

**BỘ Y TẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI**



HOÀNG VÂN HÀ

**NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG DANH SÁCH
TƯƠNG TÁC THUỐC CẦN CHÚ Ý TRONG
THỰC HÀNH LÂM SÀNG TẠI BỆNH VIỆN
THANH NHÀN**

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

HÀ NỘI - 2012

**BỘ Y TẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI**

HOÀNG VÂN HÀ

**NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG DANH SÁCH
TƯƠNG TÁC THUỐC CẦN CHÚ Ý TRONG
THỰC HÀNH LÂM SÀNG TẠI BỆNH VIỆN
THANH NHÀN**

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

Người hướng dẫn:

- 1. TS. Nguyễn Hoàng Anh**
- 2. ThS. Bé Ái Việt**

Nơi thực hiện:

- 1. Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc – Trường Đại học Dược Hà Nội**
- 2. Bệnh viện Thanh Nhàn**

HÀ NỘI - 2012

LỜI CẢM ƠN

Khi tôi được nhận đề tài này, tôi đã cảm thấy mình là người may mắn vì tôi có cơ hội được làm một thứ tôi thích. Và bây giờ, khi đã hoàn thành khóa luận, tôi vẫn cảm thấy tôi là người may mắn vì tôi có cơ hội học được nhiều điều. Đó là sự đam mê hết mình với điều mình yêu thích, đó là trách nhiệm hoàn thành những công việc chán nản nhất, đó là tính cẩn thận trong từng việc làm, đó là cách lập kế hoạch làm việc hợp lý, đó là cách lắng nghe ý kiến người khác, quan sát người khác và cả bắt chước người khác. Tôi còn được làm việc với nhiều người mà tôi vô cùng quý mến.

Đối với tôi, tôi chưa từng suy tính việc tôi làm có quan trọng hay không. Quan trọng hay không quan trọng, chỉ cần tôi hiểu, chỉ cần tôi thấy vui vẻ khi được thực hiện nó. Và với tôi điều đó mới thực sự có ý nghĩa.

Lời đầu tiên, tôi phải gửi đến người thầy mà tôi vô cùng kính mến và ngưỡng mộ - thầy Nguyễn Hoàng Anh. Thầy làm tôi hiểu được rằng trong cuộc sống hãy cứ làm điều mình yêu thích thì cho dù có bao nhiêu khó khăn mình cũng có thể vượt qua. Thầy không chỉ là người hướng dẫn cho tôi thực hiện đề tài, thầy còn là hình mẫu để tôi tin rằng trong cuộc sống vẫn có những người vô cùng dễ mến và tốt bụng, luôn sẵn sàng giúp đỡ người khác không vì bất cứ lý do nào.

Thứ hai, tôi muốn gửi lời cảm ơn đến chị Nguyễn Mai Hoa. Chị luôn là người vỗ về, động viên những lúc tôi chán nản. Tôi luôn cảm thấy mình may mắn khi có chị hỗ trợ tôi trong mọi vấn đề khi thực hiện đề tài này. Tôi luôn hi vọng rằng sau này tôi sẽ giống chị, hết lòng vì công việc, hết lòng vì người khác và không bao giờ tức giận, ít nhất là với tôi.

Tiếp theo, tôi muốn gửi lời cảm ơn đến cô Bé Ái Việt đã tạo điều kiện và chị Đặng Lan Anh đã hết sức giúp đỡ trong những giai đoạn tôi xuống bệnh viện Thanh Nhàn lấy số liệu. Tôi còn muốn gửi lời đến những anh chị đang làm việc tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia. Các anh chị đã luôn vui vẻ, thân thiện và cởi mở khi tôi lên trung tâm thực hiện đề tài.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn đến bố mẹ. Những người có lẽ không hiểu hết những gì tôi làm nhưng chưa bao giờ hết tự hào và tin tưởng vào tôi, cũng là chỗ dựa vững chắc cho tôi thực hiện mọi dự định trong cuộc sống.

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VIẾT TẮT

DANH MỤC CÁC BẢNG

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN	3
1.1. Tương tác thuốc	3
1.1.1. Định nghĩa tương tác thuốc	3
1.1.2. Dịch tễ học về tương tác thuốc	4
1.1.3. Hậu quả của tương tác thuốc	5
1.1.4. Yếu tố nguy cơ gây tương tác thuốc	5
1.1.5. Ý nghĩa lâm sàng của tương tác thuốc	7
1.2. Kiểm soát tương tác thuốc trong thực hành lâm sàng	8
1.2.1. Các cơ sở dữ liệu tra cứu tương tác thuốc	8
1.2.2. Phần mềm hỗ trợ kê đơn cho bác sỹ	13
1.2.3. Bảng cảnh báo về những tương tác nghiêm trọng	14
1.2.4. Một số khuyến cáo chung để kiểm soát tương tác thuốc	15
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	17
2.1. Đối tượng nghiên cứu	17
2.1.1. Các cơ sở dữ liệu tra cứu tương tác thuốc	17
2.1.2. Danh mục thuốc	17
2.1.3. Đơn thuốc ngoại trú và bệnh án nội trú	17
2.1.4. Nhóm chuyên môn	18
2.2. Phương pháp nghiên cứu	18
2.2.1. Xây dựng danh sách tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện Thanh Nhàn	18
2.2.2. Xây dựng hướng dẫn xử trí cho các tương tác thuốc trong danh sách cuối cùng	21

2.2.3. Xác định tần suất gặp phải những tương tác trong danh sách đã được xây dựng trong đơn thuốc điều trị ngoại trú và bệnh án nội trú tại bệnh viện	22
2.4. Xử lý số liệu	22
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	23
3.1. Xây dựng danh sách tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng	23
3.2. Xây dựng hướng dẫn xử trí cho các tương tác thuốc trong danh sách cuối cùng	27
3.3. Xác định tần suất gặp phải những tương tác trong danh sách đã được xây dựng trong đơn thuốc điều trị ngoại trú và bệnh án nội trú tại bệnh viện	27
Chương 4. BÀN LUẬN	32
4.1. Xây dựng danh sách tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng	32
4.2. Xác định tần suất xuất hiện 25 tương tác trong đơn điều trị ngoại trú và bệnh án nội trú tại bệnh viện	33
Chương 5. KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT	39
5.1. Kết luận	39
5.2. Đề xuất	39

TÀI LIỆU THAM KHẢO

PHỤ LỤC

Phụ lục 1: Danh sách hoạt chất sử dụng ở bệnh viện Thanh Nhàn tại thời điểm tháng 11/2012 theo phân loại của Phụ lục 1 trong BNF

Phụ lục 2: 78 tương tác đáp ứng tiêu chuẩn 1

Phụ lục 3: Danh sách tương tác thuốc cần chú ý và biện pháp xử trí trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện Thanh Nhàn

Phụ lục 4: Mẫu phiếu mô tả tương tác dành cho nhóm chuyên môn

Phụ lục 5: Mẫu phiếu chấm điểm của nhóm chuyên môn

Phụ lục 6: Phiếu lấy thông tin đơn thuốc điều trị ngoại trú có tương tác

Phụ lục 7: Phiếu lấy thông tin bệnh án nội trú có tương tác

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VIẾT TẮT

BNF	British National Formulary 81
CSDL	Cơ sở dữ liệu
DIF	Drug Interaction Facts 2010
MM	Micromedex 2.0 DRUG-REAX® System
NSAID	Thuốc chống viêm không có cấu trúc steroid
SDI	Stockley's Drug Intetactions Pocket Companion 2010
STT	Số thứ tự
TIM	Thésaurus des interactions médicamenteuses

DANH MỤC CÁC BẢNG

TT	Tên bảng	Trang
1	Bảng 1.1. Một số cơ sở dữ liệu tra cứu về tương tác thuốc	8 - 9
2	Bảng 2.1. Quy ước mức độ đánh giá tương tác thuốc “có ý nghĩa lâm sàng” ở các CSDL	19
3	Bảng 2.2. Sáu tiêu chí đánh giá tương tác thuốc của nhóm chuyên môn	20
4	Bảng 2.3. Thang điểm đánh giá tiêu chí 6	20 - 21
5	Bảng 3.1. Danh sách 44 tương tác thuốc được lựa chọn trong giai đoạn 1 và kết quả đánh giá của nhóm chuyên môn trong giai đoạn 2	23 - 25
6	Bảng 3.2. Danh sách 25 tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện Thanh Nhàn	26 - 27
7	Bảng 3.3. Tần suất kê đơn và tỷ lệ xuất hiện tương tác nằm trong danh sách 25 tương tác thuốc cần chú ý đã được xây dựng trong đơn điều trị ngoại trú từ ngày 07-18/03/2011	27 - 29
8	Bảng 3.4. Tỷ lệ xuất hiện 25 tương tác trong danh sách tương tác cần chú ý đã được xây dựng trong đơn điều trị nội trú tại bệnh viện Thanh Nhàn ngày 25/02/2012	29 - 30
9	Bảng 3.5. Những tương tác được phát hiện trong bệnh án nội trú tại bệnh viện ngày 25/02/2012	30

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tương tác thuốc là vấn đề thường gặp trong thực hành lâm sàng và là một trong những nguyên nhân gây ra các biến cố bất lợi của thuốc, bao gồm xuất hiện độc tính hoặc phản ứng có hại trong quá trình sử dụng, thất bại điều trị, thậm chí có thể gây tử vong cho bệnh nhân [20]. Để kịp thời phát hiện, ngăn ngừa và xử trí tương tác thuốc, các bác sĩ và dược sĩ thường phải tra cứu thông tin trong các cơ sở dữ liệu (CSDL) khác nhau như sách chuyên khảo, phần mềm, tra cứu trực tuyến, tuy nhiên việc này trong thực tế còn gặp nhiều khó khăn. Thứ nhất, các CSDL về tương tác thuốc thường không đồng nhất trong việc liệt kê tương tác và nhận định mức độ nghiêm trọng của các tương tác [8], [38] khiến cán bộ y tế mất nhiều thời gian tra cứu các CSDL khác nhau, không phù hợp với thực tế vốn yêu cầu xử lý vấn đề một cách nhanh chóng. Thứ hai, trong nhiều trường hợp các CSDL còn đưa ra “cảnh báo giả”, nghĩa là cảnh báo về những tương tác thuốc không có ý nghĩa trên lâm sàng. Nếu những “cảnh báo giả” xuất hiện quá nhiều, các bác sĩ có xu hướng bỏ qua cảnh báo được đưa ra [14], [22] và điều này trở nên nguy hiểm nếu họ bỏ qua cả những cảnh báo về tương tác nghiêm trọng. Vì vậy, việc xây dựng một danh sách “ngắn gọn” những tương tác thuốc cần chú ý là rất cần thiết với người kê đơn.

Bệnh viện Thanh Nhàn là bệnh viện đa khoa hạng I có quy mô lớn tại Hà Nội với loại hình bệnh tật đa dạng và luôn tiếp nhận số lượng lớn bệnh nhân điều trị không thành công ở các bệnh viện tuyến dưới hoặc cơ sở điều trị khác chuyển đến. Do đó, tương tác thuốc luôn là vấn đề được quan tâm trong điều trị. Với mục đích triển khai công cụ tra cứu tương tác thuốc phù hợp với thực tế lâm sàng tại bệnh viện, nhóm nghiên cứu thực hiện đề tài “*Nghiên cứu xây dựng danh sách tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện Thanh Nhàn*” với hai mục tiêu sau:

- Mục tiêu 1: Xây dựng một danh sách các tương tác cần chú ý trong thực hành lâm sàng giữa các hoạt chất hiện đang được sử dụng tại bệnh viện dựa trên bằng chứng ghi nhận trong y văn và sự đồng thuận ý kiến của nhóm chuyên môn

bao gồm bác sỹ và dược sỹ; đồng thời xây dựng hướng dẫn xử trí những tương tác này trong thực hành lâm sàng.

- Mục tiêu 2: Xác định tần suất gặp phải những tương tác này trong đơn thuốc điều trị ngoại trú và nội trú tại bệnh viện.

Chúng tôi hi vọng rằng đề tài sẽ góp phần tăng cường công tác kiểm soát và giảm thiểu tương tác thuốc bất lợi trong thực hành lâm sàng; đồng thời cũng đưa ra một phương pháp luận để xây dựng hướng dẫn thực hành tại một cơ sở khám chữa bệnh.

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1. Tương tác thuốc

1.1.1. Định nghĩa tương tác thuốc

Tương tác thuốc là sự thay đổi tác dụng dược lý hoặc độc tính của thuốc khi dùng đồng thời hai hay nhiều thuốc hoặc có một thuốc khác đã được dùng trước đó [3]. Ví dụ, một bệnh nhân dùng đồng thời một thuốc chống nấm nhóm azol và một dẫn chất statin có nguy cơ bị tiêu cơ vân nghiêm trọng. Bệnh nhân dùng thuốc chống trầm cảm nhóm ức chế monoamin oxidase (IMAO) có thể trải qua cơn tăng huyết áp cấp, nguy hiểm đến tính mạng nếu bệnh nhân này ăn những thức ăn có chứa nhiều tyramin [32].

Thông thường, cụm từ “tương tác thuốc” dùng để chỉ tương tác thuốc – thuốc, có nghĩa là tương tác giữa hai hay nhiều thuốc. Tuy nhiên, “tương tác thuốc” còn có thể có nhiều dạng khác nhau. Ví dụ, tương tác thuốc – thức ăn, tương tác thuốc – dược liệu, tương tác thuốc – tình trạng bệnh lý, tương tác thuốc – xét nghiệm, thuốc – thuốc sử dụng qua đường tiêm [20]. Trong phạm vi nghiên cứu của đề tài này, cụm từ “tương tác thuốc” chỉ đề cập đến tương tác thuốc – thuốc.

Tương tác thuốc thường được phân ra làm hai loại là tương tác dược động học (tương tác làm thay đổi quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ của thuốc trong cơ thể) [4] và tương tác dược lực học (tương tác làm thay đổi đáp ứng của bệnh nhân đối với một thuốc mà không ảnh hưởng lên tính chất dược động học của thuốc đó) [34].

Tương tác thuốc thường gây ra những hậu quả có hại đến bệnh nhân nhưng trong vài trường hợp tương tác thuốc có thể đem lại lợi ích trong điều trị. Ví dụ, bác sỹ chủ ý phối hợp một thuốc hạ huyết áp và một thuốc lợi tiểu để đạt hiệu quả tốt hơn trong điều trị, hay phối hợp hai thuốc điều trị đái tháo đường để kiểm soát nồng độ đường máu ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 hoặc kết hợp adrenalin và lidocain để kéo dài tác dụng gây tê [20], [32].

1.1.2. Dịch tễ học về tương tác thuốc

Tỷ lệ tương tác thuốc tăng theo cấp số nhân với số lượng thuốc bệnh nhân sử dụng [4]. Trên thực tế, việc bệnh nhân phải dùng phối hợp nhiều thuốc là phổ biến, đặc biệt ở người cao tuổi hay bệnh nhân nội trú. Tại Thụy Điển năm 2002, mỗi bệnh nhân cao tuổi sử dụng trung bình 4,4 thuốc cùng lúc [16]. Một nghiên cứu thực hiện tại bệnh viện Hữu Nghị năm 2004 đã chỉ ra rằng mỗi đơn thuốc nội trú có trung bình 6,1 thuốc và tác giả cũng đưa ra kết luận rằng số thuốc trong đơn càng nhiều thì số tương tác xuất hiện trong đơn càng lớn [6]. Kết luận tương tự cũng được đưa ra bởi một nghiên cứu thực hiện tại bệnh viện Bạch Mai năm 2007 [5], tác giả còn thống kê số tương tác trung bình trong một đơn thuốc của bệnh án nội trú có 9 thuốc là 1,1 tương tác.

Tỷ lệ xuất hiện tương tác thuốc đưa ra bởi các nghiên cứu khác nhau thường khác nhau. Điều này phụ thuộc vào đối tượng nghiên cứu (bệnh nhân ngoại trú hay nội trú), loại tương tác thuốc (một tương tác thuốc duy nhất, tất cả tương tác thuốc hay chỉ những tương tác nghiêm trọng), thiết kế nghiên cứu (tiền cứu hay hồi cứu), đặc điểm của bệnh nhân (bệnh nhân cao tuổi hay trẻ tuổi) và phương pháp nhận định tương tác thuốc (phần mềm, sách tra cứu hay ý kiến đánh giá của chuyên gia). Trong một phân tích tiền cứu trên 18.820 bệnh nhân, 1.225 bệnh nhân nhập viện do phản ứng có hại của thuốc và 16% trong số đó gây ra bởi tương tác thuốc [30]. Một nghiên cứu tại Anh đã chỉ ra rằng tương tác thuốc là nguyên nhân dẫn đến 51,9% biến cố có hại trong quá trình điều trị của bệnh nhân [12]. Tại Việt Nam, theo một nghiên cứu tiến hành tại ba khoa Tim mạch, Tiêu hóa, Tiết niệu – bệnh viện Hữu Nghị năm 2004, tỷ lệ bệnh án nội trú có xuất hiện tương tác là 50% [6]. Trong một nghiên cứu khác, khi rà soát 1502 đơn thuốc ngoại trú, tỉ lệ đơn thuốc có ít nhất một tương tác là 17,8%, trong đó, 2,9% đơn thuốc có tương tác nghiêm trọng khi kiểm tra tương tác bằng phần mềm Micromedex 2.0 DRUG-REAX® System [7]. Trong khi đó, một phân tích hồi cứu xác định tương tác thuốc nghiêm trọng dựa vào phần mềm quản lý sử dụng thuốc và đánh giá của dược sỹ lâm sàng, trên đối tượng bệnh nhân ngoại trú tại Mỹ đã chỉ ra rằng tỷ lệ này là vô cùng thấp (nhỏ hơn 1%) [28].

Một nghiên cứu khác thực hiện trên đối tượng là bệnh nhân cao tuổi, ngoại trú thì tỷ lệ xuất hiện tương tác thuốc dựa trên danh sách 25 tương tác nghiêm trọng là 2,15% [25].

Không một nghiên cứu nào có thể đưa ra con số chính xác về tỷ lệ tương tác thuốc xuất hiện trong thực hành lâm sàng. Cho dù một số nghiên cứu có đưa ra những con số khá thấp, số lượng bệnh nhân có nguy cơ chịu hậu quả (thậm chí là nghiêm trọng) do tương tác thuốc vẫn là không nhỏ, đặc biệt trong bối cảnh hiện nay khi thuốc được kê đơn và sử dụng ngày càng nhiều.

