

BỘ Y TẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI



NGUYỄN THU VÂN
ĐÁNH GIÁ MỘT SỐ CƠ SỞ DỮ LIỆU THƯỜNG DÙNG
TRONG THỰC HÀNH TRA CỨU TƯƠNG TÁC THUỐC TẠI
VIỆT NAM

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

HÀ NỘI - 2012

BỘ Y TẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI



NGUYỄN THU VÂN

**ĐÁNH GIÁ MỘT SỐ CƠ SỞ DỮ LIỆU
THƯỜNG DÙNG TRONG THỰC HÀNH
TRA CỨU TƯƠNG TÁC THUỐC TẠI VIỆT NAM**

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

Người hướng dẫn:

- 1. TS. Nguyễn Hoàng Anh**
- 2. DS. Nguyễn Mai Hoa**

Nơi thực hiện:

Trung tâm DI & ADR Quốc gia

HÀ NỘI - 2012

LỜI CẢM ƠN

Trước tiên, tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành và sâu sắc nhất đến TS. Nguyễn Hoàng Anh – Giảng viên bộ môn Dục lực, Phó giám đốc Trung tâm DI&ADR Quốc gia, người đã tận tình chỉ bảo, hướng dẫn tôi thực hiện khóa luận này. Thầy luôn là tấm gương sáng về sự nghiêm túc trong công việc, cũng như đam mê và tâm huyết với nghiên cứu khoa học.

Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến DS. Nguyễn Mai Hoa – Cán bộ trung tâm DI&ADR Quốc gia. Chị đã luôn nhiệt tình hướng dẫn tôi, giúp đỡ tôi hoàn thành công việc từ những chi tiết nhỏ nhất để có thể đạt được kết quả mong muốn. Chị đã trở thành một người bạn, người chị đáng kính của tôi.

Đồng thời, tôi cũng xin gửi lời cảm ơn chân thành đến tập thể các thầy cô giáo trường Đại học Dục Hà Nội, các cán bộ Trung tâm DI&ADR Quốc gia đã tạo ra một môi trường học tập thuận lợi, giúp tôi có được thành công như ngày hôm nay.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn đến gia đình và bạn bè tôi, những người đã luôn ở bên ủng hộ và động viên tôi trong những lúc khó khăn, giúp tôi hoàn thành tốt nhiệm vụ của mình trong suốt 5 năm đại học.

Hà Nội, tháng 5 năm 2012

Sinh viên

Nguyễn Thu Vân

MỤC LỤC

| | |
|---|-----------|
| DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VIẾT TẮT | |
| DANH MỤC CÁC BẢNG..... | |
| ĐẶT VẤN ĐỀ | 1 |
| Chương 1. TỔNG QUAN..... | 3 |
| 1.1. Khái niệm và phân loại tương tác thuốc..... | 3 |
| 1.1.1. Khái niệm tương tác thuốc..... | 3 |
| 1.1.2. Phân loại tương tác thuốc..... | 4 |
| 1.2. Tầm quan trọng của tương tác thuốc | 5 |
| 1.2.1. Dịch tễ | 5 |
| 1.2.2. Ý nghĩa tương tác thuốc | 6 |
| 1.3. Các cơ sở dữ liệu thường dùng trong tra cứu thông tin tương tác thuốc..... | 8 |
| 1.3.1. Vai trò của cơ sở dữ liệu trong thực hành tra cứu tương tác thuốc..... | 8 |
| 1.3.2. Một số yêu cầu đối với cơ sở dữ liệu tra cứu tương tác thuốc..... | 8 |
| 1.3.3. Các cơ sở dữ liệu được sử dụng trong nghiên cứu..... | 9 |
| 1.3.3. Sự chênh lệch giữa các CSDL dùng trong tra cứu tương tác thuốc..... | 13 |
| 1.4. Các nhóm thuốc nghiên cứu..... | 15 |
| 1.4.1. Nhóm statin..... | 15 |
| 1.4.2. Kháng sinh macrolid..... | 16 |
| 1.4.3. Warfarin..... | 17 |
| 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 |
| 2.2.1. Đánh giá mức độ đồng thuận trong việc liệt kê danh mục và nhận định mức độ có ý nghĩa lâm sàng của tương tác thuốc giữa các CSDL nước ngoài..... | 21 |
| 2.2.1.1. Đánh giá mức độ đồng thuận trong việc liệt kê danh mục tương tác thuốc giữa các CSDL nước ngoài | 21 |
| 2.2.1.2. Đánh giá mức độ đồng thuận trong việc nhận định mức độ có ý nghĩa lâm sàng của tương tác thuốc giữa các CSDL nước ngoài | 21 |
| 2.2.2. Đánh giá khả năng bao quát thông tin của các CSDL của Việt Nam | 22 |
| Chương 3. KẾT QUẢ..... | 25 |
| 3.1. Đánh giá mức độ đồng thuận trong việc liệt kê danh mục và nhận định mức độ tương tác thuốc giữa các CSDL nước ngoài..... | 25 |
| 3.1.1. Mức độ đồng thuận trong việc liệt kê danh mục tương tác thuốc..... | 25 |
| 3.1.2 Sự đồng thuận trong việc nhận định mức độ ý nghĩa của cặp tương tác. | 27 |
| 3.2. Đánh giá khả năng bao quát thông tin của các CSDL của Việt Nam..... | 31 |
| Chương 4. BÀN LUẬN..... | 33 |
| 4.1. Đánh giá sự đồng thuận giữa các cơ sở dữ liệu nước ngoài về khả năng liệt kê tương tác và nhận định mức độ..... | 33 |
| 4.2. Đánh giá khả năng bao quát thông tin tương tác thuốc của các cơ sở dữ liệu bằng tiếng Việt..... | 36 |
| Chương 5. KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT..... | 41 |
| 5.1. Kết luận..... | 41 |
| 5.2 Đề xuất..... | 41 |

TÀI LIỆU THAM KHẢO.....

Phụ lục 1: Các CSDL được sử dụng trong nghiên cứu.....

Phụ lục 2: Các cặp tương tác thể hiện sự chênh lệch giữa các CSDL trong nhận định tương tác ở mức độ cao nhất

Phụ lục 3: Danh sách các cặp tương tác được ít nhất 4/6 CSDL đồng thuận là có ý nghĩa lâm sàng (danh sách 1)

Phụ lục 4: Danh sách các tương tác được lựa chọn đánh giá CSDL bằng tiếng Việt (danh sách 2).....

Phụ lục 5: Phiếu đánh giá tính phạm vi CSDL bằng tiếng Việt

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VIẾT TẮT

| | |
|------|--|
| BNF | British National Formulary 61 |
| CSDL | Cơ sở dữ liệu |
| DIF | Drug Interaction Facts 2012 |
| DT | Dược thư quốc gia Việt Nam 2009 |
| HH | Hansten and Horn's drug interaction analysis and management 2011 |
| MA | MIMS annual cẩm nang sử dụng thuốc 2011 |
| MM | Micromedex - Reax system |
| MNT | MIMS cẩm nang nhà thuốc thực hành 2010 |
| MO | MIMS online |
| SPC | Stockley's drug interaction pocket companion 2010 |
| TBD | Thuốc biệt dược và cách sử dụng 2010 |
| TIM | Thesaurus des interactions médicamenteuses 2010 |
| TTCD | Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định 2006 |
| VDVN | Vidal Việt Nam 2010 |

DANH MỤC CÁC BẢNG

| TT | Tên bảng | Trang |
|-----------|---|--------------|
| 1 | Bảng 2.1: Các nhóm thuốc và thuốc được lựa chọn vào nghiên cứu | 19 |
| 2 | Bảng 2.2: Các mức độ tương tác có ý nghĩa lâm sàng trong các CSDL | 20-21 |
| 3 | Bảng 2.3: Tiêu chí đánh giá khả năng cung cấp thông tin của các CSDL | 22 |
| 4 | Bảng 3.1: Sự đồng thuận giữa các CSDL về liệt kê cặp tương tác | 24 |
| 5 | Bảng 3.2: Hệ số ICC đánh giá đồng thuận về liệt kê cặp tương tác giữa 6 CSDL | 25 |
| 6 | Bảng 3.3: Hệ số kappa đánh giá sự đồng thuận giữa các cặp CSDL | 25 |
| 7 | Bảng 3.4: Sự đồng thuận giữa các CSDL về nhận định mức độ ý nghĩa lâm sàng của tương tác | 26 |
| 8 | Bảng 3.5: Hệ số ICC đánh giá sự bất đồng giữa các CSDL trong nhận định cặp tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng. | 27 |
| 9 | Bảng 3.6: Hệ số kappa đánh giá sự đồng thuận giữa các CSDL. | 27 |
| 10 | Bảng 3.7: Sự chênh lệch giữa các CSDL trong nhận định các cặp tương tác ở mức độ cao nhất | 28 |
| 11 | Bảng 3.8: Điểm tính phạm vi của các CSDL | 30 |

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tương tác thuốc là một vấn đề khá phổ biến trong thực hành lâm sàng, đặc biệt với các trường hợp đa bệnh lý, đa trị liệu [5]. Tương tác thuốc làm thay đổi tác dụng dược lý, tăng độc tính và gây ra các phản ứng bất lợi hoặc làm giảm hiệu quả điều trị trên bệnh nhân. Vì vậy, nắm vững các kiến thức cũng như thành thạo trong tra cứu thông tin về tương tác thuốc là một nhiệm vụ quan trọng của người dược sỹ.

Trên thế giới, hiện nay có rất nhiều cơ sở dữ liệu (CSDL) cung cấp thông tin về tương tác thuốc bao gồm cả các phần mềm duyệt tương tác và các sách chuyên khảo về tương tác thuốc. Ngay cả các CSDL bằng tiếng Việt cũng phát triển nhanh chóng với rất nhiều tài liệu tra cứu nhanh cung cấp thông tin ngắn gọn về tương tác thuốc. Điều này phản ánh nhu cầu cấp thiết của việc ứng dụng kiến thức về tương tác trong thực hành lâm sàng khi số lượng thuốc xuất hiện trên thị trường ngày càng nhiều. Tuy nhiên, sự đa dạng của các nguồn thông tin cũng gây nhiều khó khăn cho bác sỹ, dược sỹ trong việc sử dụng thuốc hợp lý, hạn chế được tương tác thuốc trong điều trị [25],[46]. Lựa chọn được nguồn thông tin phù hợp và chính xác luôn là câu hỏi lớn đối với cán bộ y tế trong thực hành tra cứu tương tác thuốc.

Nhận thức được điều này, nhiều nghiên cứu trên thế giới đã tiến hành so sánh, đánh giá các CSDL tra cứu thông tin tương tác thuốc dựa trên nhiều tiêu chí [37],[54],[58]. Trong khi đó, các nghiên cứu ở Việt Nam mới chỉ đánh giá khu trú trên một vài CSDL như các phần mềm tra cứu tương tác và cũng chưa nhận định được tính bao quát về thông tin tương tác thuốc của các CSDL bằng tiếng Việt [10],[11],[13]. Xuất phát từ thực tế trên, chúng tôi tiến hành đề tài “**Đánh giá một số cơ sở dữ liệu thường dùng trong thực hành tra cứu tương tác thuốc tại Việt Nam**” với các mục tiêu:

1. *Đánh giá sự đồng thuận giữa các CSDL nước ngoài về khả năng liệt kê tương tác và nhận định tương tác có ý nghĩa lâm sàng.*
2. *Đánh giá khả năng bao quát thông tin về tương tác thuốc của các CSDL bằng tiếng Việt.*

Từ kết quả của nghiên cứu, chúng tôi mong muốn đưa ra các ý kiến đề xuất về khả năng áp dụng lựa chọn cơ sở dữ liệu trong thực hành tra cứu thông tin về tương tác thuốc.

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1. Khái niệm và phân loại tương tác thuốc

1.1.1. Khái niệm tương tác thuốc

Tương tác thuốc là hiện tượng xảy ra khi nhiều thuốc được sử dụng đồng thời, làm thay đổi tác dụng dược lý hoặc gây ra độc tính của một trong những thuốc đó [1],[4]. Tương tác thuốc, còn được hiểu một cách rộng hơn, là sự thay đổi tác dụng của một thuốc khi sử dụng cùng thuốc khác, dược liệu, thức ăn, đồ uống hay các tác nhân hóa học trong môi trường [2],[5],[32]. Trong phạm vi khóa luận này, chúng tôi chỉ đề cập đến tương tác thuốc – thuốc.

Tương tác thuốc có thể làm tăng hoặc giảm tác dụng dược lý của các thuốc điều trị. Một nghiên cứu trên 10 bệnh nhân khỏe mạnh dùng simvastatin, một nhóm dùng itraconazol và một nhóm dùng giả dược. Kết quả là ở cả 5 trường hợp dùng kèm itraconazol, nồng độ đỉnh trong máu của simvastatin tăng lên 17 lần, AUC tăng 19 lần và cả 5 người đều có dấu hiệu tiêu cơ vân cấp [42]. Ngược lại, một nghiên cứu có đối chứng vào năm 1975 lại cho thấy rifampicin làm giảm nồng độ trong huyết tương của warfarin đến 85%. Hậu quả là liều dùng của warfarin phải tăng gấp đôi, thậm chí là gấp 3 để duy trì tác dụng điều trị [50].

Mặc dù đa số tác dụng không mong muốn do tương tác thuốc là có hại, nhưng cũng có nhiều tương tác khác là có lợi và được sử dụng trong điều trị với nhiều mục đích như tăng hiệu quả điều trị, giảm tác dụng không mong muốn hoặc để giải độc như sử dụng naloxon để giải độc morphin [1]. Một ví dụ điển hình của phối hợp thuốc làm tăng hiệu quả điều trị là kết hợp ritonavir và lopinavir. Ritonavir ức chế chuyển hóa của lopinavir qua CYP3A, dẫn đến tăng nồng độ của lopinavir lên tới 77 lần và tương tác có lợi này đã được nhiều hãng dược phẩm ứng dụng để tạo ra các chế phẩm cố định liều chứa liều thấp ritonavir và lopinavir [18].

1.1.2. Phân loại tương tác thuốc

Tương tác thuốc được phân thành hai nhóm tương tác dược động học và tương tác dược lực học [1], [2], [5]

❖ Tương tác dược động học

Tương tác dược động học là những tương tác làm thay đổi một hay nhiều thông số cơ bản của quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ thuốc.

Tương tác dược động học trong quá trình hấp thu: tương tác thuốc làm thay đổi quá trình hấp thu thuốc theo một số cơ chế như thay đổi pH dạ dày, thay đổi nhu động tiêu hóa, tạo phức khó hấp thu giữa hai thuốc, do cản trở cơ học tạo lớp ngăn tiếp xúc với niêm mạc dạ dày.

Tương tác dược động học trong quá trình phân bố: tương tác thuốc xảy ra khi một thuốc đẩy thuốc khác ra khỏi protein liên kết gây tăng nồng độ thuốc tự do, dẫn đến tăng tác dụng và tăng độc tính.

Tương tác dược động học trong quá trình chuyển hóa: tương tác thuốc xảy ra khi phối hợp các thuốc chuyển hóa thuốc chủ yếu diễn ra ở gan với thành phần tham gia chuyển hóa là hệ enzym cytochrom P450 ở gan (CYP450). Hiện tượng cảm ứng hoặc ức chế enzym gan làm thay đổi chuyển hóa thuốc, dẫn đến làm tăng hoặc giảm tác dụng dược lý và độc tính của thuốc.

Tương tác dược động học trong quá trình thải trừ: các thuốc bị ảnh hưởng nhiều bởi tương tác này là những thuốc bài xuất chủ yếu qua thận ở dạng còn hoạt tính. Tương tác thuốc làm thay đổi quá trình thải trừ thuốc qua thận theo cơ chế như thay đổi pH nước tiểu, cạnh tranh chất mang với các thuốc thải trừ qua ống thận.

❖ Tương tác dược lực học

Tương tác dược lực học là những tương tác xảy ra tại các thụ thể của thuốc. Đây là loại tương tác đặc hiệu, các thuốc có cùng cơ chế sẽ có cùng một kiểu tương tác dược lực học.

Tương tác đối kháng: tương tác đối kháng là những tương tác xảy ra tại cùng một thụ thể giữa hai thuốc làm giảm hoặc mất tác dụng của thuốc dùng kèm, bao gồm đối kháng cạnh tranh và không cạnh tranh.

Tương tác hiệp đồng: tương tác xảy ra trên những thụ thể khác nhau nhưng có cùng đích tác dụng, làm tăng tác dụng.

Tương tác do phối hợp thuốc có cùng kiểu độc tính: tương tác xảy ra khi phối hợp các thuốc có tác dụng điều trị khác nhau nhưng lại có cùng độc tính.

1.2. Tầm quan trọng của tương tác thuốc

1.2.1. Dịch tễ

Các báo cáo về tần suất xuất hiện của tương tác thuốc thường thay đổi, phụ thuộc vào quần thể nghiên cứu (bệnh nhân ngoại trú, nội trú), loại tương tác được báo cáo, thiết kế nghiên cứu và tính xã hội học của quần thể nghiên cứu (người già, người trẻ tuổi) [49]. Một nghiên cứu cho rằng tần suất xuất hiện tương tác dao động từ 2,2%-70,3% và tỷ lệ bệnh nhân trên thực tế có xảy ra hậu quả là 11,1% [32]. Trong khi đó, một nghiên cứu ở Australia năm 1994 cho thấy 10% trường hợp nhập viện có nguyên nhân liên quan đến thuốc và 4,4% trong số đó là do tương tác thuốc [52]. Một nghiên cứu khác thực hiện tại Mỹ năm 1997 thấy rằng tương tác thuốc chiếm đến 4,6% các biến cố bất lợi mà bệnh nhân nằm viện gặp phải [21]. Hoàng Kim Huyền và cộng sự đã tiến hành khảo sát 300 đơn thuốc của bệnh nhân nội trú tại 3 khoa ở bệnh viện Bạch Mai, và chỉ ra rằng có tới 78,5% cặp tương tác được phát hiện bằng phần mềm Martindale là có ý nghĩa lâm sàng [10].

Số lượng thuốc bệnh nhân sử dụng càng nhiều thì nguy cơ gặp phải phản ứng có hại của thuốc càng cao. Một nghiên cứu đã chỉ ra rằng ở những người dùng từ 6-10 thuốc, tỉ lệ của phản ứng có hại là 7%, nhưng tỉ lệ này sẽ là 40% nếu bệnh nhân sử dụng 16-20 thuốc [2],[32]. Nghiên cứu ở Ấn Độ được thực hiện năm 2009 cũng chỉ ra rằng ở những bệnh nhân dùng dưới 5 thuốc tỉ lệ tương tác thuốc là 1,14%, nhưng con số này sẽ là 65,91% trên những bệnh nhân dùng 10 thuốc trở lên [56].

Người cao tuổi là đối tượng có nguy cơ gặp phải tương tác cao hơn các nhóm tuổi khác do đặc điểm có nhiều bệnh mắc kèm và cần sử dụng nhiều thuốc. Một nghiên cứu năm 1992 trên 236 bệnh nhân cao tuổi cho thấy tần suất gặp tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng ở nhóm bệnh nhân này là 88%. Tỷ lệ gặp tương tác nghiêm trọng, đe dọa tính mạng là 22% [36].

Tần suất gặp phải tương tác còn thay đổi phụ thuộc vào các nhóm thuốc được sử dụng. Một nghiên cứu về bệnh nhân dùng thuốc chống đông kinh đã chỉ ra 6% các trường hợp ngộ độc thuốc là do tương tác thuốc [32]. Bên cạnh đó, thuốc tim mạch cũng là những thuốc đã được các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tương tác khá cao. Một nghiên cứu tiến cứu năm 2009 tiến hành thu thập 600 đơn thuốc của bệnh nhân điều trị tại khoa tim mạch. Kết quả cho thấy có tới 88 bệnh nhân chiếm 14,66% là có ít nhất 1 tương tác thuốc, trong đó phần lớn các trường hợp (61,36%) được đánh giá là tương tác ở mức độ trung bình cho đến nghiêm trọng. Những thuốc liên quan đến phản ứng bất lợi do tương tác thuốc nhiều nhất là các thuốc chống kết tập tiểu cầu (76,13%) và thuốc chống đông (72,72%) với heparin chiếm đến 62,25% các trường hợp và aspirin là 47,72% [56].

