



ISO 9001 : 2008

TRƯỜNG ĐẠI HỌC TRÀ VINH
HỘI ĐỒNG KHOA HỌC

BÁO CÁO TỔNG KẾT
ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP TRƯỜNG

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP DANH SÁCH
TƯƠNG TÁC THUỐC GIỮA MỘT SỐ THUỐC
ĐIỀU TRỊ BA BỆNH THƯỜNG GẶP Ở
NGƯỜI CAO TUỔI TẠI TRÀ VINH

Chủ nhiệm đề tài : NGUYỄN NGỌC ANH ĐÀO
Chức vụ : Giảng viên
Đơn vị : - Bộ môn Dược
- Khoa Y – Dược

Trà Vinh, ngày 01 tháng 03 năm 2014



ISO 9001 : 2008

TRƯỜNG ĐẠI HỌC TRÀ VINH
HỘI ĐỒNG KHOA HỌC

BÁO CÁO TỔNG KẾT
ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP TRƯỜNG

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP DANH SÁCH
TƯƠNG TÁC THUỐC GIỮA MỘT SỐ THUỐC
ĐIỀU TRỊ BA BỆNH THƯỜNG GẶP Ở
NGƯỜI CAO TUỔI TẠI TRÀ VINH

Xác nhận của cơ quan chủ quản

Chủ nhiệm đề tài

Nguyễn Ngọc Anh Đào

Trà Vinh, ngày 01 tháng 03 năm 2014

LỜI CẢM ƠN

Trước tiên, tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám hiệu, lãnh đạo khoa Y – Dược, quý thầy cô ở phòng Khoa học – Công nghệ và Đào tạo Sau đại học, các đồng nghiệp ở khoa Y – Dược Trường Đại học Trà Vinh đã hỗ trợ, tạo điều kiện thuận lợi cho tôi được thực hiện đề tài này.

Tôi cũng xin cảm ơn lãnh đạo Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh và các anh chị ở phòng Kế hoạch - Tổng hợp luôn giúp đỡ, tạo thuận lợi để tôi thu thập số liệu bệnh án.

Nguyễn Ngọc Anh Đào

TÓM TẮT NỘI DUNG

Nghiên cứu hồi cứu được tiến hành trên tổng số 28.294 bệnh án và đơn thuốc của bệnh nhân từ 60 – 69 tuổi đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh trong năm 2012 để xác định ba bệnh có tỉ lệ mắc cao nhất ở người cao tuổi tại Trà Vinh, xác định các thuốc sử dụng phổ biến để điều trị các bệnh trên dựa theo tổng liều DDD/ 100 bệnh nhân. Từ đó danh sách tương tác thuốc được xây dựng dựa trên sự đồng thuận của 4 cơ sở dữ liệu: (1) Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định, (2) British National Formular, (3) Drug interactions checker (www.drugs.com), (4) Drug interactions checker (www.medscape.com) đồng thời đối chiếu với các bằng chứng lâm sàng ghi nhận bởi tài liệu Stockley's drug interactions.

Kết quả nghiên cứu đã xây dựng được danh sách 20 tương tác cần chú ý khi điều trị ba bệnh mãn tính thường gặp ở người cao tuổi (tăng huyết áp, đái tháo đường type II, thoái hóa cột sống không xác định). Các cặp tương tác bao gồm:

- | | | |
|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| (1) atenolol – furosemid | (8) celecoxid – furosemid | (15) furosemid – valsartan |
| (2) atenolol – nifedipin | (9) celecoxib – hypothiazid | (16) furosemid – meloxicam |
| (3) betamethason – insulin | (10) celecoxib – diclofenac | (17) furosemid – perindopril |
| (4) betamethason – metformin | (11) celecoxib – meloxicam | (18) hypothiazid – perindopril |
| (5) bisoprolol – furosemid | (12) diclofenac – furosemid | (19) perindopril – irbesartan |
| (6) bisoprolol – hypothiazid | (13) diclofenac – hypothiazid | (20) perindopril – valsartan |
| (7) bisoprolol – nifedipin | (14) furosemid - irbesartan | |

Các cặp tương tác này đều ở mức độ 2 – cần theo dõi, không có tương tác ở mức độ 1 – chống chỉ định. Hướng xử trí khi bắt buộc phải sử dụng các cặp phối hợp này được đề xuất dựa trên so sánh, tổng hợp hướng dẫn xử trí trong các cơ sở dữ liệu.