1.1.3. Hậu quả của tương tác thuốc

Tương tác thuốc có thể gây nên thiệt hại về nhiều mặt. Xét về hậu quả trong điều trị, tương tác thuốc có thể làm giảm hiệu quả điều trị, không cải thiện được bệnh cảnh lâm sàng hoặc làm xuất hiện những phản ứng có hại, biểu hiện độc tính trên bệnh nhân. Nghiêm trọng hơn tương tác thuốc có thể gây ra các tai biến nguy hiểm và thậm chí là dẫn đến tử vong [1]. Bác sỹ điều trị phải đối mặt với trách nhiệm y khoa nếu hiệu quả điều trị của bệnh nhân thấp do nguyên nhân xuất hiện trong đơn thuốc một tương tác đã được chứng minh. Xét về hậu quả kinh tế, một bệnh nhân gặp tương tác thuốc nghiêm trọng phải nằm viện dài ngày hơn và tốn nhiều chi phí điều trị hơn. Nền công nghiệp dược phẩm bị thiệt hại về thời gian và nguồn tài chính nếu một thuốc bị rút số đăng ký khỏi thị trường, hay như vương phải những tranh chấp kiện tụng. Đáng chú ý, năm trong mười thuốc bị thu hồi khỏi thị trường Mỹ từ 1998 đến 2001 là do những thuốc này có nguy cơ gây ra những tương tác thuốc - thuốc nghiêm trọng [20].

1.1.4. Yếu tố nguy cơ gây tương tác thuốc

- Số lượng thuốc bệnh nhân sử dụng [4], [20]

Số lượng thuốc bệnh nhân sử dụng càng tăng thì bệnh nhân càng có nguy cơ cao gặp phải tương tác thuốc bất lợi.

- Số lượng bác sỹ kê đơn cho bệnh nhân [20], [34]

Nếu bệnh nhân được điều trị bởi nhiều bác sỹ cùng lúc, mỗi bác sỹ có thể không nắm được đầy đủ thông tin về những thuốc bệnh nhân đã được kê đơn và đang sử dụng. Điều này có thể dẫn đến những tương tác thuốc nghiêm trọng không được kiểm soát.

- Yếu tố di truyền [17], [20], [34]

Yếu tố di truyền quyết định tốc độ chuyển hóa enzym. Những bệnh nhân mang gen “chuyển hóa chậm” có tỷ lệ gặp phải tương tác thuốc thấp hơn so với những người mang gen “chuyển hóa nhanh”.

- Tình trạng bệnh lý [20], [34]

Một số tình trạng bệnh lý của bệnh nhân có thể làm cho bệnh nhân có nguy cơ cao gặp tương tác thuốc: bệnh tim mạch (loạn nhịp, suy tim sung huyết), đái tháo đường, động kinh, bệnh lý tiêu hóa (loét đường tiêu hóa, chứng khó tiêu), bệnh về gan, tăng lipid máu, suy chức năng tuyến giáp, bệnh nhiễm HIV, bệnh nấm, bệnh tâm thần, suy giảm chức năng thận, bệnh hô hấp (hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính). Nhiều bệnh đòi hỏi bệnh nhân buộc phải dùng nhiều thuốc để đạt được hiệu quả điều trị mong muốn. Ví dụ, suy tim sung huyết, hội chứng AIDS, bệnh lao, động kinh hay bệnh tâm thần. Trong khi đó, nhiều thuốc dùng trong điều trị lao hay cho bệnh nhân mắc hội chứng AIDS và thuốc chống động kinh lại có khả năng cảm ứng hay ức chế enzym chuyển hóa, dễ gây tương tác với các thuốc khác. Một số tình trạng bệnh lý khác đòi hỏi phải được điều trị bằng những thuốc có khoảng điều trị hẹp. Ví dụ, lithium dùng để điều trị rối loạn lưỡng cực, thay đổi nhỏ nồng độ lithium trong máu do tương tác thuốc cũng có thể làm xuất hiện độc tính trên bệnh nhân.

- Đối tượng bệnh nhân đặc biệt [17], [20], [34]

Người già có tỷ lệ gặp tương tác thuốc cao hơn, do bệnh nhân cao tuổi thường mắc bệnh mạn tính hoặc mắc kèm nhiều bệnh, dẫn đến phải sử dụng nhiều thuốc cùng lúc và ở nhóm đối tượng này, có nhiều thay đổi sinh lý do quá trình lão hóa (như chức năng gan thận suy giảm). Phụ nữ có nguy cơ bị tương tác thuốc cao hơn so với nam giới. Bệnh nhân béo phì hay suy dinh dưỡng, thường có sự thay đổi mức độ chuyển hóa enzym vì thế đối tượng này nhạy cảm hơn và dễ bị ảnh hưởng bởi tương

tác thuốc hơn. Những đối tượng khác có nguy cơ cao là những bệnh nhân bệnh nặng, bệnh nhân mắc bệnh tự miễn hay những đã trải qua phẫu thuật ghép cơ quan.

- Thuốc có khoảng điều trị hẹp [20], [34]

Những thuốc có thể kể đến trong danh sách này là: kháng sinh aminoglycosid, cyclosporin, digoxin, những thuốc điều trị HIV, thuốc chống đông, thuốc điều trị loạn nhịp tim (quinidin, lidocain, procainamid), những thuốc điều trị động kinh (carbamazepin, phenytoin, acid valproic) và thuốc điều trị đái tháo đường (insulin, dẫn chất sulfonylure đường uống).

- Liều dùng và tính chất dược động học của thuốc [20]

Nhiều tương tác thuốc xảy ra phụ thuộc nồng độ của thuốc trong máu, do đó, liều dùng và tính chất dược động học của thuốc quyết định đến việc xảy ra tương tác và hậu quả của tương tác đó.

1.1.5. Ý nghĩa lâm sàng của tương tác thuốc

Tương tác thuốc có thể để lại hậu quả trên bệnh nhân ở nhiều mức độ khác nhau, từ mức nhẹ không cần can thiệp đến mức nghiêm trọng như bệnh mất kèm hay tử vong. Điều đó có nghĩa rằng không phải tương tác nào cũng nghiêm trọng và có ý nghĩa lâm sàng. Tương tác thuốc có ý nghĩa trên lâm sàng là những tương tác thuốc làm thay đổi tác dụng điều trị hay độc tính của thuốc, cần thiết phải có những can thiệp y khoa hoặc hiệu chỉnh liều [35]. Do đó, theo kết quả nghiên cứu *in vivo* hay *in vitro*, một tương tác có thể xảy ra nhưng chưa chắc tương tác đó có ý nghĩa trên lâm sàng. Các yếu tố quan trọng để đánh giá mức độ ý nghĩa của một tương tác thuốc là: mức độ nghiêm trọng của tương tác, phạm vi điều trị của thuốc và khả năng sử dụng kết hợp hai thuốc trên lâm sàng [20], [35].

Đối với một thuốc có khoảng điều trị hẹp, như digoxin, một thay đổi nhỏ về nồng độ thuốc cũng có thể gây ra một tác động lớn trên lâm sàng. Ngược lại, đối với một số thuốc có khoảng điều trị rộng, việc nồng độ tăng lên gấp đôi hay thậm chí gấp ba cũng không để lại hậu quả trên lâm sàng, ví dụ kháng sinh ceftriaxon. Vì

vậy, hậu quả tương tác và hiệu quả điều trị trên bệnh nhân quyết định mức độ ý nghĩa lâm sàng của một tương tác thuốc [20].

1.2. Kiểm soát tương tác thuốc trong thực hành lâm sàng

Tương tác thuốc là một trong nhiều yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng của bệnh nhân với điều trị. Nhiệm vụ của người bác sĩ là phải biết được trong đơn thuốc của bệnh nhân, tương tác có xảy ra hay không và mức độ nghiêm trọng của tương tác đó [2]. Với số lượng khổng lồ những tương tác thuốc đã được mô tả, cùng với việc xuất hiện rất nhiều thuốc mới và những thông tin về tương tác thuốc liên tục được cập nhật hiện nay, bác sĩ không thể nhớ hết tất cả tương tác và trên thực tế, điều này là không cần thiết vì số tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng là không nhiều. Bác sĩ thường cần đến những sự hỗ trợ từ các CSDL tra cứu tương tác thuốc, phần mềm kê đơn được dùng tại bệnh viện hay từ các bảng cảnh báo đề xuất bởi các nghiên cứu khác nhau để được cung cấp những thông tin cần thiết về một tương tác cụ thể.

1.2.1. Các cơ sở dữ liệu tra cứu tương tác thuốc

Do hậu quả to lớn mà tương tác thuốc có thể gây ra trên lâm sàng, nhiều cơ sở dữ liệu (CSDL) chuyên về tra cứu tương tác thuốc đã được xuất bản. Một số cơ sở dữ liệu tra cứu tương tác thuốc có uy tín trên thế giới và ở Việt Nam được liệt kê dưới đây.

Bảng 1.1. Một số cơ sở dữ liệu tra cứu về tương tác thuốc

STT	Tên cơ sở dữ liệu	Loại CSDL	Ngôn ngữ	Nhà xuất bản/Quốc gia
1	Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định	Sách	Tiếng Việt	Nhà xuất bản Y học/ Việt Nam
2	Drug Interaction Facts	Sách/phần mềm tra cứu ngoại tuyến	Tiếng Anh	Wolters Kluwer Health ®/Mỹ
3	Stockley's Drug Interactions	Sách	Tiếng Anh	Pharmaceutical

				Press/Anh
4	Thésaurus des interactions médicamenteuses	Sách	Tiếng Pháp	Afssaps/Pháp
5	Evaluation of Drug Interactions	Sách	Tiếng Anh	APhA Publications/Mỹ
6	Drug Interactions: Analysis and Management	Sách	Tiếng Anh	Lippincott Williams & Wilkins/Mỹ
7	Micromedex DRUG-REAX® System	Phần mềm tra cứu trực tuyến	Tiếng Anh	Thomson Reuters/Mỹ
8	MIMS Drug Interactions	Phần mềm tra cứu trực tuyến/ngoại tuyến	Tiếng Anh	UBM Medica/Úc
9	Drug Interactions Checker (http://www.drugs.com)	Phần mềm tra cứu trực tuyến	Tiếng Anh	Drugsite Trust/ New Zealand
10	Drug Interaction Checker (http://www.medscape.com)	Phần mềm tra cứu trực tuyến	Tiếng Anh	Medscape LLC/Mỹ

Sau đây là những CSDL được sử dụng trong nghiên cứu:

British National Formulary [23]

British National Formulary là một ấn phẩm chung của Hiệp hội Y khoa Anh và Hiệp hội Dược sĩ Hoàng gia Anh, được xuất bản 6 tháng một lần. BNF không phải là một CSDL chuyên về tương tác thuốc nhưng Phụ lục 1 của BNF là phần riêng dành cho tương tác thuốc. Tương tác thuốc được liệt kê theo thứ tự bảng chữ cái. Mô tả về tương tác thuốc khá đơn giản, chỉ bao gồm tên hai thuốc (hoặc nhóm thuốc) tương tác với nhau và hậu quả một cách ngắn gọn của tương tác. Những tương tác thuốc nghiêm trọng được ký hiệu bằng dấu chấm tròn (•), có thể kèm theo cảnh báo “tránh sử dụng phối hợp”.

Drug Interaction Facts [34]

Đây là một CSDL tra cứu tương tác thuốc uy tín của tác giả David S. Tatro do Wolters Kluwer Health® phát hành. Cuốn sách này bao gồm trên 1.800 chuyên luận tương tác thuốc – thuốc và tương tác thuốc – thức ăn về hơn 20.000 thuốc. Mỗi chuyên luận bao gồm: tên thuốc (nhóm thuốc) tương tác, mức độ ý nghĩa, mức độ nghiêm trọng, dữ liệu về tương tác, thời gian tiềm tàng, hậu quả, cơ chế, kiểm soát, bàn luận và tài liệu tham khảo. Mức độ ý nghĩa của tương tác được đánh giá dựa trên mức độ nghiêm trọng và dữ liệu mô tả về tương tác như sau:

Mức độ ý nghĩa	Mức độ nghiêm trọng	Dữ liệu mô tả tương tác
1	Nghiêm trọng	Đã được chứng minh/ có khả năng/ nghi ngờ
2	Trung bình	Đã được chứng minh/ có khả năng/ nghi ngờ
3	Nhẹ	Đã được chứng minh/ có khả năng/ nghi ngờ
4	Nghiêm trọng/Trung bình	Có thể
5	Nhẹ	Có thể
	Bất kỳ	Không chắc chắn


Micromedex 2.0 DRUG-REAX® System [42]


DRUG-REAX System là một phần mềm tra cứu tương tác thuốc trực tuyến cung cấp bởi Thomson Reuters và cũng là một công cụ tra cứu được dùng phổ biến tại Mỹ. Hiện nay, phần mềm này cung cấp thông tin về tất cả các dạng tương tác: tương tác thuốc – thuốc, thuốc – thực phẩm chức năng, thuốc – thức ăn, thuốc – ethanol, thuốc – thuốc lá, thuốc – bệnh lý, thuốc – thời kỳ mang thai, thuốc – thời kỳ cho con bú, thuốc – xét nghiệm và thuốc – phản ứng dị ứng. Mỗi kết quả tra cứu về một tương tác thuốc bao gồm các phần sau: tên thuốc (hoặc nhóm thuốc) tương tác, cảnh báo (hậu quả của tương tác), kiểm soát, thời gian tiềm tàng, mức độ nghiêm trọng (chống chỉ định, nghiêm trọng, trung bình, nhẹ, không rõ), dữ liệu về tương tác (rất tốt, tốt, trung bình, không rõ), cơ chế, tóm tắt, mô tả tương tác trong y văn và


tài liệu tham khảo. Phần mềm này khá thuận tiện trong tra cứu nhưng các bác sỹ, cơ sở khám chữa bệnh cần một khoản phí khá lớn để có thể sử dụng.


Stockley's Drug Interaction Pocket Companion 2010 [33]

Đây là phiên bản thu gọn của cuốn Stockley's Drug Interaction dành cho những nhân viên y tế không có nhiều thời gian để đọc và nghiên cứu sâu về tương tác thuốc. Cuốn sách này bao gồm hơn 1500 chuyên luận về cả tương tác thuốc – thuốc và tương tác thuốc – dược liệu, không liệt kê tương tác của nhóm thuốc gây mê, thuốc chống virus và thuốc điều trị ung thư. Mỗi chuyên luận bao gồm: tên thuốc (nhóm thuốc) tương tác, mức ý nghĩa của tương tác, tóm tắt các bằng chứng về tương tác và mô tả ngắn gọn cách kiểm soát tương tác. Nhận định ý nghĩa của tương tác được phân ra thành 4 mức độ và được thể hiện bởi 4 ký hiệu như sau:

Ký hiệu  : tương tác đe dọa tính mạng hoặc bị chống chỉ định bởi nhà sản xuất.

Ký hiệu  : tương tác gây ra những hậu quả nghiêm trọng trên bệnh nhân và cần thiết phải hiệu chỉnh liều hoặc theo dõi chặt chẽ.

Ký hiệu  : hậu quả của tương tác gây ra trên bệnh nhân chưa được khẳng định, vì thế nên chỉ dẫn cho bệnh nhân về một số phản ứng có hại có thể xảy ra, và/hoặc cân nhắc các biện pháp theo dõi.

Ký hiệu  : tương tác không có ý nghĩa trên lâm sàng hoặc không chắc chắn về khả năng xảy ra tương tác.

Thésaurus des interactions médicamenteuses [40]

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 chuyên gia về 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 được cung cấp bởi các trung tâm cảnh giác được ở các vùng trên toàn nước Pháp, dữ liệu của các phòng thí nghiệm chưa công bố). Các tương tác được liệt kê được phân ra thành 4 mức độ: (1) chống chỉ định (contre-indication); (2) không nên phối hợp (association déconseillée); (3) thận trọng khi phối hợp (précaution d'emploi); (4) cần chú ý (à prendre en compte).

Mặc dù các CSDL là công cụ đắc lực phục vụ tra cứu tương tác thuốc, tuy nhiên, bác sỹ và dược sỹ gặp khó khăn trong quá trình tra cứu gây ra bởi sự không đồng thuận giữa các CSDL khác nhau. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra sự bất đồng giữa các CSDL tra cứu tương tác thuốc trong liệt kê tương tác và nhận định mức độ nghiêm trọng của tương tác. Một nghiên cứu tiên hành tại Mỹ thực hiện đánh giá trên 4 CSDL là Drug Interaction Facts, Evaluation of Drug Interactions, Drug Interactions: Analysis and Management, Micromedex DRUG-REAX® System đã chỉ ra rằng chỉ 9% số tương tác nghiêm trọng được liệt kê trong cả 4 CSDL, trên thực tế, 71,7% tương tác được nhận định là nghiêm trọng trong duy nhất một CSDL [8]. Tương tự như vậy, một nghiên cứu thực hiện đánh giá 4 CSDL là Bristish National Formulary, phụ lục tương tác thuốc của Vidal Pháp, Drug Interaction Facts và Micromedex Drug-Reax cho thấy sự không đồng thuận của các CSDL này về liệt kê và nhận định mức độ nghiêm trọng của các tương tác thuốc [38]. Kể cả đối với hai CSDL là Micromedex và Drug Interaction Facts đều được xây dựng tại Mỹ, mức độ tương đồng là rất thấp. Sự không đồng thuận này do các lý do sau: (1) mỗi CSDL có những tiêu chí khác nhau để liệt kê các thuốc gây tương tác; (2) mỗi CSDL sử dụng nhiều nguồn thông tin khác nhau để đánh giá về cùng một tương tác thuốc; (3) các CSDL khác nhau thường nhận định khác nhau về khả năng gây tương tác của các thuốc thuộc cùng một nhóm điều trị; (4) đến nay, hệ thống chung để phân loại mức độ nghiêm trọng của tương tác thuốc và phương pháp hoàn thiện nhất để xác định ý nghĩa lâm sàng của các tương tác vẫn chưa có. Vì vậy, một số tác giả đã đề xuất việc xây dựng một qui trình đánh giá, thẩm định mức độ ý nghĩa lâm sàng của các tương tác thuốc không dựa vào bất cứ CSDL nào. Một

nghiên cứu thực hiện tại Hà Lan [37] đã đề xuất phương pháp đánh giá một tương tác thuốc dựa trên 4 tiêu chí: (1) bằng chứng mô tả tương tác; (2) mức độ ý nghĩa lâm sàng của hậu quả mà tương tác có thể gây ra trên bệnh nhân; (3) các yếu tố nguy cơ (tương tác có thể đặc biệt nghiêm trọng trên một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt); (4) tỷ lệ bệnh nhân gặp các phản ứng có hại nếu sử dụng cặp phối hợp. Sau đó, dựa trên những thông tin thu thập được về 4 tiêu chí trên, mức độ ý nghĩa lâm sàng của từng tương tác được thảo luận giữa các thành viên trong nhóm thực hiện.

