, như nghiên cứu của Malone và cộng sự (Hoa Kỳ) [23], nghiên cứu của Eric N. van Roon và cộng sự (Hà Lan) hay phương pháp của Hansten & Horn (Hoa Kỳ) xây dựng danh mục 100 tương tác đáng chú ý nhất [27]. Trong tất cả các nghiên cứu này, các CSDL tra cứu tương tác luôn đóng vai trò chủ chốt và là cơ sở quan trọng để đánh giá một tương tác có ý nghĩa lâm sàng hay không, từ đó, đưa ra biện pháp xử trí, phòng ngừa và khắc phục hậu quả do tương tác gây ra. Để xây dựng danh mục tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng cho một khoa lâm sàng cụ thể, nhóm nghiên cứu đã xuất phát bằng việc tra cứu phần mềm và sách chuyên khảo về tương tác. Bốn CSDL được lựa chọn đều là những CSDL có uy tín, được sử dụng rộng rãi trên thế giới [18], [28],[46].

Trong danh mục 45 tương tác cần chú ý do nhóm nghiên cứu xây dựng, có 11 tương tác (chiếm 24,24%) của các hoạt chất sử dụng điều trị đặc hiệu bệnh lý CXK, bao gồm: 5 tương tác của methotrexat, 3 tương tác của glucocorticoid, 3 tương tác của nhóm NSAID. Ở bệnh viện Bạch Mai, trong điều trị bệnh lý CXK, điển hình là viêm khớp dạng thấp, các tác nhân sinh học như adalimumab, leflunomid...chưa được đưa vào sử dụng phổ biến, một phần có thể do các thuốc cổ điển vẫn có hiệu quả điều trị, chi phí điều trị lại thấp hơn các hoạt chất mới. Nhóm thuốc được sử dụng phổ biến nhất là nhóm DMARD, trong đó chỉ sử dụng 3 hoạt chất là methotrexat, cloroquin và cyclosporin. So với danh mục thuốc được sử dụng tại khoa trong thời gian 01/10/2010 đến 30/09/2011, kết quả khảo sát bệnh án nội trú từ ngày 16 – 23/04/2012 cho thấy cyclophosphamid đã bắt đầu được đưa vào sử dụng tại khoa. Điều đó chứng tỏ, các thuốc DMARD ngày càng

được chú trọng và áp dụng trong điều trị bệnh lý cơ xương khớp ngày càng cao. So sánh với các nghiên cứu về tương tác hay gặp trong các bệnh lý CXK như nghiên cứu của Cees J. Haagsma [20], danh mục 45 tương tác được xây dựng chưa bao trùm được hết các hoạt chất điều trị đặc hiệu bệnh lý CXK. Trong tương lai, khi các tác nhân sinh học và các thuốc khác trong nhóm DMARD như azathioprin, penicilamin, sulfasalazin... được sử dụng rộng rãi hơn, danh mục tương tác thuốc cần được mở rộng và phát triển thêm.

Methotrexat là hoạt chất vừa có tác dụng ức chế miễn dịch vừa có tác dụng chống viêm, dung nạp tốt, giá thành thấp nên được lựa chọn hàng đầu trong điều trị viêm khớp và viêm khớp dạng thấp (trừ những bệnh nhân suy gan) [3], [61]. Tuy nhiên, thuốc có thể tương tác với nhiều hoạt chất khác nhau như kháng sinh nhóm penicilin, co-trimoxazol, aspirin, cyclosporin và nhóm NSAID. So sánh với nghiên cứu tập hợp các tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng của methotrexat được thực hiện bởi Josiane Bourre-Tessier và cộng sự [43], ngoài aspirin, diclofenac, ibuprofen, piroxicam, methotrexat còn có tương tác dược động học với lumiracoxib, rofecoxib, bromfenac, etodolac – đây đều là các hoạt chất không có mặt trong danh mục thuốc ở bệnh viện Bạch Mai. Cơ chế tương tác chung là cạnh tranh sự thanh thải ở ống thận, từ đó làm giảm độ thanh thải của methotrexat ở thận, tăng nồng độ và nguy cơ gia tăng độc tính của methotrexat. Riêng đối với co-trimoxazol, có thêm cơ chế hiệp đồng kháng folat, làm tăng nguy cơ thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ. Nghiên cứu của Nozaki Y và cộng sự, Akimitsu Maeda và cộng sự đã chỉ ra 2 cơ chế làm giảm độ thanh thải ở thận của methotrexat khi sử dụng đồng thời với NSAID là sự ức chế quá trình bài tiết vào nước tiểu thông qua thông qua kênh vận chuyển anion hữu cơ OAT3 và quá trình đào thải thông qua các protein vận chuyển xuyên màng ABC là MRP2 (điển hình là tương tác với diclofenac) và MRP4 (tương tác với aspirin) [13], [51].

4.2. Xác định tỷ lệ xuất hiện những tương tác trong danh mục tương tác thuốc đã được xây dựng trong đơn thuốc điều trị ngoại trú và bệnh án nội trú tại khoa Cơ xương khớp – bệnh viện Bạch Mai

Từ danh mục tương tác xây dựng được, nhóm nghiên cứu tiến hành rà soát đơn thuốc điều trị ngoại trú và bệnh án nội trú để phát hiện tương tác và phân tích một số yếu

tổ ảnh hưởng đến nguy cơ tương tác. Theo nghiên cứu Fabiola và cộng sự trên 103 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp [28], phác đồ điều trị viêm khớp dạng thấp phổ biến là phối hợp DMARD và tác nhân sinh học, phác đồ này cũng có hiệu quả điều trị cao hơn phác đồ điều trị đơn độc DMARD [30], [48]. Trong khi đó, khi khảo sát tại khoa CXK, bệnh nhân viêm khớp dạng thấp chỉ được điều trị bằng 1 phác đồ duy nhất: phối hợp methotrexat và cloroquin, không có trường hợp nào được điều trị bằng tác nhân sinh học.

Khi khảo sát đơn thuốc ngoại trú, tỷ lệ nữ giới mắc các bệnh lý CXK là 72,5%, tuổi trung bình là $50,59 \pm 14,68$; ở bệnh án nội trú, tỷ lệ nữ giới là 65%, độ tuổi trung bình là $53,73 \pm 16,68$. So sánh với nghiên cứu của Fabiola và cộng sự, tỷ lệ nữ giới chiếm 89,7% và độ tuổi trung bình là $56,9 \pm 13,1$. Tỷ lệ nữ giới trong nghiên cứu của Fabiola cao hơn nhiều là do nghiên cứu này tập trung vào 1 đối tượng bệnh lý CXK cụ thể hay xảy ra với nữ giới là viêm khớp dạng thấp. Theo khảo sát, với độ tuổi trung bình trên 50, bệnh nhân CXK đa số là các bệnh nhân cao tuổi, chức năng gan, thận đã suy giảm. Thêm vào đó, hiện tượng đa bệnh lý thường xảy ra đối với bệnh nhân CXK, tỷ lệ này trong bệnh nhân nội trú là 39%, ngoại trú là 15,5% với các bệnh mắc kèm thường gặp như tăng huyết áp, đái tháo đường, viêm loét dạ dày tá tràng. Số lượng bệnh mắc kèm tăng lên cũng có nghĩa là số thuốc sử dụng tăng lên. Số lượng thuốc trung bình trên mỗi bệnh nhân nội trú là $8,32 \pm 2,81$, ở bệnh nhân ngoại trú là $4,34 \pm 1,17$. Theo Kirsten và cộng sự, tỷ lệ gặp phải những vấn đề về sử dụng thuốc sẽ tăng tuyến tính với số lượng thuốc sử dụng [47]. Theo đó, với số lượng cao thuốc được sử dụng, các bệnh nhân điều trị nội trú đứng trước nhiều nguy cơ rủi ro trong điều trị như vấn đề về tương tác, ADR, sự tuân thủ về điều trị và gia tăng chi phí điều trị...