Những nghiên cứu trên góp phần cảnh báo thầy thuốc cần lưu ý đến tương tác thuốc trong điều trị vì dù tỷ lệ xuất hiện tương tác có thấp đi chăng nữa, vẫn có một số lượng lớn bệnh nhân có nguy cơ gặp phải hậu quả của tương tác thuốc khi một số lượng thuốc không lồ được tiêu thụ trên thị trường mỗi ngày.

1.2.2. Ý nghĩa tương tác thuốc

Tương tác thuốc ảnh hưởng đến mọi mặt của chăm sóc dược. Tác động của nó có thể thay đổi từ tác dụng không mong muốn cho đến những hậu quả nguy hiểm, thậm chí là tử vong. Một nghiên cứu năm 1998 đã báo cáo trường hợp một phụ nữ dùng lovastatin trong 7 năm xuất hiện triệu chứng ngộ độc đa phủ tạng (tiêu cơ vân cấp, suy thận cấp, viêm tụy cấp, tăng enzym gan cao) khi bắt đầu dùng thêm erythromycin. 4 trường hợp khác sử dụng lovastatin đồng thời với erythromycin cũng bị tiêu cơ vân cấp

[61]. Thầy thuốc có thể phải chịu trách nhiệm pháp lý nếu những ảnh hưởng xấu lên sức khỏe của bệnh nhân là kết quả của tương tác thuốc. Cơ sở điều trị phải chịu các gánh nặng về chi phí, nguồn lực để chẩn đoán, điều trị cho bệnh nhân gặp phải tương tác nguy hiểm, đe dọa tính mạng. Một nghiên cứu ở Maryland, Mỹ đã chỉ ra rằng khi warfarin được sử dụng cùng với thuốc tương tác với nó, số ngày nằm viện tăng lên ít nhất là 3 ngày và kéo theo là các chi phí điều trị cũng tăng lên [28]. Các công ty dược phẩm cũng đối mặt với nguy cơ tổn kém chi phí đầu tư, thời gian, tài chính nếu một thuốc bị rút ra khỏi thị trường vì xảy ra tương tác nghiêm trọng trên lâm sàng, thậm chí có khả năng bị kiện trước pháp luật. Thực tế đã cho thấy, trong khoảng thời gian từ năm 1998 đến 2001, 5 trên 10 thuốc bị rút khỏi thị trường Mỹ do gây ra các tương tác thuốc nghiêm trọng mà cerivastatin là một ví dụ điển hình [23].

Ảnh hưởng của tương tác thuốc dẫn đến những thái độ xử trí khác nhau của người thầy thuốc. Một bộ phận trở nên quá cảnh giác với các tương tác thuốc làm hạn chế việc sử dụng những thuốc dù có khả năng tương tác cao, nhưng nếu có biện pháp theo dõi và thận trọng trong sử dụng sẽ đem lại hiệu quả lớn cho bệnh nhân. Quan điểm này càng bị cường điệu hóa bởi rất nhiều cảnh báo về tương tác thuốc trong các CSDL. Một số CSDL không phân biệt rõ ràng cặp tương tác nào đã được nghiên cứu đầy đủ và có các bằng chứng trong y văn với các cặp tương tác mới chỉ xuất hiện trên một vài bệnh nhân đơn lẻ [32].

Ngược lại, nhiều bác sĩ lại bỏ qua tầm quan trọng của tương tác trong việc kê đơn hợp lý, bởi theo kinh nghiệm điều trị, họ hiếm khi gặp phải tương tác. Hoặc một số người cho rằng tương tác thuốc là biến cố bất lợi có thể dự đoán và phòng tránh được nên nó không gây ra hậu quả nghiêm trọng. Điều này dẫn đến nguy cơ bệnh nhân phải đối mặt với tương tác thuốc trong điều trị [32].

Bởi vậy, những kiến thức về tương tác thuốc với bằng chứng cụ thể, có ý nghĩa lâm sàng là rất thiết thực để hạn chế được các phản ứng có hại của thuốc trong thực hành, giảm thiểu các yếu tố rủi ro cho bệnh nhân. Người dược sĩ cần phải có những

kiến thức nhất định về tương tác thuốc để có thể tư vấn cho bác sĩ khi kê đơn và hướng dẫn người bệnh dùng thuốc.

1.3. Các cơ sở dữ liệu thường dùng trong tra cứu thông tin tương tác thuốc

1.3.1. Vai trò của cơ sở dữ liệu trong thực hành tra cứu tương tác thuốc

Trong thời gian qua, có hơn 15.000 bài báo viết về tương tác thuốc được xuất bản trên các tạp chí y dược học [46]. Kể từ khi phát hiện ra isozym cytochrom P450 và protein vận chuyển gắn ATP, số lượng các bài viết về tương tác thuốc càng tăng nhanh. Rõ ràng, không một cán bộ y tế nào có thể ghi nhớ tất cả các cặp tương tác đó nên họ cần có sự hỗ trợ của các CSDL để tra cứu khi cần thiết với các thông tin mang tính chất tổng hợp, khái quát bao gồm cơ chế tương tác, hậu quả, biện pháp can thiệp. Những thông tin này sẽ giúp bác sĩ quyết định có nên phối hợp thuốc hay không, và nếu phối hợp thì cần phải theo dõi những triệu chứng nào trên lâm sàng, và lập kế hoạch xử trí khi bệnh nhân gặp phải biến cố bất lợi. Vì vậy, các CSDL để tra cứu thông tin về tương tác thuốc là rất cần thiết trong thực tế điều trị.

1.3.2. Một số yêu cầu đối với cơ sở dữ liệu tra cứu tương tác thuốc

Một CSDL tra cứu thông tin tương tác thuốc cần đạt được những tiêu chí sau [14],[46]:

Tính phạm vi thể hiện ở khả năng bao quát thông tin về tương tác thuốc của CSDL trên nhiều khía cạnh như cơ chế tương tác, hậu quả của tương tác, biện pháp can thiệp. Nhiều CSDL hiện nay chỉ nêu ra cặp tương tác mà không đưa ra các thông tin khác giúp thầy thuốc có kế hoạch xử trí khi gặp phải tương tác [46].

Tính chọn lọc thể hiện ở mức độ có ý nghĩa lâm sàng của các cặp tương tác được liệt kê trong CSDL. Thực tế đã cho thấy rất nhiều phần mềm tra cứu thường liệt kê rất nhiều cặp tương tác thuốc trong khi những cặp tương tác này không có ý nghĩa trên lâm sàng. Một thử nghiệm chỉ ra rằng khi một bác sĩ nhập một đơn thuốc của bệnh nhân, hệ thống tra cứu đã thông báo có tới 69 cặp tương tác trong đơn [46]. Hậu quả là các bác sĩ thường bỏ qua những cảnh báo về tương tác thuốc của các CSDL này.

Tính đầy đủ thể hiện khả năng cung cấp thông tin đầy đủ chính xác. Các CSDL không chỉ cần cung cấp đầy đủ các thông tin, mà những thông tin này còn phải chính xác. Ví dụ nhiều CSDL tra cứu thường bao gồm toàn bộ các thuốc nhóm statin đều ức chế CYP3A4 như nhau, trong khi thực tế chỉ có lovastatin, simvastatin là ức chế mạnh CYP3A4, atorvastatin ức chế ở mức độ thấp hơn, pravastatin và rosuvastatin không chuyển hóa qua cytochrom P450 [46].

Tính dễ sử dụng thể hiện ở khả năng tìm kiếm thông tin nhanh chóng. Đối với CSDL trực tuyến, thông tin cần trình bày theo cách dễ người sử dụng dễ dàng thao tác, truy cập được thông tin. Một điều tra đã cho thấy các bác sĩ trẻ hiện nay có xu hướng thích sử dụng CSDL điện tử hơn vì tính tiện dụng của nó [57].

Tính cập nhật của CSDL cũng rất quan trọng. Với số lượng thuốc không lồ đang được nghiên cứu và đưa ra thị trường, các CSDL cần phải cập nhật kịp thời để giúp thầy thuốc sử dụng thuốc hợp lý, hiệu quả, giảm thiểu nguy cơ tương tác thuốc cho bệnh nhân. Tính cập nhật là thế mạnh của các CSDL tra cứu trực tuyến so với các sách tham khảo.

1.3.3. Các cơ sở dữ liệu được sử dụng trong nghiên cứu

Bristish National Formulary 61 2011 (BNF)

Bristish National Formulary là một ấn phẩm chung của Hiệp hội Y khoa Anh và Hiệp Hội Dược sỹ Hoàng gia Anh, được xuất bản sáu tháng một lần. BNF cung cấp cho bác sỹ, dược sỹ và các cán bộ y tế khác các thông tin cập nhật về việc sử dụng thuốc, ít có thông tin cho cộng đồng. BNF là tài liệu tham khảo nhanh, do đó nó không phải luôn bao gồm đầy đủ tất cả các thông tin cần thiết về quy định, phân phối. Phụ lục 1 về tương tác thuốc cung cấp thông tin ngắn gọn về khoảng 3000 tương tác với các tương tác gây hậu quả nghiêm trọng được ký hiệu bằng dấu chấm[20],[25].

Stockley's drug interactions pocket companion 2010 (SPC)

Stockley's drug interactions là tài liệu tham khảo cung cấp những thông tin về tương tác thuốc ngắn gọn, chính xác. Stockley's drug interactions pocket companion đã

tổng hợp các thông tin từ tài liệu trên để tạo ra sản phẩm tra cứu nhanh, nhỏ gọn và thuận tiện, giúp cho cán bộ y tế có thể tiếp cận được với những thông tin dựa trên bằng chứng và có ý nghĩa lâm sàng về tương tác thuốc. Tương tác thuốc được nhận định theo 4 mức độ với các ký hiệu là dấu gạch chéo, dấu chấm than, dấu tick và dấu hỏi chấm [31].

Drug interaction facts 2012 (DIF)

Drug interaction facts là ấn phẩm của Wolters Kluwer Health, cung cấp những thông tin ngắn gọn súc tích về tương tác thuốc – thuốc, thuốc – thức ăn, thuốc – dược liệu. DIF còn bao gồm thông tin về độ nghiêm trọng của tương tác, cũng như đề xuất các biện pháp xử trí. DIF có cả dạng sách, phần mềm tra cứu và tra cứu trực tuyến. DIF đánh giá tương tác theo cả mức độ nặng và mức độ đầy đủ của tài liệu được ghi nhận trong y văn. Các cặp tương tác được nhận định theo 5 mức độ [22].

Thesaurus des interactions médicamenteuses 2010 (TIM)

Đây là một hướng dẫn điều trị - dược học về tương tác thuốc, là một tài liệu tham khảo uy tín tại Pháp được xây dựng và đánh giá bởi nhóm thực hiện “tương tác thuốc” của Cục quản lý Dược Pháp (Afssaps), được phê duyệt bởi Hội đồng quản lý thuốc lưu hành trên thị trường Pháp (Commission d’AMM). Xây dựng nên cuốn sách này, nhóm tác giả dựa trên những nghiên cứu lâm sàng về tương tác (trên người tình nguyện khỏe mạnh hoặc trên bệnh nhân) trước hoặc sau khi thuốc lưu hành trên thị trường, dựa trên những dữ liệu trong y văn (ca lâm sàng đơn lẻ, những nghiên cứu khác) và dựa trên những dữ liệu lâm sàng chưa được công bố (Ngân hàng dữ liệu về cảnh giác dược được cung cấp bởi các trung tâm cảnh giác dược ở các vùng trên toàn nước Pháp, dữ liệu của các phòng thí nghiệm chưa công bố). Các cặp tương tác được đánh giá theo các mức độ chống chỉ định, không nên phối hợp, thận trọng và cần lưu ý [62].

Hansten and Horn’s drug interaction analysis and management 2011 (HH)

Là ấn phẩm của Wolters Kluwer Health, được cập nhật mỗi quý, cung cấp nhanh chóng các thông tin về mức độ nghiêm trọng, cơ chế tương tác thuốc, cũng như yếu tố nguy cơ và biện pháp xử trí dựa trên các case lâm sàng và y văn. Đây là CSDL tổng hợp các thông tin về cơ chế và biện pháp can thiệp của các tương tác thuốc đã được báo cáo trên lâm sàng. Các cặp tương tác được chấm theo 5 mức độ [47].

Micromedex 2.0 - Reax system (MM)

Là CSDL tra cứu trực tuyến của Thomson Reuters Healthcare, cung cấp đầy đủ các thông tin tương tác thuốc – thuốc, thuốc – thức ăn, thuốc – vitamin và khoáng chất, thuốc – dược liệu, tương tác thuốc với rượu và thuốc lá. Bên cạnh đó, còn có phần bàn luận về mức độ nghiêm trọng, biện pháp xử trí và ghi nhận trong y văn. Người sử dụng có thể được tra cứu thuốc theo tên hoạt chất và tên biệt dược. Mức độ nặng của cặp tương tác được đánh giá thành các mức chống chỉ định, nặng, trung bình và nhẹ [64].

Dược thư quốc gia Việt Nam 2009 (DT)

Dược thư quốc gia Việt Nam là sách hướng dẫn sử dụng thuốc an toàn, hợp lý, hiệu quả do Bộ Y Tế ban hành. Dược biên tập bởi ban chỉ đạo biên soạn Dược thư quốc gia và Hội đồng Dược điển Việt Nam, trên 600 dược chất trong số 900 dược chất có trong hơn 10.000 dược phẩm lưu hành trên thị trường Việt Nam đã được trình bày trong Dược thư, cùng với các chuyên luận chung như nguyên tắc sử dụng kháng sinh, nguyên tắc sử dụng thuốc giảm đau... Thông tin về tương tác thuốc được trình bày một cách ngắn gọn trong từng chuyên luận riêng [4].

Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định 2006 (TTCĐ)

Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định do GS.TS Lê Ngọc Trọng làm chủ biên, là cuốn sách giúp bác sĩ thực hành kê đơn tốt, dược sĩ thực hành dược tốt và điều dưỡng thực hành dùng thuốc đúng cách, theo dõi và phát hiện biểu hiện bất thường của người bệnh khi dùng thuốc. Đặc biệt là trong những trường hợp bắt buộc cần kết hợp thuốc cho người bệnh thì bác sĩ có thể tiên đoán và chuẩn bị xử trí khi có tương tác bất lợi xảy ra. Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định là cuốn sách tra cứu nhanh, thuận lợi

trong thực hành. Tương tác thuốc trong cuốn sách này chỉ đề cập đến tương tác thuốc - thuốc, không đề cập đến tương tác thuốc - thức ăn hay các loại tương tác khác [2].

Thuốc, Biệt dược và cách sử dụng 2010 (TBD)

Do dược sĩ Phạm Thiệp, dược sĩ Vũ Ngọc Thuý và cộng sự biên tập, cập nhật mỗi năm một lần, cung cấp thông tin ngắn gọn súc tích về thuốc có mặt trên thị trường Việt Nam. Thông tin về thuốc bao gồm các chuyên khảo tổng quan về 33 nhóm thuốc và chuyên khảo riêng của từng thuốc. Hai cách để tra cứu là tìm kiếm theo tên hoạt chất hoặc theo tên biệt dược [12].

Vidal Việt Nam 2010 (VDVN)

Là một sản phẩm của công ty CMP Medica Pte Ltd, được cập nhật mỗi năm một lần. Vidal giúp người sử dụng nhận dạng được một số sản phẩm trên thị trường, tìm kiếm thông tin về nhà sản xuất và công ty, thông tin về dược phẩm mới lưu hành ở các nước trong khu vực, thông tin lâm sàng hỗ trợ kê đơn. Phần thông tin sản phẩm được trình bày theo thứ tự bảng chữ cái theo tên biệt dược. Ngoài ra còn có phần thông tin hoạt chất nhằm bổ sung thông tin cho phần thông tin sản phẩm [7].

MIMS annual Cẩm nang sử dụng thuốc 2010 (MA)

Là một phần của hệ thống tham khảo MIMS, sản phẩm của CMP Medica Pte Ltd, cập nhật 4 tháng một lần. MIMS annual cung cấp thông tin về thuốc đang lưu hành tại thị trường Việt Nam, bao gồm: thông tin về các chế phẩm mới, thông tin nhà sản xuất và công ty, thông tin chi tiết về sản phẩm. Phần thông tin được trình bày theo tên biệt dược, sắp xếp theo nhóm tác dụng dược lý, tra cứu theo tên biệt dược, hoạt chất hoặc tác dụng điều trị [6].

MIMS Cẩm nang nhà thuốc thực hành 2011 (MNT)

Là một phần của hệ thống tham khảo MIMS, sản phẩm của CMP Medica Pte Ltd. Cẩm nang nhà thuốc thực hành là một tài liệu tham khảo nhanh với mục tiêu cung cấp cho các dược sĩ và những người hoạt động trong hệ thống bán lẻ dược phẩm những

kiến thức cơ bản để xử lý các tình huống thông thường về sức khỏe và hướng dẫn khách hàng sử dụng thuốc đúng cách. [8].

MIMS online (MO)

Là CSDL nằm trong chuỗi sản phẩm của CMP Medica Pte Ltd. MIMS online cung cấp công cụ tra cứu về thuốc, nhận diện hình ảnh thuốc, phát hiện tương tác thuốc, thông tin chẩn đoán, thông tin cho bệnh nhân, tìm kiếm thông tin về nhà sản xuất. Tra cứu theo từ khoá tên biệt dược, tên hoạt chất hay nhóm thuốc. MIMS online cung cấp một cách khái quát các thông tin về cơ chế, hậu quả, biện pháp xử trí của tương tác [63].

1.3.3. Sự chênh lệch giữa các CSDL dùng trong tra cứu tương tác thuốc

Tổng quan về dữ liệu tra cứu thông tin thuốc của Kevin đăng trên tạp chí US.Pharmacist cho thấy các CSDL nhìn chung cung cấp thông tin về thuốc trong đó có cả về tương tác thuốc là đáng tin cậy. Tuy nhiên, không có CSDL nào là chính xác 100% [33]. Điều này đặt ra câu hỏi về mức độ đáng tin cậy của các thông tin thu được từ các CSDL khác nhau, cũng như mức độ chênh lệch về thông tin giữa các CSDL đó.

Với sự phát triển của khoa học công nghệ, các cán bộ chăm sóc y tế ngày càng có xu hướng sử dụng các hệ thống tra cứu điện tử. Một điều tra cho thấy có tới 47,6% số bác sĩ được hỏi thích sử dụng CSDL điện tử hơn là sách in thông thường [57]. Song, nhiều nghiên cứu đã cho thấy các CSDL tra cứu điện tử có những sự sai khác đáng kể trong việc phát hiện tương tác thuốc. Một nghiên cứu năm 2011 của Nguyễn Thanh Sơn và cộng sự sử dụng 2 phần mềm duyệt tương tác online, phát hiện được 510 cặp tương tác trong số 1502 đơn xuất viện và điều trị ngoại trú, trong đó 6 cặp được Micromedex cho là chống chỉ định và nghiêm trọng nhưng MIMS online lại bỏ qua và có tới 154 cặp được MIMS online nhận định là có ý nghĩa nhưng Micromedex lại không đánh giá ở mức độ tương ứng. Sự đồng thuận giữa 2 CSDL ở mức độ yếu với hệ số kappa là 0,3 [11]. Một nghiên cứu khác ở Mỹ năm 1992 sử dụng một danh sách gồm 9 cặp tương tác do nhóm tư vấn đề ra để đánh giá 6 CSDL tra cứu điện tử: Medicom

Micro Plus, Medical Letter, S-O-A-P, Drug interactions by Hansten, Drug Therapy Screening Systems (DTSS) và RxTriage. Kết quả là chỉ có Medicom Micro Plus và DTSS là liệt kê cả 9 cặp tương tác, Medical Letter không có 3 cặp tương tác, RxTriage và Drug interactions thiếu 2 cặp. Đặc biệt là không có CSDL nào được nhóm tư vấn nhận định là lý tưởng để sử dụng [27]. Tương tự như vậy, một nghiên cứu đánh giá 3 CSDL: Facts & Comparisons 4.0, Micromedex, Lexi-Interact bằng 59 cặp tương tác chống chỉ định từ các tờ rời. Mỗi CSDL chỉ liệt kê được dưới một nửa số cặp tương tác này, 19 cặp tương tác không được cả 3 CSDL đề cập [37]. Một nghiên cứu khác của Philip D.Hansten và cộng sự đánh giá các phần mềm tra cứu tương tác thuốc trong hệ thống dược cộng đồng cũng cho thấy rõ sự chênh lệch giữa các CSDL với độ nhạy của các CSDL thay đổi trong khoảng từ 0,44-0,88 và độ đặc hiệu thay đổi từ 0,71-1,00 [54]. Sweidan và cộng sự (2006) đã chỉ ra trong nghiên cứu của mình 6/9 phần mềm tra cứu có độ nhạy trên 90%, nhưng chỉ có 3/9 phần mềm có độ đặc hiệu trên 80%, những CSDL còn lại đều đưa ra những cảnh báo không phù hợp cho các tương tác không có ý nghĩa lâm sàng [41].