1.2.2. Phần mềm hỗ trợ kê đơn cho bác sĩ

Trên thế giới, với sự phát triển mạnh mẽ của công nghệ thông tin, việc đưa công nghệ vào hỗ trợ bác sĩ trong quá trình điều trị bệnh cho bệnh nhân đã được áp dụng từ rất lâu. Cuối những năm 1970, ý tưởng về phần mềm hỗ trợ kê đơn ra đời, trong đó, có tích hợp tiện ích duyệt tương tác thuốc và đưa ra những cảnh báo về tương tác thuốc bệnh nhân có thể gặp [9]. Những phần mềm như vậy đã giúp giảm thiểu sai sót trong sử dụng thuốc, nâng cao hiệu quả điều trị và giảm tỷ lệ tương tác thuốc gặp trên bệnh nhân [24]. Tại Việt Nam, việc áp dụng công nghệ thông tin phục vụ cho sử dụng thuốc tại các bệnh viện mới chỉ dừng ở phạm vi quản lý hành chính, chỉ ở một số bệnh viện tuyến trung ương, phần mềm chuyên ngành y dược và phần mềm quản lý thuốc mới được sử dụng. Nhưng các phần mềm này chưa tích hợp chức năng quản lý tương tác trong đơn thuốc bệnh nhân và các phần mềm duyệt tương tác thuốc được sử dụng như một công cụ tham khảo không chính thức [1].

Tuy nhiên, sự hỗ trợ này của các phần mềm cũng gây ít nhiều khó khăn cho các bác sĩ. Việc phần mềm hỗ trợ kê đơn đưa ra quá nhiều cảnh báo về những tương tác không có ý nghĩa trên lâm sàng làm bác sĩ có xu hướng bỏ qua những cảnh báo được đưa ra [14], [22], [29] và rất nguy hiểm nếu bác sĩ bỏ qua cả những cảnh báo về những tương tác thực sự nghiêm trọng. Theo kết quả của một nghiên cứu thực hiện tại Pháp, chỉ 334 trong số 613 cảnh báo về tương tác thuốc bị các bác sĩ bỏ qua là những cảnh báo chính xác [27]. Một nghiên cứu khác thực hiện tại 6 Trung tâm

lão khoa tại Mỹ đã chỉ ra rằng 72% cảnh báo về tương tác thuốc bị bỏ qua là những tương tác thuốc nghiêm trọng và chỉ có 20% số cảnh báo này bị bỏ qua với lý do thích hợp [15].

Hiện nay, số lượng các CSDL tra cứu tương tác thuốc như các sách chuyên khảo, phần mềm trực tuyến hay ngoại tuyến là rất nhiều nhưng liệu các CSDL này có đảm bảo chất lượng không và chất lượng đến đâu là điều đáng lo ngại. Thực trạng chất lượng kém của các phần mềm tra cứu tương tác thuốc được ghi nhận. Những phần mềm này không có một hệ thống chặt chẽ để phân loại tương tác thuốc, sử dụng những thông tin chưa được đánh giá hay kiểm định để làm cơ sở đưa ra cảnh báo, và thường không bao gồm thực phẩm chức năng [21], [22]. Chính những thông tin sai lệch hoặc không đầy đủ của những CSDL kém chất lượng sẽ gây ảnh hưởng xấu đến quá trình điều trị cho bệnh nhân.

Những khó khăn có thể gặp phải trong quá trình tra cứu thông tin về tương tác thuốc đều đã được ghi nhận qua nhiều nghiên cứu. Trong thực hành lâm sàng, các vấn đề này khiến bác sỹ và dược sỹ bối rối và mất nhiều thời gian để tra cứu y văn nhằm tìm ra câu trả lời xác đáng cho một vấn đề. Trong khi đó, việc điều trị lại đòi hỏi bác sỹ đưa ra quyết định nhanh chóng và chính xác. Vì vậy, việc xây dựng một công cụ giúp các bác sỹ nắm bắt các tương tác nghiêm trọng mà không tốn nhiều thời gian là vô cùng cần thiết.

1.2.3. Bảng cảnh báo về những tương tác nghiêm trọng

Trên thế giới, một vài tác giả đã đề xuất việc xây dựng và ban hành bảng cảnh báo về những tương tác thuốc nghiêm trọng cho đối tượng bệnh nhân cụ thể. Có thể nhắc đến nghiên cứu của Malone và cộng sự đề xuất 25 cặp tương tác thuốc nghiêm trọng có thể gặp phải cho đối tượng bệnh nhân ngoại trú [26]. Hai tác giả Hanstern và Horn cũng đề xuất danh sách 100 tương tác thực sự quan trọng cần chú ý [18]. Dự án Multidisciplinary Medication Management Project (Mỹ) đưa ra ý tưởng xây dựng danh sách 10 tương tác thuốc cần chú ý trong quá trình chăm sóc

sức khỏe dài ngày [10]. Tại Pháp, URCAM (Ủy ban vùng về bảo hiểm y tế) cũng ban hành khuyến cáo về những tương tác thuốc chống chỉ định năm 2004 [41].

Như vậy, việc xây dựng một danh sách “ngắn gọn” những tương tác thuốc thực sự nguy hiểm không phải điều mới mẻ trên thế giới, và điều này là rất thiết thực với các cán bộ y tế trong thực hành lâm sàng.

1.2.4. Một số khuyến cáo chung để kiểm soát tương tác thuốc

Cho dù tất cả các hạn chế của những tài liệu tra cứu tương tác thuốc được giải quyết thì quan trọng nhất, trong việc kiểm soát tương tác thuốc, vẫn là quyết định của bác sỹ. Kiến thức chuyên môn và kinh nghiệm trên lâm sàng sẽ giúp bác sỹ đưa ra những biện pháp can thiệp hợp lý cho bệnh nhân, dựa trên những cảnh báo được đưa ra bởi các CSDL, phần mềm hỗ trợ kê đơn hay bảng cảnh báo tương tác thuốc. Dưới đây là một số khuyến cáo chung để kiểm soát tương tác thuốc một cách hiệu quả trên bệnh nhân [17], [20], [32], [34], [36]:

- Ghi nhớ kiến thức cơ bản về tương tác thuốc.
- Đánh giá nguy cơ (tuổi, thay đổi sinh lý, tình trạng bệnh lý, uống rượu, hút thuốc, chế độ ăn, yếu tố thuộc về môi trường) trên từng đối tượng bệnh nhân cụ thể.
- Sử dụng CSDL tra cứu tương tác thuốc như một công cụ tra cứu, tham khảo.
- Nên tìm kiếm thông tin từ nhiều nguồn khác nhau.
- Ghi nhớ và thường xuyên cập nhật danh sách những thuốc dễ có khả năng gây tương tác như những chất cảm ứng hay ức chế enzym, cũng như những thuốc có khoảng điều trị hẹp.
- Hỏi bệnh nhân về tất cả những thuốc bệnh nhân đang sử dụng bao gồm cả thuốc có nguồn gốc dược liệu – dược cổ truyền, thực phẩm chức năng trước khi kê đơn. Điều này là vô cùng quan trọng vì nhiều bệnh nhân nghĩ rằng thực phẩm chức năng có tác dụng “nhẹ”, không tương tác với những thuốc thông thường hay thực phẩm chức năng không gây ra những phản ứng có hại

vì chúng có nguồn gốc tự nhiên hay đơn giản họ nghĩ rằng thực phẩm chức năng không phải là thuốc.

- Sử dụng một thuốc thay thế không gây tương tác.
- Nếu thuốc thay thế không sẵn có, nên dùng thuốc khác có khả năng gây tương tác thấp hơn hoặc được chuyển hóa theo một con đường khác.
- Nếu hai thuốc tương tác buộc phải sử dụng đồng thời, sử dụng những phương pháp để giảm thiểu tương tác như thay đổi dạng bào chế, thời gian uống thuốc hợp lý, hiệu chỉnh liều.
- Theo dõi bệnh nhân nếu tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng có nguy cơ xảy ra trên bệnh nhân.
- Theo dõi biến đổi bất thường trên bệnh nhân và tìm hiểu nguyên nhân xem có phải bắt nguồn từ tương tác thuốc hay không. Chú ý, việc bắt đầu hoặc ngừng sử dụng một thuốc có thể làm xuất hiện những thay đổi này.
- Hướng dẫn cho bác sỹ và bệnh nhân về nguy cơ xảy ra tương tác và các biểu hiện, triệu chứng có thể xuất hiện nếu tương tác xảy ra.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Các cơ sở dữ liệu tra cứu tương tác thuốc

Để thực hiện đề tài này, nhóm nghiên cứu đã sử dụng 5 CSDL sau: (1) Phụ lục 1 – Dược thư Anh 61 (British National Formulary 81) (BNF) [23]; (2) Drug Interaction Facts 2010 (DIF) [34]; (3) Micromedex 2.0 DRUG-REAX® System (MM) [42]; (4) Stockley's Drug Interactions Pocket Companion 2012 (SDI) [33]; (5) Thésaurus des interactions médicamenteuses (TIM) [40]. Đây đều là 5 CSDL chuyên tra cứu về tương tác thuốc có uy tín, là tài liệu tham khảo đầu tay tại các nước xuất bản và có sẵn tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia ở thời điểm thực hiện đề tài. Đối với TIM, nhóm nghiên cứu chỉ sử dụng tài liệu này trong trường hợp một hoạt chất không có mặt trong 4 CSDL đầu.

2.1.2. Danh mục thuốc

Thuốc trong danh mục đưa vào nghiên cứu phải phù hợp với các tiêu chuẩn sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Sử dụng tại bệnh viện Thanh Nhàn tại thời điểm tháng 11/2011.
- Sử dụng theo đường toàn thân.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Thuốc tác dụng tại chỗ.
- Thuốc có nguồn gốc dược liệu.

2.1.3. Đơn thuốc ngoại trú và bệnh án nội trú

Tất cả những đơn ngoại trú lưu trữ trong phần mềm quản lý tại khoa Dược bệnh viện Thanh Nhàn trong 2 tuần từ 07/03 – 18/03/2011.

Tất cả bệnh án của bệnh nhân đang được điều trị có mặt tại 19 khoa lâm sàng tại bệnh viện Thanh Nhàn trong ngày 25/02/2012.

2.1.4. Nhóm chuyên môn

Nhóm chuyên môn bao gồm:

- 13 bác sỹ công tác tại bệnh viện Thanh Nhàn;
- 2 dược sỹ lâm sàng công tác tại khoa Dược – bệnh viện Thanh Nhàn;
- 2 dược sỹ công tác tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Xây dựng danh sách tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện Thanh Nhàn

Việc xây dựng danh sách tương tác thuốc cần chú ý được thực hiện qua ba giai đoạn. Đầu tiên, nhóm nghiên cứu lựa chọn những tương tác thuốc “có ý nghĩa lâm sàng” (tương tác thuốc dẫn đến hiệu quả điều trị và/hoặc độc tính của một thuốc bị thay đổi tới mức cần hiệu chỉnh liều hoặc có biện pháp can thiệp y khoa khác [35]) từ các CSDL, sau đó tiến hành tập hợp thông tin trong y văn liên quan đến các cặp tương tác đó. Những tương tác đã lựa chọn được đánh giá bởi nhóm chuyên môn, xuất phát từ ý tưởng thực hiện theo qui trình Delphi sửa đổi [19]. Đây là quy trình lấy ý kiến đồng thuận giữa các nhà chuyên môn có nhận định và quan điểm khác nhau về cùng một vấn đề, việc đánh giá được tiến hành độc lập và qua nhiều vòng. Cuối cùng, các dược sỹ trong nhóm chuyên môn thảo luận và chốt lại danh sách tương tác cuối cùng.

2.2.1.1. Giai đoạn 1: Xây dựng danh sách tương tác thuốc “có ý nghĩa lâm sàng” được đồng thuận giữa các CSDL tra cứu tương tác thuốc

Những tương tác thuốc nghiêm trọng giữa các hoạt chất được lựa chọn từ những CSDL tra cứu tương tác thuốc. Do các CSDL khác nhau có hệ thống phân loại tương tác thuốc khác nhau nên đầu tiên nhóm nghiên cứu quy ước mức độ đánh giá tương tác thuốc “có ý nghĩa lâm sàng” ở các CSDL như sau (bảng 2.1).

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

BNF	DIF	MM	SDI	TIM
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dấu chấm tròn/có thể thêm cụm từ “Avoid concomitant use” (<i>Nghiêm trọng/Tránh sử dụng phối hợp</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mức độ 1 ▪ Mức độ 2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contra-indicated (<i>Chống chỉ định</i>) ▪ Major (<i>Nghiêm trọng</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dấu gạch chéo X (<i>Đe dọa tính mạng hoặc chống chỉ định</i>) ▪ Dấu chấm than ! (<i>Nghiêm trọng cần hiệu chỉnh liều hoặc theo dõi chặt chẽ</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contra-indication (<i>Chống chỉ định</i>)

Những tương tác thuốc được chọn phải thỏa mãn hai tiêu chuẩn. **Tiêu chuẩn 1** là ghi nhận về tương tác này đạt mức độ đồng thuận giữa các CSDL. Trường hợp hoạt chất có mặt trong 4 CSDL, tương tác của hoạt chất được chọn khi tương tác này được ghi nhận ít nhất bởi 3/4 CSDL. Trường hợp hoạt chất có mặt trong 3 CSDL, tương tác của hoạt chất được chọn khi tương tác này được ghi nhận ít nhất bởi 2/3 CSDL. Trường hợp hoạt chất có mặt trong 2 CSDL, tương tác của hoạt chất được chọn khi tương tác này được ghi nhận ở cả 2 CSDL. Trường hợp hoạt chất chỉ có mặt trong 1 CSDL, tương tác được chọn chỉ khi được ghi nhận ở mức độ cao nhất. **Tiêu chuẩn 2** là những cặp tương tác đã đáp ứng điều kiện của tiêu chuẩn 1 và phải được ghi nhận ít nhất trong 1 CSDL ở mức độ cảnh báo cao nhất.

2.2.1.2. Giai đoạn 2: Lấy ý kiến đánh giá của nhóm chuyên môn về những tương tác được chọn ở giai đoạn 1

Nhóm chuyên môn bao gồm 13 bác sỹ đại diện cho các khoa lâm sàng tại bệnh viện; 2 dược sỹ của khoa Dược và 2 dược sỹ của Trung tâm DI và ADR Quốc gia. Mỗi thành viên trong nhóm được cung cấp một bản mô tả thông tin chi tiết về tương tác thuốc lựa chọn sau giai đoạn 1 gồm các phần sau: (1) nhận định của các CSDL; (2) hậu quả; (3) cơ chế; (4) xử trí và (5) bàn luận về cặp tương tác. Tất cả thành viên nhóm chuyên môn tập trung lại trong một buổi, tại đó, một người đại diện nhóm nghiên cứu trình bày về nhận định của các CSDL, hậu quả, cơ chế, xử trí của các tương tác đã được lựa chọn. Sau đó, mỗi thành viên nhóm chuyên môn đánh giá các tương tác một cách độc lập theo 6 tiêu chí (bảng 2.2) theo thang điểm từ 1

điểm (hoàn toàn phản đối) đến 5 điểm (hoàn toàn đồng ý) [11]. Riêng tiêu chí 6 chỉ được đánh giá bởi 2 dược sỹ của Trung tâm DI và ADR Quốc gia theo thang điểm riêng [37] (bảng 2.3). Lý do giai đoạn này chỉ gồm 2 dược sỹ đang công tác tại Trung tâm DI và ADR Quốc gia vì họ có điều kiện tra cứu nhiều nguồn CSDL thông tin thuốc sẵn có.

Bảng 2.2. Sáu tiêu chí đánh giá tương tác thuốc của nhóm chuyên môn

STT	Tiêu chí đánh giá	Ý nghĩa của tiêu chí
1	Mức độ phổ biến của tương tác	Tương tác thường gặp trên lâm sàng, quan trọng và có thể gây hậu quả bất lợi cho bệnh nhân.
2	Mức độ nghiêm trọng của tương tác	Khi xảy ra tương tác, có thể đe dọa tính mạng hay để lại những hậu quả nghiêm trọng không hồi phục cho bệnh nhân.
3	Đối tượng bệnh nhân đặc biệt	Khả năng xảy ra tương tác cao ở những đối tượng bệnh nhân đặc biệt như: chức năng các cơ quan suy giảm (hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ thuốc); đang dùng các thuốc khác để điều trị các bệnh mắc kèm.
4	Nhận thức về tương tác	Bác sĩ đã nắm rõ về khả năng xảy ra tương tác trong điều trị.
5	Kiểm soát tương tác	Khi tương tác xảy ra đòi hỏi bác sĩ phải đánh giá nhanh và can thiệp kịp thời để xử trí tương tác.
6	Dữ liệu mô tả tương tác	Sự xuất hiện của tương tác được mô tả bởi những bằng chứng lâm sàng đáng tin cậy.