Tuy nhiên, khi sử dụng danh mục 45 tương tác đã được xây dựng để phát hiện tương tác trong các bệnh án nội trú, kết quả không tìm được tương tác có ý nghĩa lâm sàng nào. Việc không gặp tương tác nào khi khảo sát trong bệnh án nội trú có thể giải thích bằng một số lý do như sau. Thứ nhất, số lượng cỡ mẫu còn hạn chế: 100 bệnh án không thể đại diện bao quát được, thời gian khảo sát chỉ trong 1 tuần, trong đó số lượng bệnh nhân mới nhập viện chiếm tỷ lệ tương đối cao (10%), thu thập số liệu theo phương pháp cắt ngang dẫn đến gặp nhiều khó khăn trong việc theo dõi và giám sát toàn bộ quá

trình điều trị của bệnh nhân. Thứ hai, trong mô hình bệnh tật trong khoa CXK trong thời gian khảo sát, nhóm bệnh tự miễn (viêm khớp dạng thấp, vẩy nến, xơ cứng bì) – nhóm bệnh có nguy cơ xảy ra tương tác cao lại chiếm tỷ lệ không cao (21%), nhóm thuốc điều trị được sử dụng chủ yếu trong khoa là NSAID và paracetamol (19,36%), thuốc chống thoái hóa khớp (7,89%), thuốc giãn cơ (5,18%), trong đó, có một số hoạt chất còn khá mới mẻ như tolperison, eperison, diacerin, glucosamin... Những hoạt chất này hầu như chưa được nghiên cứu về tương tác trong các CSDL hoặc các tương tác gặp phải ở mức độ không có ý nghĩa lâm sàng. Thứ ba, danh mục tương tác được thành lập dựa trên sự đồng thuận của 3/4 CSDL có uy tín về tương tác nên việc nhận một tương tác có ý nghĩa lâm sàng hay không sẽ chặt chẽ và khách quan hơn so với việc chỉ dựa trên một CSDL.

Nhóm nghiên cứu đã tiến hành tra cứu tương tác trên 100 bệnh án nội trú bằng một CSDL duy nhất là phần mềm Micromedex 2.0 (chỉ xét mức độ chống chỉ định và nghiêm trọng) để so sánh [50]. Kết quả có 19 lượt tương tác xuất hiện trong 19 bệnh án ở mức độ nghiêm trọng. 3 cặp tương tác được phát hiện là: thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, metformin) và ciprofloxacin (làm thay đổi đường huyết không dự đoán được); các thuốc nhóm ức chế bơm proton (rabeprazol, omeprazol, esomeprazol) và methotrexat (làm giảm độ thanh thải của methotrexat ở thận dẫn đến tăng nồng độ, tăng nguy cơ gây độc tính của methotrexat); diazepam và terpin codein (làm tăng khả năng suy hô hấp). Như vậy, khi sử dụng đơn độc phần mềm Micromedex, tần suất xuất hiện tương tác có ý nghĩa lâm sàng trong bệnh án nội trú là 19%. Khi rà soát tương tác trong 100 bệnh án nội trú bằng phần mềm tra cứu trực tuyến MIMS online (chỉ xét mức độ 4 – tương tác cần cân nhắc nguy cơ và lợi ích và mức độ 5 – tương tác nghiêm trọng) [62], kết quả cho thấy, trong 100 bệnh án nội trú, có 103 lượt tương tác xuất hiện trong 54 bệnh án, trong đó có 3 bệnh án xuất hiện 4 tương tác, 12 bệnh án xuất hiện 3 tương tác, 16 bệnh án xuất hiện 2 tương tác. Tỷ lệ bệnh án xuất hiện ít nhất 1 tương tác là 54%. 14 cặp tương tác được phát hiện, bao gồm meloxicam và methylprednisolon, methotrexat và nhóm ức chế bơm proton, diazepam và omeprazol, methotrexat và meloxicam, meloxicam và ciprofloxacin, methylprednisolon và thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, gliclazid), diazepam và pregabalin, meloxicam và etoricoxib, meloxicam và telmisartan, diazepam và sulpirid,

telmisartan và ciprofloxacin, diazepam và terpin codein, tramadol và clarithromycin, diclofenac và aspirin. Tương tác giữa methotrexat và meloxicam, diclofenac và aspirin, diazepam và sulpirid được ghi nhận ở mức độ 5, các tương tác còn lại ở mức độ 4.

Trong các bệnh án điều trị bệnh lý viêm khớp dạng thấp, 2 thuốc được phối hợp phổ biến là methotrexat và meloxicam (biệt dược là Mobic). Theo kết quả của nhóm nghiên cứu, cặp phối hợp methotrexat và piroxicam gây ra tương tác có ý nghĩa lâm sàng nhưng cặp phối hợp methotrexat và meloxicam lại không có nguy cơ này. Giữa các hoạt chất trong nhóm kháng sinh penicilin, không có sự khác biệt về mức độ và nguy cơ tương tác, trong khi đó, giữa các hoạt chất trong nhóm NSAID lại có nhiều điểm khác biệt. Theo kết quả của chúng tôi, methotrexat có nguy cơ tương tác với 3 hoạt chất thuộc nhóm NSAID là diclofenac, ibuprofen và piroxicam. Meloxicam và piroxicam đều là các NSAID hướng khớp nhóm oxicam (bao gồm meloxicam, piroxicam, tenoxicam), trong 3 hoạt chất của nhóm có meloxicam là chất có cơ chế tác dụng ức chế ưu tiên trên COX-2 (tỷ lệ 1/200 khi thử *in vitro*) [4], [25], [26]. Đồng thời, meloxicam ức chế COX-1 yếu, piroxicam ức chế COX-1 mạnh hơn [1], [4], dẫn đến piroxicam có thể gây nguy cơ làm giảm sức áp lực lọc cầu thận cao hơn meloxicam. Chính vì thế, khi phối hợp với methotrexat, piroxicam có nguy cơ làm giảm độ thanh thải của methotrexat cao hơn meloxicam. Có thể chính điều này là nguyên nhân khiến các CSDL không ghi nhận tương tác của meloxicam và methotrexat, tương tự như với piroxicam. Hubner G và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu trên 13 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp để đánh giá tương tác giữa methotrexat và meloxicam. Trong tuần đầu tiên, các bệnh nhân được điều trị bằng 15 mg methotrexat theo đường tiêm tĩnh mạch, sau đó một tuần mới được sử dụng phối hợp meloxicam đường uống, các thông số dược động học được giám sát chặt chẽ: AUC, thể tích phân bố, độ thanh thải, Cmax, thời gian bán thải của methotrexat khi sử dụng độc lập và phối hợp với meloxicam. Kết quả là không có tương tác dược động học giữa methotrexat và meloxicam, việc theo dõi các thông số dược động học cũng như giám sát phản ứng có hại trên bệnh nhân đều cho thấy meloxicam không làm tăng độc tính của methotrexat [38]. Để so sánh tính an toàn với đường tiêu hóa và hiệu quả điều trị của meloxicam với piroxicam, Chang DM và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu mù

đôi song song ngẫu nhiên với các bệnh nhân viêm xương khớp, kết quả nội soi dạ dày tá tràng cho thấy việc sử dụng 7,5 mg meloxicam/ngày an toàn và dung nạp với đường tiêu hóa tốt hơn so với sử dụng 20 mg piroxicam/ngày nhưng không có sự khác biệt về hiệu quả điều trị viêm xương khớp trong vòng 4 tuần [21].