Các CSDL là sách cũng thể hiện sự bất đồng rõ rệt về thông tin tương tác thuốc. Nghiên cứu của Agnes I.Vitry cho thấy trong 4 CSDL xuất xứ từ 3 quốc gia khác nhau Vidal (Pháp), BNF (Anh), DIF và Micromedex (Mỹ) có khoảng 14-44% các cặp tương tác thuốc được đánh giá là có ý nghĩa lâm sàng trong 1 CSDL lại không được liệt kê trong các CSDL khác và chỉ có 80/1095 cặp tương tác là được liệt kê trong cả 4 CSDL [16].

Ngay cả các CSDL của cùng một quốc gia cũng có nhiều sự khác biệt. Jacob Abraca và cộng sự đã chỉ ra trong nghiên cứu của mình về 4 CSDL tương tác thuốc ở Mỹ: Drug Interaction Facts, Drug Interactions: Analysis and management, Evaluations of Drug Interactions và Micromedex; chỉ có 9/406 (2,2%) cặp tương tác được cả 4 CSDL đồng thuận là có ý nghĩa lâm sàng [26]. Cũng với 5 CSDL của Mỹ: US Pharmacopeia Drug information, American Hospital Formulary Service Drug

Information, Hansten's Drug Interactions Analysis and Management, Drug Interactions Facts và Micromedex, nghiên cứu của Thomas R. Fulda cũng cho thấy với nhóm thuốc ức chế men chuyển chỉ có 3/288 (1,0%) cặp tương tác được liệt kê trong 5 CSDL [55].

Như vậy, có thể thấy rằng ngay cả ở những nước phát triển, sự chênh lệch giữa các CSDL về tương tác thuốc là khá lớn. Điều này có thể ảnh hưởng đến thực hành điều trị trên lâm sàng khi thầy thuốc đứng trước các nhận định khác nhau của các tài liệu tra cứu thông tin tương tác thuốc.

1.4. Các nhóm thuốc nghiên cứu

1.4.1. Nhóm statin

Các chất ức chế 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, hay còn gọi là nhóm statin được sử dụng trên lâm sàng trong nhiều năm qua với tác dụng làm giảm nồng độ lipid máu hiệu quả và giảm nguy cơ xơ vữa động mạch, kết quả là làm giảm tỷ lệ các bệnh mắc kèm và tỷ lệ tử vong do xơ vữa [17],[59].

Về độ an toàn, cả các bằng chứng từ thử nghiệm lâm sàng cũng như thực hành điều trị đều cho thấy các thuốc thuộc nhóm statin dung nạp tốt. Hai tác dụng không mong muốn có nguy cơ cao của nhóm statin là: tăng enzyme gan và bất thường của hệ cơ xương, có thể là các bệnh cơ lành tính ở mức độ nhẹ cho đến mức độ nguy hiểm tính mạng như tiêu cơ vân cấp [59]. Tỷ lệ mắc các bệnh cơ ở bệnh nhân được điều trị với statin được ước tính từ các nghiên cứu thuần tập là 11 trên 100 000 người/năm. Các thử nghiệm lâm sàng đã báo cáo một số trường hợp rối loạn chức năng gan mật giữa bệnh nhân dùng statin so với bệnh nhân dùng giả dược. Tỷ lệ bệnh nhân dùng statin bị suy gan là 1 trên 1 triệu người/năm [35].

Những biến cố bất lợi trên thường kết hợp với tương tác thuốc vì quá trình sử dụng thuốc kéo dài trên đối tượng bệnh nhân cao tuổi, những người thường mắc nhiều bệnh và phải sử dụng nhiều thuốc. Việc thu hồi cerivastatin năm 2001 vì các trường hợp tử vong do tiêu cơ vân cấp là minh chứng cho tầm quan trọng trên lâm sàng của những tương tác này [19]. Tương tác thuốc của nhóm statin bao gồm cả tương tác

được động học và dược lực học. Trong hai nghiên cứu thuần tập, tỷ lệ của tiêu cơ vân cấp do sử dụng statin trung bình là 3,4 (từ 1,6 đến 6,5) trên 100.000 người /năm, các dữ liệu được thu thập từ 20 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng. Trường hợp tử vong là 10%. Tỷ lệ này còn cao hơn gấp 10 lần khi gemfibrozil được phối hợp với statin. Tần suất gặp phản ứng bất lợi khi dùng lovastatin, simvastatin, atorvastatin là 4,2 trên 100.000 người/năm đây là những statin bị chuyển hóa bởi cytochrome P450 3A4(CYP 3A4), cao hơn so với pravastatin hay fluvastatin, những statin không bị oxi hóa bởi CYP 3A4. Ở những bệnh nhân sử dụng simvastatin, lovastatin hay atorvastatin, 60% trường hợp có sử dụng cùng các thuốc được biết là ức chế CYP 3A4 (đặc biệt là erythromycin hay các thuốc chống nấm nhóm azol), trong đó 19% có dùng cùng các dẫn chất fibrat, chủ yếu là gemfibrozil [35].

Những kiến thức về đặc tính dược lý của các statin có thể giúp tránh được phần lớn các tương tác thuốc. Nếu việc dùng cùng các thuốc gây ức chế chuyển hóa của statin là cần thiết thì bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ, đề phòng các dấu hiệu của bệnh cơ, tiêu cơ vân cấp và có thể dùng sử dụng statin nếu cần thiết.

1.4.2. Kháng sinh macrolid

Macrolid là nhóm kháng sinh đã được sử dụng lâu năm và chiếm khoảng 10-15% thị trường tiêu thụ kháng sinh [45]. Các kháng sinh macrolid có phổ tác dụng trung bình, chủ yếu tác dụng lên vi khuẩn gram dương và các vi khuẩn nội bào [3].

Macrolid được đánh giá là kháng sinh an toàn nhất trong thực hành điều trị với các tác dụng không mong muốn khá hiếm gặp. Kích ứng trên đường tiêu hóa là những triệu chứng khó chịu hay gặp nhất, xảy ra trên khoảng 15-20% bệnh nhân đối với erythromycin, và 5% hay ít hơn đối với bệnh nhân được điều trị với các dẫn xuất macrolid mới được nghiên cứu như roxithromycin, clarithromycin, dirithromycin, azithromycin [45].

Các kháng sinh macrolid có thể gây tương tác có hậu quả nghiêm trọng với thuốc khác thông qua việc thay đổi chuyển hóa do cấu trúc phức tạp và sự ức chế

CYP3A4 ở tế bào gan và tế bào ruột. Thêm vào đó, tương tác dược động học của macrolid có thể do hoạt tính kháng sinh lên các vi khuẩn đường ruột hay việc thúc đẩy sự tháo rỗng của dạ dày do hiệu ứng giống motilin [44],[51].

Tuy nhiên, giữa các macrolid có sự khác nhau đáng kể, và không phải tất cả các macrolid đều gây ra tương tác thuốc. Macrolid có thể được phân loại thành 3 nhóm dựa trên ái lực của nó với CYP 3A4 và dựa vào đó là khả năng gây tương tác dược động học. Nhóm đầu tiên (ví dụ như troleandomycin, erythromycin) là nhóm có xu hướng bất hoạt sự chuyển hóa qua cytochrome P450 và gây ra tương tác thuốc. Nhóm thứ hai (ví dụ như roxithromycin, clarithromycin, miocamycin) ức chế CYP3A4 ở mức độ thấp hơn và ít khi gây ra tương tác thuốc. Azithromycin, spiramycin thuộc nhóm 3 không bất hoạt CYP3A4 và ít gây tương tác thuốc [44],[51].

1.4.3. Warfarin

Warfarin, một thuốc chống đông đường uống kháng vitamin K, được sử dụng trong phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch và động mạch nguyên phát và thứ phát ở bệnh nhân có các bệnh về van tim, loạn nhịp nhĩ, bệnh động mạch ngoại biên, nhồi máu não. Năm 2002, theo một thống kê ở Mỹ, ước tính có khoảng hơn 3 triệu người, chiếm 1,6% dân số Mỹ, sử dụng thuốc chống đông kháng vitamin K. Ở nam và nữ những người trên 65 tuổi tỷ lệ này lần lượt là 8% và 4% [40].

Bên cạnh đó, warfarin có khoảng điều trị hẹp và khoảng biến thiên về liều dùng là khá lớn giữa các cá thể bệnh nhân [30],[40]. Vì vậy, rất khó để dự đoán được liều chính xác cho từng cá nhân, bệnh nhân khi bắt đầu sử dụng liệu pháp này phải đối mặt với nguy cơ bị huyết khối hoặc xuất huyết do liều chưa đủ hoặc quá liều. Do đó, thử thách lớn nhất của liệu pháp dùng thuốc chống đông là cân bằng giữa lợi ích điều trị với nguy cơ chảy máu do sự suy giảm chức năng của các yếu tố đông máu. Ở Mỹ, số người dùng warfarin cũng như phải cấp cứu do biến chứng đang ngày càng tăng. Tần suất chảy máu do warfarin là 15-20% mỗi năm với tỷ lệ của các trường hợp nguy hiểm đến tính mạng và tử vong có thể lên đến 1-3% một năm [34],[40].

Tương tác thuốc với warfarin thường có nguy cơ gây hậu quả nghiêm trọng cho bệnh nhân. Một vài nghiên cứu cho thấy một tỷ lệ lớn bệnh nhân ($\leq 84\%$) được điều trị với warfarin có thể gặp phải tương tác [24],[60]. Warfarin là hỗn hợp racemic của hai đồng phân đối quang S và R. Đồng phân S có hoạt tính mạnh gấp 5 lần đồng phân R. Điều này là rất quan trọng vì hai đồng phân này chuyển hóa theo hai con đường khác nhau và tương tác thuốc ảnh hưởng đến đồng phân S thường có ý nghĩa quan trọng trên lâm sàng vì nguy cơ cao. Đồng phân S được chuyển hóa qua cytochrom P450(CYP) 2C9, trong khi đồng phân R chuyển hóa qua CYP 3A4 [47]. Những kiến thức về tác dụng của các thuốc dùng cùng có tác động lên các enzym CYP có thể giúp đưa ra những dự đoán về sự thay đổi của chỉ số INR.

Các chất ức chế CYP2C9 như metronidazol có thể dẫn đến tăng chỉ số INR một cách rõ rệt. Các thuốc ức chế quá trình thải trừ của đồng phân R chỉ có ảnh hưởng khiêm tốn lên chỉ số INR. Trong khi đó, các thuốc ảnh hưởng đến sự thanh thải của cả hai đồng phân như amiodaron lại có thể làm tăng mạnh chỉ số INR. Các thuốc hoạt hóa enzyme chuyển hóa thuốc ở gan như một số thuốc chống động kinh làm giảm chỉ số INR nếu được sử dụng cùng warfarin. Tương tác thuốc giữa warfarin với kháng sinh xảy ra rất phổ biến trong thực hành điều trị và thường làm tăng chỉ số INR. Có nhiều cơ chế dẫn đến những tương tác này như một số kháng sinh tác động trực tiếp lên độ thanh thải của warfarin như đã nêu ở trên, hay các kháng sinh ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn đường ruột làm giảm sự sản xuất vitamin K tại ruột. Trong trường hợp có sự thay đổi về các thuốc điều trị, chỉ số INR của bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ để phát hiện kịp thời những thay đổi của INR và điều chỉnh liều hợp lý [48].

Nhiều thuốc còn tương tác với warfarin theo cơ chế dược lực học. Một số thuốc chống kết tập tiểu cầu khi phối hợp với warfarin lại hiệp đồng tác dụng và dẫn đến xuất huyết nghiêm trọng. Một ví dụ điển hình là aspirin và thuốc nhóm NSAID. Hậu quả khi tương tác với các NSAID còn trầm trọng hơn bởi nguy cơ cao gây loét dạ dày của NSAID nên càng dễ xảy ra hiện tượng xuất huyết. Bên cạnh đó, một số thuốc

liên quan đến hiện tượng ngã ở người già như các benzodiazepin tác dụng kéo dài cũng làm tăng nguy cơ chảy máu của warfarin. Những hiểu biết về các tác dụng không mong muốn của các thuốc dùng kèm là rất quan trọng để dự đoán tương tác thuốc với warfarin [48].

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 13 CSDL, trong đó có 7 CSDL bằng tiếng Việt, 5 CSDL bằng tiếng Anh, 1 CSDL bằng tiếng Pháp (Phụ lục 1). Các CSDL nước ngoài được sử dụng trong nghiên cứu là các sách và phần mềm chuyên khảo để tra cứu tương tác thuốc được sử dụng phổ biến trên thế giới [16],[26],[55]. Các CSDL bằng tiếng Việt bao gồm cả những tài liệu tra cứu thông tin chung về thuốc và những tài liệu tra cứu chuyên biệt về tương tác thuốc thường được sử dụng tại Việt Nam [13], [15]. Đồng thời, những CSDL này cũng được lựa chọn dựa trên khả năng sẵn có mà nhóm nghiên cứu có thể thu thập và tra cứu.

2.1.2. Danh mục thuốc

2.1.2.1 Tiêu chuẩn chọn vào

Đối tượng nghiên cứu là những nhóm thuốc có nguy cơ gây tương tác cao, đặc biệt tương tác có thể dẫn đến hậu quả nghiêm trọng.

2.1.2.2 Tiêu chuẩn loại trừ

Các thuốc chưa được cấp phép lưu hành trên thị trường Việt Nam và không có mặt trong tất cả các CSDL nước ngoài được lựa chọn để nghiên cứu.

Dựa vào những tiêu chí này và dựa trên một số nghiên cứu trước đó [16], [56],[39] nhóm nghiên cứu đề xuất một số nhóm thuốc để tiến hành nghiên cứu:

Bảng 2.1: Các nhóm thuốc và thuốc được lựa chọn vào nghiên cứu

| STT | Nhóm thuốc | Các hoạt chất được lựa chọn |
|-----|---|--|
| 1 | Kháng sinh macrolid | azithromycin; clarithromycin; erythromycin |
| 2 | Thuốc điều trị rối loạn lipid máu dẫn chất statin | atorvastatin; simvastatin; fluvastatin; pravastatin; rosuvastatin |
| 3 | Thuốc chống đông đường uống | Warfarin |

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Đánh giá mức độ đồng thuận trong việc liệt kê danh mục và nhận định mức độ có ý nghĩa lâm sàng của tương tác thuốc giữa các CSDL nước ngoài

2.2.1.1. Đánh giá mức độ đồng thuận trong việc liệt kê danh mục tương tác thuốc giữa các CSDL nước ngoài

Phương pháp đánh giá dựa trên nghiên cứu của Thomas R. Fulda và cộng sự năm 2000 [55] và Agnes I. Vitry năm 2006 [16]. Đầu tiên, nhóm nghiên cứu liệt kê toàn bộ các cặp tương tác thuốc của mỗi thuốc được lựa chọn trong từng CSDL nước ngoài, đồng thời ghi nhận mức độ tương tác được nhận định. Sau đó, chúng tôi loại trừ các cặp tương tác mà thuốc tương tác với thuốc nghiên cứu không được lưu hành trên thị trường Việt Nam để sử dụng trên người hoặc không có mặt trong tất cả các CSDL, các cặp tương tác sử dụng với mục đích điều trị, các cặp tương tác giữa thuốc với thức ăn, đồ uống, ethanol, thuốc lá và các cặp tương tác giữa thuốc với thuốc gây mê đường hô hấp, vaccin [58]. Từ đó, thống kê số lượng các cặp tương tác được liệt kê trong lần lượt 1 CSDL đến 6 CSDL và xác định tỷ lệ đồng thuận giữa các CSDL trong việc liệt kê danh mục tương tác.

2.2.1.2. Đánh giá mức độ đồng thuận trong việc nhận định mức độ có ý nghĩa lâm sàng của tương tác thuốc giữa các CSDL nước ngoài

Mỗi CSDL sử dụng một thang điểm khác nhau để nhận định mức độ tương tác, vì vậy, cần phải có tiêu chí để xác định cặp tương tác được nhận định là có ý nghĩa trong các CSDL. Một tương tác thuốc được coi là có ý nghĩa lâm sàng khi "tương tác thuốc dẫn đến hiệu quả điều trị và/hoặc độc tính của một thuốc bị thay đổi tới mức cần phải có sự hiệu chỉnh liều hoặc biện pháp can thiệp y khoa" [53]. Dựa trên định nghĩa này, chúng tôi đưa ra các quy ước để ghi nhận tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trong các CSDL như sau [26],[58] :

Bảng 2.2: Các mức độ tương tác có ý nghĩa lâm sàng trong các CSDL

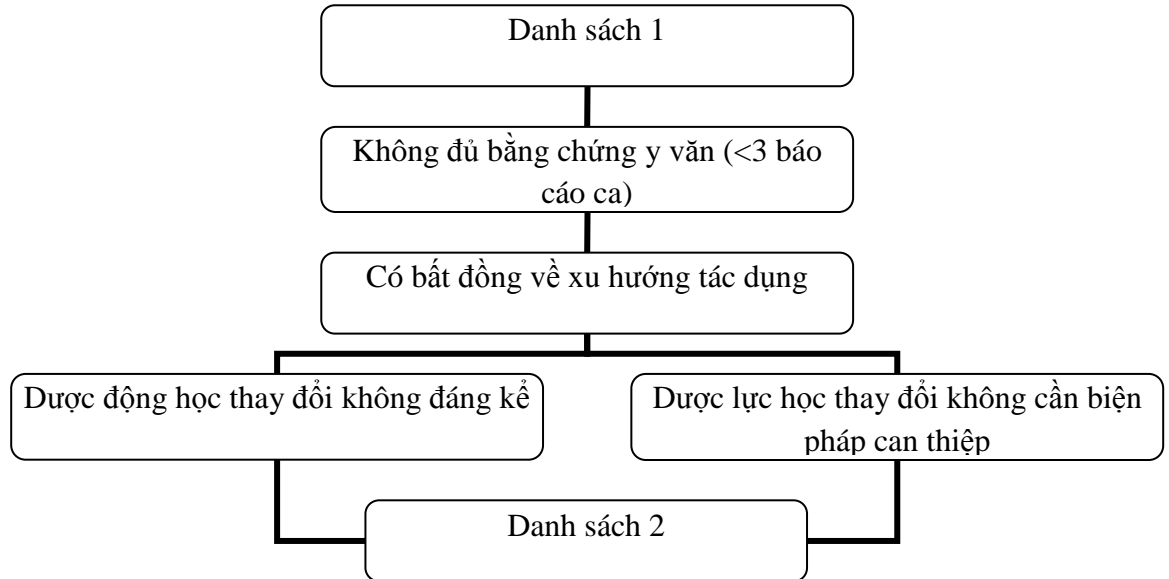
| <i>STT</i> | <i>Tên tài liệu</i> | <i>Mức độ có ý nghĩa lâm sàng</i> |
|------------|--|--|
| 1 | Drug interaction facts 2012 | <ul style="list-style-type: none"> – Mức độ 1: mức độ nặng, tài liệu y văn từ nghi ngờ, có khả năng, cho đến đầy đủ – Mức độ 2: mức độ trung bình, tài liệu y văn từ nghi ngờ, có khả năng, cho đến đầy đủ. |
| 2 | Micromedex 2.0 | <ul style="list-style-type: none"> – Mức độ chống chỉ định – Mức độ nặng |
| 3 | Phụ lục 1 – British National Formulary 61 | <ul style="list-style-type: none"> – Các tương tác có khả năng gây hậu quả nghiêm trọng và nên tránh phối hợp (kí hiệu bằng dấu chấm) |
| 4 | Stockley's drug interaction pocket companion 2010 | <ul style="list-style-type: none"> – Các tương tác gây hậu quả đe dọa tính mạng, nhà sản xuất khuyến cáo chống chỉ định (kí hiệu bằng dấu gạch chéo) – Các tương tác gây hậu quả nghiêm trọng, cần hiệu chỉnh liều hoặc theo dõi chặt chẽ (kí hiệu bằng dấu chấm than) |
| 5 | Thesaurus des interactions médicamenteuses 2010 | <ul style="list-style-type: none"> – Mức độ chống chỉ định – Mức độ không nên phối hợp |
| 6 | Hansten and Horn's Drug interaction analysis and management 2011 | <ul style="list-style-type: none"> – Mức độ 1: tránh phối hợp, nguy cơ luôn lớn hơn lợi ích – Mức độ 2: nên tránh phối hợp, chỉ dùng trong một số trường hợp nhất định – Mức độ 3: cần can thiệp để giảm thiểu nguy cơ |

Thống kê số lượng các cặp tương tác thuốc được nhận định là có ý nghĩa lâm sàng trong 2 CSDL trở lên và xác định tỷ lệ đồng thuận giữa các CSDL trong việc nhận định mức độ có ý nghĩa lâm sàng của tương tác.