Bảng 2.3. Thang điểm đánh giá tiêu chí 6

1 điểm	Nghiên cứu dược lực học thực hiện trên động vật, thử nghiệm <i>in vitro</i> với kết quả ngoại suy một cách hạn chế trên người trong thử nghiệm <i>in vivo</i> , dữ liệu chưa được công bố.
2 điểm	Báo cáo ca lâm sàng đã công bố, nhưng không hoàn chỉnh (không có tái hoặc ngừng sử dụng thuốc, xuất hiện những yếu tố khác gây nên phản ứng có hại).
3 điểm	Báo cáo ca lâm sàng mô tả đầy đủ, đã được công bố; phân tích hồi cứu về chuỗi ca lâm sàng được báo cáo.
4 điểm	Thử nghiệm có đối chứng, đã công bố, được thực hiện trên bệnh nhân hoặc người tình nguyện khỏe mạnh, với những tiêu chí đánh giá thay thế.
5 điểm	Thử nghiệm có đối chứng, đã công bố, được thực hiện trên bệnh nhân hoặc người tình nguyện khỏe mạnh, với những tiêu chí đánh giá

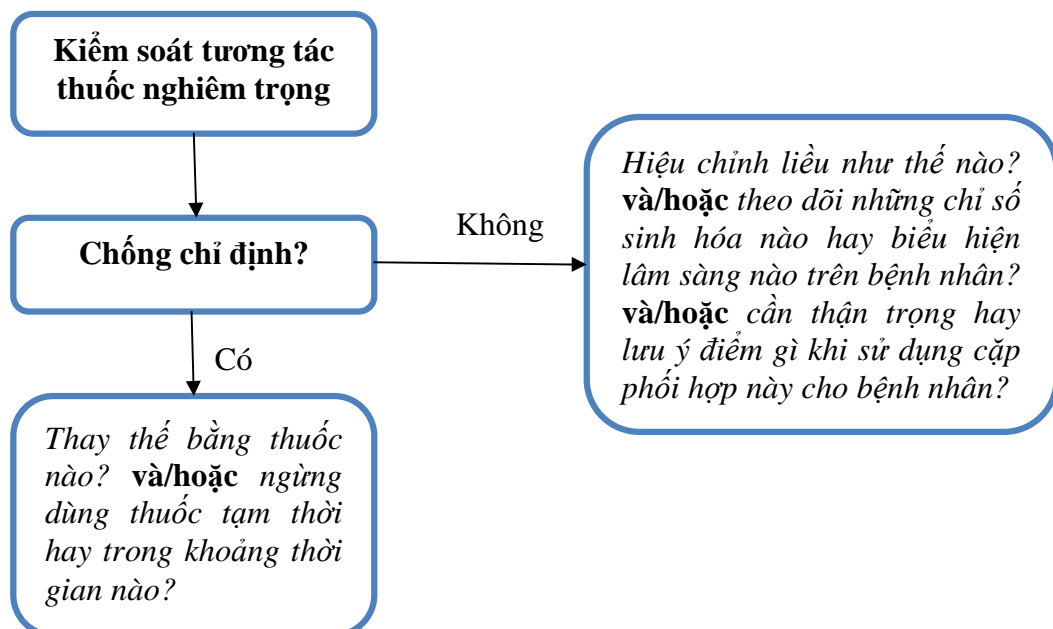
	có ý nghĩa lâm sàng.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poster hay bản tóm tắt trong những hội thảo khoa học: 1 hoặc 2 điểm, phụ thuộc vào thông tin cung cấp. Nếu những thông tin này chưa được công bố trong những tạp chí uy tín trong vòng 3 năm sau hội thảo, thông tin này được đánh giá là 1 điểm. ▪ Thông tin từ bản tóm tắt đặc tính sản phẩm/báo cáo đánh giá trên cộng đồng tại châu Âu: 1, 2 hoặc 3 điểm phụ thuộc vào thông tin cung cấp. ▪ Phân tích hồi cứu chuỗi ca lâm sàng được báo cáo: 2 hoặc 3 điểm, phụ thuộc vào thông tin cung cấp. 	

2.2.1.3. Giai đoạn 3: Thảo luận và chốt lại danh sách tương tác thuốc cuối cùng

Dựa trên kết quả đánh giá ở giai đoạn 2, với mục đích thu gọn danh sách tương tác, hai dược sỹ của khoa Dược - bệnh viện Thanh Nhàn và hai dược sỹ của Trung tâm DI và ADR Quốc gia tiếp tục thảo luận và đồng thuận ý kiến chốt lại danh sách tương tác thuốc cuối cùng.

2.2.2. Xây dựng hướng dẫn xử trí cho các tương tác thuốc trong danh sách cuối cùng

Nhóm nghiên cứu tập hợp hướng dẫn xử trí cho các tương tác thuốc trong danh sách cuối cùng từ 4 CSDL là: (1) DIF [34]; (2) MM [42]; (3) Stockley's Drug Interactions [32]; (4) Drug Interactions: Analysis and Management [17]. Sau đó, lựa chọn ra những ý kiến về kiểm soát tương tác được ghi nhận ở nhiều CSDL nhất và xây dựng phần kiểm soát tương tác theo định hướng chung như sau:



2.2.3. Xác định tần suất gặp phải những tương tác trong danh sách đã được xây dựng trong đơn thuốc điều trị ngoại trú và bệnh án nội trú tại bệnh viện

Tất cả những đơn thuốc điều trị ngoại trú của bệnh nhân có bảo hiểm y tế trong hai tuần từ ngày 07/03 - 18/03/2011, lưu trữ trong phần mềm quản lý của khoa Dược - bệnh viện Thanh Nhàn và tất cả bệnh án có mặt ở 19 khoa lâm sàng trong ngày 25/02/2012 được rà soát để kiểm tra sự xuất hiện các tương tác thuốc nằm trong danh sách tương tác thuốc cần chú ý đã được xây dựng. Chỉ tiêu đánh giá là số tương tác được phát hiện, số đơn có ít nhất một tương tác và cụ thể các tương tác được ghi nhận.

2.4. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học bằng phần mềm SPSS 16.0 và Excel 2007. Trong giai đoạn lấy ý kiến đánh giá của nhóm chuyên môn, hệ số tương quan trong nhóm (intraclass correlation coefficient - ICC) của từng tiêu chí đánh giá được tính bằng phần mềm SPSS 16.0, theo phương pháp được đề xuất bởi Shrout và Fleiss [31]. Đây là một chỉ số thể hiện mức độ đồng thuận của các thành viên trong nhóm, và chỉ số này càng gần 1 thì mức độ đồng thuận càng cao, cụ thể như sau [13]:

- Giá trị ICC < 0,4: Mức độ đồng thuận kém;
- $0,4 \leq$ Giá trị ICC < 0,6: Mức độ đồng thuận trung bình;
- $0,6 \leq$ Giá trị ICC < 0,75: Mức độ đồng thuận cao;
- Giá trị ICC \geq 0,75: Mức độ đồng thuận rất cao.

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Xây dựng danh sách tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng

Tại thời điểm tháng 11/2011, 377 hoạt chất thuộc 87 nhóm thuốc (theo phân loại trong Phụ lục 1 của BNF) được sử dụng tại bệnh viện Thanh Nhàn phù hợp tiêu chuẩn lựa chọn để đưa vào nghiên cứu. Trong giai đoạn 1 lựa chọn những tương tác nghiêm trọng từ các CSDL, nhóm nghiên cứu ghi nhận 78 tương tác đáp ứng tiêu chuẩn 1 (**Phụ lục 2**) và 44 tương tác đáp ứng hai tiêu chuẩn để đưa vào nghiên cứu ở giai đoạn 2. Nhóm chuyên môn bao gồm 13 bác sỹ đến từ 11 khoa lâm sàng (Tim mạch; Hồi sức tích cực; Nội tiết; Nội tổng hợp; Thần kinh; Thận – tiết niệu; Ngoại tổng hợp; Sản; Liên chuyên khoa; Tiêu hóa; Nhi); 2 dược sỹ làm việc tại khoa Dược bệnh viện và 2 dược sỹ làm việc tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia. Kết quả đánh giá của nhóm chuyên môn về 44 tương tác này được trình bày trong bảng 3.1.

Bảng 3.1. Danh sách 44 tương tác thuốc được lựa chọn trong giai đoạn 1 và kết quả đánh giá của nhóm chuyên môn trong giai đoạn 2

STT	Cặp tương tác		1. Mức độ phổ biến	2. Mức độ nghiêm trọng	3. Đối tượng bệnh nhân đặc biệt	4. Nhận thức về tương tác	5. Kiểm soát tương tác	6. Dữ liệu về tương tác	Tổng điểm của 6 tiêu chí
1	Aspirin	Heparin và heparin trọng lượng phân tử thấp	4.1	4.6	4.0	4.6	4.7	4.0	26.0
2	Kali clorid	Spirolacton	3.8	4.4	4.1	4.4	4.5	4.5	25.7
3	Digoxin	Kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin)	4.2	4.3	3.6	4.1	4.2	5.0	25.4
4	Amiodaron	Digoxin	4.2	4.4	3.5	4.2	4.5	4.5	25.3
5	Digoxin	Hydrochlorothiazid	4.4	4.5	3.5	4.4	4.3	3.5	24.6
6	Spirolacton	Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II	4.0	4.2	4.2	4.3	4.4	3.5	24.6
7	Furosemid	Kháng sinh aminosid	4.2	4.0	3.9	4.2	4.2	4.0	24.5
8	Spirolacton	Thuốc ức chế men chuyên	4.1	4.0	3.6	4.5	4.7	3.5	24.4
9	Aspirin	Các NSAID	3.8	4.4	3.6	4.3	4.3	4.0	24.4
10	Các NSAID	Heparin và heparin trọng lượng phân tử thấp	3.6	4.4	3.8	4.5	4.5	3.5	24.3
11	Dẫn chất statin (atorvastatin, simvastatin)	Thuốc chống nấm nhóm azol	3.8	4.2	3.5	4.0	4.2	4.5	24.2
12	Dẫn chất statin (atorvastatin, simvastatin)	Kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin)	3.9	4.2	3.4	4.2	4.4	4.0	24.1
13	Colchicin	Kháng sinh macrolid (clarithromycin,	3.9	4.4	3.5	4.2	4.2	3.5	23.7

		erythromycin)							
14	Amiodaron	Diltiazem	3.8	4.4	4.2	4.1	4.4	2.5	23.4
15	Carbamazepin	Kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin)	3.8	3.9	3.5	3.8	3.9	4.5	23.4
16	Amiodaron	Simvastatin	3.8	4.1	3.4	3.8	3.9	4.0	23.0
17	Dẫn chất alkaloid cửa lòa mạch	Kháng sinh macrolid (azithromycin, clarithromycin, erythromycin, roxithromycin, spiramycin)	3.6	4.2	3.4	3.9	4.2	3.5	22.8
18	Dẫn chất statin	Dẫn chất statin (atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin)	3.6	4.1	3.5	3.9	4.2	3.5	22.8
19	Adrenalin	Propranolol	3.4	3.8	3.6	3.7	3.8	4.5	22.7
20	Fentanyl	Fluconazol	3.4	4.1	3.4	3.6	4.1	4.0	22.6
21	Diltiazem	Erythromycin	3.6	4.2	3.3	4.0	4.4	3.0	22.5
22	Nifedipin	Phenobarbital	4.0	4.2	3.2	4.1	4.1	2.5	22.1
23	Những thuốc kéo dài đoạn QT*		3.8	4.2	3.4	4.0	4.2	2.5	22.1
24	Isofluran	Thuốc giãn cơ không khử cực (pancuronium, vecuronium)	3.6	3.6	3.1	3.5	3.6	4.5	21.9
25	Clorpromazin	Propranolol	3.5	3.7	3.1	3.6	3.8	4.0	21.7
26	Các NSAID	Methotrexat	3.4	3.8	3.3	3.6	4.1	3.5	21.7
27	Kháng sinh aminosid	Thuốc giãn cơ không khử cực (pancuronium, piperonium, rocuronium, vecuronium)	3.5	3.8	3.1	3.6	4.0	3.5	21.5
28	Acid valproic	Kháng sinh carbapenem	3.2	4.0	3.5	3.5	4.1	3.0	21.3
29	Aspirin	Methotrexat	3.5	3.9	3.1	3.7	3.5	3.5	21.2
30	Itraconazol	Vincristin	3.1	3.9	3.0	3.5	3.7	4.0	21.2
31	Acid ioxaglic	Metformin	4.0	4.5	3.4	2.9	4.2	2.0	21.0
32	Kali clorid	Thuốc kháng cholinergic (biperiden)	3.9	4.1	3.4	3.9	4.1	1.5	20.9
33	Dẫn chất alkaloid cửa lòa mạch	Sumatriptan	3.5	4.0	2.9	3.5	3.8	3.0	20.7
34	Co-trimoxazol	Methotrexat	3.2	3.7	3.2	3.2	3.8	3.5	20.6
35	Các NSAID	Ketorolac	2.9	4.1	2.9	3.9	4.1	2.5	20.4
36	Dẫn chất alkaloid cửa lòa mạch	Thuốc chống nấm nhóm azol	3.4	3.9	3.7	3.6	3.9	1.5	20.0
37	Methotrexat	Kháng sinh penicilin	3.2	3.5	3.1	3.2	3.9	3.0	19.9
38	Thuốc ức chế chọn lọc tái thu hồi serotonin (fluoxetin, sertralín)	Tramadol	3.0	3.8	3.1	3.2	3.8	3.0	19.9
39	Ivabradin	Thuốc ức chế CYP3A4 (diltiazem, clarithromycin, erythromycin, itraconazol)	3.2	3.6	2.7	3.4	3.6	2.5	19.0
40	Alfuzosin	Itraconazol	3.3	3.8	3.3	3.1	3.8	1.5	18.8

41	Aspirin	Ketorolac	2.9	3.5	2.9	3.8	3.8	1.5	18.4
42	Ketorolac	Pentoxifylin	3.1	3.7	3.0	3.3	3.6	1.5	18.2
43	Thuốc ức chế tái thu hồi serotonin (fluoxetine, sertraline, venlafaxin)	Xanh methylen	2.4	3.5	2.8	3.2	3.4	2.5	17.8
44	Metoclopramid	Piribedil	2.8	3.4	2.6	3.1	3.2	1.0	16.1
Giá trị trung bình			3.6	4.0	3.4	3.8	4.0	3.3	22.1
Giá trị nhỏ nhất			2.4	3.4	2.6	2.9	3.2	1.0	16.1
Giá trị lớn nhất			4.4	4.6	4.2	4.6	4.7	5.0	26.0
Độ lệch chuẩn			0.4	0.3	0.4	0.4	0.3	1.0	2.3
Hệ số ICC			0,816	0,688	0,644	0,814	0,734	0,818	
* 3 cặp tương tác của những thuốc kéo dài đoạn QT là: (1) amiodaron – kháng sinh macrolid (azithromycin, clarithromycin, erythromycin, spiramycin); (2) amiodaron – kháng sinh quinolon (levofloxacin, ofloxacin); (3) amiodaron – thuốc điều trị rối loạn tâm thần (amisulpirid, clorpromazin, haloperidol).									
<i>Ghi chú:</i> Các tương tác được xếp theo thứ tự giảm dần của tổng điểm 6 tiêu chí đánh giá.									

Các tương tác có tổng điểm trung bình nằm trong khoảng 16,1 đến 26,0 trên tổng điểm tối đa là 30 điểm, trong đó cặp tương tác aspirin – heparin và heparin trọng lượng phân tử thấp có số điểm cao nhất. Trong sáu tiêu chí, tiêu chí 2 (mức độ nghiêm trọng) và tiêu chí 5 (kiểm soát tương tác) có giá trị trung bình cao nhất, đều bằng 4,0 điểm. Điều đó cho thấy nhóm chuyên môn nhận định 44 tương tác được lựa chọn vào giai đoạn 2 là những tương tác có thể để lại hậu quả nghiêm trọng và cần có biện pháp can thiệp mạnh để kiểm soát tương tác. Tiêu chí có khoảng biến thiên lớn nhất đó (từ 1,0 đến 5,0) là tiêu chí về dữ liệu mô tả tương tác, giá trị trung bình là $3,3 \pm 1,0$. Điều này cho thấy bằng chứng trong y văn ghi nhận về các tương tác khác nhau thường không đồng nhất về cả số lượng và chất lượng.

Những tương tác được lựa chọn là những tương tác có tổng điểm trung bình 6 tiêu chuẩn $\geq 22,1$ (giá trị trung bình tổng điểm 6 tiêu chí của 44 tương tác). Trong 23 tương tác đáp ứng điều kiện trên (những tương tác có số thứ tự từ 1 đến 23 trong bảng 3.1), bốn dược sĩ trong nhóm chuyên môn đã thảo luận và thống nhất bổ sung vào danh sách ba tương tác là: (1) dẫn xuất alkaloid cựa lõa mạch – sumatriptan vì tương tác của alkaloid cựa lõa mạch gây hậu quả nghiêm trọng và cả bốn CSDL nghiên cứu đều đưa ra khuyến cáo chống chỉ định khi phối hợp với sumatriptan; (2) ivabradin – thuốc ức chế CYP3A4 vì ivabradin là một thuốc mới, được sử dụng rất phổ biến tại khoa tim mạch của bệnh viện Thanh Nhàn; (3) acid ioxaglic – metformin vì đây là một tương tác nghiêm trọng có khả năng đe dọa tính mạng và

có nguy cơ cao xảy ra, cần thiết phải tiến hành cảnh báo này. Đồng thời, nhóm dược sỹ quyết định loại bỏ tương tác fentanyl – fluconazol do việc sử dụng đồng thời hai thuốc trên thực tế là rất hiếm gặp. Như vậy, danh sách tương tác thuốc cần chú ý bao gồm 25 tương tác, là những tương tác được liệt kê trong bảng 3.2.