Kết quả rà soát tương tác 200 đơn ngoại trú, số đơn xuất hiện tương tác trong danh mục đã xây dựng là 8, chiếm tỷ lệ 4%. Một cặp tương tác duy nhất được phát hiện trong đơn điều trị ngoại trú là methotrexat và diclofenac. Mặc dù diclofenac không có tác dụng chọn lọc trên COX-2 nhưng hiệu quả điều trị của nó vẫn dẫn đầu trong các NSAID cổ điển, bên cạnh đó giá thành của biệt dược Voltaren (biệt dược của diclofenac) lại chỉ bằng 1/3 Mobic (biệt dược của meloxicam), đồng thời, voltaren lại rất đa dạng các dạng bào chế: viên nén, viên nén giải phóng chậm, kem bôi ngoài da, miếng dán [7]. Chính vì thế, diclofenac với biệt dược là Voltaren – là NSAID được sử dụng với tần số cao trong đơn ngoại trú. Việc phối hợp giữa methotrexat và diclofenac làm tăng tác dụng hiệp đồng chống viêm, giảm triệu chứng của bệnh lý viêm khớp dạng thấp, ngăn ngừa tiến triển xấu của khớp. Tuy nhiên, tương tự piroxicam và methotrexat, cặp phối hợp này lại làm giảm độ thanh thải của methotrexat qua thận, làm tăng nồng độ và gia tăng nguy cơ gây độc tính của methotrexat: độc tính trên huyết học, độc tính trên đường tiêu hóa, nhiễm khuẩn... Có thể ngăn ngừa và giảm nguy cơ gây độc tính của cặp phối hợp này bằng cách theo dõi chặt chẽ chức năng gan, thận, các phản ứng có hại của methotrexat, sử dụng methotrexat ở liều thấp có hiệu quả... Khi tiến hành rà soát 200 đơn thuốc ngoại trú bằng phần mềm Micromedex (chỉ xét mức độ chống chỉ định và nghiêm trọng) để so sánh [50], kết quả cho thấy có 12 lượt tương tác trong 12 đơn thuốc. Tần suất xuất hiện tương tác có ý nghĩa lâm sàng trong đơn thuốc ngoại trú là 6%. 4 cặp tương tác được phát hiện bao gồm methotrexat và diclofenac (giảm độ thanh thải và tăng nguy cơ gây độc tính của methotrexat), amitriptylin và clarithromycin (tăng nguy cơ độc tính trên tim: kéo dài đoạn QT, xoắn đỉnh, ức chế tim), amitriptylin và ciprofloxacin (tăng nguy cơ kéo dài đoạn QT), ciprofloxacin và metformin (làm thay đổi đường huyết không dự đoán được). Khi sử dụng phần mềm MIMS online (chỉ xét mức độ 4 – tương tác cần cân nhắc nguy cơ & lợi ích và mức độ 5 – tương tác nghiêm trọng) [62], kết quả thu được như sau: 56 lượt

tương tác xuất hiện trong 38 đơn thuốc, trong đó có 14 đơn thuốc xuất hiện 2 tương tác, 2 đơn thuốc xuất hiện 3 tương tác. Tỷ lệ đơn thuốc xuất hiện ít nhất 1 tương tác là 19%. 10 cặp tương tác được phát hiện là: methotrexat và nhóm ức chế bơm proton, methotrexat và NSAID (meloxicam, piroxicam, aspirin, diclofenac), methylprednisolon và NSAID (meloxicam, piroxicam, diclofenac, aspirin), ciprofloxacin và amitriptylin, simvastatin và colchicin, meloxicam và aspirin, methotrexat và allopurinol, tramadol và clarithromycin, meloxicam và ciprofloxacin, methylprednisolon và metformin. Tương tác giữa methotrexat và NSAID, ciprofloxacin và amitriptylin, simvastatin và colchicin, meloxicam và aspirin được ghi nhận ở mức độ 5, các cặp tương tác còn lại được ghi nhận ở mức độ 4. Như vậy, khi rà soát bằng phần mềm Micromedex và MIMS online, tỷ lệ tương tác xuất hiện trong bệnh án nội trú cũng như đơn thuốc ngoại trú cao hơn đáng kể so với khi sử dụng danh mục 45 tương tác cần chú ý được chúng tôi xây dựng, cụ thể như sau:

Bảng 4.1 So sánh tần suất xuất hiện tương tác khi sử dụng 3 phương pháp phát hiện tương tác khác nhau trong đơn thuốc ngoại trú và bệnh án nội trú

	Tỷ lệ % đơn thuốc / bệnh án xuất hiện ít nhất một tương tác (số cặp tương tác được phát hiện)		
	Danh mục xây dựng	Micromedex	Mims online
Đơn thuốc ngoại trú	4% (1 cặp tương tác)	6% (4 cặp tương tác)	19% (10 cặp tương tác)
Bệnh án nội trú	0% (0 cặp tương tác)	19% (3 cặp tương tác)	54% (14 cặp tương tác)

Nghiên cứu của chúng tôi có một số hạn chế nhất định. Đầu tiên, cả 4 CSDL đều có nguồn gốc từ châu Âu và Hoa Kỳ nên việc nhận định tương tác có ý nghĩa lâm sàng đối với cơ địa người nước ngoài có thể có nhiều khác biệt với người châu Á nói chung và người Việt Nam nói riêng. Bản thân, cách đánh giá của 4 CSDL này cũng có nhiều điểm khác biệt: cách phân loại mức độ, cách ghi nhận và đánh giá tương tác trong 4 CSDL. Chính vì thế, nhóm nghiên cứu có thể mắc sai lầm khi lựa chọn những mức độ nào trong mỗi CSDL được cho là có ý nghĩa lâm sàng. Thứ hai, không phải CSDL nào cũng đầy đủ các hoạt chất, chẳng hạn như rabeprazol không có mặt trong Hanstern & Horn Drug Interactions: Analysis and management (2012) [50]; cisplatin không có mặt trong

Stockley's drug interactions pocket companion (2010) [57]. Để không bỏ sót tương tác có ý nghĩa lâm sàng, nhóm nghiên cứu đã đưa ra tiêu chí 2/3 CSDL thay vì phải đảm bảo 3/4 CSDL nhận định ở mức độ có ý nghĩa lâm sàng. Thứ ba, việc xây dựng danh mục tương tác chỉ dựa trên các CSDL chưa đưa ra được cái nhìn toàn diện về tương tác do trên thực tế lâm sàng, trong những trường hợp bệnh lý và cá thể đặc biệt, một tương tác không có ý nghĩa lâm sàng có thể trở nên nguy hiểm hoặc ngược lại, một tương tác được cho là có ý nghĩa lâm sàng lại không hề nghiêm trọng. Cuối cùng, số lượng bệnh án và đơn ngoại trú được rà soát còn hạn chế, chưa mang tính đại diện cao cho bệnh lý và thuốc được sử dụng tại khoa.

Đây là nghiên cứu đầu tiên được thực hiện ở Việt Nam về xây dựng danh mục tương tác cần chú ý cho một khoa lâm sàng cụ thể. Việc đưa ra cảnh báo và hướng dẫn biện pháp xử trí các tương tác thuốc tại khoa Cơ xương khớp là rất cần thiết do bệnh nhân điều trị tại đây có nhiều yếu tố nguy cơ gặp tương tác. Mặc dù vậy, qua khảo sát trên 200 đơn thuốc ngoại trú và 100 bệnh án nội trú, tỷ lệ xuất hiện tương tác thuốc trong danh mục được xây dựng rất thấp, điều đó không có nghĩa là tần suất và nguy cơ xảy ra tương tác thuốc ở bệnh nhân cơ xương khớp là nhỏ, cần nhiều nghiên cứu chuyên sâu hơn trong tương lai. Bác sỹ cần thận trọng trước những tương tác này để có biện pháp theo dõi bệnh nhân và xử trí kịp thời khi tương tác xảy ra.

Chương 5. KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT

5.1 Kết luận

1. Nhóm nghiên cứu đã thành lập được danh mục 45 tương tác cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại khoa Cơ xương khớp – bệnh viện Bạch Mai, trong đó có 1 cặp tương tác chống chỉ định và 44 cặp tương tác ở mức độ nghiêm trọng. Nhóm nghiên cứu đã xây dựng hướng dẫn xử trí khi bắt buộc phải sử dụng các cặp phối hợp này.

2. Khi sử dụng danh mục trên để rà soát 200 đơn điều trị ngoại trú và 100 bệnh án nội trú trong vòng 1 tuần tại khoa Cơ xương khớp – bệnh viện Bạch Mai, nhóm nghiên cứu đã xác định được tỷ lệ gặp tương tác trong đơn điều trị ngoại trú là 4%, trong đó, 1 cặp tương tác duy nhất được phát hiện là: methotrexat và diclofenac - xuất hiện trong 8 đơn thuốc. Không có bệnh án điều trị nội trú xuất hiện tương tác nằm trong danh mục được xây dựng.

5.2 Đề xuất

Danh mục 45 tương tác cần chú ý được xây dựng có nhiều triển vọng áp dụng trong thực hành tại khoa Cơ xương khớp. Nhóm nghiên cứu đề xuất đưa danh mục này vào triển khai tại khoa lâm sàng, sau một thời gian, kết hợp với thực tiễn điều trị sẽ hình thành một bảng danh mục hoàn thiện hơn có sự kết hợp của CSDL lẫn thực tế điều trị trên lâm sàng.

Khoa cơ xương khớp có thể thiết kế các bảng cảnh báo tương tác và dán tại khoa đồng thời tích hợp danh mục này vào phần mềm kê đơn để cảnh báo cho các bác sĩ và nhân viên y tế. Nhóm nghiên cứu cũng mong muốn sẽ một quyển cẩm nang bỏ túi mô tả chi tiết cặp tương tác: cơ chế, hậu quả, biện pháp kiểm soát các tương tác phát cho tất cả các nhân viên y tế tại khoa để khai thác tối đa thành quả từ nghiên cứu này.