2.2.2. Đánh giá khả năng bao quát thông tin của các CSDL của Việt Nam

Xây dựng được danh sách các tương tác có ý nghĩa lâm sàng được đồng thuận bởi ít nhất 4/6 CSDL nghiên cứu (Danh sách 1 – phụ lục 3). Từ danh sách này, nhóm nghiên cứu tiếp tục giới hạn các cặp tương tác thuốc dựa trên các tiêu chuẩn loại trừ

sau để thu được Danh sách 2 (phụ lục 4) theo phương pháp của Verena Bergk và cộng sự [58]:



Trong đó, dược động học được coi là thay đổi không đáng kể khi các thông số dược động học như diện tích dưới đường cong, thời gian bán thải, độ thanh thải tăng không quá 100% hoặc giảm không quá 50%; đối với các thuốc có khoảng điều trị hẹp thì các thông số trên tăng không quá 50% và giảm không quá 33%. Các tương tác dược lực học nếu không cần các biện pháp như theo dõi triệu chứng lâm sàng chặt chẽ hoặc thường xuyên theo dõi nồng độ các thuốc trong máu cũng không được coi là thay đổi có ý nghĩa lâm sàng [58]. Sử dụng Danh sách 2 để đánh giá khả năng cung cấp thông tin về tương tác thuốc trong các CSDL Việt Nam dựa trên các tiêu chí [58]:

Bảng 2.3: Tiêu chí đánh giá khả năng cung cấp thông tin của các CSDL

| Tiêu chí | Có | Không |
|--|--------|--------|
| CSDL có phần tra cứu về tương tác không? | 1 điểm | 0 điểm |
| Tương tác trong Danh sách 2 có được liệt kê trong CSDL không? | 1 điểm | 0 điểm |
| CSDL có đề cập đến cơ chế tương tác không? | 1 điểm | 0 điểm |
| CSDL có mô tả hậu quả, biểu hiện lâm sàng của cặp tương tác không? | 1 điểm | 0 điểm |
| CSDL có đề xuất biện pháp xử trí đối với cặp tương tác không? | 1 điểm | 0 điểm |

Đối với các CSDL tra cứu theo hoạt chất:

Điểm tối đa cho mỗi cặp tương tác của một hoạt chất trong một CSDL là 5 điểm. Điểm tối đa cho một CSDL là 5 x số cặp tương tác trong Danh sách 2. Đánh giá khả năng cung cấp thông tin của mỗi CSDL bằng tỷ lệ % theo công thức:

$$\text{Khả năng cung cấp TT} = \frac{\text{Điểm CSDL đạt được}}{\text{Điểm tối đa 1 CSDL đạt được}} \times 100\%$$

Đối với các CSDL tra cứu theo biệt dược:

Điểm tối đa cho mỗi cặp tương tác của mỗi biệt dược của một hoạt chất trong một CSDL là 5 điểm. Tính điểm trung bình cho mỗi hoạt chất. Điểm tối đa cho một CSDL là 5 x số cặp tương tác trong Danh sách 2. Đánh giá khả năng cung cấp thông tin của mỗi CSDL bằng tỷ lệ % theo công thức:

$$\text{Khả năng cung cấp TT} = \frac{\text{Điểm CSDL đạt được}}{\text{Điểm tối đa 1 CSDL đạt được}} \times 100\%$$

Riêng với 2 CSDL có nhận định mức độ tương tác là MO và TTCĐ, xác định tỷ lệ các tương tác trong Danh sách 2 được nhận định ở mức độ có YNLS trong các CSDL này. Trong đó, tương tác được coi là có ý nghĩa lâm sàng khi MO xếp vào mức độ 5 (nghiêm trọng) và mức độ 4 (cân nhắc nguy cơ/lợi ích) hoặc TTCĐ xếp vào mức độ 4 (phối hợp nguy hiểm) và mức độ 3 (cân nhắc nguy cơ/lợi ích) [2],[13].

2.3.Xử lý số liệu.

Sử dụng phần mềm SPSS 15.0 và Excel 2007 để xử lý số liệu.

Sử dụng hệ số kappa đánh giá sự tương đồng giữa 2 CSDL và hệ số tương quan nội tại (ICC) để đánh giá mức độ đồng thuận giữa nhiều CSDL. Nhận định giá trị của hệ số kappa theo Landis và Koch [38] với các mức ý nghĩa: ≤ 0 = yếu; 0,01-0,20 = kém; 0,21-0,40 = thấp; 0,41-0,6 = trung bình; 0,61-0,80 = tốt; 0,81-1 = rất tốt. Nhận định giá trị hệ số ICC theo Fleiss (1986) [29],[43] với các mức ý nghĩa: $<0,4$ = thấp; 0,4-0,6 = trung bình; 0,6-0,75 = tốt; $\geq 0,75$ = rất tốt.

Chương 3. KẾT QUẢ

3.1. Đánh giá mức độ đồng thuận trong việc liệt kê danh mục và nhận định mức độ tương tác thuốc giữa các CSDL nước ngoài

3.1.1. Mức độ đồng thuận trong việc liệt kê danh mục tương tác thuốc

Với các hoạt chất của 3 nhóm thuốc được lựa chọn đưa vào nghiên cứu, chúng tôi tiến hành liệt kê toàn bộ các cặp tương tác của các hoạt chất này trong cả 6 CSDL. Sau khi loại trừ các cặp tương tác theo các tiêu chí đã đề ra, thu được tổng số 510 cặp tương tác với 161 cặp tương tác của 5 thuốc thuộc nhóm statin, 209 cặp tương tác của nhóm macrolid, và 140 cặp tương tác của warfarin. Loại trừ đi 18 cặp trùng lặp, còn lại 492 cặp. Thống kê và xác định tỷ lệ các cặp tương tác của mỗi nhóm được liệt kê trong lần lượt 1-6 CSDL so với tổng số cặp tương tác liệt kê được của nhóm đó.

Bảng 3.1: Sự đồng thuận giữa các CSDL về liệt kê cặp tương tác

| Hoạt chất | Sự đồng thuận giữa các CSDL | | | | | |
|------------------|-----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| | 1 CSDL | 2 CSDL | 3 CSDL | 4 CSDL | 5 CSDL | 6 CSDL |
| | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) |
| Statin (n=161) | 39 (24,2) | 32 (19,9) | 20 (12,4) | 16 (9,9) | 26 (16,1) | 28 (17,4) |
| Macrolid (n=209) | 80 (38,3) | 37 (17,7) | 24 (11,5) | 20 (9,6) | 17 (8,1) | 31(14,8) |
| Warfarin (n=140) | 16 (11,4) | 16 (11,4) | 22 (15,7) | 14 (10,0) | 21 (15,0) | 51 (36,4) |
| Tổng (n=492) | 133 (27,0) | 82 (16,7) | 65 (13,2) | 49 (10,0) | 61 (12,4) | 102 (20,7) |

Chỉ có 102 (20,7%) cặp tương tác được liệt kê trong cả 6 CSDL, trong khi số cặp tương tác được liệt kê trong 3 CSDL trở xuống là 280 (56,9%). Trong đó, sự bất đồng nhiều nhất có thể nhận thấy ở nhóm macrolid với 80 cặp tương tác (38,3%) chỉ được liệt kê trong 1 CSDL và không có mặt trong các CSDL còn lại, và chỉ có 31 (14,8%) cặp tương tác được trình bày trong cả 6 CSDL.

Trái lại, dữ liệu tương tác của warfarin có sự đồng thuận nhiều nhất trong số 3 nhóm thuốc với 16 (11,4%) cặp được liệt kê duy nhất trong 1 CSDL và có đến 51 (36,4%) cặp tương tác được liệt kê trong cả 6 CSDL.

Điều này cũng được thể hiện qua hệ số ICC. Warfarin với hệ số ICC là 0,308 thể hiện sự đồng thuận cao hơn so với statin và macrolid có hệ số ICC lần lượt là 0,271 và 0,269. Tuy nhiên, ở cả 3 nhóm hệ số ICC đều thấp hơn 0,4; điều này chứng tỏ có sự bất đồng rõ rệt giữa 6 CSDL về liệt kê cặp tương tác (bảng 3.2).

Bảng 3.2: Hệ số ICC đánh giá đồng thuận về liệt kê cặp tương tác giữa 6 CSDL

| | Nhóm thuốc | | | |
|-----------|------------|----------|----------|--------|
| | Statin | Macrolid | Warfarin | Tất cả |
| Hệ số ICC | 0,271 | 0,269 | 0,308 | 0,299 |

Trong khi hệ số ICC cho chúng ta một cái nhìn tổng quát về sự bất đồng giữa các CSDL thì hệ số kappa sẽ chỉ ra cụ thể cặp CSDL nào bất đồng nhiều nhất.

Bảng 3.3: Hệ số kappa đánh giá sự đồng thuận giữa các cặp CSDL

| Cặp CSDL | Hệ số kappa | | | |
|-----------|-------------|----------|----------|--------|
| | Statin | Macrolid | Warfarin | Tất cả |
| BNF – SPC | 0,350 | 0,327 | 0,648 | 0,568 |
| BNF – MM | 0,574 | 0,148 | 0,421 | 0,349 |
| BNF – TIM | 0,525 | 0,595 | 0,509 | 0,522 |
| BNF – DIF | 0,273 | 0,367 | 0,368 | 0,324 |
| BNF – HH | 0,177 | 0,336 | 0,051 | 0,247 |
| SPC – MM | 0,331 | 0,078 | 0,278 | 0,285 |
| SPC – TIM | 0,267 | 0,306 | 0,437 | 0,379 |
| SPC – DIF | 0,525 | 0,463 | 0,341 | 0,315 |
| SPC – HH | 0,287 | 0,404 | 0,009 | 0,151 |
| MM – TIM | 0,538 | 0,272 | 0,259 | 0,272 |
| MM – DIF | 0,399 | 0,108 | 0,183 | 0,100 |
| MM – HH | 0,336 | 0,053 | 0,025 | 0,071 |
| TIM – DIF | 0,403 | 0,238 | 0,427 | 0,297 |
| TIM – HH | 0,382 | 0,277 | 0,237 | 0,237 |
| DIF – HH | 0,507 | 0,426 | 0,394 | 0,321 |

Có thể thấy rằng MM-HH là cặp bất đồng nhất với hệ số kappa là 0,071. BNF-SPC là cặp CSDL có hệ số kappa chung cao nhất với giá trị là 0,568. Tuy nhiên, ở cặp tài liệu này, giữa 3 nhóm thuốc nghiên cứu có sự khác nhau rõ rệt về sự đồng thuận trong liệt kê cặp tương tác. Nếu như warfarin với hệ số kappa là 0,648 thể hiện sự đồng thuận khá tốt, thì nhóm statin và macrolid hệ số kappa chỉ là 0,350 và 0,327. Cặp

CSDL BNF-TIM có sự đồng thuận đứng thứ 2 và không có sự khác nhau nhiều giữa 3 nhóm thuốc nghiên cứu với các chỉ số kappa cho nhóm statin, macrolid, warfarin và chung cho 3 nhóm lần lượt là 0,525; 0,595; 0,509; 0,522.

3.1.2 Sự đồng thuận trong việc nhận định mức độ ý nghĩa lâm sàng của cặp tương tác

Vì chỉ có khoảng 70% số cặp tương tác của cả 3 nhóm thuốc và hoạt chất được liệt kê trong 2 CSDL trở lên, nên số cặp tương tác được đánh giá về sự đồng thuận trong nhận định mức độ ý nghĩa sẽ nhỏ hơn so với sự đồng thuận về liệt kê

Bảng 3.4: Sự đồng thuận giữa các CSDL về nhận định mức độ ý nghĩa lâm sàng của tương tác

| Hoạt chất | Sự đồng thuận giữa các CSDL | | | | |
|-----------|-----------------------------|-----------|----------|-----------|-----------|
| | 2 CSDL | 3 CSDL | 4 CSDL | 5 CSDL | 6 CSDL |
| | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) |
| Statin | 5 (15,6) | 7 (35) | 3 (18,8) | 7 (26,9) | 15 (53,6) |
| Macrolid | 10 (27,0) | 4 (16,7) | 2 (10,0) | 5(29,4) | 6 (19,4) |
| Warfarin | 0 (0) | 1 (4,5) | 0 (0) | 3 (14,3) | 5 (9,8) |
| Tổng | 15 (18,3) | 12 (18,5) | 5 (10,2) | 15 (24,5) | 24 (23,5) |

Kết quả trong bảng 3.4 thể hiện mức độ đồng thuận giữa các CSDL về đánh giá mức ý nghĩa lâm sàng của cặp tương tác thông qua tỷ lệ các cặp tương tác được đồng thuận bởi tất cả các CSDL liệt kê tương tác đó so với số lượng tương tác được liệt kê trong số CSDL tương ứng. Nhìn chung, giữa các CSDL có sự chênh lệch rõ rệt trong việc đánh giá cặp tương tác có ý nghĩa lâm sàng. Trong số 102 cặp được 6 CSDL liệt kê, chỉ có 24 cặp tương tác (23,5%) được cả 6 CSDL đánh giá là có ý nghĩa.

Với statin, chỉ có 5 cặp (15,6%) trong 32 cặp tương tác được liệt kê trong 2 CSDL là được đồng thuận là có ý nghĩa lâm sàng, nhưng có tới 15 (53,6%) trong 28 cặp được liệt kê trong 6 CSDL là được đánh giá có ý nghĩa bởi cả 6 CSDL. Trong khi đó, warfarin dù thể hiện sự đồng thuận cao nhất về tính liệt kê thì về nhận định mức độ

lại có nhiều bất đồng. Chỉ có 5 cặp (9,8%) trên tổng số 51 cặp được liệt kê trong cả 6 CSDL là được coi là có ý nghĩa lâm sàng ở cả 6 CSDL.

Sự bất đồng giữa các CSDL trong việc nhận định tương tác có ý nghĩa lâm sàng của warfarin càng được chứng tỏ thông qua hệ số ICC là 0,258 thấp hơn cả hệ số ICC tính chung cho cả 3 nhóm thuốc là 0,315 (bảng 3.5). Những giá trị này của hệ số ICC một lần nữa cho thấy rõ sự kém đồng thuận giữa các CSDL tra cứu tương tác thuốc.

Bảng 3.5: Hệ số ICC đánh giá sự bất đồng giữa các CSDL trong nhận định cặp tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

| | Nhóm thuốc | | | |
|-----------|------------|----------|----------|--------|
| | Statin | Macrolid | Warfarin | Tất cả |
| Hệ số ICC | 0,388 | 0,287 | 0,258 | 0,315 |

Bảng 3.6: Hệ số kappa đánh giá sự đồng thuận giữa các CSDL

| Cặp CSDL | Hệ số kappa | | | |
|-----------|-------------|----------|----------|--------|
| | Statin | Macrolid | Warfarin | Tất cả |
| BNF – SPC | 0,350 | 0,327 | 0,332 | 0,357 |
| BNF – MM | 0,574 | 0,148 | 0,128 | 0,229 |
| BNF – TIM | 0,525 | 0,595 | 0,185 | 0,423 |
| BNF – DIF | 0,273 | 0,367 | 0,505 | 0,374 |
| BNF – HH | 0,177 | 0,336 | 0,374 | 0,322 |
| SPC – MM | 0,331 | 0,078 | -0,046 | 0,120 |
| SPC – TIM | 0,267 | 0,306 | 0,169 | 0,251 |
| SPC – DIF | 0,525 | 0,463 | 0,532 | 0,505 |
| SPC – HH | 0,287 | 0,404 | 0,259 | 0,323 |
| MM – TIM | 0,538 | 0,272 | 0,192 | 0,320 |
| MM – DIF | 0,399 | 0,108 | 0,091 | 0,198 |
| MM – HH | 0,336 | 0,053 | 0,089 | 0,098 |
| TIM – DIF | 0,403 | 0,238 | 0,277 | 0,309 |
| TIM – HH | 0,382 | 0,277 | 0,240 | 0,288 |
| DIF – HH | 0,507 | 0,426 | 0,508 | 0,474 |

Khi xem xét đến hệ số kappa, MM-HH vẫn là cặp CSDL có nhiều bất đồng nhất với giá trị của hệ số kappa là 0,098. Trong khi đó, SPC-DIF lại là cặp CSDL có hệ số kappa là 0,505, tuy chỉ đồng thuận mức trung bình, nhưng vẫn là cặp CSDL đồng thuận nhất về mặt nhận định tương tác có ý nghĩa lâm sàng.

Như vậy, có thể thấy rằng thông tin giữa các CSDL thường được sử dụng trong tra cứu tương tác thuốc trên thế giới có sự chênh lệch khá lớn. Ngay cả với những cặp tương tác được coi là nguy hiểm, cần chống chỉ định trong 1 CSDL, những CSDL khác vẫn có những sự bất đồng cả về tính liệt kê và ý nghĩa lâm sàng của tương tác. Bảng 3.7 thể hiện sự không thống nhất giữa các CSDL trong nhận định các cặp tương tác ở mức độ nghiêm trọng nhất.

Bảng 3.7 : Sự chênh lệch giữa các CSDL trong nhận định các cặp tương tác ở mức độ cao nhất

| | | BNF(160) | SPC(35) | MM(18) | TIM(42) | DIF(116) | HH(2) |
|-----|--------------|-----------------|----------------|---------------|----------------|-----------------|--------------|
| BNF | YNLS | - | 23 | 18 | 40 | 77 | 2 |
| | KYNLS | - | 2 | 0 | 0 | 8 | 0 |
| | KLK | - | 10 | 0 | 2 | 31 | 0 |
| SPC | YNLS | 120 | - | 16 | 37 | 93 | 0 |
| | KYNLS | 34 | - | 0 | 5 | 8 | 2 |
| | KLK | 6 | - | 2 | 0 | 15 | 0 |
| MM | YNLS | 72 | 31 | - | 30 | 66 | 2 |
| | KYNLS | 81 | 3 | - | 11 | 39 | 0 |
| | KLK | 7 | 1 | - | 1 | 11 | 0 |
| TIM | YNLS | 64 | 24 | 16 | - | 51 | 2 |
| | KYNLS | 64 | 6 | 2 | - | 35 | 0 |
| | KLK | 32 | 5 | 0 | - | 30 | 0 |
| DIF | YNLS | 110 | 27 | 15 | 38 | - | 2 |
| | KYNLS | 26 | 1 | 1 | 0 | - | 0 |
| | KLK | 24 | 7 | 2 | 4 | - | 0 |
| HH | YNLS | 83 | 17 | 12 | 26 | 68 | - |
| | KYNLS | 15 | 1 | 0 | 3 | 10 | - |
| | KLK | 62 | 17 | 6 | 13 | 38 | - |

Ở mức độ tương tác cao nhất, trong tổng số 492 cặp tương tác, BNF nhận định 160 cặp, SPC đánh giá 35 cặp là tương tác nguy hiểm, đe dọa tính mạng. Trong khi, 18 cặp tương tác được MM cho là CCD, với TIM là 42. DIF nhận định 116 cặp ở mức độ 1 và HH chỉ có 2 cặp cũng ở mức độ 1.