Bảng 3.2. Danh sách 25 tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện Thanh Nhàn

STT	Cặp tương tác	
1	Acid ioxaglic	Metformin
2	Adrenalin	Propranolol
3	Amiodaron	Digoxin
4	Amiodaron	Diltiazem
5	Amiodaron	Simvastatin
6	Aspirin	Các NSAID
7	Aspirin	Heparin và heparin trọng lượng phân tử thấp
8	Các NSAID	Heparin và heparin trọng lượng phân tử thấp
9	Carbamazepin	Kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin)
10	Colchicin	Kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin)
11	Dẫn chất alkaloid cựa lửa mạch	Kháng sinh macrolid (azithromycin, clarithromycin, erythromycin, roxithromycin, spiramycin)
12	Dẫn chất alkaloid cựa lửa mạch	Sumatriptan
13	Dẫn chất firat	Dẫn chất statin (atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin)
14	Dẫn chất statin (atorvastatin, simvastatin)	Kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin)
15	Dẫn chất statin (atorvastatin, simvastatin)	Thuốc chống nấm nhóm azol
16	Digoxin	Hydrochlorothiazid
17	Digoxin	Kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin)
18	Diltiazem	Erythromycin
19	Furosemid	Kháng sinh aminosid
20	Ivabradin	Thuốc ức chế CYP3A4 (diltiazem, clarithromycin, erythromycin, itraconazol)
21	Kali clorid	Spironolacton
22	Nifedipin	Phenobarbital

23	Spironolacton	Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II
24	Spironolacton	Thuốc ức chế men chuyển
25	Những thuốc kéo dài đoạn QT*: (1) amiodaron – kháng sinh macrolid (azithromycin, clarithromycin, erythromycin, spiramycin); (2) amiodaron – kháng sinh fluoroquinolon (levofloxacin, ofloxacin); (3) amiodaron – thuốc điều trị rối loạn tâm thần (amisulpirid, clorpromazin, haloperidol)	

Hệ số ICC đánh giá mức độ đồng thuận về nhận định của các thành viên trong nhóm chuyên môn có giá trị dao động từ 0,644 đến 0,818, phụ thuộc vào từng tiêu chí, trong đó tiêu chí 1 (mức độ phổ biến của tương tác) và tiêu chí 6 (dữ liệu mô tả tương tác) có giá trị cao nhất. Giá trị ICC càng gần 1 thì mức độ đồng thuận càng cao, do vậy nhóm chuyên môn đã đạt được mức độ đồng thuận cao trong việc đánh giá các tương tác thuốc.

3.2. Xây dựng hướng dẫn xử trí cho các tương tác thuốc trong danh sách cuối cùng

Nhóm nghiên cứu đã xây dựng một bảng mô tả về cách kiểm soát 25 tương tác này (cụ thể trong **Phụ lục 3**).

3.3. Xác định tần suất gặp phải những tương tác trong danh sách đã được xây dựng trong đơn thuốc điều trị ngoại trú và bệnh án nội trú tại bệnh viện

Trong khoảng thời gian 2 tuần từ ngày 07/03 - 18/03/2011, nhóm nghiên cứu đã thu thập được 6737 đơn điều trị ngoại trú của bệnh nhân có bảo hiểm y tế. Các đơn thuốc được rà soát để phát hiện các tương tác nằm trong danh sách 25 tương tác thuốc cần chú ý đã được xây dựng. Kết quả thu được trình bày trong bảng 3.3:

Bảng 3.3. Tần suất kê đơn và tỷ lệ xuất hiện tương tác nằm trong danh sách 25 tương tác thuốc cần chú ý đã được xây dựng trong đơn điều trị ngoại trú từ ngày 07/03-18/03/2011

TT	Cặp tương tác		Tần suất kê đơn thuốc 1 (đơn)	Tần suất kê đơn thuốc 2 (đơn)	Tần suất phối hợp 2 thuốc (đơn)	Tỷ lệ so với tổng số đơn (%)
	Thuốc 1	Thuốc 2				
1	Aspirin	Heparin và heparin trọng lượng phân tử thấp	0	0	0	0

2	Kali clorid	Spironolacton	21	0	0	0
3	Digoxin	Kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin)	20	5	0	0
4	Amiodaron	Digoxin	0	20	0	0
5	Digoxin	Hydroclorothiazid	20	81	2	0.03
6	Thuốc đổi kháng thụ thể angiotensin-II	Spironolacton	305	0	0	0
7	Furosemid	Kháng sinh aminosid	37	0	0	0
8	Thuốc ức chế men chuyển	Spironolacton	545	0	0	0
9	Aspirin	Các NSAID	0	393	0	0
10	Heparin và heparin trọng lượng phân tử thấp	Các NSAID	0	393	0	0
11	Dẫn chất statin (atorvastatin, simvastatin)	Thuốc chống nấm nhóm azol	219	0	0	0
12	Dẫn chất statin (atorvastatin, simvastatin)	Kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin)	219	5	0	0
13	Colchicin	Kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin)	30	5	0	0
14	Amiodaron	Diltiazem	0	54	0	0
15	Carbamazepin	Kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin)	0	5	0	0
16	Amiodaron	Simvastatin	0	79	0	0
17	Dẫn chất alkaloid cựa lũa mạch	Kháng sinh macrolid (azithromycin, clarithromycin, erythromycin, roxithromycin, spiramycin)	7	193	0	0
18	Dẫn chất firat	Dẫn chất statin (atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin)	550	273	2	0.03
19	Adrenalin	Propranolol	0	66	0	0

20	Diltiazem	Erythromycin	54	5	0	0
21	Nifedipin	Phenobarbital	162	1	0	0
22	Những thuốc kéo dài đoạn QT		508		0	0
23	Acid ioxaglic dạng tiêm	Metformin	0	769	0	0
24	Dẫn chất alkaloid cửa loa mạch	Sumatriptan	7	0	0	0
25	Chất ức chế CYP3A4 (diltiazem, clarithromycin, erythromycin, itraconazol)	Ivabradin	59	14	0	0

Trong 6737 đơn thuốc, nhóm nghiên cứu đã phát hiện được 4 đơn có tương tác, trong đó, mỗi đơn chỉ có 1 tương tác thuốc. Tần suất xuất hiện tương tác trên tổng số đơn là 0,059%. Các tương tác liên quan đến 2 cặp tương tác là digoxin – hydrochlorothiazid và dẫn chất fibrat – dẫn chất statin.

Ngày 25/02/2012, nhóm nghiên cứu thu thập được 543 bệnh án nội trú có ở 18 khoa lâm sàng tại bệnh viện Thanh Nhân (trong ngày 25/02/2012, không có bệnh nhân lưu tại khoa Phục hồi chức năng và khoa Thận nhân tạo; nhóm nghiên cứu cũng không lấy được bệnh án tại khoa Cấp cứu do đặc điểm lưu trữ bệnh án của khoa này), thực hiện rà soát sự xuất hiện 25 tương tác trong danh sách được xây dựng và thu được kết quả như sau:

Bảng 3.4. Tỷ lệ xuất hiện 25 tương tác trong danh sách tương tác cần chú ý đã được xây dựng trong đơn điều trị nội trú tại bệnh viện Thanh Nhân ngày 25/02/2012

TT	Tên khoa lâm sàng	Số bệnh án	Số bệnh án có tương tác	Tỷ lệ tương tác so với số bệnh án của khoa (%)	Cụ thể cặp tương tác
1	Thận tiết niệu	21	0	0	
2	Nội nghề nghiệp	26	2	7,69	Amiodaron – Levofloxacin; Netilmicin – Furosemid
3	Thần kinh	41	0	0	
4	Tim mạch	49	6	12,24	Kali clorid – Spironolacton; Aspirin – Nadroparin;

					Netilmicin - Furosemid
5	Nhi	55	0	0	
6	Liên chuyên khoa	42	0	0	
7	Ngoại tổng hợp	33	1	3,03	Amikacin - Furosemid
8	Ngoại sọ não	51	1	1,96	Enoxaparin - Diclofenac
9	Hồi sức tích cực	22	2	9,09	Kali clorid- Spironolacton; Tobramycin - Furosemid
10	Phẫu thuật	2	0	0	
11	Sản	26	0	0	
12	Tiêu hóa	48	5	10,42	Kali clorid - Spironolacton
13	Nội tiết	43	0	0	
14	Đơn nguyên sơ sinh	4	0	0	
15	Nội tổng hợp	57	2	3,51	Netilmicin - Furosemid
16	Đông y	23	0	0	
17	Phục hồi chức năng	0	0	0	
18	Thận nhân tạo	0	0	0	
	Tổng	543	19	3,50%	

Bảng 3.5. Những tương tác được phát hiện trong bệnh án nội trú tại bệnh viện ngày 25/02/2012

TT	Cặp tương tác	Số bệnh án chứa tương tác	Tỷ lệ so với tổng số tương tác bị phát hiện (%)
1	Amiodaron – kháng sinh quinolon	1	5,26
2	Furosemid – kháng sinh aminosid	6	31,58
3	Kali clorid – spironolacton	10	52,63
4	Aspirin – heparin và heparin trọng lượng phân tử thấp	1	5,26
5	Các NSAID - Heparin và heparin trọng lượng phân tử thấp	1	5,26
	Tổng	19	100

Trong 543 bệnh án đã rà soát, nhóm nghiên cứu đã phát hiện được 19 bệnh án có tương tác, trong đó, mỗi bệnh án chỉ có 1 tương tác thuốc. Tỷ lệ gặp 25 tương tác trong bệnh án nội trú toàn bệnh viện là 3,50%, trong đó, tỷ lệ cao nhất là ở khoa Tim mạch (12,24%) và khoa Tiêu hóa (10,42%). Trong 25 cặp phối hợp trong danh sách tương tác đã được xây dựng, chỉ 5 cặp tương tác bị phát hiện (Bảng 3.5), tương tác gặp nhiều nhất là kali clorid – spironolacton và furosemid – kháng sinh aminosid.

Chương 4. BÀN LUẬN

Tương tác thuốc – thuốc là một trong các vấn đề thường gặp trong thực hành lâm sàng, có thể để lại hậu quả nghiêm trọng và ảnh hưởng xấu đến kết quả điều trị trên bệnh nhân [2], [4], [20]. Tuy nhiên, bác sỹ thường gặp nhiều khó khăn trong quá trình tra cứu tương tác thuốc vì chất lượng, sự không đồng nhất giữa các CSDL [8], [38] và việc các CSDL đưa ra cảnh báo về quá nhiều tương tác thuốc không thực sự có ý nghĩa trên lâm sàng khiến các bác sỹ, dược sỹ có xu hướng bỏ qua những cảnh báo. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục đích xây dựng một danh sách tương tác thuốc “ngắn gọn”, “dễ nhớ” về những tương tác thực sự nghiêm trọng và cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện Thanh Nhàn dựa trên bằng chứng ghi nhận trong y văn và ý kiến đánh giá của nhóm chuyên môn bao gồm bác sỹ và dược sỹ.

4.1. Xây dựng danh sách tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng

Để xây dựng danh sách tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng, nhiều phương pháp đã được thực hiện, như nghiên cứu của Malone và cộng sự (Hoa Kỳ) [26], phương pháp của Hansten & Horn (Hoa Kỳ) [18] xây dựng danh mục 100 tương tác đáng chú ý nhất, phương pháp xây dựng danh sách 10 tương tác thuốc cần chú ý trong quá trình chăm sóc sức khỏe dài ngày bằng cách điều tra nhận định của các cán bộ y tế đề xuất bởi dự án Multidisciplinary Medication Management Project (Mỹ) [10], hướng dẫn về những tương tác thuốc chống chỉ định tại Pháp do URCAM (Ủy ban vùng về bảo hiểm y tế) ban hành năm 2004 [41]. Nhóm nghiên cứu đã lựa chọn phương pháp của Malone và cộng sự (2004) để tiến hành do đây là phương pháp cho phép áp dụng danh mục thuốc sử dụng tại mỗi bệnh viện để xây dựng danh sách tương tác. Đồng thời, tương tác được lựa chọn theo phương pháp này vừa dựa trên bằng chứng y văn vừa dựa trên ý kiến đánh giá của bác sỹ và dược sỹ - những cán bộ y tế tiếp xúc trực tiếp tham gia điều trị cho bệnh nhân trên lâm sàng.

So với danh sách 25 tương tác nghiêm trọng được đưa ra bởi nghiên cứu của Malone, danh sách được nhóm nghiên cứu xây dựng không có những tương tác của thuốc chống đông đường uống, thuốc ức chế monoamin oxidase (IMAO), kháng sinh điều trị lao. Sự khác biệt này được giải thích do tính đến thời điểm hiện tại, bệnh viện Thanh Nhàn không sử dụng các nhóm thuốc này, hai nghiên cứu có hai danh mục thuốc sử dụng khác nhau. Như vậy, việc xây dựng danh mục tương tác dựa trên bằng chứng y văn và có sự đồng thuận ý kiến của nhóm chuyên môn trên lâm sàng này có thể mở rộng áp dụng để phù hợp với các khoa phòng hay bệnh viện khác nhau. So với danh sách đề xuất bởi dự án Multidisciplinary Medication Management Project, danh sách đề xuất bởi đề tài không có 8 trên 10 tương tác, trong đó 5 tương tác liên quan đến warfarin, 1 tương tác liên quan verapamil – đây là hai hoạt chất không được sử dụng tại bệnh viện. Hai tương tác còn lại không có mặt là thuốc ức chế men chuyển – kali clorid và kháng sinh quinolon – theophyllin là những tương tác đáp ứng tiêu chuẩn 1 nhưng không đáp ứng tiêu chuẩn 2 được nhóm nghiên cứu đề ra.

Nhóm nghiên cứu hy vọng bảng cảnh báo 25 tương tác thuốc được xây dựng sẽ giúp bác sỹ nắm được những tương tác nghiêm trọng trên lâm sàng một cách nhanh chóng và dễ dàng. Chúng tôi không mong muốn làm các bác sỹ, dược sỹ cảnh giác quá mức, dẫn đến hậu quả không chỉ định những thuốc này cho bệnh nhân, mặc dù việc phối hợp thuốc là cần thiết và đem lại hiệu quả điều trị tốt. Chỉ cần thận trọng và có biện pháp can thiệp đúng đắn, bác sỹ có thể kiểm soát tốt các tương tác trên. Đó chính là lý do nhóm nghiên cứu đồng thời tiến hành xây dựng hướng dẫn xử trí 25 tương tác này trong thực hành lâm sàng.

4.2. Xác định tần suất xuất hiện 25 tương tác trong đơn điều trị ngoại trú và bệnh án nội trú tại bệnh viện

Từ danh sách tương tác xây dựng được, chúng tôi tiến hành rà soát đơn thuốc điều trị ngoại trú để phát hiện tương tác. Kết quả cho thấy tỷ lệ xuất hiện 25 cặp phối hợp này trong đơn thuốc ngoại trú chỉ đạt 0,059%. Các nghiên cứu khác xác

định tỷ lệ xuất hiện tương tác nghiêm trọng trên đối tượng bệnh nhân ngoại trú cũng cho kết quả khá thấp. Trong nghiên cứu của Peng và cộng sự (2003) [28], tỷ lệ tương tác được đưa ra chỉ dưới 1%. Các tác giả này xác định tương tác có ý nghĩa lâm sàng trong đơn thuốc bệnh nhân bằng một chương trình duyệt đơn trên máy vi tính có sử dụng nhiều “bộ lọc” phức tạp và đánh giá của một dược sỹ lâm sàng. Còn ở nghiên cứu của Mahmood và cộng sự (2007) [25] xác định tỷ lệ xuất hiện 25 tương tác thuốc đề xuất bởi Malone trên bệnh nhân lão khoa ngoại trú, kết quả của nghiên cứu này cao hơn (lên đến 2,15%). Điều đó có thể được giải thích bởi hai lý do. Danh sách Malone đề xuất là dựa trên những thuốc dùng cho bệnh nhân ngoại trú. Bên cạnh đó, đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân cao tuổi, đây là đối tượng có nhiều yếu tố nguy cơ gặp tương tác thuốc như dùng nhiều thuốc để điều trị các bệnh đồng thời hoặc thường mắc bệnh mạn tính. Với nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ xuất hiện tương tác rất thấp một phần có thể do các thuốc có mặt trong danh sách cuối cùng hầu hết là những thuốc dùng cho bệnh nhân nội trú và vì thế, tỷ lệ kê đơn các thuốc này cho bệnh nhân ngoại trú là rất thấp và tỷ lệ xuất hiện tương tác lại càng thấp hơn nữa.

Hai cặp tương tác được phát hiện là tương tác của dẫn chất fibrat (gemfibrozil/fenofibrat) – dẫn chất statin (simvastatin/atorvastatin) và tương tác của digoxin – hydrochlorothiazid. Cặp tương tác đầu tiên xuất hiện trong đơn của hai bệnh nhân, trong đó, mỗi bệnh nhân khám bệnh ở hai khoa lâm sàng khác nhau và ở mỗi khoa, bệnh nhân đều được kê đơn một thuốc điều trị rối loạn lipid máu. Như vậy, tương tác xảy ra ở đây là do bác sỹ không nắm được những thuốc mà bệnh nhân được chỉ định khi khám ở khoa khác. Hậu quả của tương tác là làm tăng nguy cơ mắc bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân trên bệnh nhân ở mức độ nghiêm trọng. Về cặp tương tác giữa digoxin – hydrochlorothiazid, tương tác này có thể gây ra rối loạn điện giải và đây là một trong những yếu tố nguy cơ dẫn đến loạn nhịp tim. Rõ ràng, cả hai tương tác trên đều có thể gây ra những hậu quả nghiêm trọng và để kiểm soát tương tác này, bác sỹ cần phát hiện được tương tác và chủ động tiến hành các biện pháp can thiệp trên bệnh nhân. Việc xuất hiện tương tác này trên đối tượng bệnh

nhân ngoại trú, nhóm bệnh nhân không được giám sát thường xuyên bởi cán bộ y tế có thể gây nguy hiểm cho bệnh nhân.

Tần suất xuất hiện 25 tương tác có ý nghĩa lâm sàng trong bệnh án nội trú trong một ngày là 3,50%. Kết quả này có chênh lệch đáng kể so với những nghiên cứu khác vì mỗi nghiên cứu đều có đối tượng khác nhau (toàn bệnh viện hay chỉ một số khoa lâm sàng), thời gian nghiên cứu khác nhau và quan trọng nhất là quy ước tương tác như thế nào được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Theo một nghiên cứu thực hiện tại bệnh viện Hữu nghị năm 2004 [6], tỷ lệ tương tác có ý nghĩa lâm sàng (tương tác mức độ 1 theo phân loại của MIMS Interactive) trên bệnh nhân nội trú tại 3 khoa Tiêu hóa, Tim mạch, Tiết niệu là 10,9%. Điều này có thể lý giải được do nghiên cứu này chỉ thực hiện trên 3 khoa có đặc điểm bệnh nhân dùng nhiều thuốc, thường có tỷ lệ bệnh nhân gặp tương tác thuốc khá cao và tác giả chỉ lựa chọn một CSDL là phần mềm MIMS Interactive để nhận định mức độ nghiêm trọng của tương tác. Cũng tương tự, một nghiên cứu được thực hiện tại ba khoa Nội tiết, Tiêu hóa, Tim mạch – bệnh viện Bạch Mai (2007) [5] đưa ra tỷ lệ tương tác có ý nghĩa lâm sàng theo nhận định của phần mềm Martindale trên bệnh nhân nội trú là 78,5%. Một tương tác khác thực hiện tại 3 khoa nội trú ở một bệnh viện tại Thụy Sĩ (2007) [39] đưa ra kết quả là 74% bệnh nhân gặp tương tác có ý nghĩa lâm sàng theo nhận định của phần mềm kê đơn dùng trong bệnh viện, được đánh giá lại bởi một dược sỹ lâm sàng và có tham khảo với cuốn Stockley's Drug Interactions.