Hiện tại phác đồ điều trị viêm khớp dạng thấp chủ yếu là phối hợp 2 DMARD: methotrexat và cloroquin. Trong tương lai, khi các thuốc nằm trong nhóm DMARD khác cũng như các tác nhân sinh học được sử dụng rộng rãi hơn, nhóm nghiên cứu hy vọng danh mục này sẽ được mở rộng và phát triển hơn để phù hợp với thực tiễn điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Bộ môn dược lâm sàng – Trường Đại học Dược Hà Nội (2006), *Dược lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học.
2. Bộ môn nội đại học Y Hà Nội (2010), *Bệnh học Nội Khoa (dành cho đối tượng cao học)*, Nhà xuất bản Y học.
3. Bộ y tế (2009), *Dược thư quốc gia Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học.
4. Bộ y tế (2007), *Dược lý học*, Nhà xuất bản Y học.
5. Bộ y tế (2006), *Tương tác thuốc và chống chỉ định*, Nhà xuất bản Y học.
6. Bộ y tế (2002), *Thống kê y tế 2002*, Trang web Bộ Y Tế Việt Nam.
7. Vũ Việt Cường (2009), *Khảo sát hoạt động marketing của nhóm thuốc hạ sốt, giảm đau, chống viêm non-steroid (NSAID) trên địa bàn Hà Nội giai đoạn 2005-2008*, Khóa luận tốt nghiệp dược sĩ đại học - trường đại học Dược Hà Nội.
8. Hoàng Vân Hà, Nguyễn Mai Hoa, Đặng Lan Anh, Bé Ái Việt, Nguyễn Hoàng Anh (2012), *Xây dựng danh mục tương tác cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện Thanh nhàn, Báo cáo tại Hội nghị Khoa học Tuổi trẻ trường Đại học Dược lần thứ 16-Hà nội, tháng 02-2012.*
9. Hoàng Thị Kim Huyền, Phạm Thúy Vân (2000), “Phân tích đơn điều trị loét dạ dày tá tràng tại một bệnh viện tuyến trung ương”, *Tạp chí dược học*, số 12, tr20-22.
10. Nguyễn Trang Nhung, Trần Khánh Long, Nguyễn Thanh Hương, Ngô Đức Anh (2011), *Gánh nặng bệnh tật và chấn thương ở Việt Nam 2008*, Nhà xuất bản Y Học.
11. Lê Anh Thư (2008), “ Những thành tựu chính trong lĩnh vực cơ xương khớp 5 năm đầu thế kỉ 21”, *Tạp chí Nội khoa* số 2/2008, tr 48-53.
12. Bé Ái Việt (1998), *Nghiên cứu chất lượng kê đơn trong đơn điều trị ngoại khoa tại bệnh viện Hai Bà Trưng Hà Nội 1995*, Luận văn tốt nghiệp thạc sĩ dược học.

TIẾNG ANH

13. Akimitsu Maeda et al (2008), “Evaluation of the interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and methotrexate using human organic anion transporter 3-transfected cells”, *Eur J Pharmacol*, 596 (1-3), pp. 166 - 172 .
14. Albertson TE, “ Drug interaction in the intensive care unit”, *Clinics in chest medicine*, 20(2), pp.385-399.
15. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW et al (2007), “Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review”, *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007, 16, pp. 641-651.
16. Ben Dijkmans and Andreas Gerards (1998), “Cyclosporin in Rheumatoid Arthritis, monitoring for adverse effects and clinically significant drug interactions”, *BioDrugs* 1998, 10(6), pp. 437-445.
17. Bourre-Tessier J and Haraoui B (2011), “Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review”, *J Rheumatol* 2011, 37(7), pp. 1416-1421.
18. Bjorn Moline, Kari Laine, Marine L. Andersson, Tuomas Korhonen, Ylva Bottiger (2009), “ SFINX – a drug-drug interaction database designed for clinical decision support systems”, *Eur J Clin Pharmacol* 2009 (65), pp. 627-633.
19. Brown CH (2000), *Overview of drug interactions*, US Pharm. 2000; 25(5).
20. Cees J. Haagsma (1998), “Clinically Important Drug Interactions with Disease Modifying Antirheumatic Drugs”, *Drugs & Aging*, pp. 281-289.
21. Chang DM et al (2001), “Endoscopic comparison of the gastroduodenal safety and the effects on arachidonic acid products between meloxicam and piroxicam in the treatment of osteoarthritis”, *Clinical Rheumatol*, 20(2), pp. 104-113.
22. Cruciol-Souza JM, Thompson JC, “A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital”, *Clinics* 2006, 61(6),pp.515-20.

23. Daniel C Malone, Jacob Abarca, Phillip D. Hansten, Amy J. Grizzle, Edward P Armstrong (2005), “ Identification of Serious Drug-Drug Interactions: Result of the Partnership to prevent Drug-Drug Interactions”, *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 3(2), pp. 65-76.
24. David S. Tatro (2012), *Drug Interaction Facts 2012*, Facts and comparison publishing group.
25. Davies N. M, Skjodt N.M (1999), “Clinical Pharmacokinetics of Meloxicam: A Cyclo-Oxygenase-2 Preferential Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug”, *Clinical pharmacokinetic*, 36, pp. 115-126.
26. D.Turck, W. Roth et al (1996), “A Review of the Clinical Pharmacokinetics of Meloxicam”, *Br J Rheumatol*, 35 (1), pp. 13-16.
27. Eric N.van Roon, Sander Flikweert, Marianne le Comte, Pim N.J. Langendijk, Paul Smiths, Jacobus Brouwers (2005), “Clinical Relevance of Drug-Drug Interactions- A Structured Assessment Procedure”, *Drug Safety* 2005;28(12), pp. 1132-1139.
28. Fabiola Bagatini, Carine Raquel Blatt, Gabriela Maliska, Gunter Voges Trespash (2011), “Potential drug interactions in patients with rheumatoid arthritis”, *Rev Bras Reumatol* 2011, 51(1), pp. 20-39.
29. Frédéric Mille, Céline Schwartz, Françoise Brion, Jean-Eudes Fontan, Olivier Bourdon, Patrice Degoulet and Marie-Christine Jaulent (2008), “Analysis of overridden alerts in a drug–drug interaction detection system”, *Int Journal Qual Health Care* 2008, 20(6), pp.400-405.
30. Gabriel SE et al (2002), “Progress towards an OMERACT-ILAR guideline for economic evaluations in rheumatology”, *Ann Rheum Dis*, 61, pp. 370-373.
31. Goldberg RM et al (1996), “ Drug –drug and drug – disease interactions in the ED: Analysis of a high risk population” , *American Journal of Emergency Medicine* , 14, pp. 447-450.

32. Halkin H. Et al (2001), "Preventing drug interactions by online prescription screening in community pharmacies and medical practices", *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69(4), pp. 260-265.
33. Halmiton RA et al (1998), "Frequency of hospitalization after exposure to known drug-drug interactions in a medicaid population", *Pharmacotherapy*, 18, pp. 1112-1120.
34. Hanstern and Horn (2010), *Hanstern and Horn 's Drug Interactions Analysis and Management*, Wolters Kuwer
35. Hanstern PD (2003), "Drug interaction management", *Pharm World Science*, 25(3), pp. 94-97.
36. Hauser Longo, Fauci, Kasper, Jameson et al (2008), Part 14: Disorders of the Immune System, Connective Tissues and Joints in *Harrison 's Principles of Internal Medicine*, The McGraw-Hill Companies (17 edition), Chapter 314.
37. Herfindal, Gourley, Lloyd Hart (1992), *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Churchill Livingstone, pp. 37-46.
38. Hubner G et al (1997), "Lack of pharmacokinetic interaction of meloxicam with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis", *J Rheumatol*, 24(5), pp. 845-851.
39. Ignazio Grattagliano, MD; Piero Portincasa, MD, PhD; Gaetano D'Ambrosio, MD; Vincenzo O. Palmieri, MD; Giuseppe Palasciano, MD (2010), "Avoiding drug interactions: Here's help", *The journal of family practice*, 59(6), pp. 322-329.
40. Jankel CA et al (1994), "Effect of drug interactions on outcomes of patients receiving warfarin or theophylline", *American Journal of Hospital Pharmacy*, 51, pp.661-666.
41. John E Murphy, Daniel C. Malone, Bridget M. Olson, Amy J. Grizzle, Edward P Armstrong (2009), "Development of computerised alerts with management strategies for 25 serious drug-drug interactions", *American Journal of Health-System Pharmacy*, Vol 66, pp. 38-44.