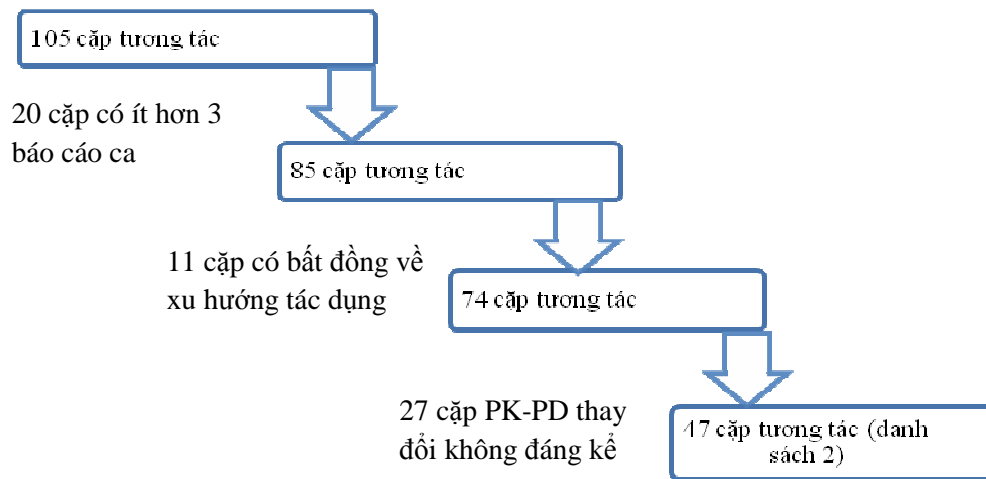
Sự chênh lệch càng lớn khi số cặp tương tác được nhận định mức độ cao nhất càng nhiều. Trong khi DIF đánh giá 116 cặp tương tác là ở mức độ 1. thì BNF không liệt kê 31 cặp, SPC không liệt kê 15 cặp. 11 cặp không có mặt trong MM, với TIM và HH là 30 và 38 cặp. Một ví dụ nổi bật là cặp tương tác clarithromycin – codein và erythromycin – codein được DIF nhận định ở mức độ 1, nhưng không được cả 5 CSDL còn lại liệt kê. Về mức độ ý nghĩa, BNF nhận định 8 cặp không có ý nghĩa lâm sàng. Con số này ở SPC và MM lần lượt là 8 và 39. Còn TIM đánh giá 35 cặp là không có ý nghĩa. Cuối cùng, HH nhận định 10 cặp không có ý nghĩa trên thực tế điều trị.

Ngược lại, MM và HH là những CSDL nhận định ít cặp tương tác ở mức độ cao nhất nên sự chênh lệch giảm đi rõ rệt. MM đánh giá 18 cặp tương tác ở mức cao nhất – chống chỉ định. BNF hoàn toàn đồng thuận về liệt kê và mức độ ý nghĩa với MM trong 18 cặp này. SPC không liệt kê 2 cặp, 16 cặp còn lại đều được đánh giá có ý nghĩa lâm sàng. Trong khi, 18 cặp này đều được liệt kê trong TIM nhưng có 2 cặp không được cho là có ý nghĩa. 2 cặp tương tác không được liệt kê trong DIF và 1 cặp được đánh giá là không có ý nghĩa lâm sàng. Còn HH không liệt kê 6 cặp và không có cặp nào được coi là không có ý nghĩa.

HH là CSDL nhận định cặp tương tác ở mức độ cao nhất – mức 1 với số lượng ít nhất, chỉ có 2 cặp là clarithromycin – colchicin và erythromycin - colchicin. Ngoại trừ SPC đánh giá 2 cặp này là không có ý nghĩa, thì cả 4 CSDL còn lại đều liệt kê và cho rằng 2 cặp tương tác này là có ý nghĩa.

3.2. Đánh giá khả năng bao quát thông tin của các CSDL của Việt Nam

Từ 492 cặp tương tác ban đầu, chúng tôi chọn ra được 105 cặp tương tác được đồng thuận là có ý nghĩa lâm sàng bởi ít nhất 4/6 CSDL. 105 cặp tương tác này được gọi là danh sách 1 (phụ lục 3). Tiếp tục lựa chọn các cặp tương tác theo tiêu chí đề ra để xây dựng danh sách 2 (phụ lục 4).



Thông tin về tính phạm vi của 47 cặp tương tác được lựa chọn được đánh giá trong 7 CSDL của Việt Nam: DT, TTCD, TBD, VDVN, MA, MNT, MO. Kết quả thu được như sau:

Bảng 3.8: Điểm tính phạm vi của các CSDL

| Tiêu chí | CSDL | | | | | | |
|--|---------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| | DT | TBD | TTCD | VDVN | MA | MNT | MO |
| CSDL có phân tra cứu TT không? (n=47) | 45 (95,7) | 30 (63,8) | 32 (68,1) | 23,1 (49,1) | 31,6 (67,2) | 20 (42,6) | 47 (100) |
| CSDL có cặp TT trong danh sách 2 không? (n=47) | 20 (42,6) | 11 (23,4) | 24 (51,1) | 12,7 (27,0) | 10,8 (23,0) | 2,5 (5,3) | 47 (100) |
| CSDL có mô tả cơ chế TT không? (n=47) | 8 (17,0) | 0 (0) | 20 (42,6) | 2,3 (4,9) | 0 (0) | 0 (0) | 39 (83,0) |
| CSDL có mô tả hậu quả TT không? (n=47) | 17 (36,1) | 4 (8,5) | 24 (51,1) | 11,6 (24,7) | 0 (0) | 0 (0) | 46 (97,9) |
| CSDL có đề xuất biện pháp xử trí không? (n=47) | 2 (4,3) | 2 (4,3) | 24 (51,1) | 2,7 (5,7) | 0 (0) | 0 (0) | 47 (100) |
| Tổng (n=235) | 92 (39,1) | 47 (20,0) | 136 (57,9) | 52,4 (22,3) | 42,4 (18,0) | 22,5 (9,6) | 226 (96,2) |

Khả năng cung cấp thông tin của các CSDL tra cứu thông tin thuốc của Việt Nam chênh lệch nhau rất nhiều. MO là CSDL cung cấp được nhiều thông tin nhất đạt 226 (96,2%) trên tổng số điểm. Tiếp theo là TTCĐ và DT với số điểm lần lượt là 57,9% và 39,1%. TBD, VDVN, MA chỉ đạt khoảng 20%. Thấp nhất là MNT với số điểm là 9,6% chỉ bằng 10% so với MO.

Ngay từ tiêu chí CSDL có phần tra cứu thông tin thuốc hay không, các CSDL như MNT, MA, VDVN, TBD, TTCĐ chỉ đạt được từ 40 – 46% số điểm tối đa, đặc biệt là các CSDL này thường thiếu hẳn thông tin về hoạt chất warfarin. MO đạt điểm tối đa (100%) trong tiêu chí này, còn DT đạt 95,7%.

MO là CSDL duy nhất liệt kê toàn bộ các cặp tương tác trong danh sách 2. TTCĐ đạt 51,1%, tiếp theo là DT đạt 42,6%. Các CSDL còn lại chỉ đạt dưới 30%, trong đó MNT là thấp nhất với 5,3%.

Mặc dù chỉ những cặp tương tác nào trong danh sách 2 được liệt kê trong CSDL mới được tính điểm cho các tiêu chí còn lại. Nhưng ngay cả với những cặp tương tác được liệt kê, thông tin về cơ chế, hậu quả, biện pháp xử trí cũng không được cung cấp đầy đủ trong các CSDL. TTCĐ và MO là 2 CSDL luôn đạt điểm cao nhất từ 40% trở lên. DT cũng chỉ đạt số điểm từ 36% trở xuống, với tiêu chí về biện pháp xử trí chỉ đạt 4,3%. MNT và MA đạt 0 điểm cho cả 3 tiêu chí này.

Trong 7 CSDL được đánh giá, chỉ có MO và TTCĐ có nhận định mức độ ý nghĩa lâm sàng của cặp tương tác. Tất cả các cặp tương tác trong danh sách 2 đều được MO nhận định là có ý nghĩa lâm sàng, trong khi TTCĐ chỉ nhận định 12/47 (25,5%) cặp tương tác được liệt kê trong TTCĐ là có ý nghĩa.

Chương 4. BÀN LUẬN

Phối hợp thuốc trong thực hành lâm sàng nên được nhìn nhận như một con dao hai lưỡi. Một mặt nó có thể đem lại hiệu quả điều trị cho bệnh nhân, nhưng mặt khác cũng có thể khiến bệnh nhân đối mặt với nguy cơ tương tác thuốc, dẫn tới các phản ứng bất lợi hoặc làm giảm hiệu quả điều trị. Điều này đặt ra nhu cầu tra cứu thông tin tương tác thuốc của các cán bộ y tế, để có thể sử dụng thuốc hợp lý và đưa ra các biện pháp phòng ngừa và xử trí tối ưu khi tương tác xảy ra. Trong khi đó, các nguồn CSDL về tương tác thuốc ngày càng phong phú và đa dạng, do đó, việc đánh giá và lựa chọn nguồn thông tin nào là phù hợp và tin cậy trở thành một vấn đề quan trọng đối với người dược sĩ trong thực hành tra cứu thông tin, nhằm góp phần giảm nguy cơ gặp phải biến cố bất lợi do tương tác thuốc cho bệnh nhân [46]. Xuất phát từ thực tế đó, nghiên cứu này tiến hành đánh giá và so sánh thông tin về tương tác thuốc của một số CSDL thường dùng trong thực hành tra cứu thông tin thuốc trên thế giới và tại Việt Nam bao gồm cả CSDL bằng tiếng Việt, CSDL bằng tiếng Anh và tiếng Pháp [13],[15],[16],[26],[58].

4.1. Đánh giá sự đồng thuận giữa các cơ sở dữ liệu nước ngoài về khả năng liệt kê tương tác và nhận định mức độ

Các tài liệu chuyên khảo của nước ngoài dùng trong tra cứu tương tác thuốc được so sánh, đánh giá mức độ chênh lệch về liệt kê tương tác và nhận định mức độ có ý nghĩa lâm sàng của cặp tương tác. Kết quả cho thấy có sự chênh lệch rõ rệt giữa các CSDL này. Về khả năng liệt kê cặp tương tác, chỉ có 20,7% (102/492) cặp tương tác được liệt kê trong cả 6 CSDL với macrolid là nhóm bất đồng nhiều nhất, chỉ có 14,8% cặp tương tác có mặt trong cả 6 CSDL. Tỷ lệ này là tương đối cao nếu so sánh với kết quả của nhóm nghiên cứu T.R.Fulda và cộng sự năm 2000 với tỷ lệ cặp tương tác được liệt kê trong cả 5 CSDL được đưa vào nghiên cứu đều dưới 3,1% ở cả 5 nhóm thuốc

nghiên cứu [55]. Sự khác biệt với kết quả của Fulda và cộng sự là do nhóm thuốc cũng như CSDL được đưa vào nghiên cứu là khác nhau. Nghiên cứu của Fulda thực hiện trên 5 nhóm thuốc: thuốc ức chế men chuyển, các thuốc benzodiazepine, thuốc chẹn kênh calci, thuốc chẹn beta giao cảm và thuốc chống viêm phi steroid với tổng số các cặp tương tác được đưa vào nghiên cứu là gần 4000 cặp [55].

Sự kém đồng thuận giữa 6 CSDL còn được khẳng định thông qua hệ số ICC. Hệ số ICC là 0,299 thể hiện sự bất đồng khá lớn giữa các CSDL. Trong đó, MM và HH là 2 CSDL bất đồng nhiều nhất với hệ số kappa chỉ là 0,071. Sự bất đồng về thông tin có hay không có tương tác sẽ dẫn đến những quyết định lâm sàng khác nhau của bác sĩ và có thể gây ảnh hưởng trong quá trình sử dụng thuốc cho bệnh nhân, đặc biệt là khi họ thường không có thời gian để tra cứu và so sánh thông tin trong nhiều CSDL. Một ví dụ điển hình là cặp tương tác giữa simvastatin – danazol được nhận định là chống chỉ định trong MM, nhưng lại không được liệt kê trong DIF và HH. Trong khi đó, theo quan điểm của MM, bệnh nhân có nguy cơ bị tiêu cơ vân cấp khi phối hợp 2 thuốc này. Như vậy, có thể thấy rằng việc không có thông tin về tương tác thuốc, đặc biệt là những cặp tương tác có nguy cơ cao sẽ khiến bác sĩ bỏ qua các diễn tiến trên lâm sàng của bệnh nhân và chủ quan trong điều trị.

Tương tự như khả năng liệt kê tương tác thuốc, về đánh giá mức độ có ý nghĩa của cặp tương tác, các CSDL cũng có nhiều chênh lệch. Chỉ có 24 trong số 492 cặp tương tác được cả 6 CSDL nhận định là có ý nghĩa lâm sàng. Nghiên cứu của Agnes I. Vitry năm 2006 cũng có kết quả tương tự với 80/1095 cặp tương tác được cả 4 CSDL nghiên cứu đồng thuận là có ý nghĩa lâm sàng [16]. Hệ số ICC 0,315 càng thể hiện rõ sự kém đồng thuận giữa các CSDL về nhận định tương tác có ý nghĩa lâm sàng hay không. MM và HH vẫn là cặp CSDL bất đồng nhiều nhất với hệ số kappa chỉ là 0,098. Warfarin là hoạt chất có sự đồng thuận thấp nhất về nhận định tương tác có ý nghĩa lâm sàng, chỉ có 9,8% tương tác được cả 6 CSDL đồng thuận.

Có thể thấy rằng, ngay cả với những cặp tương tác được nhận định ở mức độ cao nhất trong một CSDL cũng chưa nhận được sự đồng thuận từ các CSDL còn lại. Cặp tương tác giữa clarithromycin – colchicin là một ví dụ nổi bật, được nhận định ở mức cao nhất ở 5 CSDL nhưng SPC lại coi cặp tương tác này là không có ý nghĩa lâm sàng. SPC cho rằng mặc dù vẫn có một số trường hợp ngộ độc colchicin do tương tác với kháng sinh nhóm macrolid nhưng thông tin về tương tác này còn hạn chế và mới chỉ gặp trên một vài bệnh nhân. Khi một CSDL càng nhận định nhiều cặp tương tác ở mức độ nguy hiểm nhất thì sự chênh lệch lại càng lớn. BNF đánh giá 160 cặp tương tác là có ý nghĩa lâm sàng thì MM nhận định 81 cặp trong số này là không có ý nghĩa, con số này ở TIM là 64 cặp. Trong khi HH chỉ đánh giá 2 cặp tương tác ở mức độ 1 thì nhận được sự đồng thuận từ 4/5 CSDL còn lại.

Sự nhận định tương tác có ý nghĩa lâm sàng hay không ảnh hưởng rất nhiều đến quyết định sử dụng thuốc và hướng xử trí của bác sĩ đối với tương tác có nguy cơ cao. Mặc dù đây đều là những CSDL có uy tín và được nhiều cán bộ y tế sử dụng, nhưng những thông tin trái ngược giữa các CSDL khiến cho bác sĩ khó có thể xác định đâu là thông tin chính xác. Hậu quả là, họ bỏ qua các cảnh báo về tương tác thuốc và điều trị dựa trên kinh nghiệm. Điều này rất đáng lo ngại, đặc biệt với những thuốc có khoảng điều trị hẹp khi mà chỉ một thay đổi nhỏ về nồng độ do tương tác thuốc cũng có thể gây ra các biến cố bất lợi nghiêm trọng trên lâm sàng. Ví dụ như cặp tương tác giữa simvastatin – warfarin được nhận định ở mức độ cao nhất trong BNF và DIF nhưng 3/4 CSDL còn lại cho rằng đây là cặp tương tác không có ý nghĩa lâm sàng. Trong khi cả warfarin và simvastatin đều được biết đến với những tác dụng không mong muốn nguy hiểm như xuất huyết nặng và tiêu cơ vân cấp.

Mặc dù, nghiên cứu này không nhằm mục đích giải thích sự khác biệt giữa các CSDL nhưng trong quá trình tiến hành nghiên cứu chúng tôi nhận thấy một số yếu tố có thể tác động đến sự chênh lệch của các CSDL. Do các CSDL có nguồn gốc từ nhiều quốc gia khác nhau, do đó các loại thuốc được lưu hành trên thị trường của mỗi nước là

khác nhau dẫn đến sự khác biệt trong thông tin được viết trong mỗi CSDL. Cách sử dụng tên thuốc hoặc tên nhóm tác dụng điều trị cũng khác nhau giữa CSDL. Như tương tác giữa các kháng sinh macrolid và ciclosporin, BNF cho rằng ciclosporin tương tác với cả nhóm kháng sinh macrolid với cùng một mức độ. Trong khi đó, TIM lại liệt kê tương tác với từng hoạt chất trong nhóm và nhận định tương tác giữa azithromycin và ciclosporin là không có ý nghĩa, còn đối với erythromycin và clarithromycin thì đây là tương tác không nên phối hợp. Một nguyên nhân khác đó là tiêu chí đánh giá của các tác giả là không giống nhau. Nếu như MM đánh giá cặp tương tác dựa trên độ nặng và mức độ ghi nhận trong y văn một cách riêng biệt, thì DIF gộp cả 2 tiêu chí này và chấm theo 5 mức độ, còn HH lại chỉ liệt kê và đánh giá mức ý nghĩa lâm sàng với những cặp tương tác được tác giả cho là có liên quan đến lâm sàng và cần có biện pháp can thiệp. Một nghiên cứu trước đây đã cho thấy hệ số đồng thuận Spearman cho thang điểm đánh giá của MM và DIF về tính liệt kê và bằng chứng trong y văn lần lượt là 0,546 và 0,430 [16]. Con số này thể hiện sự bất đồng về cách đánh giá của 2 CSDL này. BNF cũng là CSDL gây nhiều khó khăn trong quá trình đánh giá vì không có sự phân biệt rõ ràng giữa tương tác có và không có ý nghĩa lâm sàng, cũng như thiếu các thông tin về cơ chế, hậu quả, cách xử trí [25].

4.2. Đánh giá khả năng bao quát thông tin tương tác thuốc của các cơ sở dữ liệu bằng tiếng Việt

Các CSDL nước ngoài có sự bất đồng khá lớn, và các CSDL bằng tiếng Việt cũng không là ngoại lệ. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng danh sách 47 cặp tương tác được đồng thuận là có ý nghĩa lâm sàng bởi ít nhất 4 trong 6 CSDL và lựa chọn theo một số tiêu chí để đánh giá tính phạm vi của các CSDL Việt Nam và sự chênh lệch giữa các CSDL này về khả năng bao quát thông tin tương tác thuốc. Kết quả cho thấy có sự chênh lệch rõ rệt giữa các CSDL về tính phạm vi với điểm số của các CSDL thay đổi trong khoảng từ 9,6% cho đến 96,2%.

Một CSDL có điểm tính phạm vi càng cao chứng tỏ CSDL đó càng cung cấp được nhiều thông tin về các khía cạnh khác nhau của tương tác thuốc. Trong các CSDL bằng tiếng Việt thì MO có khả năng bao quát thông tin về tương tác thuốc cao nhất (96,2%). Một nghiên cứu trước đây ở Việt Nam cũng cho thấy MO và MM có khả năng cung cấp đầy đủ thông tin hơn so với các CSDL khác, đây cũng là thế mạnh của các phần mềm tra cứu điện tử so với CSDL dạng sách [13]. Trong khi đó, MNT đạt số điểm thấp nhất (9,6%). Ở tất cả các tiêu chí, MNT đều đạt điểm số thấp hơn rõ rệt so với các CSDL khác với rất nhiều tiêu chí chỉ được 0 điểm. Sở dĩ có kết quả như vậy là do thông tin trong MNT phụ thuộc rất nhiều vào các hãng dược phẩm, và thông tin thường bị rút gọn với mục đích làm tài liệu tra cứu nhanh cho dược sĩ nhà thuốc về các sản phẩm hiện có trên thị trường. Điều này cũng xảy ra tương tự đối với MA đạt 18,0% và TBD đạt 20%. VDVN có điểm số cao hơn một chút 22,3% và điểm cho các tiêu chí cũng cao hơn MNT, MA, TBD, tuy nhiên nhược điểm của CSDL này là một số biệt dược được nêu tên, thành phần, dạng bào chế nhưng không có một thông tin nào về dược động học, dược lực học cũng như tương tác thuốc.

Việc chỉ liệt kê ra cặp tương tác không giúp ích nhiều cho bác sĩ lâm sàng mà những thông tin về cơ chế, hậu quả của tương tác và biện pháp can thiệp mới giúp bác sĩ lập kế hoạch xử trí khi gặp phải tương tác [46]. Tuy nhiên, những thông tin này thường bị bỏ qua trong các CSDL bằng tiếng Việt. MO vẫn là CSDL đạt điểm cao nhất cho các thông tin này với điểm số của từng tiêu chí đều từ 83% trở lên. TTCD cung cấp được khoảng 40-50% thông tin.