Năm cặp tương tác được phát hiện là: kali clorid – spironolacton; furosemid – kháng sinh aminosid; amiodaron – kháng sinh quinolon; aspirin – heparin và heparin trọng lượng phân tử thấp; các NSAID – heparin và heparin trọng lượng phân tử thấp, trong đó tương tác gặp nhiều nhất là tương tác giữa kali clorid và spironolacton. Cả 5 tương tác này không phải là những tương tác chống chỉ định nhưng đòi hỏi bác sỹ cần rất thận trọng và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Tương tác giữa kali clorid và spironolacton dẫn đến nguy cơ tăng nồng độ kali máu, có thể gây rối loạn nhịp tim. Đáng lưu ý, 9 trên 10 bệnh án có 2 thuốc này đều có mặt thuốc lợi tiểu furosemid, là một thuốc có tác dụng tăng đào thải kali. Như vậy,

trong trường hợp này, các bác sỹ có thể đã nhận thức được về tương tác và đã chủ động phối hợp các thuốc với nhau nhằm ngăn ngừa rối loạn điện giải, đồng thời tránh mất tác dụng của thuốc lợi tiểu giữ kali. Điều quan trọng là cần theo dõi nồng độ kali máu của bệnh nhân chặt chẽ, tránh sự tăng nồng độ kali máu quá mức. Tuy nhiên, chỉ nên phối hợp spironolacton và kali clorid trong trường hợp bệnh nhân hạ kali máu nghiêm trọng, không đáp ứng với một trong hai thuốc khi dùng đơn độc. Và cần đặc biệt thận trọng ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ (như bệnh nhân cao tuổi, mắc đái tháo đường hoặc suy thận) [17]. Với cặp tương tác, furosemid và kháng sinh aminosid, cả hai thuốc đều gây độc tính trên thận và thính giác nên khi phối hợp hai thuốc này bác sỹ cần kiểm tra định kỳ chức năng thận và thính lực của bệnh nhân. Còn amiodaron và levofloxacin đều có tác dụng kéo dài đoạn QT, vì thế tương tác này có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim và bác sỹ nên tránh sử dụng đồng thời hai thuốc này. Trong trường hợp cần thiết phối hợp, bác sỹ cần hết sức thận trọng và theo dõi chặt chẽ điện tâm đồ của bệnh nhân. Với tương tác aspirin/diclofenac – heparin trọng lượng phân tử thấp, những thuốc này đều có tác dụng chống đông máu, vì vậy, sẽ tăng nguy cơ xuất huyết. Bệnh nhân sử dụng cặp phối hợp này cần được giám sát biểu hiện chảy máu cũng như các chỉ số đông máu thích hợp. Đáng chú ý, trong điều trị, aspirin cùng heparin hay heparin trọng lượng phân tử thấp được chỉ định trong trường hợp dự phòng biến chứng thiếu máu cục bộ ở những bệnh nhân đau thắt ngực thể không ổn định [32]. Mặc dù bác sỹ có thể chủ động phối hợp hai thuốc này nhằm đem lại hiệu quả điều trị cho bệnh nhân, nhưng cũng cần nắm rõ hậu quả của tương tác này để có biện pháp theo dõi và xử trí thích hợp.

Nghiên cứu mới chỉ dừng lại ở việc xác định tỷ lệ xuất hiện 25 tương tác này trong đơn thuốc của bệnh nhân, chứ không xác định tỷ lệ phản ứng có hại do các tương tác này thực tế gây ra trên bệnh nhân. Tuy nhiên, với mức độ nghiêm trọng được ghi nhận trong y văn và theo đánh giá của nhóm chuyên môn, việc xuất hiện những tương tác này trong đơn thuốc bệnh nhân cần được hết sức lưu ý và thận trọng.

Trong điều kiện tiến hành, nghiên cứu này còn một số hạn chế nhất định. Thứ nhất, do cả năm CSDL tham gia nghiên cứu đều là những tài liệu nước ngoài nên một số hoạt chất không được liệt kê trong các tài liệu này. Bên cạnh đó, do cách ghi nhận tương tác ở mỗi CSDL là khác nhau nên trong quá trình thực hiện, nhóm nghiên cứu có thể mắc sai sót ở bước lựa chọn những tương tác nghiêm trọng. Thứ hai, MM nhận định mức độ nghiêm trọng và mức độ tin cậy tài liệu ghi nhận của tương tác một cách độc lập, không chỉ rõ mức độ ý nghĩa lâm sàng của tương tác. Nhóm nghiên cứu đã lựa chọn tương tác trong CSDL này dựa theo mức độ nghiêm trọng (chống chỉ định, nghiêm trọng), không phải dựa theo mức độ ý nghĩa lâm sàng như ở các CSDL khác và điều này có thể là một sai sót trong việc xét đồng thuận với các CSDL còn lại. Thứ ba, nghiên cứu lựa chọn ra những tương tác chỉ dựa trên bằng chứng y văn và chưa xét đến điều kiện lâm sàng xuất hiện tương tác đó, do đó, có thể xảy ra trường hợp một số tương tác được coi là nghiêm trọng ở một bệnh cảnh lâm sàng nhất định không xuất hiện trong danh sách này. Thứ tư, nhóm chuyên môn bao gồm nhiều thành viên không phải những chuyên gia về tương tác thuốc, và gồm nhiều bác sĩ ở các khoa lâm sàng khác nhau có đặc điểm sử dụng thuốc khác nhau nên rất có thể bác sĩ không nắm hết được tương tác của những thuốc họ ít sử dụng. Điều này có thể là yếu tố gây nhiễu làm ảnh hưởng đến kết quả đánh giá tương tác. Thứ năm, khi thực hiện đánh giá tương tác, từng thành viên nhóm chuyên môn đưa ý kiến đánh giá chủ quan dựa trên những thông tin về tương tác được cung cấp bởi nhóm nghiên cứu, do đó điểm số về một tiêu chí thường là khác nhau giữa từng người và gây ra sự không đồng thuận của nhóm chuyên môn. Với việc sử dụng qui trình Delphi sửa đổi, chúng tôi có thể giảm thiểu tối đa hạn chế này và thực tế, giá trị ICC giữa 17 thành viên là khá cao, cho thấy nhận định được đưa ra bởi nhóm chuyên môn đạt mức đồng thuận cao.

Tính đến thời điểm này, đây là nghiên cứu đầu tiên tiến hành xây dựng một danh sách tương tác thuốc cần chú ý được thực hiện tại Việt Nam. Nghiên cứu đã đề ra một phương pháp luận để thực hiện xây dựng bảng cảnh báo tương tác thuốc

ng nghiêm trọng, áp dụng cho khoa lâm sàng hoặc bệnh viện cụ thể. Hai mươi năm tương tác được xác định đều là những tương tác có khả năng để lại hậu quả nghiêm trọng trên bệnh nhân và đã được rà soát trong đơn điều trị ngoại trú, nội trú tại bệnh viện. Mặc dù tỷ lệ xảy ra các tương tác này tương đối thấp, nhưng các bác sỹ, dược sỹ cần rất thận trọng và có biện pháp can thiệp nhằm giảm thiểu hậu quả trên bệnh nhân.

Chương 5. KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT

5.1. Kết luận

1. Đã xây dựng được danh sách 25 tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện Thanh Nhàn dựa trên cơ sở bằng chứng ghi nhận trong y văn và đánh giá của một nhóm chuyên môn bao gồm các bác sỹ, dược sỹ, đồng thời cũng đã xây dựng hướng dẫn xử trí cho những tương tác này.

2. Đã xác định được tần suất xuất hiện 25 cặp phối hợp này trong kê đơn ngoại trú bảo hiểm lưu trữ trong phần mềm quản lý tại khoa Dược bệnh viện từ ngày 07/03 - 18/03/2011 là 0,059%. Trong tổng số 6737 đơn, 4 đơn xuất hiện tương tác liên quan đến 2 cặp phối hợp là: digoxin–hydrochlorothiazid và dẫn chất fibrat– dẫn chất statin. Tỷ lệ xuất hiện những tương tác này trong bệnh án nội trú tại 18 khoa lâm sàng ngày 25/02/2012 là 3,50%. Trong tổng số 543 bệnh án, 19 bệnh án xuất hiện tương tác thuốc có liên quan đến 5 cặp phối hợp là: kali clorid – spironolacton, furosemid – kháng sinh aminosid, amiodaron – kháng sinh quinolon, aspirin – heparin trọng lượng phân tử thấp, các NSAID – heparin trọng lượng phân tử thấp.

5.2. Đề xuất

- Những cặp tương tác này được xây dựng dựa trên danh mục các thuốc sử dụng tại bệnh viện tính đến thời điểm tháng 11/2011. Do đó, trong tương lai, khi bệnh viện bổ sung hay loại bỏ hoạt chất, danh sách này cần được cập nhật và chỉnh sửa.

- Trong tương lai, bệnh viện có thể thiết kế các bảng cảnh báo về 25 tương tác đã được lựa chọn để dán tại các khoa lâm sàng, đồng thời tích hợp danh sách này vào phần mềm kê đơn sắp được triển khai trong toàn bệnh viện. Xa hơn, nhóm nghiên cứu mong muốn sẽ xuất bản một quyển cẩm nang bỏ túi có mô tả chi tiết biện pháp kiểm soát các tương tác này và phát cho tất cả các nhân viên y tế đang công tác tại bệnh viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Bộ Y tế (2010), *Chăm sóc dược*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. Bộ Y tế (2010), *Dược thư quốc gia Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. Bộ Y tế (2007), *Dược lý học (Tập 1)*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
4. Bộ Y tế (2006), *Dược lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
5. Ngô Chí Dũng (2007), "Lựa chọn phần mềm duyệt tương tác thuốc và ứng dụng khảo sát bệnh án tại một số khoa của bệnh viện Bạch Mai", *Luận văn Thạc sĩ dược học*, Trường Đại học Dược Hà Nội.
6. Đỗ Thị Hồng Gấm (2004), "Khảo sát tương tác bất lợi trong kê đơn điều trị tại các khoa tim mạch - tiêu hóa - tiết niệu bệnh viện Hữu Nghị", *Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ*, Trường Đại học Dược Hà Nội.
7. Nguyễn Thanh Sơn (2011), "Đánh giá tương tác bất lợi trên đơn thuốc điều trị ngoại trú tại bệnh viện đa khoa Hà Đông", *Luận văn Thạc sĩ dược học*, Trường Đại học Dược Hà Nội.

Tiếng Anh

8. Abarca J., Malone D.C., Armstrong E.P., Grizzle A.J., Hansten P.D., Van Bergen R.C., Lipton R. (2004), "Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia", *Journal of the American Pharmacists Association*, 44(2), pp. 136-141.
9. Barber N. (2004), "Designing information technology to support prescribing decision making", *Qual Saf Health Care*, 13, pp. 450-454.
10. Brown K.E., "Top Ten Dangerous Drug Interactions in Long-Term Care", pp. <http://www.scoup.net/M3Project/topten/>.
11. Chan A., Tan S., Wong C.M., et al. (2009), "Clinically Significant Drug-Drug Interactions Between Oral Anticancer Agents and Nonanticancer Agents: A Delphi Survey of Oncology Pharmacists", *Clin Ther*, 31, pp. 2379-2386.

12. Davies E.C., Green C.F., Taylor S., Williamson P.R., Mottram D.R., et al. (2009), "Adverse Drug Reactions in Hospital In-Patients: A Prospective Analysis of 3695 Patient-Episodes", *PLoS ONE*, 4(2), pp. e4439.
13. Fleiss J.L. (1986), *The Design and Analysis of Clinical Experiments*, Wiley-Interscience, New York.
14. Glassman P.A., Simon B., Belperio P., et al. (2002), "Improving Recognition of Drug Interactions. Benefits and Barriers to Using Automated Drug Alerts", *Med Care*, 40(12), pp. 1161-1171.
15. Grizzle A.J., Mahmood M.H., Ko Y., Murphy J.E., Armstrong E.P., Skrepnek G.H., Jones W.N., Schepers G.P., Nichol W.P., Houranieh A., Dare D.C., Hoey C.T., Malone D.C. (2007), "Reasons provided by prescribers when overriding drug-drug interaction alerts", *Am J Manag Care*, 13(10), pp. 573-578.
16. Haider S.I., Johnell K., Thorslund M., Fastbom J. (2002), "Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992 - 2002", *Int J Clin Pharmacol Ther*, 45(12), pp. 643-653.
17. Hansten P.D., Horn J.R. (2011), *Drug Interactions: Analysis and Management 2011*, Lippincott Williams & Wilkins.
18. Hansten P.D., Horn J.R. (2011), *The Top 100 Drug Interactions 2011: A Guide to Patient Management*, H & H Publications.
19. Harman A.J. (1975), *Collecting and analyzing expert group judgement data*, RAND Corporation, Santa Monica, Calif.
20. Helms R.A., Quan D.J. (2006), *Textbook of therapeutics: drug and disease management*, Lippincott Williams & Wilkins.
21. Horn J.R., Hansten P.D. (2004), "Drug interaction classification systems", *Pharmacy Times*, pp. 60.
22. Horn J.R., Hansten P.D. (2004), "Computerized Drug-Interaction Alerts: Is Anybody Paying Attention?", *Pharmacy Times*, pp. 56-58.

23. Joint Formulary Committee (2011), *British National Formulary*, British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London.
24. Kaushal R., Shojania K.G., Bates D.W. (2003), "Effects of Computerized Physician Order Entry and Clinical Decision Support Systems on Medication Safety. A Systematic Review.", *Arch Intern Med*, 163(12), pp. 1409-1416.
25. Mahmood M., Malone D.C., Skrepnek G.H., Abarca J., Armstrong E.P., Murphy J.E., Grizzle A.J., Ko Y., Woosley R.L. (2007), "Potential drug-drug interactions within Veterans Affairs medical centers", *Am J Health Syst Pharm*, 64(14), pp. 1500-1505.
26. Malone D.C., Abarca J., Hansten P.D., et al. (2004), "Identification of Serious Drug-Drug Interactions: Results of the Partnership to Prevent Drug-Drug Interactions", *J Am Pharm Assoc*, 44, pp. 142-151.
27. Mille F., Schwartz C., Brion F., Fontan JE., Bourdon O., Degoulet P., Jaulent M.C. (2008), "Analysis of overridden alerts in a drug–drug interaction detection system", *Int J Qual Health Care*, 20(6), pp. 400-405.
28. Peng C.C., Glassman P.A., Marks I.R., Fowler C., Castiglione B., Good C.B. (2003), "Retrospective drug utilization review: incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory population", *Journal of Managed Care Pharmacy*, 9(6), pp. 513-522.
29. Peterson J.F., Bates D.W. (2001), "Preventable medication errors: identifying and eliminating serious drug interactions", *J Am Pharm Assoc*, 41, pp. 159-160.
30. Pirmohamed M., James S., Meakin S., Green C., Scott A.K., et al. (2004), "Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients", *BMJ*, 329, pp. 15-19.
31. Shrout P.E., Fleiss J.L. (1979), "Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability", *Psychol Bull*, 86, pp. 420-428.
32. Stockley I.H. (2010), *Drug Interactions*, The Pharmaceutical Press, London.

33. Stockley I.H. (2010), *Drug Interactions Pocket Companion*, The Pharmaceutical Press, London.
34. Tatro D, ed (2010), *Drug Interaction Facts*, Facts and Comparisons. Wolters Kluwer, St Louis. MO.
35. The European Agency for the Evaluation of Medicinal products, *Note for guidance on the investigation of drug interactions*. 1995.
36. Van Boxtel C.J., Santoso B., Edwards I.R. (2008), *Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology*, IOS Press.
37. van Roon E.N., Sander F., le Comte M., Langendijk P.N.J., Kwee-Zuiderwijk W.J.M., Smits P, Brouwers J.R.B.J. (2005), "Clinical Relevance of Drug-Drug Interactions: A Structured Assessment Procedure", *Drug Safety*, 28(12), pp. 1131-1139.
38. Vitry A.I. (2007), "Comparative assessment of four drug interaction compendia", *Br J Clin Pharmacol*, 63, pp. 709-714.
39. Vonbach P., Dubied A., Beer J.H., Krähenbühl S. (2007), "Recognition and management of potential drug-drug interactions in patients on internal medicine wards", *Eur J Clin Pharmacol*, 63(11), pp. 1075-1083.

Tiếng Pháp

40. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, *Thésaurus des interactions médicamenteuses*. 2010.
41. Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie, *Interactions médicamenteuses quelques associations formellement contre-indiquées*. 2004.

Website

42. Micromedex Healthcare Series [intranet database]. Version 2.0. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc.