MỤC LỤC

	Trang
DANH MỤC BẢNG	v
DANH MỤC HÌNH	vi
DANH MỤC CÁC PHỤ LỤC	vi
BẢNG CÁC TỪ VIẾT TẮT	vii
PHẦN MỞ ĐẦU	1
PHẦN NỘI DUNG	3
Chương 1. TỔNG QUAN	3
1.1. Tương tác thuốc	3
1.1.1. Định nghĩa	3
1.1.2. Cơ chế	3
1.1.3. Những yếu tố nguy cơ	4
1.1.4. Hậu quả của tương tác thuốc	5
1.1.5. Kiểm soát tương tác thuốc	6
1.1.6. Một số nghiên cứu tương tác thuốc trên thế giới và Việt Nam	9
1.2. Người cao tuổi và vấn đề sử dụng thuốc	11
1.2.1. Người cao tuổi	11
1.2.2. Vấn đề sử dụng thuốc	11
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	13
2.1. Đối tượng nghiên cứu	13
2.1.1. Đơn thuốc ngoại trú và bệnh án nội trú của bệnh nhân cao tuổi	13
2.1.2. Cơ sở dữ liệu tra cứu tương tác thuốc	13
2.2. Địa điểm nghiên cứu	13
2.3. Thời gian nghiên cứu	13

2.4. Phương pháp nghiên cứu.....	13
2.4.1. Thiết kế nghiên cứu.....	13
2.4.2. Cỡ mẫu.....	14
2.4.3. Các chỉ số nghiên cứu.....	14
2.4.4. Phương pháp thu thập số liệu.....	17
2.4.5. Xử lý số liệu.....	17
2.4.6. Hạn chế sai số.....	17
Chương 3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN.....	18
3.1. Xác định ba bệnh có tỉ lệ mắc cao nhất của người cao tuổi đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh năm 2012.....	18
3.1.1. Đặc điểm tuổi, giới tính của bệnh nhân.....	18
3.1.2. Đặc điểm bệnh lý – Tỉ lệ các nhóm bệnh.....	18
3.2. Thuốc thường dùng trong điều trị ba bệnh được chọn khảo sát tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh.....	21
3.3. Danh sách tương tác thuốc cần chú ý.....	24
3.4. Hướng xử trí cho các tương tác thuốc.....	27
PHẦN KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ.....	31
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Trang

Bảng 2.1. Quy ước các mức độ đánh giá tương tác thuốc “có ý nghĩa lâm sàng” trong các cơ sở dữ liệu	16
Bảng 3.1. Tỷ lệ các nhóm bệnh theo ICD 10 ở người cao tuổi đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh năm 2012	18
Bảng 3.2. Bệnh chiếm tỷ lệ cao nhất trong mỗi nhóm bệnh	20
Bảng 3.3. Các thuốc thường dùng trong điều trị ba bệnh khảo sát tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh phân loại theo họ dược lý	21
Bảng 3.4. Số lượng thuốc sử dụng trên bệnh nhân nội trú và ngoại trú mắc ba bệnh khảo sát	24
Bảng 3.5. Danh sách tương tác thuốc được ghi nhận từ cơ sở dữ liệu	24
Bảng 3.6. Tỷ lệ xuất hiện tương tác trong các nhóm thuốc điều trị	27
Bảng 3.7. Hướng xử trí cho các tương tác thuốc	28

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ số lượng bệnh mắc kèm ở bệnh nhân nội trú..... 20

DANH MỤC CÁC PHỤ LỤC

Phụ lục 1. Phiếu thu thập thông tin bệnh án của bệnh nhân 60 - 69 tuổi điều trị tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh năm 2012

Phụ lục 2. Danh sách các thành viên tham gia đề tài

BẢNG CÁC TỪ VIẾT TẮT

Từ viết tắt	Từ viết đầy đủ
CSDL	Cơ sở dữ liệu
DDD	Liều xác định trong ngày (Defined Daily Dose)
TTT	Tương tác thuốc
TT&CY	Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định
BNF	British National Formular
SDI	Stockley's drug interactions
DRU	Drug Interactions Checker (www.drugs.com)
MED	Drug Interactions Checker (www.medscape.com)