42. Joint Formulary Committee, “*British National Formulary*”, British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (61st Edition), London, 2011.
43. Josiane Bourre Tessier et al (2010), “Methotrexat drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis : A systematic review”, *J. Rheumatol*, 37 (7), pp. 1416-1421.
44. Kanjanarat P et al (2003), “Preventing harm from high risk medicines”, *American Journal Health System Pharm*, 60, pp.1750-1759.
45. Kaufman DW, Kelly JP (2002), “Recent patterns of medications use in ambulatory adult population of US”, *JAMA* 287, pp. 337-344.
46. Kevin A Clauson (2010), “*Pharmacists: Are your drug information database accurate?*”, US Pharmacist.com/ continuing education.
47. Kirsten K. Viktil, Hege S.Blix et al (2006), “Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems”, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63(2), pp. 187-195
48. Lee SS et al (2009), “Combination treatment with leflunomide and methotrexat for patients with RA” , *Scand J Rheumatol* 2009, 38(1), pp. 11-14.
49. Luiza Cristina Lacerda Jacomini, Nilzio Antonio da Silva (2011), “Drug interactions: a contribution to the rational use of synthetic and biological immunosuppressants”, *Rev Bras Reumatol* 2011, 51(2), pp. 161-174.
50. Micromedex Healthcare Series [intranet database], Version 2.0. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc, [http:// www.thomsonhc.com](http://www.thomsonhc.com).
51. Nozaki Y et al (2007), “Species difference in the inhibitory effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the uptake of methotrexate by human kidney slices”, *J Pharmaco Exp Ther*, 322(3), pp. 1162-1170.
52. Pharmaceutical Press (2010), *Stockley’s Drug Interactions Pocket Companion*.
53. Philip.D.Hanstern(2003), “Drug interaction management”, *Pharm World Sci* 2003, 25(3), pp. 94–97.
54. Preskorn SH(2004), *How drug-drug interactions can impact managed care*, Am J Manag Care, pp. 186-198.

55. Robert Keith Middleton (2006), “Drug Interactions”, *Textbook of Therapeutic Drug and Disease management*, Lippincott Williams & Wilkins, Eighth edition, pp.47-69.
56. Shad MU et al (2001), “ The economic consequences of a drug-drug interaction”, *Journal of clinical psychopharmacology*, 21, pp. 119-120.
57. *Stockley Drug Interaction(Ninth edition)*, Pharmaceutical Press.
58. The European Agency for the Evaluation of Medicinal products (1995), *Note for guidance on the investigation of drug interactions*.
59. Treharne GJ, Douglas KM, Iwaszko J, Panoulas VF, Hale ED, Mitton DL *et al*. “Polypharmacy among people with rheumatoid arthritis: the role of age, disease duration and comorbidity”, *Musculoskeletal Care* 2007, 5(4),pp. 175-90
60. Vitry et al, “Comparative assessment of four drug interaction compendia”, *British Journal Clinical Pharmacol* 2007, 63, pp. 709-714.
61. Wanruchada Katchamart, Timea Donka et al (2010), “ Canadian recommendations for use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis”, *The Journal of Rheumatology*, 37(7), pp. 1422-1430.

Website

62. <http://Mims.com/>

Phụ lục 1: DANH MỤC CÁC HOẠT CHẤT SỬ DỤNG PHỔ BIẾN Ở KHOA CƠ XƯƠNG KHỚP – BỆNH VIỆN BẠCH MAI TRONG THỜI GIAN TỪ 01/10/2010 ĐẾN 30/09/2011

STT	Hoạt chất	Tổng liều DDD/ 100 bệnh nhân
1	Methylprednisolon	35642,12
2	Rabeprazol	16883
3	Meloxicam	15688
4	Paracetamol	10916
5	Omeprazol	10808
6	Eperison	9306,3
7	Diazepam	8182
8	Calcitonin	7136
9	Esomeprazol	6892
10	Tramadol	5110
11	Tolperison	4915,5
12	Cefepim	4288,5
13	Celecoxib	4286
14	Ciprofloxacin	4214,4
15	Colchicin	3839
16	Methotrexat	3258
17	Cefoperazon	2469,5
18	Nifedipin	2262
19	Pregabalin	2224
20	Diacerin	2049
21	Glucosamin	1998,8
22	Telmisartan	1910
23	Zoledronic acid	1799
24	Amlodipin	1778
25	Insulin	1425
26	Cefuroxim	1372,5
27	Diclofenac	1358,5
28	Levofloxacin	1140
29	Fexofenadin	1101
30	Metronidazol	949
31	Cilostazol	913
32	Piroxicam	860
33	Vitamin K	730
34	Furosemid	726,5
35	Gliclazid	644,5

36	Enalapril	603,5
37	Clindamycin	574
38	Atorvastatin	557
39	Epinephrin	546
40	Metoclopramid	536
41	Amitriptylin	533
42	Ambroxol	526,6
43	Vitamin C	505
44	Allopurinol	485
45	Cloroquin	386

PHỤ LỤC 2. BIỆN PHÁP XỬ TRÍ 45 TƯƠNG TÁC CẦN CHÚ Ý

TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG TẠI KHOA CƠ XƯƠNG KHỚP – BỆNH VIỆN BẠCH MAI

1. Tương tác chống chỉ định

STT	Thuốc 1	Thuốc 2	Xử trí tương tác
1	Colchicin	Clarithromycin	<ul style="list-style-type: none">- Chống chỉ định phối hợp hai thuốc ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận.- Theo dõi các biểu hiện độc tính của colchicin: sốt, ỉa chảy, đau cơ, giảm ba dòng tế bào máu ngoại vi...- Ở người có chức năng thận bình thường, liều tối đa của colchicin được khuyến cáo là 0,3mg x 2 lần/ngày.

2. Tương tác nghiêm trọng

STT	Thuốc 1	Thuốc 2	Xử trí tương tác
1	Allopurinol	Thuốc ức chế men chuyển (captopril, enalapril)	<ul style="list-style-type: none">- Theo dõi chặt chẽ các biểu hiện của phản ứng quá mẫn trên bệnh nhân (như các phản ứng dị ứng da) hoặc biểu hiện của số lượng bạch cầu trong máu giảm thấp (như đau họng, sốt), đặc biệt ở bệnh nhân suy thận.
2	Amitriptylin	Clonidin	<ul style="list-style-type: none">- Thay thế amitriptylin bằng thuốc chống trầm cảm khác nhóm chống trầm cảm 3 vòng hoặc thay thế clonidin bằng thuốc điều trị tăng huyết áp nhóm khác.- Theo dõi chặt chẽ huyết áp của bệnh nhân- Cần nhắc tăng liều clonidin khi cần thiết.
3	Amitriptylin	Thuốc cường giao cảm (adrenalin, noradrenalin)	<ul style="list-style-type: none">- Giám sát chặt chẽ các triệu chứng: loạn nhịp tim, tăng huyết áp trên bệnh nhân.- Nhắc nhở bệnh nhân nếu đang sử dụng thuốc chống trầm cảm 3 vòng cần thông báo cho bác sĩ biết trước khi tiến hành bất kì phẫu thuật hoặc thủ thuật nào.- Hiệu chỉnh liều của thuốc cường giao cảm theo đáp ứng của bệnh nhân.
4	Amitriptylin	Tramadol	<ul style="list-style-type: none">- Thay thế tramadol bằng thuốc giảm đau khác hoặc thay thế amitriptylin bằng thuốc chống trầm cảm khác nhóm chống trầm cảm 3 vòng.