Phụ lục 1: Danh sách hoạt chất sử dụng ở bệnh viện Thanh Nhân tại thời điểm tháng 11/2012 theo phân loại của Phụ lục 1 trong BNF

STT	Nhóm thuốc	STT	Hoạt chất
1	Thuốc gây mê	1	Isofluran
		2	Ketamin
		3	Propofol
		4	Sevofluran
		5	Thiopental
2	Thuốc gây tê	6	Bupivacain
		7	Lidocain
		8	Procain
3	Thuốc an thần - gây ngủ - giải lo	9	Bromazepam
		10	Clorazepat
		11	Diazepam
		12	Etifoxin
		13	Lorazepam
		14	Midazolam
		15	Rotundin
		16	Tetrazepam
		17	Zolpidem
4	Thuốc dẫn chất opioid	18	Codein
		19	Dextromethorphan
		20	Dextropropoxyphen (propoxyphen)
		21	Fentanyl
		22	Morphin
		23	Pethidine
		24	Tramadol
5	Thuốc điều trị động kinh và chống co giật	25	Carbamazepin
		26	Gabapentin
		27	Levetiracetam
		28	Phenobarbital
		29	Pregabalin
		30	Topiramát
		31	Acid valproic
		32	Valpromid
6	Thuốc điều trị rối loạn tâm thần	33	Amisulprid
		34	Clorpromazin
		35	Haloperidol

		36	Levomepromazin
		37	Olanzapin
		38	Sulpirid
7	Thuốc chống trầm cảm	39	Amitriptylin
		40	Fluoxetin
		41	Mirtazapin
		42	Sertralin
		43	Tianeptin
		44	Venlafaxin
		8	Thuốc điều trị parkinson
46	Levodopa		
47	(Levodopa +) Benserazid		
48	(Levodopa +) Carbidopa		
49	Piribedil		
50	Tolcapon		
9	Dẫn chất alkaloid cựa lữa mạch	51	Dihydroergotamin
		52	Ergometrin
		53	Ergotamin
10	Thuốc đối kháng 5HT1	54	Sumatriptan
11	Thuốc làm tăng trí nhớ, điều trị suy giảm trí tuệ và hưng cảm	55	Cerebrolysin
		56	Ginkgo biloba
		57	Meclofenoxat
		58	Piracetam
		59	Raubasin (+ almitrin)
		60	Vinpocetin
12	Thuốc chẹn beta	61	Atenolol
		62	Bisoprolol
		63	Carvedilol
		64	Metoprolol
		65	Propranolol
13	Thuốc kích thích chọn lọc thụ thể beta-2	66	Salbutamol
		67	Terbutalin
14	Thuốc kích thích chọn lọc thụ thể alpha-2	68	Methyldopa
15	Thuốc cường giao cảm	69	Dobutamin
		70	Dopamin
		71	Ephedrin
		72	Adrenalin
		73	Isoprenalin
		74	Noradrenalin

		75	Pseudoephedrin
16	Thuốc giãn cơ	76	Eperison
		77	Mephenesin
		78	Pancuronium
		79	Pipecuronium
		80	Rocuronium
		81	Suxamethonium
		82	Thiocolchicosid
		83	Tolperison
		84	Vecuronium
17	Thuốc kháng muscarinic	85	Atropin
		86	Biperiden
		87	Trihexyphenidyl
		88	Trimebutin
18	Thuốc lợi tiểu	89	Acetazolamid
		90	Furosemid
		91	Hydrochlorothiazid
		92	Indapamid
		93	Spironolacton
19	Thuốc chặn kênh canxi	94	Amlodipin
		95	Diltiazem
		96	Felodipin
		97	Lacidipin
		98	Lercanidipin
		99	Nifedipin
		100	Nimodipin
20	Thuốc ức chế men chuyển	101	Captopril
		102	Enalapril
		103	Imidapril
		104	Lisinopril
		105	Perindopril
		106	Quinapril
		107	Ramipril
21	Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II	108	Candesartan
		109	Irbesartan
		110	Losartan
		111	Telmisartan
		112	Valsartan
22	Thuốc giãn mạch nhóm nitrat hữu cơ	113	Glyceryl trinitrat
		114	Isosorbid mononitrat

23	Glycosid tim	115	Digoxin
24	Thuốc chống loạn nhịp	116	Amiodaron
25	Thuốc giãn mạch và các thuốc khác tác động lên hệ tim mạch	117	Buflomedil
		118	Fructose-1,6-diphosphat
		119	Heptaminol
		120	Hydralazin
		121	Ivabradin
		122	Naftidrofuryl
		123	Nicorandil
		124	Pentoxifylin
		125	Rilmenidin
26	Thuốc điều trị rối loạn lipid máu nhóm ức chế HMG CoA reductase	126	Trimetazidin
		127	Atorvastatin
		128	Rosuvastatin
27	Thuốc điều trị rối loạn lipid máu nhóm fibrat	129	Simvastatin
		130	Ciprofibrat
		131	Fenofibrat
28	Thuốc kháng H2	132	Gemfibrozil
		133	Cimetidin
		134	Famotidin
		135	Nizatidin
29	Thuốc chặn bơm proton	136	Ranitidin
		137	Esomeprazol
		138	Lanzoprazol
		139	Omeprazol
		140	Pantoprazol
30	Kháng sinh penicillin	141	Rabeprazol
		142	Amoxicilin (+ acid clavulanic)
		143	Ampicilin (+ sulbactam)
		144	Benzympenicilin (pen G)
		145	Cloxacilin
		146	Oxacilin
		147	Phenoxy methylpenicilin (pen V)
31	Kháng sinh cephalosporin	148	Piperacilin (+ tazobactam)
		149	Cefaclor
		150	Cefadroxil
		151	Cefalexin
		152	Cefamandol
		153	Cefazolin

		154	Cefdinir
		155	Cefepim
		156	Cefixim
		157	Cefoperazol
		158	Cefotaxim
		159	Cefotiam
		160	Cefpodoxim
		161	Cefradin
		162	Ceftazidim
		163	Ceftriaxon
		164	Cefuroxim
32	Kháng sinh carbapenem	165	Ertapenem
		166	Imipenem (+ cilastatin)
		167	Meropenem
33	Kháng sinh nhóm aminosid	168	Amikacin
		169	Gentamicin
		170	Netilmicin
		171	Tobramycin
34	Kháng sinh nhóm phenicol	172	Cloramphenicol
35	Kháng sinh nhóm nitro-imidazol	173	Metronidazol
		174	Secnidazol
		175	Tinidazol
36	Kháng sinh nhóm licosamid	176	Clindamycin
37	Kháng sinh nhóm macrolid	177	Azithromycin
		178	Clarithromycin
		179	Erythromycin
		180	Roxithromycin
		181	Spiramycin
38	Kháng sinh nhóm quinolon	182	Ciprofloxacin
		183	Levofloxacin
		184	Acid nalidixic
		185	Norfloxacin
		186	Ofloxacin
		187	Pefloxacin
39	Kháng sinh nhóm sulfamid	188	Sulfamethoxazol + trimethoprim
40	Kháng sinh nhóm tetracyclin	189	Doxycyclin
		190	Tetracyclin
41	Kháng sinh khác	191	Fosfomycin
		192	Nifuroxazid
		193	Nitrofurantoin

		194	Vancomycin
42	Thuốc chống virus	195	Acyclovir
		196	Lamivudin
43	Thuốc diệt giun, sán	197	Albendazol
		198	Mebendazol
		199	Pyrantel
44	Thuốc chống nấm	200	Fluconazol
		201	Itraconazol
		202	Nystatin
45	Thuốc chống viêm không có cấu trúc steroid (NSAID)	203	Celecoxib
		204	Diclofenac
		205	Ibuprofen
		206	Ketoprofen
		207	Ketorolac
		208	Meloxicam
		209	Naproxen
		210	Piroxicam
		211	Tenoxicam
46	Thuốc kháng histamin	212	Acetylleucin
		213	Alimemazin
		214	Betahistin
		215	Chlorphenamin
		216	Cinnarizin
		217	Desloratadin
		218	Diphenhydramin
		219	Fexofenadin
		220	Flunarizin
		221	Hydroxyzin
		222	Levocetirizin
		223	Loratadin
		224	Oxomemazin
		225	Promethazin
47	Thuốc hạ đường huyết	226	Acarbose
		227	Benfluorex
		228	Glibenclamid
		229	Gliclazid
		230	Glimepirid
		231	Insulin
		232	Metformin
		233	Rosiglitazon

48	Thuốc điều trị ung thư và điều hòa miễn dịch	234	Bleomycin
		235	Carboplatin
		236	Cisplatin
		237	Cyclophosphamid
		238	Cytarabin
		239	Dacarbazin
		240	Daunorubicin
		241	Doxorubicin
		242	Epirubicin
		243	Etoposid
		244	Filgrastim
		245	Fluorouracil
		246	Folinat/acid folinic
		247	Glycyl funtumin
		248	Hydroxycarbamid
		249	Ifosfamid
		250	Irinotecan
		251	Mesna
		252	Methotrexat
		253	Mitomycin
49	Thuốc cường phó giao cảm	254	Octreotid
		255	Oxaliplatin
		256	Pygeum africanum
		257	Tamoxifen
50	Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu	258	Vincristin
		259	Cholin alfoscerat
		260	Galantamin
		261	Neostigmin
51	Thuốc chống đông máu nhóm heparin	262	Pyridostigmin
		263	Acid acetylsalicylic (aspirin)
52	Thuốc khác tác động lên máu	264	Clopidogrel
		265	Enoxaparin
		266	Heparin
		267	Nadroparin
		268	Carbazochrom
53	Máu và các chế phẩm liên quan	269	Chymotrypsin/alphachymotrypsin
		270	Erythropoietin
		271	Hyaluronidase
		272	Acid tranexamic
		273	Dextran

		274	Hydroxyethylstarch
		275	Gelantin
54	Thuốc điều trị gút	276	Allopurinol
		277	Colchicin
55	Thuốc tác dụng lên cơ xương nhóm biphosphonat	278	Acid alendronic
		279	Acid zoledronic
56	Thuốc chữa tắc nghẽn đường thở nhóm xanthin	280	Aminophyllin
		281	Theophyllin
57	Thuốc long đờm, loãng đờm	282	Acetylcystein
		283	Ambroxol
		284	Bromhexin
		285	Eprazinon
		286	Guaifenesin
58	Thuốc kháng cận giáp	287	Cacitonin
59	Dẫn chất estrogen	288	Estriol
60	Thuốc glucocorticoid	289	Budesonid (+ formoterol)
		290	Dexamethason
		291	Fluticason
		292	Hydrocortison
		293	Methylprednisolon
		294	Prednisolon
61	Dẫn chất androgen	295	Testosteron
62	Dẫn chất progestogen	296	Progesteron
63	Hormon vùng dưới đồi	297	Somatostatin
64	Các steroid tăng đồng hóa	298	Nandrolon
65	Hormon giáp trạng	299	Levothyroxin
66	Thuốc kháng giáp trạng	300	Benzylthiouracil
		301	Carbimazol
		302	Propylthiouracil
		303	Thiamazol
67	Hormon thùy sau tuyến yên	304	Desmopressin
		305	Oxytocin
68	Chất hấp phụ đường tiêu hóa	306	Attapulgit
		307	Diosmectit
69	Thuốc chống nôn	308	Dimenhydrinat
		309	Domperidon
		310	Metoclopramid
		311	Ondansetron
70	Thuốc bao vết loét	312	Sucralfat
71	Thuốc kháng acid	313	Nhôm phosphat

			Nhôm hydroxyd/magiê hydroxid Attapulgit/ magiê carbonat/nhôm hydroxyd
72	Thuốc nhuận tràng	314	Bisacodyl
		315	Lactulose
		316	Macrogol
		317	Magiê sulfat
		318	Sorbitol
73	Thuốc chống kích thích nhu động đường tiêu hóa	319	Loperamid
74	Thuốc chống co thắt	320	Alverin
		321	Drotaverin
		322	Papaverin
		323	Scopolamin
75	Thuốc tác dụng lên gan	324	L- ornithin/L-aspartat
		325	Tidiacic arginin
76	Thuốc làm bền thành mạch	326	Troxerutin
77	Dung dịch cân bằng điện giải	327	Canxi clorid/canxi gluconat
		328	Kali clorid
		329	Magnesium aspartat (+ kali aspartat)
		330	Mannitol
		331	Natri clorid/natri hydrocarbonat
78	Khoáng chất	332	Boron
		333	Coban
		334	Đồng
		335	Flo
		336	Kẽm
		337	Lysin
		338	Mangan
		339	Molypden
		340	Nicken
		341	Sắt
		342	Vanadi
79	Vitamin	343	Calcitriol
		344	Acid folic
		345	Mecobalamin
		346	Sulbutiamin
		347	Vitamin A
		348	Vitamin B1 (Thiamin)
		349	Vitamin B12 (Cyanocobalamin)

		350	Vitamin B2 (riboflavin)
		351	Vitamin B5 (acid pantothenic)
		352	Vitamin B6 (pyridoxin)
		353	Vitamin C (acid ascorbic)
		354	Vitamin D
		355	Vitamin E
		356	Vitamin K
		357	Vitamin PP (vitamin B3/niacin/acid nicotinic)
80	Thuốc chẹn alpha	358	Alfuzosin
		359	Tolazolin
81	Thuốc kích thích hô hấp	360	Almitrin
82	Thuốc giảm đau, chống viêm khác	361	Diacerein
		362	Glucosamin
		363	Mazipredon
		364	Nefopam
		365	Paracetamol
		366	Serratiopeptidase
83	Thuốc điều trị vẩy nến	367	Methoxsalen
84	Thuốc cản quang	368	Acid ioxaglic/meglumin
85	Thuốc tương tự prostaglandin E1	369	Misoprostol
86	Thuốc giải độc	370	Glutathion
		371	Xanh methylen
		372	Naloxon
		373	Pralidoxim
		374	Protamin
87	Thuốc dùng trong trường hợp rối loạn tiêu hóa, tiêu chảy	375	Amylase + papain + simethicon
		376	Bacillus clausii
		377	Lactobacillus acidophilus

Phụ lục 2: 78 tương tác đáp ứng tiêu chuẩn 1

TT	Cặp tương tác	
1	Acid ioxaglic	Metformin
2	Acid valproic	Kháng sinh carbapenem
3	Adrenalin	Propranolol
4	Alfuzosin	Itraconazol
5	Amiodaron	Lidocain
6	Amiodaron	Digoxin
7	Amiodaron	Diltiazem
8	Amiodaron	Simvastatin
9	Amisulpride	Thuốc lợi tiểu
10	Amitriptylin	Thuốc ức chế tái thu hồi serotonin
11	Amitriptylin	Thuốc cường giao cảm
12	Amitriptylin	Tramadol
13	Aspirin	Ketorolac
14	Aspirin	Heparin và heparin trọng lượng phân tử thấp
15	Aspirin	Methotrexat
16	Aspirin	Các NSAID
17	Các corticoid	Phenobarbital
18	Các NSAID	Heparin và heparin trọng lượng phân tử thấp
19	Các NSAID	Ketorolac
20	Các NSAID	Methotrexat
21	Carbamazepin	Diltiazem
22	Carbamazepin	Haloperidol
23	Carbamazepin	Simvastatin
24	Carbamazepin	Thuốc ức chế tái thu hồi serotonin
25	Carbamazepin	Dextropropoxyphen
26	Carbamazepin	Kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin)
27	Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II	Spironolacton
28	Thuốc ức chế CYP3A4 (diltiazem, clarithromycin, erythromycin,	Ivabradin

	itraconazol, fluconazol)	
29	Thuốc ức chế men chuyển	Kali clorid
30	Thuốc ức chế men chuyển	Spironolacton
31	Thuốc ức chế tái thu hồi serotonin (fluoxetine, sertraline)	Sumatriptan
32	Thuốc ức chế tái thu hồi serotonin (fluoxetine, sertraline, venlafaxine)	Xanh methylen
33	Thuốc ức chế tái thu hồi serotonin (fluoxetine, sertraline, venlafaxine)	Tramadol
34	Clopromazin	Propranolol
35	Cimetidin	Lidocain
36	Cimetidin	Dẫn chất xanthin
37	Ciprofloxacin	Sucralfat
38	Clindamycin	Pancuronium
39	Colchicin	Kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin)
41	Co-trimoxazol	Methotrexat
42	Dẫn chất alkaloid cựa lũa mạch	Thuốc chống nấm nhóm azol
43	Dẫn chất alkaloid cựa lũa mạch	Kháng sinh macrolid (azithromycin, clarithromycin, erythromycin, roxithromycin, spiramycin)
44	Dẫn chất alkaloid cựa lũa mạch	Sumatriptan
45	Dẫn chất firat (ciprofibrat, fenofibrat, gemfibrozil)	Dẫn chất statin (atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin)
40	Dẫn chất statin (atorvastatin, simvastatin)	Kháng sinh macrolid (azithromycin, clarithromycin, erythromycin, roxithromycin, spiramycin)
46	Dẫn chất statin (atorvastatin, simvastatin)	Thuốc chống nấm nhóm azol
47	Dẫn chất statin (atorvastatin, simvastatin)	Diltiazem
48	Dẫn chất xanthin	Kháng sinh quinolon (ciprofloxacin, norfloxacin, pefloxacin)
49	Digoxin	Diltiazem
50	Digoxin	Itraconazol
51	Digoxin	Hydrochlorothiazid
52	Digoxin	Kháng sinh macrolid (azithromycin, clarithromycin, erythromycin)
53	Digoxin	Spironolacton

54	Diltiazem	Thuốc chẹn beta giao cảm
55	Diltiazem	Erythromycin
56	Erythromycin	Dẫn chất xanthin
57	Felodipin	Itraconazol
58	Felodipin	Phenobarbital
59	Fentanyl	Thuốc chống nấm nhóm azol
60	Fluoxetin	Haloperidol
61	Furosemid	Kháng sinh aminosid
62	Ginkgo biloba	Ibuprofen
63	Isofluran	Thuốc giãn cơ không khử cực (pancuronium, vecuronium)
64	Itraconazol	Vincristin
65	Kali clorid	Spironolacton
66	Kali clorid	Thuốc kháng cholinergic (biperiden)
67	Ketorolac	Pentoxifyllin
68	Kháng sinh aminosid	Thuốc giãn cơ không khử cực
69	Kháng sinh aminosid (amikacin, gentamicin, tobramycin)	Vancomycin
70	Kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin)	Midazolam
71	Kháng sinh penicillin	Methotrexat
72	Kháng sinh quinolon	Tenoxicam
73	Lidocain	Thuốc chẹn beta giao cảm (atenolol, metoprolol, propranolol)
74	Metoclopramid	Piribedil
75	Midazolam	Thuốc chống nấm nhóm azol
76	Những thuốc kéo dài đoạn QT*	
77	Nifedipin	Phenobarbital
78	Thuốc đối kháng thụ thể H2	Tolazolin
<p>* 3 cặp tương tác của những thuốc kéo dài đoạn QT là: (1) amiodaron – kháng sinh macrolid (azithromycin, clarithromycin, erythromycin, spiramycin); (2) amiodaron – kháng sinh quinolon (levofloxacin, ofloxacin); (3) amiodaron – thuốc điều trị rối loạn tâm thần (amisulpirid, chlorpromazin, haloperidol).</p> <p><i>Ghi chú:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Những tương tác được đánh dấu màu xám là những tương tác đáp ứng tiêu chuẩn 2 và đưa vào nghiên cứu sâu hơn. 		