Mô tả hậu quả giúp các bác sĩ theo dõi triệu chứng trên lâm sàng của bệnh nhân, để nhận biết khi bệnh nhân gặp phải tương tác, còn biện pháp xử trí là thông tin giúp cho bác sĩ quyết định nên hay không nên phối hợp 2 thuốc tương tác và nếu phối hợp cần phải có can thiệp như thế nào để giảm nguy cơ rủi ro cho bệnh nhân. Nhưng đây lại là những thông tin thường bị bỏ qua nhiều nhất trong các CSDL. Mặc dù đối với biện pháp can thiệp MO đạt số điểm 100% cho tiêu chí này, nhưng thực tế do đặc

điểm là một phần mềm tra cứu trực tuyến nên các thông tin này gần như được lập trình sẵn với cùng một nội dung cho tất cả các cặp tương tác. Các CSDL như TBD chỉ được dưới 10%, MNT, MA đều chỉ được 0%. Có thể thấy rằng có sự khác biệt rõ rệt giữa các CSDL tra cứu chung và CSDL tra cứu chuyên biệt về tương tác thuốc (MO, TTCĐ). Các CSDL tra cứu chung chưa thực sự chú ý đến phân tương tác thuốc. Trên thực tế, các CSDL tra cứu chung lại là những CSDL được tiếp cận nhiều nhất trong thực hành [14].

MO và TTCĐ là 2 CSDL bằng tiếng Việt có nhận định mức độ tương tác. Với 47 cặp tương tác được ít nhất 4/6 CSDL nước ngoài đồng thuận là có ý nghĩa lâm sàng, MO nhận định cả 47 cặp tương tác này ở mức độ 4, 5 cần phải cân nhắc nguy cơ/lợi ích hoặc không nên phối hợp. Trong khi đó, TTCĐ chỉ đánh giá 12 cặp tương tác là có ý nghĩa lâm sàng. Đây lại là 2 CSDL mà cán bộ y tế ở Việt Nam dễ dàng tiếp cận hơn so với các CSDL nước ngoài. Nhưng sự chênh lệch khá lớn giữa 2 CSDL này, cũng như những hạn chế về thông tin tương tác thuốc của cả 2 CSDL có thể gây khó khăn cho bác sĩ và dược sĩ để đưa ra sử dụng thuốc hợp lý cũng như chủ quan trong việc khai thác tiền sử dùng thuốc của bệnh nhân.

Có thể thấy rằng các CSDL bằng tiếng Việt vẫn chưa đáp ứng được nhu cầu về thông tin tương tác thuốc, cũng như còn sự chênh lệch rất nhiều giữa các CSDL với nhau. MO với ưu điểm là phần mềm tra cứu trực tuyến nên có khả năng cung cấp được nhiều thông tin, nhưng mức độ chính xác của những thông tin này còn cần phải có những nghiên cứu khác để đánh giá. Một nghiên cứu năm 2011 so sánh giữa MM và MO cho thấy trong số 510 tương tác có 154 cặp được MO nhận định là có ý nghĩa lâm sàng nhưng không được MM đánh giá ở mức độ tương đồng [11]. Điều này cho thấy MO có rất nhiều chênh lệch so với CSDL có uy tín của nước ngoài. TTCĐ và DT chưa cập nhật thông tin mới về tương tác thuốc mỗi năm cũng như thông tin của các thuốc mới trên thị trường ví dụ như DT chưa có chuyên luận của rosuvastatin. Đối với những thuốc có khoảng điều trị hẹp và tương tác thuốc có thể gây hậu quả nghiêm trọng như

warfarin, thông tin về thuốc nói chung và thông tin về tương tác thuốc nói riêng không có mặt trong nhiều CSDL như TBD, MNT, MA, VDVN. Nguyên nhân có thể là do warfarin là một thuốc mới được cấp số đăng ký để lưu hành trên thị trường Việt Nam năm 2011 [9]. Do đó, các CSDL này chưa kịp cập nhật thông tin về warfarin. Những CSDL trong hệ thống MIMS và VIDAL thiếu hụt rất nhiều thông tin có thể do phụ thuộc nhiều vào sự tài trợ và thông tin về sản phẩm của các công ty dược. Ngay trong một CSDL có những biệt dược được cung cấp khá nhiều thông tin về tương tác thuốc, nhưng biệt dược khác lại hoàn toàn không đề cập đến. Hoặc các thông tin chỉ được đưa ra một cách chung chung như tương tác với các chất ức chế CYP450 mà không nêu cụ thể tên hoạt chất. Điều này rất đáng quan tâm vì theo một khảo sát của Trung tâm DI & ADR quốc gia, VDVN và MIMS được các dược sĩ thực hành, dược sĩ tại các nhà thuốc sử dụng nhiều nhất làm tài liệu tra cứu [15]. Việc thiếu những thông tin cần thiết về tương tác thuốc sẽ ảnh hưởng lớn đến việc sử dụng thuốc hợp lý trong công tác chăm sóc dược. Ngay cả với những CSDL được biên soạn cẩn thận như DT hay TTCD, thông tin phần lớn được thu thập từ các tài liệu nước ngoài. Vì vậy, rào cản về ngôn ngữ cũng khiến cho các tác giả khó có thể truyền tải hết thông tin cần thiết.

Trong điều kiện tiến hành, đề tài này còn một số hạn chế nhất định. Thứ nhất số lượng thuốc được đưa vào nghiên cứu còn khá nhỏ nên chỉ đánh giá được 492 cặp tương tác. Con số này còn khá nhỏ so với các nghiên cứu trên thế giới thường thực hiện với khoảng trên 1000 tương tác. Thứ hai, nghiên cứu mới chỉ tiến hành đánh giá mức độ chênh lệch về liệt kê danh mục và nhận định mức độ có ý nghĩa lâm sàng của 6 CSDL nước ngoài, chưa áp dụng được các tiêu chí này để đánh giá CSDL bằng tiếng Việt. Thứ ba, do các CSDL có hệ thống phân loại mức độ nghiêm trọng của tương tác khác nhau, nên việc đồng nhất mức độ có ý nghĩa lâm sàng phụ thuộc vào ý kiến chủ quan của các nhóm nghiên cứu, dẫn đến những sai sót trong nhận định. Cuối cùng, đối tượng tham gia nghiên cứu này là sinh viên Dược năm cuối, khả năng tra cứu thông tin

còn hạn chế. Ngoài ra, tính cập nhật của các CSDL trong nghiên cứu không đồng nhất, kết quả có thể khác đi khi sử dụng các ấn bản khác nhau.

Mặc dù vẫn còn những hạn chế, nhưng kết quả của nghiên cứu đã phản ánh được sự bất đồng khá lớn giữa các CSDL thường dùng trong tra cứu thông tin tương tác thuốc ở Việt Nam. Khi số lượng CSDL tăng lên thì sự đồng thuận giữa các CSDL càng giảm. Bên cạnh đó, đây cũng là bằng chứng về khả năng cung cấp thông tin tương tác thuốc còn hạn chế của các CSDL bằng tiếng Việt. Kết quả cho thấy không có CSDL nào đạt 100% các tiêu chí đề ra, do đó khi tra cứu thông tin, nhân viên y tế cần phải tham khảo nhiều hơn một tài liệu, để có thể đưa ra quyết định đúng đắn trong điều trị, giảm nguy cơ rủi ro cho bệnh nhân. Điều này cũng cho thấy sự cần thiết phải xây dựng một bộ CSDL chuyên khảo về tương tác thuốc, để đáp ứng nhu cầu thực tế của các bác sĩ, dược sĩ và khắc phục nhược điểm của các CSDL bằng tiếng Việt hiện có.

Chương 5. KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT

5.1. Kết luận

Qua khảo sát và đánh giá thông tin về tương tác thuốc trong các CSDL thường dùng trong thực hành tra cứu tại Việt Nam chúng tôi rút ra được kết luận như sau:

- Có sự khác biệt giữa các CSDL nước ngoài về khả năng cung cấp thông tin tương tác thuốc. Trên cả hai tiêu chí về việc liệt kê tương tác và nhận định tương tác có ý nghĩa lâm sàng, 6 CSDL BNF, SPC, MM, TIM, HH, DIF có sự chênh lệch lớn. Trong đó, 2 CSDL là MM và HH thể hiện sự bất đồng nhiều nhất. Ngay cả các cặp tương tác được nhận định ở mức độ cao nhất trong 1 CSDL cũng chưa nhận được sự đồng thuận hoàn toàn từ các CSDL còn lại. BNF và DIF là 2 CSDL đứng đầu về số lượng cặp tương tác được nhận định mức độ nguy hiểm nhất và cũng thể hiện sự chênh lệch nhiều nhất với các CSDL khác.

- Về khả năng bao quát thông tin về tương tác thuốc, các CSDL bằng tiếng Việt cũng không đồng nhất. Chỉ có MO và TTCĐ là cung cấp khá đầy đủ thông tin về các khía cạnh khác nhau của tương tác thuốc. Trong các CSDL bằng tiếng Việt còn lại, thông tin về tương tác thuốc còn rất hạn chế. Thông tin về cơ chế tương tác, hậu quả của tương tác và biện pháp xử trí thường bị bỏ qua, đặc biệt là trong TBD, MNT và MA. Trong nhận định tương tác có ý nghĩa lâm sàng, MO có tỷ lệ đồng thuận với các CSDL nước ngoài cao hơn TTCĐ.

5.2 Đề xuất

Cần tiến hành các hoạt động cảnh giác thông tin, đánh giá chất lượng của các nguồn thông tin về tương tác thuốc trên nhiều khía cạnh để góp phần lựa chọn được nguồn thông tin đáng tin cậy, đáp ứng nhu cầu thực tế của cán bộ y tế. Khi tra cứu thông tin về tương tác thuốc, cán bộ y tế nên tham khảo nhiều CSDL khác nhau, so sánh và đối chiếu để có được thông tin chính xác.

Cần xây dựng một bộ CSDL chuyên khảo bằng tiếng Việt cung cấp thông tin chính xác, cập nhật về tương tác thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Bộ Y tế (2006), *Dược lâm sàng*, NXB Y học, Hà Nội.
2. Bộ Y tế (2006), *Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định*, NXB Y học, Hà Nội.
3. Bộ Y tế (2007), *Dược lý học*, NXB Y học, Hà Nội.
4. Bộ Y tế (2009), *Dược thư quốc gia Việt Nam*, NXB Y học, Hà Nội.
5. Bộ Y tế (2010), *Chăm sóc dược*, NXB Y học, Hà Nội.
6. CMP Medica (2010), *Mims cẩm nang sử dụng thuốc*.
7. CMP Medica (2010), *Vidal Việt Nam*.
8. CMP Medica (2011), *Mims cẩm nang nhà thuốc thực hành*.
9. Cục quản lý dược Việt Nam (2011), “Danh mục thuốc nước ngoài được cấp số đăng ký đợt 73”, *Danh mục thuốc đã được cấp số đăng ký*
10. Hoàng Kim Huyền và Ngô Chí Dũng (2007), “Ứng dụng phần mềm Martindal trong duyệt tương tác thuốc tại một số khoa của Bệnh viện Bạch Mai”, *Tạp chí Dược học*, 7(375), tr.8-11.
11. Nguyễn Thanh Sơn và cộng sự (2011), “Đánh giá sự đồng thuận giữa các cơ sở dữ liệu duyệt tương tác thuốc trong thực hành lâm sàng”, *Tạp chí Thông tin Y dược*, 11, tr.29-32.
12. Phạm Thiệp và Vũ Ngọc Thúy (2010), *Thuốc biệt dược và cách sử dụng*, NXB Y học.
13. Phí Xuân Anh và cộng sự (2011), “Nghiên cứu đánh giá một số cơ sở dữ liệu thường dùng trong thực hành tra cứu thông tin thuốc tại Việt Nam”, *Tạp chí Dược học*, 422, tr. 12-15.
14. Trần Thị Thu Hằng (2011), “Đánh giá thông tin về liều dùng và hiệu chỉnh liều trong các cơ sở dữ liệu tra cứu thông tin thuốc tại Việt Nam”, *Khóa luận tốt nghiệp dược sĩ*, Đại học Dược Hà Nội.

15. Trung tâm DI & ADR Quốc gia (2009), “Đánh giá năng lực quốc gia về thông tin thuốc và cảnh giác dược”, *Báo cáo kỹ thuật dự án gửi văn phòng Tổ chức Y tế Thế giới tại Việt Nam*.

Tiếng Anh

16. Agnes I. Vitry et al (2006), “Comparative assessment of four drug interaction”, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63, pp.709-714.
17. Bays H. (2006), “Statin safety: an overview and assessment of data 2005”, *American Journal of Cardiology*, 97, pp.6-26
18. Benjamin M. Lomaestro , “Drug-drug interactions: Making the most of them”, www.medscape.com, truy cập ngày 29/04/2012.
19. Bolego C et al (2002), “Safety considerations for statins”, *Current opinion in lipidology*, 13, pp.637-644.
20. *British national formulary 61* (2011), Pharmaceutical Press.
21. Classen DC, Pestotnik SL and Evans RS (1997), “Adverse drug events in hospitalized patients”, *Journal of the American Medical Association*, 277, pp.301-306.
22. *Drug Interaction Facts* (2012), Lippincott Williams & Wilkins.
23. Greenblatt DJ and Moltke LL (2005), “Interaction of warfarin with drugs, natural substances and foods”, *Journal of Clinical Pharmacology*, 45, pp.127-132.
24. Howard PA et al (2002), “The nature and frequency of potential warfarin drug interactions that increase the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation”, *Pharmacoepidemiology Drug Safety*, 11, pp.569-576.
25. J.K.Aronson (2004), “Drug interactions-information, education, and the British National Formulary”, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 57, pp.371-372.

26. Jacob Abraca et al (2004), "Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia", *Journal of the Pharmacists Association*, 44(2), pp.136-141.
27. Jankel CA and Martin BC (1992), "Evaluation of six computerized drug interaction screening programs", *American Journal of Hospital Pharmacy*, 49(6), pp.1430-1435.
28. Jankel CA, McMillan JA and Martin BC (1994), "Effect of drug interactions on outcomes of patient receiving warfarin or theophylline", *American Journal of Hospital Pharmacy*, 51, pp.661-666.
29. Josep L.Fleiss (1986), "The design and analysis of Clinical experiments", John Wiley & Sons, Inc.
30. Kamali F and Wynne H (2010), "Pharmacogenetics of warfarin", *Annual Review of Medicine*, 61, pp.63-75.
31. Karen Baxter (2010), *Stockley's drug interaction pocket companion*, Pharmaceutical Press.
32. Karen Baxter (2010), *Stockley's drug interactions*, Ninth edition, Pharmaceutical Press.
33. Kevin A. Clauson (2008), "Pharmacists: Are your drug information database accurate?", *US Pharmacist*.
34. Landefeld CS and Beyth RJ (1993), "Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention", *American Journal of Medicine*, 95, pp.315-328.
35. Law M and Rudnicka AR (2006), "Statin safety: a systemic review", *American Journal of Cardiology*, 97, pp.52-60.
36. Lipton HL et al (1992), "The impact of clinical pharmacists' consultations on physicians' geriatric drug prescribing", *Medical Care*, 30, pp.646-658.

37. Lorraine M Wang et al (2010), "Black box warning contraindicated comedications: concordance among three major drug interaction screening programs", *The Annals of Pharmacotherapy*, 44, pp.28-34.
38. M Anthony et al (2009), "Warfarin interactions with substances listed in drug information compendia and in the FDA-Approved label for warfarin sodium", *Clinical pharmacology and therapeutics*, 86, pp.425-429.
39. Maria A.P. Martins, Paula P.S. Carlos and Daniel D.Riberio (2011), "Warfarin drug interactions: a comparative evaluation of the lists provided by five information sources", *European Journal of Clinical Pharmacology*, 67(12), pp.1301-1308.
40. Meena Zareh, Andrew Davis and Sean Henderson (2011), "Reversal of warfarin-induced hemorrhage in the emergency department", *Western Journal of Emergency Medicine*, 12, pp. 386-392.
41. Michelle Sweidan et al (2009), "Quality of drug interaction alerts in prescribing and dispensing software", *Medical Journal of Australia*, 190, pp.251-254.
42. Neuvonen PJ, Kantola T and Kivisto KT (1998), "Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with CYP3A4 inhibitor itraconazole", *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 63(3), pp.332-341.
43. Patrick E. Shrout and Josep L. Fleiss (1979), "Intraclass Correlations: Uses in Assessing rater reliability", *Psychological Bulletin*, 85, pp.420-425.
44. Periti P et al (1992), "Pharmacokinetic drug interactions of macrolide", *Clinical Pharmacokinetics*, 23, pp.106-131.
45. Periti P et al (1993), "Adverse effects of macrolide antibacterials", *Drug Safety*, 9, pp.346-364.
46. Philip D. Hansten (2003), "Drug interaction management", *Pharmacy World & Science*, 25, pp.94-97.

47. Philip D. Hansten and John R. Horn (2011), *Drug Interactions Analysis and Management*, Lippincott Williams & Wilkins.
48. Rami Tadros and Sepehr Shakib (2010), “Warfarin indication, risks and drug interactions”, *Australian family physician*, 39, pp.476-479
49. Richard A. Helms and David J. Quan, *Textbook of Therapeutics*, Eighth edition, Lippincott Williams & Wilkins.
50. Romankiewicz JA and Ehrman M. (1975), “Rifampicin and warfarin: a drug interaction”, *Annals of Internal Medicine*, 82, pp.224-225.
51. Rosensteil von NA and Adam D (1995), “Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance”, *Drug Safety*, 13, pp.105-122.
52. Stanton LA et al (1994), “Drug-related admissions to an Australian hospital”, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 19, pp.341-347.
53. The European Agency for the Evaluation of Medicinal products (1995), *Note for guidance on the investigation of drug interactions*.
54. Thomas K. Hazlet, Philip D. Hansten et al (2001), “Performance of community pharmacy drug interaction software”, *Journal of the American Pharmacists Association*, 41(2), pp.200-204.
55. Thomas R. Fulda et al (2000), “Disagreement among drug compendia on inclusion and ratings of drug-drug interactions”, *Current Therapeutic Research*, 61, pp.540-548.
56. UV Mateti et al (2011), “Drug-drug interactions in hospitalized cardiac patients”, *Journal of Young Pharmacists*, 3(4), pp.329-333.
57. Verena Bergk et al (2004), “Requirements for a successful implementation of drug interaction information systems in general practice: results of a questionnaire survey in Germany”, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 60, pp.595-602.

58. Verena Bergk et al (2005), “Information deficits in the summary of product characteristics preclude an optimal management of drug interactions: a comparison with evidence from the literature”, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 61, pp.327-335.
59. Williams D and Feely J (2002), “Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors”, *Clinical Pharmacokinetics*, 41(5), pp.343-370.
60. Wittkowsky AK, Boccuzzi SJ and Wogen J (2004), “Frequency of concurrent use of warfarin with potentially interacting drugs”, *Pharmacotherapy*, 24, pp.1668-1674.
61. Wong PWK, Dillard TA and Kroenke K. (1998), “Multiple organ toxicity from addition of erythromycin to long-term lovastatin therapy”, *Southern Medical Journal*, 91, pp.202-205.