			<ul style="list-style-type: none"> - Theo dõi chặt chẽ các biểu hiện của hội chứng serotonin (tăng huyết áp, tăng thân nhiệt, vã mồ hôi, ảo giác, thao cuồng...) hoặc biểu hiện ngộ độc thuốc gây nghiện (an thần sâu, suy hô hấp) cũng như biểu hiện giảm tác dụng giảm đau của tramadol, đặc biệt ở các bệnh nhân có nguy cơ co giật. Sử dụng thuốc kháng serotonin (ciproheptadin) có thể có hiệu quả.
5	Amitriptylin	Thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (fluvoxamin, paraxetin, sertraline)	<ul style="list-style-type: none"> - Theo dõi các biểu hiện của hội chứng serotonin (tăng huyết áp, tăng thân nhiệt, vã mồ hôi, ảo giác, thao cuồng...), triệu chứng ngộ độc amitriptylin (khô miệng, an thần sâu, bí tiểu...) - Giám sát chặt chẽ nồng độ amitriptylin khi bắt đầu, ngừng sử dụng hoặc thay đổi liều các thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin. - Giảm liều amitriptylin (1/3 liều khi dùng đồng thời với fluvoxamin)
6	Atorvastatin	Kháng sinh nhóm macrolid (clarithromycin, erythromycin)	<ul style="list-style-type: none"> - Thay thế atorvastatin bằng dẫn chất statin khác (không bị chuyển hóa bởi enzym CYP3A4) như rosuvastatin, fluvastatin hoặc dùng tạm thời atorvastatin khi chỉ sử dụng kháng sinh trong một thời gian ngắn hoặc lựa chọn 1 kháng sinh khác nhóm kháng sinh macrolid. - Theo dõi các biểu hiện độc tính của atorvastatin: bệnh cơ, tiêu cơ vân (đau cơ, yếu cơ mọi cơ...), theo dõi chỉ số creatin kinase (CK) của bệnh nhân. Khi được chẩn đoán hoặc nghi ngờ bệnh nhân mắc bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp, cần theo dõi chặt chẽ chỉ số CK của bệnh nhân, giảm liều hoặc ngừng phối hợp thuốc nếu CK tăng rõ rệt - Sử dụng liều atorvastatin thấp nhất có hiệu quả. Khuyến cáo không sử dụng atorvastatin với liều vượt quá 20mg/ngày. * Chú ý: chống chỉ định phối hợp simvastatin với erythromycin / clarithromycin.
7	Atorvastatin	Dẫn chất fibrat (gemfibrozil, fenofibrat)	<ul style="list-style-type: none"> - Chống chỉ định phối hợp gemfibrozil với các dẫn chất statin ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. - Theo dõi các biểu hiện độc tính của atorvastatin: bệnh cơ, tiêu cơ vân (đau cơ, yếu cơ mọi cơ...), theo dõi chỉ số creatin kinase (CK) của bệnh nhân. Khi được chẩn đoán hoặc nghi ngờ bệnh nhân mắc bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp, cần theo dõi chặt chẽ chỉ số CK của bệnh nhân, giảm liều hoặc ngừng phối hợp thuốc nếu CK tăng rõ rệt.

			<ul style="list-style-type: none"> - Sử dụng liều atorvastatin thấp nhất có hiệu quả, liều khởi đầu không vượt quá 10mg/ngày. * Chú ý: simvastatin và rosuvastatin có nguy cơ gây tương tác tương tự như atorvastatin.
8	Atorvastatin	Thuốc chống nấm nhóm azol (fluconazol, itraconazol, ketoconazol)	<ul style="list-style-type: none"> - Thay thế atorvastatin bằng fluvastatin. - Theo dõi các biểu hiện độc tính của atorvastatin: bệnh cơ, tiêu cơ vân (đau cơ, yếu cơ mỗi cơ...), theo dõi chỉ số creatin kinase (CK) của bệnh nhân. Khi được chẩn đoán hoặc nghi ngờ bệnh nhân mắc bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp, cần theo dõi chặt chẽ chỉ số CK của bệnh nhân, giảm liều hoặc ngừng phối hợp thuốc nếu CK tăng rõ rệt - Giảm liều atorvastatin, khuyến cáo không sử dụng atorvastatin với liều vượt quá 40mg/ngày. * Chú ý: simvastatin có nguy cơ gây tương tác tương tự như atorvastatin. Chống chỉ định phối hợp simvastatin với itraconazol.
9	Cilostazol	Kháng sinh nhóm macrolid (clarithromycin, erythromycin)	<ul style="list-style-type: none"> - Thay thế clarithromycin, erythromycin bằng azithromycin - Theo dõi huyết áp, nhịp tim, công thức máu, thời gian chảy máu, các xét nghiệm sinh hóa thường quy, đường huyết (định kỳ) để phát hiện các dấu hiệu ngộ độc cilostazol. - Giảm liều cilostazol. Cân nhắc sử dụng liều 50mg x 2 lần/ngày khi phối hợp thuốc.
10	Ciprofloxacin	Antacid (nhôm hydroxyd / magne hydroxyd)	<ul style="list-style-type: none"> - Thay thế antacid bằng thuốc kháng histamin H2 hoặc thuốc ức chế bơm proton. - Sử dụng ciprofloxacin trước ít nhất 2 giờ hoặc sau 6 giờ so với antacid. - Theo dõi sự giảm đáp ứng điều trị của ciprofloxacin.
11	Ciprofloxacin	Sucralfat	<ul style="list-style-type: none"> - Thay thế antacid bằng nhóm kháng H2, ức chế bơm proton. - Sử dụng ciprofloxacin trước ít nhất 2 giờ hoặc sau 6 giờ so với sucralfat. - Theo dõi sự giảm tác dụng điều trị của ciprofloxacin
12	Ciprofloxacin	Các chế phẩm có chứa sắt	<ul style="list-style-type: none"> - Dùng các chế phẩm có chứa sắt hoặc ciprofloxacin theo đường tiêm truyền tĩnh mạch để tránh tương tác - Nếu dùng đường uống, sử dụng ciprofloxacin ít nhất 2 giờ trước khi sử dụng các chế phẩm có chứa sắt.

			<ul style="list-style-type: none"> - Theo dõi sự giảm tác dụng điều trị của ciprofloxacin. * Chú ý: levofloxacin, moxifloxacin có thể không xảy ra tương tác với antacid.
13	Ciprofloxacin	Thuốc giãn cơ trơn phế quản nhóm xanthin (theophylin, aminophylin)	<ul style="list-style-type: none"> - Lựa chọn thay thế ciprofloxacin bằng 1 quinolon khác (ít hoặc không ảnh hưởng đến dược động học của theophylin như: levofloxacin, moxifloxacin. - Giám sát nồng độ huyết thanh theophylin và các biểu hiện độc tính: buồn nôn, run, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực. - Hiệu chỉnh liều khi cần thiết. Cân nhắc giảm liều theophylin từ 30-50%.
14	Kháng sinh nhóm fluoroquinolon (ciprofloxacin, levofloxacin)	Warfarin	<ul style="list-style-type: none"> - Thay thế kháng sinh quinolon bằng một kháng sinh nhóm khác. - Giám sát chặt chẽ tác dụng của thuốc chống đông, chỉ số INR hoặc thời gian prothrombin trong suốt thời gian dùng phối hợp hai thuốc. - Cân nhắc hiệu chỉnh liều warfarin khi cần thiết.
15	Colchicin	Cyclosporin	<ul style="list-style-type: none"> - Chống chỉ định phối hợp hai thuốc ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. - Theo dõi chặt chẽ acid uric máu và các biểu hiện độc tính của colchicin và cyclosporin: bệnh cơ, suy giảm chức năng thận. - Ở người có chức năng thận bình thường, liều tối đa của colchicin được khuyến cáo là 0,3mg x 2 lần/ngày.
16	Colchicin	Erythromycin	<ul style="list-style-type: none"> - Chống chỉ định phối hợp hai thuốc ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. - Theo dõi biểu hiện độc tính của colchicin: sốt, ỉa chảy, đau cơ, giảm ba dòng tế bào máu ngoại vi... - Ở người có chức năng thận bình thường, liều tối đa của colchicin được khuyến cáo là 0,3mg x 2 lần/ngày.
17	Diazepam	Thuốc chống nấm nhóm azol (itraconazol, fluconazol)	<ul style="list-style-type: none"> - Thay thế diazepam bằng một benzodiazepin khác không bị chuyển hóa bởi CYP3A4 như bromazepam. - Theo dõi sự tăng tác dụng của diazepam: an thần sâu, rối loạn ý thức, tăng tác dụng gây ngủ, mất điều hòa vận động... - Cân nhắc giảm liều diazepam khi cần thiết.
18	NSAID (diclofenac,	Heparin trọng lượng phân tử thấp	<ul style="list-style-type: none"> - Tạm dừng NSAID trước khi bắt đầu sử dụng heparin trọng lượng thấp, nếu có thể.