**Phụ lục 3: DANH SÁCH TƯƠNG TÁC THUỐC CẦN CHÚ Ý VÀ BIỆN PHÁP XỬ TRÍ
TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG TẠI BỆNH VIỆN THANH NHÀN**

STT	Cặp tương tác	Biện pháp xử trí
1	Acid ioxaglic – metformin	Ngừng dùng metformin tạm thời: trước hoặc tại thời điểm chụp và trong vòng 48 giờ sau khi chụp. Bắt đầu dùng lại metformin chỉ khi kiểm tra lại chức năng thận đã trở về mức bình thường.
2	Adrenalin – propranolol	<ul style="list-style-type: none"> - Thay thế propranolol bằng thuốc chẹn beta chọn lọc (như metoprolol) ít nguy cơ gây ra tăng huyết áp và chậm nhịp tim hơn propranolol khi dùng phối hợp adrenalin. - Theo dõi chặt chẽ huyết áp của bệnh nhân. - Nếu xảy ra cơn tăng huyết áp cấp, có thể kiểm soát bằng clopromazin, nifedipin, aminophylin. <p>Nhịp tim chậm do phản xạ có thể được kiểm soát bằng atropin. Nếu propranolol đối kháng tác dụng của adrenalin trong điều trị sốc phản vệ, sử dụng glucagon có thể có hiệu quả. Liều glucagon cho người lớn là 1-5 mg tiêm IV trong vòng 5 phút, sau đó truyền từ 5-15 mcg/ph tùy theo đáp ứng. Liều glucagon cho trẻ em là 20-30 mcg/kg (tối đa 1 mg) tiêm tĩnh mạch, sau đó truyền 5-15 mcg/ph tùy theo đáp ứng.</p>
3	Amiodaron – digoxin	<ul style="list-style-type: none"> - Giảm 1/3 đến 1/2 liều digoxin khi bắt đầu sử dụng amiodaron và tiếp tục hiệu chỉnh liều sau 1 hoặc 2 tuần, có thể sau 1 tháng (hoặc cũng có thể hơn) ngừng dùng amiodaron. Việc hiệu chỉnh liều dựa trên kinh nghiệm của bác sỹ nhưng tốt nhất nên dựa vào vào nồng độ digoxin trong huyết thanh. Lưu ý đặc biệt trên bệnh nhân nhi. - Theo dõi chặt chẽ các biểu hiện độc tính của digoxin trên bệnh nhân (như nôn, buồn nôn, loạn nhịp tim)
4	Amiodaron – diltiazem	<ul style="list-style-type: none"> - Chống chỉ định ở những bệnh nhân mắc hội chứng suy nút xoang hoặc bloc nhĩ thất một phần. - Theo dõi biểu hiện độc tính trên tim mạch của bệnh nhân, đặc biệt trong giai đoạn dùng liều tấn công amiodaron.
5	Amiodaron – simvastatin	<ul style="list-style-type: none"> - Liều simvastatin không nên vượt quá 20mg/ngày, trừ trường hợp lợi ích điều trị vượt quá nguy cơ viêm cơ và tiêu cơ vân cấp. - Theo dõi chặt chẽ các biểu hiện viêm cơ, tiêu cơ vân cấp (đau cơ, mỏi cơ, mềm cơ) và nồng độ creatinin kinase (CK) của bệnh nhân. Ngừng sử dụng simvastatin khi nồng độ CK tăng rõ rệt hoặc khi nghi ngờ hoặc đã chẩn đoán bệnh nhân bị viêm cơ và tiêu cơ vân cấp.

6	Aspirin – các NSAID (ketorolac, ibuprofen)	<ul style="list-style-type: none"> - Aspirin – ketorolac: chống chỉ định - Aspirin giải phóng nhanh – ibuprofen: ibuprofen phải được dùng trước aspirin 8 giờ hoặc sau 30 phút. - Aspirin – các NSAID khác: không cần can thiệp, tuy nhiên, bác sỹ cần lưu ý tương tác có thể xảy ra và có thể dẫn đến xuất huyết tiêu hóa.
7	Aspirin – heparin và heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, nadroparin)	<ul style="list-style-type: none"> - Nên tránh phối hợp hai thuốc trừ một số trường hợp đặc biệt như dự phòng biến chứng thiếu máu cục bộ ở bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định. - Khi cần thiết phối hợp hai thuốc, cần theo dõi chặt chẽ các chỉ số xét nghiệm đông máu thích hợp và biểu hiện xuất huyết trên bệnh nhân. Điều trị triệu chứng xuất huyết nếu xảy ra.
8	Các NSAID - heparin và heparin trọng lượng phân tử thấp	<ul style="list-style-type: none"> - Tạm ngừng NSAID trước khi bắt đầu sử dụng heparin hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp, nếu có thể. - Theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu chảy máu trên lâm sàng (đặc biệt là chảy máu đường tiêu hóa) và các chỉ số xét nghiệm thích hợp trên bệnh nhân.
9	Carbamazepam – kháng sinh nhóm macrolid (clarithromycin, erythromycin)	<ul style="list-style-type: none"> - Thay thế clarithromycin / erythromycin bằng azithromycin hoặc cân nhắc ngừng sử dụng một trong hai thuốc, đặc biệt tránh phối hợp erythromycin và carbamazepin. - Hiệu chỉnh liều carbamazepin hợp lý (khoảng 30 – 50% khi phối hợp clarithromycin), tốt nhất nên dựa vào nồng độ thuốc trong máu. - Theo dõi nồng độ carbamazepin và theo dõi chặt chẽ dấu hiệu độc tính của carbamazepin trên bệnh nhân (rối loạn vận động, chóng mặt, ngủ gà, thờ ơ, mất tập trung, chứng nhìn đôi).
10	Colchicin - kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin)	Tránh dùng cặp phối hợp này, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận. Dùng thuốc khác thay thế để điều trị gút hoặc nhiễm khuẩn.
11	Dẫn chất alkaloid cựa lõa mạch – kháng sinh macrolid (azithromycin, clarithromycin, erythromycin, roxithromycin, spiramycin)	<ul style="list-style-type: none"> - Nên tránh phối hợp dẫn chất alkaloid cựa lõa mạch với clarithromycin và erythromycin. Nếu cần thiết phối hợp, cần theo dõi chặt chẽ những biểu hiện độc tính của dẫn chất alkaloid cựa lõa mạch (nôn, buồn nôn, thiếu máu cục bộ do co thắt mạch). Có thể phải giảm liều của các alkaloid cựa lõa mạch. - Chú ý: Roxithromycin có nguy cơ gây tương tác thấp hơn; spiramycin và azithromycin do không ức chế CYP3A4 nên có thể sẽ không gây ra tương tác. Tuy nhiên, nếu phối hợp 2 thuốc này thì bệnh nhân vẫn phải được theo dõi một cách chặt chẽ.

12	Dẫn chất alkaloid cựa lỏa mạch – sumatriptan	Chống chỉ định dùng đồng thời hai thuốc. Nếu phối hợp, hai thuốc này phải được dùng cách nhau tối thiểu 24 giờ.
13	Dẫn chất fibrat – dẫn chất statin (atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin)	<ul style="list-style-type: none"> - Atorvastatin: sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả, khuyến cáo liều khởi đầu là 10mg. - Simvastatin: liều tối đa khi phối hợp với gemfibrozil là 10mg/ngày. - Rosuvastatin: khuyến cáo liều khởi đầu là 5mg và chống chỉ định mức liều trên 40mg/ngày. - Khuyến cáo chung: khi cần thiết phối hợp hai thuốc, theo dõi triệu chứng của viêm cơ, tiêu cơ vân (đau cơ, mềm cơ, yếu cơ) trên bệnh nhân. Theo dõi chỉ số CK. Ngừng dùng thuốc nếu chỉ số CK tăng hoặc trong trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán hoặc nghi ngờ bị viêm cơ hoặc tiêu cơ vân.
14	Dẫn chất statin (atorvastatin, simvastatin) - kháng sinh macrolid (clarithromycin, erythromycin)	<ul style="list-style-type: none"> - Simvastatin – erythromycin / clarithromycin: chống chỉ định phối hợp. Thay thế erythromycin / clarithromycin bằng azithromycin. - Atorvastatin – erythromycin / clarithromycin: nếu chỉ dùng kháng sinh chỉ trong một thời gian ngắn, tạm dừng uống atorvastatin. Nếu cần thiết phối hợp, liều atorvastatin không vượt quá 20 mg/ngày. Theo dõi những biểu hiện đau cơ và tiêu cơ vân (đau, yếu hay mềm cơ), đặc biệt trong tháng đầu tiên dùng thuốc và trong quá trình tăng liều của 1 trong 2 thuốc. Nếu bệnh nhân được chẩn đoán/nghi ngờ bệnh về cơ, tiêu cơ vân, theo dõi nồng độ CK và ngừng dùng tạm thời nếu như CK tăng.
15	Dẫn chất statin (atorvastatin, simvastatin) – thuốc chống nấm nhóm azol (fluconazol, itraconazol)	<ul style="list-style-type: none"> - Với itraconazol: chống chỉ định phối hợp với simvastatin; với atorvastatin: ngừng dùng atorvastatin nếu chỉ dùng itraconazol chỉ trong một thời gian ngắn. Nếu cần thiết phối hợp, sử dụng liều atorvastatin không vượt quá 40 mg/ngày. - Với fluconazol: thận trọng khi sử dụng ở liều cao (trên 200mg/ngày) - Khuyến cáo chung: khi cần thiết phối hợp hai thuốc, theo dõi triệu chứng của viêm cơ, tiêu cơ vân (đau cơ, mềm cơ, yếu cơ) trên bệnh nhân. Theo dõi chỉ số CK. Ngừng dùng thuốc nếu chỉ số CK tăng hoặc trong trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán hoặc nghi ngờ bị viêm cơ hoặc tiêu cơ vân.
16	Digoxin – hydrochlorothiazid	<ul style="list-style-type: none"> - Theo dõi nồng độ kali và magiê trong huyết tương và theo dõi các biểu hiện ngộ độc digoxin trên bệnh nhân (nôn, buồn nôn, loạn nhịp tim). - Dự phòng tình trạng mất kali nghiêm trọng bằng cách sử dụng các chế phẩm bổ sung kali hoặc dùng những thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc khuyến cáo chế độ ăn ít natri / giàu kali cho bệnh nhân.

17	Digoxin – kháng sinh macrolid (erythromycin, clarithromycin)	<ul style="list-style-type: none"> - Thay erythromycin / clarithromycin bằng một kháng sinh khác (ngoại trừ tetracyclin) ở những bệnh nhân phải dùng digoxin thường xuyên. Hoặc cân nhắc việc sử dụng digoxin qua đường tiêm do tương tác này có thể không xảy ra nếu như thuốc không qua ruột. - Theo dõi chặt chẽ nồng độ digoxin trong huyết thanh và những biểu hiện ngộ độc digoxin trên bệnh nhân (nôn, buồn nôn, loạn nhịp tim). - Giảm liều digoxin, nếu cần thiết
18	Diltiazem – erythromycin	<ul style="list-style-type: none"> - Nếu có thể, nên tránh sử dụng cặp phôi hợp này. - Nếu phối hợp, theo dõi khoảng QT tại thời điểm ban đầu và trong suốt quá trình dùng đồng thời 2 thuốc này. - Hiệu chỉnh liều diltiazem, nếu cần thiết.
19	Furosemid – kháng sinh aminosid	<ul style="list-style-type: none"> - Tránh dùng quá liều. - Giảm liều 1 hoặc 2 thuốc ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. - Theo dõi chức năng thận và thính giác của bệnh nhân ở thời điểm ban đầu và trong suốt quá trình điều trị.
20	Ivabradin - thuốc ức chế CYP3A4 (diltiazem, clarithromycin, erythromycin, itraconazol)	<ul style="list-style-type: none"> - Chống chỉ định phối hợp ivabradin với clarithromycin, erythromycin uống, itraconazol, diltiazem. - Có thể phối hợp ivabradin với fluconazol nhưng cần dùng ivabradin ở liều khởi đầu thấp 2,5 mg x 2 lần/ngày và theo dõi nhịp tim của bệnh nhân.
21	Kali clorid - spironolacton	<ul style="list-style-type: none"> - Chỉ phối hợp hai thuốc này trong trường hợp bệnh nhân hạ kali máu nghiêm trọng không đáp ứng với một trong hai thuốc khi dùng đơn độc. Đặc biệt thận trọng ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ (như bệnh nhân cao tuổi, mắc đái tháo đường hoặc suy thận) - Nếu phối hợp, theo dõi chặt chẽ nồng độ kali trong huyết thanh và biểu hiện tăng kali máu trên bệnh nhân (yếu cơ, mệt mỏi, dị cảm, nhịp tim chậm, sốc và điện tâm đồ bất thường), đồng thời khuyến cáo bệnh nhân về chế độ ăn hợp lý, tránh dùng thức ăn giàu kali.
22	Nifedipin - phenobarbital	<ul style="list-style-type: none"> - Thay thế nifedipin bằng một thuốc điều trị tăng huyết áp khác. - Ở bệnh nhân đã điều trị ổn định bằng nifedipin, theo dõi các dấu hiệu giảm hiệu quả điều trị của thuốc khi dùng thêm phenobarbital. - Cân nhắc việc dùng nifedipin ở liều cao hơn.
23	Spironolacton - thuốc đối	<ul style="list-style-type: none"> - Không nên sử dụng cặp phôi hợp này ở những bệnh nhân có Clcr < 30 mL/ph.

	kháng thụ thể angiotensin-II	<ul style="list-style-type: none"> - Theo dõi thường xuyên chức năng thận và nồng độ kali trong huyết thanh của bệnh nhân, đặc biệt ở những bệnh nhân có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ (dùng đồng thời với những thuốc có khả năng tăng nồng độ kali máu, mắc kèm đái tháo đường hay suy thận, bệnh nhân dùng spironolacton với liều >50mg/ngày; cao tuổi). - Sử dụng spironolacton ở liều thấp nhất có hiệu quả. Liều khuyến cáo cho đa số bệnh nhân là 25 mg/ngày.
24	Spironolacton - thuốc ức chế men chuyển	<ul style="list-style-type: none"> - Không nên sử dụng cặp phối hợp này ở những bệnh nhân có Clcr < 30 mL/ph. - Theo dõi thường xuyên chức năng thận và nồng độ kali trong huyết thanh của bệnh nhân, đặc biệt ở những bệnh nhân có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ (dùng đồng thời với những thuốc có khả năng tăng nồng độ kali máu, mắc kèm đái tháo đường hay suy thận, bệnh nhân dùng spironolacton với liều >50mg/ngày; cao tuổi). - Sử dụng spironolacton ở liều thấp nhất có hiệu quả. Liều khuyến cáo cho đa số bệnh nhân là 25 mg/ngày.
25	<p>Các thuốc có nguy cơ kéo dài khoảng QT:</p> <p>(1) amiodaron – kháng sinh macrolid (azithromycin, clarithromycin, erythromycin, spiramycin);</p> <p>(2) amiodaron – kháng sinh quinolon (levofloxacin, ofloxacin);</p> <p>(3) amiodaron – thuốc điều trị rối loạn tâm thần (amisulpirid, chlorpromazin, haloperidol).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tránh phối hợp các thuốc này. - Nếu phối hợp, cần thận trọng và theo dõi chặt chẽ điện tâm đồ của bệnh nhân.

Phụ lục 4: Mẫu phiếu mô tả tương tác dành cho nhóm chuyên môn

1 Phiếu mô tả tương tác – Cặp tương tác số ...

Nhóm thuốc 1	Nhóm thuốc 2
<ul style="list-style-type: none">Thuốc 1Thuốc 2...	<ul style="list-style-type: none">Thuốc 1Thuốc 2...

Mô tả tương tác theo ...		
1	Nhận định của các CSDL về mức độ của tương tác	<ul style="list-style-type: none">BNF:DIF:MM:SDI:
2	Hậu quả của tương tác	
3	Cơ chế tương tác	
4	Xử trí tương tác	
5	Bàn luận	

Phụ lục 5: Mẫu phiếu chấm điểm của nhóm chuyên môn

Phiếu Đánh giá tương tác

Người đánh giá:

Đơn vị/Khoa, phòng:

Ngày, nơi thực hiện:

Đánh giá 44 cặp tương tác						
Cặp tương tác số 01		Điểm				
Thuốc 1	Thuốc 2	1	2	3	4	5
1. Mức độ phổ biến của tương tác						
2. Mức độ nghiêm trọng của tương tác						
3. Đối tượng bệnh nhân đặc biệt						
4. Nhận thức về tương tác						
5. Kiểm soát tương tác						

(Ghi chú: Bảng đánh giá tương tự đối với 43 tương tác còn lại)

Phụ lục 6: Phiếu lấy thông tin đơn thuốc điều trị ngoại trú có tương tác

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

Bệnh viện Thanh Nhàn

ĐƠN THUỐC ĐIỀU TRỊ NGOẠI TRÚ TUẦN TỪ 07 – 18/03/2011

1. Thông tin cơ bản

1	Mã bệnh nhân	
2	Khoa, phòng khám bệnh	
3	Ngày khám bệnh	

2. Sử dụng thuốc trên bệnh nhân

STT	Thuốc
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

3. Nhận xét

- Trong đơn này, có xuất hiện cặp phối hợp tương tự như những cặp phối hợp được liệt kê trong *Danh sách tương tác thuốc cần chú ý tại bệnh viện Thanh Nhàn* hay không?
 Có Không
- Nếu có, đó là cặp phối hợp nào?

1		
2		
3		

Phụ lục 7: Phiếu lấy thông tin bệnh án nội trú có tương tác

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

Bệnh viện Thanh Nhàn

BỆNH ÁN NỘI TRÚ TRONG NGÀY 25/02/2012

1. Thông tin cơ bản

1	Mã bệnh nhân	
2	Khoa lâm sàng	

2. Sử dụng thuốc trên bệnh nhân

STT	Thuốc
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

3. Nhận xét

- Trong đơn này, có xuất hiện cặp phối hợp tương tự như những cặp phối hợp được liệt kê trong *Danh sách tương tác thuốc cần chú ý tại bệnh viện Thanh Nhàn* hay không?
 Có Không
- Nếu có, đó là cặp phối hợp nào?

1		
2		
3		