Tiếng Pháp

62. Thesaurus des interactions médicamenteuses 2010

Website

63. <http://Mims.com/>
64. <http://www.thomsonhc.com>

Phụ lục 1: Các CSDL được sử dụng trong nghiên cứu

| Loại CSDL | STT | Tên CSDL | Tên viết tắt | Ngôn ngữ | Cập nhật |
|----------------|-----|---|--------------|------------|--|
| CSDL dạng sách | 1 | British National Formulary 61 | BNF | Tiếng Anh | 2011 |
| | 2 | Stockley's drug interaction pocket companion | SPC | Tiếng Anh | 2010 |
| | 3 | Drug Interaction Facts | DIF | Tiếng Anh | 2012 |
| | 4 | Hansten and Horn's Drug interaction analysis and management | HH | Tiếng Anh | 2011 |
| | 5 | Thesaurus des interactions médicamenteuses | TIM | Tiếng Pháp | 2010 |
| | 6 | Dược thư quốc gia Việt Nam | DT | Tiếng Việt | 2009 |
| | 7 | Tương tác và chú ý khi chỉ định | TTCD | Tiếng Việt | 2006 |
| | 8 | Thuốc, Biệt dược và cách sử dụng | TBD | Tiếng Việt | 2010 |
| | 9 | Vidal Việt Nam | VDVN | Tiếng Việt | 2010 |
| | 10 | MIMS Annual Cẩm nang sử dụng thuốc | MA | Tiếng Việt | 2010 |
| | 11 | MIMS Cẩm nang nhà thuốc thực hành | MNT | Tiếng Việt | 2011 |
| CSDL điện tử | 12 | Micromedex Drug-Reax system | MM | Tiếng Anh | www.thomsonhc.com |
| | 13 | MIMS online | MO | Tiếng Anh | www.mims.com |

Phụ lục 2: Các cặp tương tác thể hiện sự chênh lệch giữa các CSDL trong nhận định tương tác ở mức độ cao nhất

| | | |
|---|---|---|
| 1 | BNF(kí hiệu bằng dấu chấm) – SPC(KYNLS) | <p>Azithromycin – Colchicin Azithromycin – Ergotamin Clarithromycin – Colchicin Clarithromycin – Ritonavir Clarithromycin – Saquinavir Clarithromycin – Theophyllin Erythromycin – Colchicin Erythromycin – Saquinavir Atorvastatin – Colchicin Fluvastatin – Colchicin Pravastatin – Colchicin Rosuvastatin – Colchicin Simvastatin – Colchicin Warfarin - Amitriptylin Warfarin - Atorvastatin Warfarin - Celecoxib Warfarin - Citalopram Warfarin - Clomipramin Warfarin - Dipyridamol Warfarin - Doxycyclin Warfarin - Esomeprazol Warfarin - Estrogen Warfarin - Etoposid Warfarin - Fluoxetin Warfarin - Fluvoxamin Warfarin - Glimepirid Warfarin - Glipizid Warfarin - Omeprazol Warfarin - Paroxetin Warfarin - Progestin Warfarin - Sertralin Warfarin - Simvastatin Warfarin - Sucralfat Warfarin - Tetracyclin</p> |
| 2 | BNF(kí hiệu bằng dấu chấm) – SPC(KLK) | <p>Erythromycin – Clopidogrel Erythromycin – Vinblastin</p> |

| | | |
|---|--|--|
| | | Simvastatin – Miconazol Warfarin - Fluorouracil Warfarin - Natri valproat Warfarin - Vitamin E |
| 3 | BNF(kí hiệu bằng dấu chấm) – MM(KYNLS) | Azithromycin – Ciclosporin Clarithromycin – Carbamazepin Clarithromycin – Ciclosporin Clarithromycin – Midazolam Clarithromycin – Ritonavir Clarithromycin – Tacrolimus Clarithromycin – Theophyllin Clarithromycin – Verapamil Erythromycin – Carbamazepin Erythromycin – Ciclosporin Erythromycin – Clozapin Erythromycin – Sirolimus Erythromycin – Tacrolimus Atorvastatin – Ciclosporin Atorvastatin – Colchicin Fluvastatin – Ciclosporin Fluvastatin – Niacin Fluvastatin – Colchicin Pravastatin – Ciclosporin Pravastatin – Niacin Rosuvastatin – Nelfinavir Rosuvastatin – Ritonavir Rosuvastatin – Saquinavir Simvastatin – Carbamazepin Simvastatin – Colchicin Warfarin - Amitriptylin Warfarin - Azithromycin Warfarin - Carbamazepin Warfarin - Ceftriaxon Warfarin - Cholestyramin Warfarin - Cimetidin Warfarin - Ciprofloxacin Warfarin - Clarithromycin Warfarin - Clomipramin Warfarin - Danazol |

| | |
|--|--|
| | <p>Warfarin - Dexamethason</p> <p>Warfarin - Diclofenac</p> <p>Warfarin - Doxycyclin</p> <p>Warfarin - Erythromycin</p> <p>Warfarin - Esomeprazol</p> <p>Warfarin - Estrogen</p> <p>Warfarin - Etodolac</p> <p>Warfarin - Fenoprofen</p> <p>Warfarin - Flurbiprofen</p> <p>Warfarin - Fluvastatin</p> <p>Warfarin - Gemfibrozil</p> <p>Warfarin - Glimepirie</p> <p>Warfarin - Glipizid</p> <p>Warfarin - Griseofulvin</p> <p>Warfarin - Hydrocortison</p> <p>Warfarin - Ibuprofen</p> <p>Warfarin - Indomethacin</p> <p>Warfarin - Itraconazol</p> <p>Warfarin - Ketoconazol</p> <p>Warfarin - Levothyroxin</p> <p>Warfarin - Medroxyprogesteron</p> <p>Warfarin - Acid mefenamic</p> <p>Warfarin - Meloxicam</p> <p>Warfarin - Methylprednisolon</p> <p>Warfarin - Miconazol</p> <p>Warfarin - Nabumeton</p> <p>Warfarin - Acid nalidixic</p> <p>Warfarin - Nevirapin</p> <p>Warfarin - Norfloxacin</p> <p>Warfarin - Ofloxacin</p> <p>Warfarin - Omeprazol</p> <p>Warfarin - Phenobarbital</p> <p>Warfarin - Phenytoin</p> <p>Warfarin - Piroxicam</p> <p>Warfarin - Prednison</p> <p>Warfarin - Progestin</p> <p>Warfarin - Propafenon</p> <p>Warfarin - Rifampin</p> <p>Warfarin - Ritonavir</p> <p>Warfarin - Rosuvastatin</p> |
|--|--|

| | | |
|---|---|--|
| | | Warfarin - Sucralfat Warfarin - Tetracyclin Warfarin - Tramadol Warfarin - Triamcinolon Warfarin - Vitamin E Warfarin - Vitamin K |
| 4 | BNF(kí hiệu bằng dấu chấm) – MM(KLK) | Azithromycin – Colchicin Erythromycin – Clopidogrel Erythromycin – Vinblastin Rosuvastatin – Colchicin Simvastatin – Miconazol Warfarin - Atorvastatin Warfarin - Efavirenz |
| 5 | BNF(kí hiệu bằng dấu chấm) – TIM(KYNLS) | Azithromycin – Ciclosporin Clarithromycin – Carbamazepin Clarithromycin – Midazolam Clarithromycin – Ritonavir Clarithromycin – Theophyllin Clarithromycin – Verapamil Erythromycin – Verapamil Atorvastatin – Ciclosporin Atorvastatin – Colchicin Fluvastatin – Colchicin Pravastatin – Colchicin Rosuvastatin – Colchicin Rosuvastatin – Ritonavir Simvastatin – Amiodaron Simvastatin – Ciclosporin Simvastatin – Colchicin Simvastatin – Verapamil Warfarin - Amiodaron Warfarin - Atorvastatin Warfarin - Azithromycin Warfarin - Carbamazepin Warfarin - Ceftriaxon Warfarin - Cholestyramin Warfarin - Cimetidin Warfarin - Ciprofloxacin Warfarin - Citalopram |

| | | |
|---|---------------------------------------|---|
| | | Warfarin - Clarithromycin Warfarin - Clopidogrel Warfarin - Danazol Warfarin - Dexamethason Warfarin - Doxycyclin Warfarin - Efavirenz Warfarin - Erythromycin Warfarin - Fenofibrat Warfarin - Fluconazol Warfarin - Fluoxetin Warfarin - Fluvastatin Warfarin - Fluvoxamin Warfarin - Gemfibrozil Warfarin - Griseofulvin Warfarin - Hydrocortison Warfarin - Itraconazol Warfarin - Levothyroxin Warfarin - Methylprednisolon Warfarin - Metronidazol Warfarin - Nevirapin Warfarin - Norfloxacin Warfarin - Ofloxacin Warfarin - Paroxetin Warfarin - Phenobarbital Warfarin - Phenytoin Warfarin - Prednison Warfarin - Propafenon Warfarin - Rifampin Warfarin - Ritonavir Warfarin - Rosuvastatin Warfarin - Sertralin Warfarin - Simvastatin Warfarin - Sucralfat Warfarin - Tamoxifen Warfarin - Tetracyclin Warfarin - Tramadol Warfarin - Triamcinolon Warfarin - Vitamin E |
| 6 | BNF(kí hiệu bằng dấu chấm) – TIM(KLK) | Clarithromycin – Saquinavir |

| | | |
|---|---|--|
| | | <p>Erythromycin – Clopidogrel Erythromycin – Clozapin Erythromycin – Saquinavir Erythromycin – Vinblastin Atorvastatin – Niacin Fluvastatin – Ciclosporin Fluvastatin – Niacin Pravastatin – Ciclosporin Pravastatin – Niacin Rosuvastatin – Atazanavir Rosuvastatin – Indinavir Rosuvastatin – Lopinavir Rosuvastatin – Nelfinavir Rosuvastatin – Niacin Rosuvastatin – Saquinavir Simvastatin – Miconazol Simvastatin – Niacin Warfarin - Amitriptylin Warfarin - Clomipramin Warfarin - Dipyridamol Warfarin - Esomeprazol Warfarin - Estrogen Warfarin - Etoposid Warfarin - Glimepirid Warfarin - Glipizid Warfarin - Ketoconazol Warfarin - Medroxyprogesteron Warfarin - Acid nalidixic Warfarin - Omeprazol Warfarin - Progestin Warfarin - Natri valproat Warfarin - Vitamin K</p> |
| 7 | BNF(kí hiệu bằng dấu chấm) – DIF(KYNLS) | <p>Erythromycin - Clopidogrel Erythromycin – Clozapin Atorvastatin – Colchicin Atorvastatin – Niacin Fluvastatin – Colchicin Pravastatin – Colchicin</p> |

| | | |
|---|---------------------------------------|--|
| | | Pravastatin – Niacin Rosuvastatin – Colchicin Rosuvastatin – Niacin Simvastatin – Colchicin Simvastatin – Niacin Warfarin - Citalopram Warfarin - Efavirenz Warfarin - Estrogen Warfarin - Fluoxetin Warfarin - Fluvoxamin Warfarin - Omeprazol Warfarin - Paroxetin Warfarin - Prednison Warfarin - Progestin Warfarin - Propafenon Warfarin - Ritonavir Warfarin - Sertralin Warfarin - Sucralfat Warfarin - Tamoxifen Warfarin - Natri valproat |
| 8 | BNF(kí hiệu bằng dấu chấm) – DIF(KLK) | Azithromycin – Colchicin Azithromycin – Ergotamin Clarithromycin – Sirolimus Erythromycin – Sirolimus Fluvastatin – Ciclosporin Fluvastatin – Niacin Rosuvastatin – Atazanavir Rosuvastatin – Indinavir Rosuvastatin – Lopinavir Rosuvastatin – Nelfinavir Rosuvastatin – Ritonavir Rosuvastatin – Saquinavir Simvastatin – Danazol Simvastatin – Miconazol Warfarin - Amitriptylin Warfarin - Atorvastatin Warfarin - Clomipramin Warfarin - Clopidogrel |

| | | |
|----|--|---|
| | | Warfarin - Dipyridamol Warfarin - Esomeprazol Warfarin - Glimepirid Warfarin - Glipizid Warfarin - Medroxyprogesteron Warfarin - Meloxicam |
| 9 | BNF(kí hiệu bằng dấu chấm) – HH(KYNLS) | Clarithromycin - Ritonavir Clarithromycin - Theophyllin Atorvastatin - Ciclosporin Fluvastatin - Ciclosporin Pravastatin - Ciclosporin Rosuvastatin - Ciclosporin Rosuvastatin – Các dẫn chất fibrat Warfarin - Amitriptylin Warfarin - Azithromycin Warfarin - Celecoxib Warfarin - Fluvastatin Warfarin - Omeprazol Warfarin - Prednison Warfarin - Progestin Warfarin - Simvastatin |
| 10 | BNF(kí hiệu bằng dấu chấm) – HH(KLK) | Azithromycin - Ciclosporin Azithromycin - Colchicin Azithromycin - Ergotamin Clarithromycin – Dihydroergotamin Clarithromycin – Saquinavir Erythromycin – Amiodaron Erythromycin – Dihydroergotamin Erythromycin – Moxifloxacin Erythromycin – Saquinavir Erythromycin – Vinblastin Atorvastatin – Colchicin Atorvastatin – Các dẫn chất fibrat Atorvastatin – Niacin Atorvastatin – telithromycin Fluvastatin – Các dẫn chất fibrat Fluvastatin – Gemfibrozil Fluvastatin – Niacin |

| | |
|--|---|
| | <p>Fluvastatin – Colchicin Pravastatin – Colchicin Pravastatin – Các dẫn chất fibrat Pravastatin – Niacin Rosuvastatin – Atazanavir Rosuvastatin – Colchicin Rosuvastatin – Gemfibrozil Rosuvastatin – Indinavir Rosuvastatin – Lopinavir Rosuvastatin – Nelfinavir Rosuvastatin – Niacin Rosuvastatin – Ritonavir Rosuvastatin – Saquinavir Simvastatin – Colchicin Simvastatin – Danazol Simvastatin – Các dẫn chất fibrat Simvastatin – Lopinavir Simvastatin – Miconazol Simvastatin – Niacin Warfarin - Atorvastatin Warfarin - Ceftriaxon Warfarin - Citalopram Warfarin - Clomipramin Warfarin - Clopidogrel Warfarin - Dexamethason Warfarin - Dipyridamol Warfarin - Efavirenz Warfarin - Esomeprazol Warfarin - Estrogen Warfarin - Etoposid Warfarin - Flurbiprofen Warfarin - Glimepirid Warfarin - Glipizid Warfarin - Hydrocortison Warfarin - Medroxyprogesteron Warfarin - Meloxicam Warfarin - Methylprednisolon Warfarin - Nevirapin Warfarin - Ritonavir</p> |
|--|---|

| | | |
|----|---|---|
| | | Warfarin - Rosuvastatin Warfarin - Sulfamethoxazol Warfarin - Tamoxifen Warfarin - Tramadol Warfarin - Triamcinolon Warfarin - Natri valproat |
| 11 | SPC(kí hiệu bằng dấu x) – BNF(KYNLS) | Simvastatin – Rifampicin Warfarin - Imatinib |
| 12 | SPC(kí hiệu bằng dấu x) – BNF(KLK) | Clarithromycin – Amiodaron Clarithromycin – Clomipramin Clarithromycin – Haloperidol Clarithromycin – Levofloxacin Clarithromycin – Moxifloxacin Clarithromycin – Sotalol Erythromycin – Clomipramin Erythromycin – Haloperidol Erythromycin – Levofloxacin Erythromycin – Sotalol |
| 13 | SPC(kí hiệu bằng dấu x) – MM(KYNLS) | Erythromycin - Carbamazepin Erythromycin – Sirolimus Simvastatin – Rifampicin |
| 14 | SPC(kí hiệu bằng dấu x) – MM(KLK) | Erythromycin – Levofloxacin |
| 15 | SPC(kí hiệu bằng dấu x) – TIM(KYNLS) | Clarithromycin – Amiodaron Clarithromycin - Haloperidol Clarithromycin - Moxifloxacin Clarithromycin – Sotalol Simvastatin – Amiodaron Warfarin - Tamoxifen |
| 16 | SPC(kí hiệu bằng dấu x) – TIM(KLK) | Clarithromycin – Clomipramin Clarithromycin – Levofloxacin Erythromycin – Clomipramin Erythromycin – Levofloxacin Warfarin - Imatinib |
| 17 | SPC(kí hiệu bằng dấu x) – DIF(KYNLS) | Warfarin - Tamoxifen |
| 18 | SPC(kí hiệu bằng dấu x) – DIF(KLK) | Clarithromycin – Clomipramin Clarithromycin – Haloperidol |

| | | |
|----|-------------------------------------|--|
| | | Clarithromycin – Sirolimus Erythromycin – Clomipramin Erythromycin – Haloperidol Erythromycin – Sirolimus Warfarin - Imatinib |
| 19 | SPC(kí hiệu bằng dấu x) – HH(KYNLS) | Rosuvastatin – Ciclosporin |
| 20 | SPC(kí hiệu bằng dấu x) – HH(KLK) | Clarithromycin – Amiodaron Clarithromycin – Clomipramin Clarithromycin – Dihydroergotamin Clarithromycin – Haloperidol Clarithromycin – Levofloxacin Clarithromycin – Moxifloxacin Clarithromycin – Sotalol Erythromycin – Amiodaron Erythromycin – Clomipramin Erythromycin – Dihydroergotamin Erythromycin – Haloperidol Erythromycin – Levofloxacin Erythromycin – Moxifloxacin Erythromycin – Sotalol Simvastatin – Lopinavir Warfarin - Imatinib Warfarin - Tamoxifen |
| 21 | MM(CCĐ) – BNF(KYNLS) | 0 |
| 22 | MM(CCĐ) – BNF(KLK) | 0 |
| 23 | MM(CCĐ) – SPC(KYNLS) | Azithromycin – Ergotamin Clarithromycin – Colchicin |
| 24 | MM(CCĐ) – SPC(KLK) | 0 |
| 25 | MM(CCĐ) – TIM(KYNLS) | Simvastatin - Ciclosporin Warfarin - Tamoxifen |
| 26 | MM(CCĐ) – TIM(KLK) | 0 |
| 27 | MM(CCĐ) – DIF(KYNLS) | Warfarin - Tamoxifen |
| 28 | MM(CCĐ) – DIF(KLK) | Azithromycin - Ergotamin Simvastatin - Danazol |
| 29 | MM(CCĐ) – HH(KYNLS) | 0 |
| 30 | MM(CCĐ) – HH(KLK) | Azithromycin - Ergotamin Clarithromycin – Dihydroergotamin Erythromycin – Dihydroergotamin |

| | | |
|----|-----------------------|--|
| | | Simvastatin – Danazol Simvastatin – Lopinavir Warfarin - Tamoxifen |
| 31 | TIM(CCĐ) – BNF(KYNLS) | 0 |
| 32 | TIM(CCĐ) – BNF(KLK) | Erythromycin - Haloperidol Erythromycin - Sotalol |
| 33 | TIM(CCĐ) – SPC(KYNLS) | Azithromycin - Colchicin Azithromycin - Ergotamin Clarithromycin - Colchicin Erythromycin - Colchicin Warfarin - Celecoxib |
| 34 | TIM(CCĐ) – SPC(KLK) | 0 |
| 35 | TIM(CCĐ) – MM(KYNLS) | Warfarin - Diclofenac Warfarin - Etodolac Warfarin - Fenoprofen Warfarin - Flurbiprofen Warfarin - Ibuprofen Warfarin - Indomethacin Warfarin - Acid mefenamic Warfarin - Meloxicam Warfarin - Miconazol Warfarin - Nabumeton Warfarin - Piroxicam |
| 36 | TIM(CCĐ) – MM(KLK) | Azithromycin - Colchicin |
| 37 | TIM(CCĐ) – DIF(KYNLS) | 0 |
| 38 | TIM(CCĐ) – DIF(KLK) | Azithromycin - Colchicin Azithromycin - Ergotamin Erythromycin - Haloperidol Warfarin - Meloxicam |
| 39 | TIM(CCĐ) – HH(KYNLS) | Rosuvastatin - Ciclosporin Rosuvastatin – Các dẫn chất fibrat Warfarin - Celecoxib |
| 40 | TIM(CCĐ) – HH(KLK) | Azithromycin - Colchicin Azithromycin - Ergotamin Clarithromycin – Dihydroergotamin Erythromycin – Amiodaron Erythromycin – Dihydroergotamin Erythromycin – Haloperidol |

| | | |
|----|----------------------------|--|
| | | <p>Erythromycin – Moxifloxacin Erythromycin – Sotalol Atorvastatin – telithromycin Rosuvastatin – Gemfibrozil Simvastatin – Lopinavir Warfarin - Flurbiprofen Warfarin - Meloxicam</p> |
| 41 | DIF(mức độ 1) – BNF(KYNLS) | <p>Azithromycin – Digoxin Clarithromycin – Digoxin Erythromycin - Atorvastatin Erythromycin – Digoxin Atorvastatin – Efavirenz Pravastatin – Efavirenz Simvastatin – Efavirenz Warfarin - Quinin</p> |
| 42 | DIF(mức độ 1) – BNF(KLK) | <p>Azithromycin - Amiodaron Azithromycin - Levofloxacin Azithromycin - Moxifloxacin Azithromycin – Sotalol Clarithromycin – Amiodaron Clarithromycin – Codein Clarithromycin – Diltiazem Clarithromycin – Fentanyl Clarithromycin - Levofloxacin Clarithromycin - Moxifloxacin Clarithromycin – Sotalol Clarithromycin – Sufentanil Erythromycin – Codein Erythromycin – Diltiazem Erythromycin – Fentanyl Erythromycin – Levofloxacin Erythromycin – Sotalol Erythromycin – Sufentanil Atorvastatin – Amiodaron Atorvastatin – Fluconazol Atorvastatin – Nevirapin Pravastatin – Nelfinavir Pravastatin – Nevirapin</p> |