	meloxicam, piroxicam)	(enoxaparin, nadroparin)	- Theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu chảy máu trên bệnh nhân.
19	NSAID (diclofenac, meloxicam, piroxicam, celecoxib)	Heparin	- Theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu chảy máu trên bệnh nhân, đặc biệt là chảy máu đường tiêu hóa.
20	NSAID (diclofenac, piroxicam)	Warfarin	- Theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin hoặc chỉ số INR của bệnh nhân. - Theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu chảy máu trên bệnh nhân, đặc biệt là chảy máu đường tiêu hóa.
21	Enalapril	Spironolacton	- Không nên sử dụng spironolacton với thuốc ức chế men chuyển ở bệnh nhân có mức lọc cầu thận < 30ml/phút - Theo dõi chặt chẽ kali máu và chức năng thận khi bệnh nhân có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ sau đây: mắc kèm đái tháo đường hoặc suy thận, người cao tuổi, sử dụng đồng thời các thuốc: thuốc làm tăng kali máu, thuốc ức chế COX2, trimethoprim, cyclosporin, tacrolimus, propranolol, carvedilol. - Sử dụng spironolacton ở liều thấp nhất có hiệu quả. Liều khuyến cáo cho đa số bệnh nhân: 25mg spironolacton/ngày. * Chú ý: các thuốc ức chế men chuyển khác (perindopril, captopril, lisinopril và ramipril) có nguy cơ gây tương tác tương tự như enalapril.
22	Adrenalin	Propranolol, carvedilol	- Thay thế propranolol bằng một thuốc ức chế chọn lọc beta như metoprolol, atenolol hoặc tạm dừng propranolol 3 ngày trước khi dùng epinephrin hoặc nếu có thể tránh sử dụng epinephrin. - Theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu sinh tồn của bệnh nhân đặc biệt là huyết áp (đặc biệt là các đợt tăng huyết áp nặng và kéo dài). Nếu xảy ra các phản ứng có hại trên tim mạch (gây tăng huyết áp và chậm nhịp tim), có thể sử dụng clorpromazin IV, hydralazin IV, aminophylin IV, atropin để khắc phục. Nếu propranolol đối kháng tác dụng của epinephrin trong điều trị sốc phản vệ, sử dụng glucagon IV (liều người lớn 1-5mg glucagon tiêm IV trong 5 phút, sau đó, truyền 5-15mcg/phút tùy theo đáp ứng; liều trẻ em 20-30mcg/kg tiêm IV trong 5 phút, sau đó, truyền 5-15mcg/phút tùy theo

			<p>đáp ứng).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sử dụng epinephrin liều thấp nhất để tránh nguy cơ tăng huyết áp và chậm nhịp tim.
23	Furosemid	Kháng sinh nhóm aminoglycosid (gentamicin, amikacin, streptomycin, tobramycin)	<ul style="list-style-type: none"> - Theo dõi chặt chẽ chức năng thận, chức năng thính giác ban đầu và định kỳ. - Tránh sử dụng quá liều. - Cân nhắc giảm liều ở 1 hoặc cả 2 thuốc ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.
24	Furosemid	Cisplatin	<ul style="list-style-type: none"> - Theo dõi chặt chẽ chức năng thận và thính giác - Sử dụng furosemid ở liều thấp.
25	Insulin	Propranolol	<ul style="list-style-type: none"> - Thay thế propranolol bằng các thuốc chẹn beta chọn lọc như atenolol, metoprolol - Theo dõi chặt chẽ và cảnh báo bệnh nhân về các cơn hạ đường huyết không điển hình: không có các dấu hiệu tăng nhịp tim, run nhưng vẫn có các cảm giác đói, khó chịu, buồn nôn và dấu hiệu vã mồ hôi lại có thể tăng lên. - Ở những bệnh nhân vẫn tiếp tục bị hạ đường huyết, nên giảm liều insulin khi không thể dùng thuốc propranolol
26	Levofloxacin	Các thuốc có nguy cơ kéo dài khoảng QT (amiodaron, clopromazin, clarithromycin, erythromycin)	<ul style="list-style-type: none"> - Tránh sử dụng levofloxacin với các thuốc trên do nguy cơ tác dụng cộng hợp kéo dài khoảng QT. - Nếu bắt buộc phải sử dụng, cần theo dõi chặt chẽ khoảng QT trên điện tâm đồ của bệnh nhân ban đầu và định kỳ trong quá trình điều trị.
27	Methotrexat	Kháng sinh nhóm penicilin (amoxicilin, ampicilin, oxacilin, penicilinG, piperacilin, ticarcilin)	<ul style="list-style-type: none"> - Thay thế bằng kháng sinh khác không ức chế cạnh tranh với hệ thống vận chuyển anion hữu cơ, nếu cần sử dụng kháng sinh phổ rộng đường tiêm truyền, ceftazidim có thể ít có khả năng gây tương tác hơn. - Theo dõi chặt chẽ các biểu hiện độc tính của methotrexat: nhiễm khuẩn (loét và hoại tử da, loét miệng, đau họng, sốt); độc tính trên đường hô hấp (khó thở, ho); độc tính trên tủy xương (thiếu máu, suy tủy, giảm bạch cầu ,

			<p>giảm tiểu cầu); độc tính trên đường tiêu hóa (nôn, buồn nôn, tiêu chảy, viêm dạ dày); độc tính trên gan, thận... Theo dõi nồng độ methotrexat và tiến hành xét nghiệm đếm số lượng bạch cầu, tiểu cầu 2 lần / tuần, ít nhất trong 2 tuần đầu tiên.</p> <p>- Giảm liều methotrexat, sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả.</p>
28	Methotrexat	Aspirin	<p>- Theo dõi chặt chẽ các biểu hiện độc tính của methotrexat: nhiễm khuẩn (loét và hoại tử da, loét miệng, đau họng, sốt); độc tính trên đường hô hấp (khó thở, ho); độc tính trên tủy xương (thiếu máu, suy tủy, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu); độc tính trên đường tiêu hóa (nôn, buồn nôn, tiêu chảy, viêm dạ dày); độc tính trên gan, thận... Theo dõi nồng độ methotrexat và tiến hành xét nghiệm đếm số lượng bạch cầu, tiểu cầu 2 lần / tuần, ít nhất trong 2 tuần đầu tiên.</p> <p>- Theo dõi nồng độ methotrexat để hiệu chỉnh liều phù hợp.</p> <p>- Sử dụng methotrexat ở liều thấp. Ví dụ, để điều trị viêm khớp dạng thấp, liều khuyến cáo là 7,5-15mg/tuần.</p> <p><i>Tương tác này không nghiêm trọng ở những bệnh nhân điều trị ổn định bằng methotrexat dùng aspirin ở liều chống kết tập tiểu cầu kết hợp; nguy cơ xảy ra độc tính do tương tác cũng thấp khi phối hợp aspirin ở liều dùng giảm đau với methotrexat liều thấp trên bệnh nhân vẩy nến hoặc viêm khớp dạng thấp.</i></p>
29	Methotrexat	Co-trimoxazol	<p>- Thay thế co-trimoxazol bằng một kháng sinh khác. Không lựa chọn kháng sinh nhóm penicilin vì nhóm này cũng ảnh hưởng tới độ thanh thải methotrexat ở thận.</p> <p>- Theo dõi chặt chẽ biểu hiện độc tính trên huyết học.</p> <p>- Cân nhắc sử dụng calci folinat để điều trị chứng thiếu máu hồng cầu khổng lồ và giảm bạch cầu trung tính do sự thiếu hụt acid folic.</p>
30	Methotrexat	NSAID (diclofenac, piroxicam, ibuprofen, ketorolac)	<p>- Theo dõi chặt chẽ các biểu hiện độc tính của methotrexat: nhiễm khuẩn (loét và hoại tử da, loét miệng, đau họng, sốt); độc tính trên đường hô hấp (khó thở, ho); độc tính trên tủy xương (thiếu máu, suy tủy, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu); độc tính trên đường tiêu hóa (nôn, buồn nôn, tiêu chảy, viêm dạ dày); độc tính trên gan, thận... Theo dõi nồng độ methotrexat và</p>

			<p>tiến hành xét nghiệm đếm số lượng bạch cầu, tiểu cầu 2 lần / tuần, ít nhất trong 2 tuần đầu tiên.</p> <p>- Sử dụng methotrexat ở liều thấp. Thí dụ để điều trị viêm khớp dạng thấp, liều khuyến cáo là 7,5-15mg/tuần.</p> <p><i>Nguy cơ xảy ra độc tính thấp do tương tác thấp khi sử dụng methotrexat ở liều thấp điều trị viêm khớp dạng thấp hay vảy nến trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường.</i></p>
31	Methotrexat	Cyclosporin	<p>- Theo dõi chặt chẽ các biểu hiện độc tính của methotrexat: nhiễm khuẩn (loét và hoại tử da, loét miệng, đau họng, sốt); độc tính trên đường hô hấp (khó thở, ho); độc tính trên tủy xương (thiếu máu, suy tủy, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu); độc tính trên đường tiêu hóa (nôn, buồn nôn, tiêu chảy, viêm dạ dày); độc tính trên gan và sự suy giảm chức năng thận. Theo dõi nồng độ methotrexat và tiến hành xét nghiệm đếm số lượng bạch cầu, tiểu cầu 2 lần / tuần, ít nhất trong 2 tuần đầu tiên.</p> <p>- Theo dõi nồng độ của cả hai thuốc để phát hiện độc tính.</p> <p>- Cân nhắc giảm liều một trong hai thuốc.</p>
32	Methylprednisolon	Kháng sinh nhóm macrolid (clarithromycin, erythromycin)	<p>- Thay thế erythromycin, clarithromycin bằng azithromycin nếu bắt buộc phải sử dụng kháng sinh nhóm macrolid.</p> <p>- Theo dõi phản ứng có hại của corticosteroid: giữ nước, phù, tăng huyết áp, tăng đường huyết, loãng xương, hội chứng Cushing....</p> <p>- Giảm liều và dẫn khoảng thời gian đưa thuốc methylprednisolon (dựa trên triệu chứng).</p>
33	Methylprednisolon	Diltiazem	<p>- Thay diltiazem bằng một thuốc chẹn kênh canxi nhóm dihydropyridin như nifedipin, felodipin, amlodipin.</p> <p>- Theo dõi phản ứng có hại của methylprednisolon: giữ nước, phù, tăng huyết áp, tăng đường huyết, loãng xương, hội chứng Cushing....</p> <p>- Cân nhắc giảm liều methylprednisolon ở bệnh nhân phải điều trị phối hợp lâu dài khi phản ứng có hại của methylprednisolon tăng lên hoặc rõ rệt.</p>
34	Methylprednisolon	Thuốc chống nấm nhóm azol	<p>- Theo dõi phản ứng có hại của methylprednisolon: giữ nước, phù, tăng huyết áp, tăng đường huyết, loãng xương, hội chứng Cushing....</p>

		(itraconazol, ketoconazol)	- Cân nhắc giảm liều methylprednisolon ở bệnh nhân phải điều trị phổi hợp lâu dài khi phản ứng có hại của methylprednisolon tăng lên hoặc rõ rệt.
35	Metoclopramid	Cyclosporin	- Theo dõi chặt chẽ nồng độ huyết thanh và biểu hiện độc tính của cyclosporin (suy thận, tắc mật, dị cảm) - Cân nhắc giảm liều cyclosporin khi cần thiết.
36	Metronidazol	Warfarin	- Theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu chảy máu, thời gian prothrombin hoặc chỉ số INR của bệnh nhân khi bắt đầu, ngừng sử dụng và nên đánh giá định kỳ trong suốt thời gian dùng phối hợp. - Cân nhắc giảm liều warfarin khi cần thiết.
37	Nifedipin	Thuốc chống nấm nhóm azol (itraconazol, ketoconazol)	- Thay thế nifedipin bằng một thuốc điều trị tăng huyết áp khác ngoài nhóm chẹn kênh canxi. - Theo dõi các phản ứng có hại của nifedipin như tụt huyết áp, đau đầu, đỏ bừng, phù ngoại biên... - Cân nhắc giảm liều của nifedipin khi cần thiết. * Chú ý: felodipin có nguy cơ gây tương tác tương tự như nifedipin.
38	Nifedipin	Phenobarbital	- Thay thế nifedipin bằng một thuốc điều trị tăng huyết áp khác. - Theo dõi sự giảm tác dụng hạ áp của nifedipin. - Cân nhắc việc tăng liều nifedipin khi cần thiết.
39	Nifedipin	Phenytoin	- Thay thế nifedipin bằng một thuốc điều trị tăng huyết áp khác. - Theo dõi sự giảm tác dụng hạ áp của nifedipin đồng thời theo dõi chặt chẽ nồng độ phenytoin và các biểu hiện độc tính của phenytoin: mờ mắt, rung giật nhãn cầu, mất điều hòa, buồn ngủ. - Cân nhắc hiệu chỉnh liều phenytoin khi cần thiết.
40	Nifedipin	Tacrolimus	- Theo dõi nồng độ và các phản ứng có hại của tacrolimus: tăng đường huyết, tăng kali máu, độc tính trên thận. - Hiệu chỉnh liều tacrolimus khi cần thiết.
41	Thuốc ức chế bơm proton (omeprazol, esomeprazol, rabeprazol)	Clopidogrel	- Thay thế omeprazol bằng những chất ít chuyển hóa qua enzym CYP2C19 như pantoprazol, lansoprazol, các thuốc kháng H2 trừ cimetidin, antacid - Có thể tiến hành kiểm tra chức năng tiêu cầu của bệnh nhân.

			- Cân nhắc việc sử dụng aspirin thay thế cho clopidogrel với tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu.
42	Thuốc ức chế bơm proton (omeprazol, esomeprazol, rabeprazol)	Thuốc chống nấm nhóm azol (itraconazol, fluconazol, ketoconazol)	- Theo dõi sự giảm tác dụng chống nấm. - Sử dụng kèm với đồ uống có tính acid để tăng sinh khả dụng của các thuốc chống nấm nhóm azol. - Cân nhắc việc tăng liều các thuốc chống nấm nhóm azol.
43	Tramadol	Thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (fluvoxamin, sertralin, paroxetin)	- Thay thế tramadol bằng một thuốc giảm đau khác không có hoạt tính serotonin để giảm nguy cơ mắc hội chứng serotonin. Tránh sử dụng phối hợp ở những bệnh nhân mắc bệnh chính có nguy cơ co giật. - Theo dõi chặt chẽ các biểu hiện của hội chứng serotonin: tăng huyết áp, tăng thân nhiệt, tăng nhịp tim, rối loạn ý thức, giật cơ, co giật, hôn mê, lú lẫn, ảo giác, run, bồn chồn, rối loạn chức năng tự chủ, sốt, vã mồ hôi...
44	Vitamin K	Warfarin	- Theo dõi chặt chẽ các chỉ số đông máu, các dấu hiệu hình thành huyết khối hoặc chảy máu khi lượng hấp thu vitamin K của bệnh nhân thay đổi. - Nhắc nhở bệnh nhân uống warfarin tránh sử dụng các rau quả, thực phẩm giàu vitamin K. Cân nhắc tăng liều thuốc chống đông đường uống.

Phần D. Giám sát lâm sàng và cận lâm sàng

Các xét nghiệm huyết học

Ngày	/		/		/		/	
	BT	Thay đổi	BT	Thay đổi	BT	Thay đổi	BT	Thay đổi
Số lượng bạch cầu								
Số lượng hồng cầu								
Số lượng tiểu cầu								
Hematocrit								
Hemoglobin								
Thời gian prothrombin (PT)								
INR								
Thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần (APTT)								
Thời gian chảy máu								

Các xét nghiệm sinh hóa

Ngày	/		/		/		/	
	BT	Thay đổi	BT	Thay đổi	Thay đổi	BT	Thay đổi	BT
ASAT								
ALAT								
Bilirubin TP								
Acid uric								
Creatinin								
Glucose								
Creainin kinase								
Magie								
Kali								
Canxi								

Các xét nghiệm khác:

.....
.....

Thân nhiệt

Ngày	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Thân nhiệt									

Huyết áp

Ngày	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Huyết áp									

Giám sát phản ứng có hại

Cơ quan	Biểu hiện	Ngày xuất hiện	Xử trí	Kết quả
Da				
Tim mạch				
Hô hấp				
Tiêu hóa				
Máu				
Gan				
Miễn dịch				
Thần kinh				
Nội tiết/ Chuyển hóa				
Thận/ Tiết niệu				
Mắt				
Thính giác				
Cơ xương khớp				
Khác				