| | | |
|----|----------------------------|--|
| | | Pravastatin – Ritonavir Pravastatin - Saquinavir Rosuvastatin - Lopinavir/Ritonavir Simvastatin – Nevirapin Warfarin - Capecitabin Warfarin - Cyclophosphamid Warfarin - Moxifloxacin Warfarin - Telithromycin |
| 43 | DIF(mức độ 1) – SPC(KYNLS) | Clarithromycin – Colchicin Erythromycin – Colchicin Warfarin - Celecoxib Warfarin - Doxycyclin Warfarin - Etoposid Warfarin - Quinin Warfarin - Simvastatin Warfarin - Tetracyclin |
| 44 | DIF(mức độ 1) – SPC(KLK) | Azithromycin - Amiodaron Azithromycin - Levofloxacin Azithromycin - Moxifloxacin Azithromycin – Sotalol Clarithromycin – Codein Clarithromycin - Fentanyl Clarithromycin - Sufentanil Erythromycin – Codein Erythromycin – Fentanyl Erythromycin - Sufentanil Erythromycin - Vinblastin Atorvastatin - Amiodaron Warfarin - Cyclophosphamid Warfarin - Fluorouracil Warfarin - Vitamin E |
| 45 | DIF(mức độ 1) – MM(KYNLS) | Azithromycin – Digoxin Clarithromycin – Carbamazepin Clarithromycin – Diltiazem Clarithromycin – Verapamil Erythromycin – Carbamazepin Atorvastatin – Amiodaron Atorvastatin – Ciclosporin |

| | | |
|----|-------------------------|---|
| | | <p>Atorvastatin – Efavirenz Pravastatin – Ciclosporin Pravastatin – Efavirenz Pravastatin – Nelfinavir Simvastatin – Efavirenz Warfarin - Azithromycin Warfarin - Cimetidin Warfarin - Clarithromycin Warfarin - Danazol Warfarin - Diclofenac Warfarin - Doxycyclin Warfarin - Erythromycin Warfarin - Etodolac Warfarin - Fenoprofen Warfarin - Flurbiprofen Warfarin - Fluvastatin Warfarin - Gemfibrozil Warfarin - Ibuprofen Warfarin - Indomethacin Warfarin - Itraconazol Warfarin - Ketoconazol Warfarin - Levothyroxin Warfarin - Acid mefenamic Warfarin - Miconazol Warfarin - Nabumeton Warfarin - Phenobarbital Warfarin - Piroxicam Warfarin - Quinin Warfarin - Rosuvastatin Warfarin - Telithromycin Warfarin - Tetracyclin Warfarin - Vitamin E</p> |
| 46 | DIF(mức độ 1) – MM(KLK) | <p>Clarithromycin - Codein Clarithromycin - Sufentanil Erythromycin - Codein Erythromycin - Levofloxacin Erythromycin - Sufentanil Erythromycin - Vinblastin</p> |

| | | |
|----|----------------------------|---|
| | | Atorvastatin - Nevirapin Pravastatin – Nevirapin Pravastatin – Ritonavir Pravastatin - Saquinavir Simvastatin – Nevirapin |
| 47 | DIF(mức độ 1) – TIM(KYNLS) | Azithromycin - Amiodaron Azithromycin - Moxifloxacin Azithromycin – Sotalol Clarithromycin – Amiodaron Clarithromycin - Carbamazepin Clarithromycin – Digoxin Clarithromycin - Moxifloxacin Clarithromycin – Sotalol Clarithromycin – Verapamil Erythromycin – Digoxin Erythromycin – Verapamil Atorvastatin – Ciclosporin Simvastatin – Amiodaron Simvastatin – Ciclosporin Warfarin - Amiodaron Warfarin - Azithromycin Warfarin - Cimetidin Warfarin - Clarithromycin Warfarin - Danazol Warfarin - Doxycyclin Warfarin - Erythromycin Warfarin - Fenofibrat Warfarin - Fluconazol Warfarin - Fluvastatin Warfarin - Gemfibrozil Warfarin - Itraconazol Warfarin - Levothyroxin Warfarin - Metronidazol Warfarin - Moxifloxacin Warfarin - Phenobarbital Warfarin - Rosuvastatin Warfarin - Simvastatin Warfarin - Telithromycin |

| | | |
|----|---------------------------|---|
| | | Warfarin - Tetracyclin Warfarin - Vitamin E |
| 48 | DIF(mức độ 1) – TIM(KLK) | Azithromycin – Digoxin Azithromycin - Levofloxacin Clarithromycin – Codein Clarithromycin - Diltiazem Clarithromycin - Fentanyl Clarithromycin - Levofloxacin Clarithromycin - Sufentanil Erythromycin – Codein Erythromycin - Diltiazem Erythromycin – Fentanyl Erythromycin - Levofloxacin Erythromycin - Sufentanil Erythromycin - Vinblastin Atorvastatin - Amiodaron Atorvastatin – Efavirenz Atorvastatin - Fluconazol Atorvastatin – Nevirapin Pravastatin – Ciclosporin Pravastatin – Efavirenz Pravastatin – Nelfinavir Pravastatin – Nevirapin Pravastatin – Ritonavir Pravastatin - Saquinavir Rosuvastatin - Lopinavir/Ritonavir Simvastatin – Efavirenz Simvastatin – Nevirapin Warfarin - Cyclophosphamid Warfarin - Etoposid Warfarin - Ketoconazol Warfarin - Quinin |
| 49 | DIF(mức độ 1) – HH(KYNLS) | Azithromycin – Digoxin Atorvastatin – Ciclosporin Pravastatin – Ciclosporin Rosuvastatin – Ciclosporin Rosuvastatin – Các dẫn chất fibrat Warfarin - Azithromycin |

| | | |
|----|-------------------------|--|
| | | Warfarin - Celecoxib Warfarin - Fluvastatin Warfarin - Simvastatin Warfarin - Telithromycin |
| 50 | DIF(mức độ 1) – HH(KLK) | Azithromycin - Amiodaron Azithromycin - Levofloxacin Azithromycin - Moxifloxacin Azithromycin – Sotalol Clarithromycin – Amiodaron Clarithromycin – Codein Clarithromycin – Dihydroergotamin Clarithromycin – Levofloxacin Clarithromycin – Moxifloxacin Clarithromycin – Sotalol Erythromycin – Amiodaron Erythromycin – Codein Erythromycin – Dihydroergotamin Erythromycin – Levofloxacin Erythromycin – Moxifloxacin Erythromycin – Sotalol Erythromycin – Vinblastin Atorvastatin – Amiodaron Atorvastatin – Các dẫn chất fibrat Atorvastatin – Nevirapin Atorvastatin – telithromycin Fluvastatin – Các dẫn chất fibrat Fluvastatin – Gemfibrozil Pravastatin – Các dẫn chất fibrat Pravastatin – Nelfinavir Pravastatin – Nevirapin Pravastatin – Ritonavir Pravastatin - Saquinavir Rosuvastatin - Gemfibrozil Rosuvastatin - Lopinavir/Ritonavir Simvastatin – Các dẫn chất fibrat Simvastatin – Lopinavir Warfarin - Etoposid Warfarin - Flurbiprofen |

| | | |
|----|---------------------------|---|
| | | Warfarin - Moxifloxacin Warfarin - Quinin Warfarin - Rosuvastatin Warfarin - Sulfamethoxazol |
| 51 | HH(mức độ 1) – BNF(KYNLS) | 0 |
| 52 | HH(mức độ 1) – BNF(KLK) | 0 |
| 53 | HH(mức độ 1) – SPC(KYNLS) | Clarithromycin – Colchicin Erythromycin – Colchicin |
| 54 | HH(mức độ 1) – SPC(KLK) | 0 |
| 55 | HH(mức độ 1) – MM(KYNLS) | 0 |
| 56 | HH(mức độ 1) – MM(KLK) | 0 |
| 57 | HH(mức độ 1) – TIM(KYNLS) | 0 |
| 58 | HH(mức độ 1) – TIM(KLK) | 0 |
| 59 | HH(mức độ 1) – DIF(KYNLS) | 0 |
| 60 | HH(mức độ 1) – DIF(KLK) | 0 |

YNLS: ý nghĩa lâm sàng, KYNLS: không ý nghĩa lâm sàng, KLK: không liệt kê, CCD: chống chỉ định

**Phụ lục 3: Danh sách các cặp tương tác được ít nhất 4/6 CSDL đồng thuận
là có ý nghĩa lâm sàng (danh sách 1)**

| | | | |
|----|------------------------------------|----|-----------------------------|
| 1 | Clarithromycin – Atazanavir | 54 | Simvastatin - Indinavir |
| 2 | Clarithromycin – Atorvastatin | 55 | Simvastatin - Itraconazol |
| 3 | Clarithromycin – Carbamazepin | 56 | Simvastatin - Ketoconazol |
| 4 | Clarithromycin – Ciclosporin | 57 | Simvastatin - Lopinavir |
| 5 | Clarithromycin – Colchicin | 58 | Simvastatin - Nelfinavir |
| 6 | Clarithromycin – Digoxin | 59 | Simvastatin - Rifampicin |
| 7 | Clarithromycin – Dihydroergotamin | 60 | Simvastatin - Ritonavir |
| 8 | Clarithromycin – Ergotamin | 61 | Simvastatin - Saquinavir |
| 9 | Clarithromycin – Midazolam | 62 | Simvastatin - Telithromycin |
| 10 | Clarithromycin – Quetiapin | 63 | Simvastatin - Verapamil |
| 11 | Clarithromycin – Simvastatin | 64 | Warfarin – Amiodaron |
| 12 | Clarithromycin – Sirolimus | 65 | Warfarin – Aspirin |
| 13 | Clarithromycin – Tacrolimus | 66 | Warfarin – Capecitabin |
| 14 | Clarithromycin – Verapamil | 67 | Warfarin - Carbamazepin |
| 15 | Erythromycin – Amiodaron | 68 | Warfarin - Celecoxib |
| 16 | Erythromycin - Atorvastatin | 69 | Warfarin – Cholestyramin |
| 17 | Erythromycin – Carbamazepin | 70 | Warfarin – Cimetidin |
| 18 | Erythromycin – Ciclosporin | 71 | Warfarin - Ciprofloxacin |
| 19 | Erythromycin – Colchicin | 72 | Warfarin - Clarithromycin |
| 20 | Erythromycin – Digoxin | 73 | Warfarin - Cotrimoxazol |
| 21 | Erythromycin - Dihydroergotamin | 74 | Warfarin – Danazol |
| 22 | Erythromycin – Diltiazem | 75 | Warfarin - Diclofenac |
| 23 | Erythromycin – Ergotamin | 76 | Warfarin - Erythromycin |
| 24 | Erythromycin – Moxifloxacin | 77 | Warfarin – Etodolac |
| 25 | Erythromycin – Quetiapin | 78 | Warfarin – Fenofibrat |
| 26 | Erythromycin - Simvastatin | 79 | Warfarin - Fenoprofen |
| 27 | Erythromycin – Sirolimus | 80 | Warfarin - Fluconazol |
| 28 | Erythromycin – Sotalol | 81 | Warfarin - Fluorouracil |
| 29 | Erythromycin – Tacrolimus | 82 | Warfarin – Fluoxetin |
| 30 | Erythromycin – Theophyllin | 83 | Warfarin - Flurbiprofen |
| 31 | Erythromycin – Verapamil | 84 | Warfarin - Gemfibrozil |
| 32 | Atorvastatin – Các dẫn chất fibrat | 85 | Warfarin - Griseofulvin |
| 33 | Atorvastatin – Fluconazol | 86 | Warfarin – Ibuprofen |
| 34 | Atorvastatin – Gemfibrozil | 87 | Warfarin - Indomethacin |
| 35 | Atorvastatin – Itraconazol | 88 | Warfarin - Itraconazol |
| 36 | Atorvastatin – Ketoconazol | 89 | Warfarin - Ketoconazol |
| 37 | Atorvastatin – Rifampicin | 90 | Warfarin - Ketoprofen |
| 38 | Atorvastatin – telithromycin | 91 | Warfarin - Levothyroxin |
| 39 | Atorvastatin – Verapamil | 92 | Warfarin – Acid mefenamic |

| | | | |
|----|------------------------------------|-----|----------------------------|
| 40 | Fluvastatin – Các dẫn chất fibrat | 93 | Warfarin – Metronidazol |
| 41 | Fluvastatin – Gemfibrozil | 94 | Warfarin – Miconazol |
| 42 | Pravastatin – Các dẫn chất fibrat | 95 | Warfarin – Nabumeton |
| 43 | Pravastatin – Gemfibrozil | 96 | Warfarin – Acid nalidixic |
| 44 | Rosuvastatin – Ciclosporin | 97 | Warfarin – Naproxen |
| 45 | Rosuvastatin – Các dẫn chất fibrat | 98 | Warfarin – Norfloxacin |
| 46 | Rosuvastatin – Gemfibrozil | 99 | Warfarin – Ofloxacin |
| 47 | Simvastatin – Amiodaron | 100 | Warfarin – Phenobarbital |
| 48 | Simvastatin – Atazanavir | 101 | Warfarin – Phenytoin |
| 49 | Simvastatin – Carbamazepin | 102 | Warfarin – Piroxicam |
| 50 | Simvastatin – Ciclosporin | 103 | Warfarin – Rifampin |
| 51 | Simvastatin – Danazol | 104 | Warfarin – Sulfamethoxazol |
| 52 | Simvastatin – Các dẫn chất fibrat | 105 | Warfarin - Vitamin K |
| 53 | Simvastatin – Gemfibrozil | | |

**Phụ lục 4: Danh sách các tương tác được lựa chọn đánh giá
CSDL bằng tiếng Việt (danh sách 2)**

| | | | |
|----|-----------------------------------|----|-----------------------------|
| 1 | Clarithromycin – Ciclosporin | 25 | Simvastatin – Erythromycin |
| 2 | Clarithromycin – Colchicin | 26 | Simvastatin – Gemfibrozil |
| 3 | Clarithromycin – Digoxin | 27 | Simvastatin – Itraconazol |
| 4 | Clarithromycin – Dihydroergotamin | 28 | Simvastatin – Nelfinavir |
| 5 | Clarithromycin – Ergotamin | 29 | Simvastatin – Rifampicin |
| 6 | Clarithromycin – Midazolam | 30 | Simvastatin – Saquinavir |
| 7 | Clarithromycin – Tacrolimus | 31 | Simvastatin – Telithromycin |
| 8 | Clarithromycin – Verapamil | 32 | Simvastatin – Verapamil |
| 9 | Erythromycin – Ciclosporin | 33 | Warfarin – Amiodaron |
| 10 | Erythromycin – Colchicin | 34 | Warfarin -Carbamazepin |
| 11 | Erythromycin – Digoxin | 35 | Warfarin –Celecoxib |
| 12 | Erythromycin – Dihydroergotamin | 36 | Warfarin –Cholestyramin |
| 13 | Erythromycin – Diltiazem | 37 | Warfarin –Danazol |
| 14 | Erythromycin – Ergotamin | 38 | Warfarin –Fenofibrat |
| 15 | Erythromycin – Quetiapin | 39 | Warfarin -Fluconazol |
| 16 | Erythromycin – Sirolimus | 40 | Warfarin –Ibuprofen |
| 17 | Erythromycin - Tacrolimus | 41 | Warfarin -Levothyroxin |
| 18 | Erythromycin – Verapamil | 42 | Warfarin -Metronidazol |
| 19 | Atorvastatin – Itraconazol | 43 | Warfarin –Miconazol |
| 20 | Atorvastatin – Rifampicin | 44 | Warfarin –Acid nalidixic |
| 21 | Rosuvastatin – Ciclosporin | 45 | Warfarin –Phenobarbital |
| 22 | Rosuvastatin – Gemfibrozil | 46 | Warfarin –Phenytoin |
| 23 | Simvastatin – Ciclosporin | 47 | Warfarin –Rifampin |
| 24 | Simvastatin – Clarithromycin | | |

Phụ lục 5: Phiếu đánh giá tính phạm vi CSDL bằng tiếng Việt
PHIẾU ĐÁNH GIÁ

TÍNH PHẠM VI CỦA CSDL BẰNG TIẾNG VIỆT

1. Tên cơ sở dữ liệu:
2. Tên người đánh giá:.....
3. Quy định về cách chấm điểm tính phạm vi
 - Tính 1 điểm nếu tìm được thông tin
 - Không tính điểm nếu không tìm được thông tin
 - Tính tổng điểm về tính phạm vi cho từng CSDL
 - Đối với các CSDL mà 1 hoạt chất có nhiều biệt dược: chấm điểm tương tự cho từng biệt dược rồi chia trung bình

| STT | Cặp tương tác | CSDL có phân tra cứu TT không? | Cặp TT có được liệt kê trong CSDL không? | CSDL có trình bày cơ chế TT không? | CSDL có mô tả hậu quả của TT không? | CSDL có đề xuất biện pháp xử trí không? | CSDL có nhận định cặp TT có ý nghĩa lâm sàng không?* |
|-----|-----------------------------------|--------------------------------|--|------------------------------------|-------------------------------------|---|--|
| 1 | Clarithromycin – Ciclosporin | | | | | | |
| 2 | Clarithromycin – Colchicin | | | | | | |
| 3 | Clarithromycin – Digoxin | | | | | | |
| 4 | Clarithromycin – Dihydroergotamin | | | | | | |
| 5 | Clarithromycin – Ergotamin | | | | | | |
| 6 | Clarithromycin – Midazolam | | | | | | |
| 7 | Clarithromycin – Tacrolimus | | | | | | |
| 8 | Clarithromycin – Verapamil | | | | | | |
| 9 | Erythromycin – Ciclosporin | | | | | | |

| | | | | | | | |
|----|------------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| 10 | Erythromycin – Colchicin | | | | | | |
| 11 | Erythromycin – Digoxin | | | | | | |
| 12 | Erythromycin – Dihydroergotamin | | | | | | |
| 13 | Erythromycin – Diltiazem | | | | | | |
| 14 | Erythromycin – Ergotamin | | | | | | |
| 15 | Erythromycin – Quetiapin | | | | | | |
| 16 | Erythromycin – Sirolimus | | | | | | |
| 17 | Erythromycin – Tacrolimus | | | | | | |
| 18 | Erythromycin – Verapamil | | | | | | |
| 19 | Atorvastatin – Itraconazol | | | | | | |
| 20 | Atorvastatin – Rifampicin | | | | | | |
| 21 | Rosuvastatin – Ciclosporin | | | | | | |
| 22 | Rosuvastatin – Gemfibrozil | | | | | | |
| 23 | Simvastatin – Ciclosporin | | | | | | |
| 24 | Simvastatin – Clarithromycin | | | | | | |
| 25 | Simvastatin – Erythromycin | | | | | | |
| 26 | Simvastatin – Gemfibrozil | | | | | | |
| 27 | Simvastatin – Itraconazol | | | | | | |
| 28 | Simvastatin – Nelfinavir | | | | | | |
| 29 | Simvastatin – Rifampicin | | | | | | |
| 30 | Simvastatin – Saquinavir | | | | | | |
| 31 | Simvastatin – Telithromycin | | | | | | |
| 32 | Simvastatin – Verapamil | | | | | | |
| 33 | Warfarin – Amiodaron | | | | | | |
| 34 | Warfarin – Carbamazepin | | | | | | |
| 35 | Warfarin – Celecoxib | | | | | | |
| 36 | Warfarin – Cholestyramin | | | | | | |
| 37 | Warfarin – Danazol | | | | | | |

| | | | | | | | |
|----|---------------------------|--|--|--|--|--|--|
| 38 | Warfarin – Fenofibrat | | | | | | |
| 39 | Warfarin – Fluconazol | | | | | | |
| 40 | Warfarin – Ibuprofen | | | | | | |
| 41 | Warfarin – Levothyroxin | | | | | | |
| 42 | Warfarin – Metronidazol | | | | | | |
| 43 | Warfarin – Miconazol | | | | | | |
| 44 | Warfarin – Acid nalidixic | | | | | | |
| 45 | Warfarin – Phenobarbital | | | | | | |
| 46 | Warfarin – Phenytoin | | | | | | |
| 47 | Warfarin – Rifampin | | | | | | |
| | Tổng điểm | | | | | | |

*: chỉ đánh giá cho MO và TTCD