PHẦN MỞ ĐẦU

Tương tác thuốc (TTT) là vấn đề thường gặp trong lâm sàng, gây ra các biến cố bất lợi của thuốc, bao gồm xuất hiện độc tính hoặc phản ứng có hại, điều trị kém hiệu quả hoặc thất bại, kéo dài thời gian điều trị, tăng chi phí điều trị, thậm chí tăng nguy cơ tử vong cho bệnh nhân. Bệnh nhân lớn tuổi lại cần được chú ý hơn do chức năng các cơ quan bị suy giảm đặc biệt là gan, thận. Họ thường đồng thời mắc nhiều bệnh lý mãn tính đòi hỏi phải sử dụng phối hợp thuốc trong thời gian dài. Một số thuốc có phạm vi điều trị hẹp, tiềm tàng nhiều độc tính có nguy cơ tương tác cao khi phối hợp.

Việc đòi hỏi một cán bộ y tế phải nhớ hàng nghìn tương tác có thể xảy ra là một việc không thực tế. Để hỗ trợ tra cứu TTT, bác sĩ, dược sĩ thường dùng đến các sách chuyên khảo, phần mềm hoặc tra cứu thông tin trực tuyến. Tuy nhiên, thực tiễn còn gặp nhiều khó khăn. Thứ nhất, các CSDL tra cứu không thống nhất trong nhận định và đánh giá mức độ nghiêm trọng của tương tác khiến cán bộ y tế phải mất nhiều thời gian để tra cứu nhiều CSDL khác nhau, không phù hợp với đòi hỏi phải xử lý vấn đề một cách nhanh chóng, chính xác [11], [15], [16], [31]. Thứ hai, có những tương tác xảy ra in vitro, in vivo nhưng lại không xảy ra trên lâm sàng [19]. Tỷ lệ cảnh báo giả trên hệ thống phát hiện TTT có thể từ 17 - 40% [28], [34]. Việc có quá nhiều cảnh báo đặc biệt là những cảnh báo giả dẫn đến việc các bác sĩ, dược sĩ bỏ qua một số tương tác trong điều trị [21], [32]. Điều này ảnh hưởng xấu tới bệnh nhân khi họ bỏ qua những cảnh báo về các tương tác nghiêm trọng. Nhiều trường hợp nhập viện của bệnh nhân lớn tuổi do độc tính của thuốc xuất hiện sau khi sử dụng một thuốc khác được biết là gây tương tác [23], [24].

Tại Việt Nam, ứng dụng công nghệ thông tin phục vụ cho bệnh viện chỉ mới dừng lại ở công tác quản lý hành chính. Chỉ tại các bệnh viện tuyến trung ương phần mềm chuyên ngành y dược và phần mềm quản lý thuốc mới được sử dụng. Tuy nhiên các phần mềm này vẫn chưa tích hợp chức năng quản lý tương tác trong đơn thuốc của bệnh nhân, thay vào đó các phần mềm duyệt TTT được sử dụng như

một công cụ tham khảo không chính thức [7]. Ngoài ra, tại nước ta, thực trạng người dân mua và tự ý sử dụng thuốc vẫn còn diễn ra rất phổ biến. Tại các nhà thuốc tư nhân hiện nay biện pháp quản lý TTT vẫn còn rất lỏng lẻo [5].

Do đó, việc xây dựng một danh sách ngắn gọn bao gồm các tương tác nghiêm trọng, cần chú ý nhất là vấn đề cần thiết. Đề tài **“Nghiên cứu tổng hợp danh sách tương tác thuốc giữa một số thuốc điều trị ba bệnh thường gặp ở người cao tuổi tại Trà Vinh”** được thực hiện với hai mục tiêu sau:

- Mục tiêu 1: Tổng hợp danh sách TTT giữa một số thuốc được dùng phổ biến điều trị ba bệnh mãn tính thường gặp ở người cao tuổi tại Trà Vinh.
- Mục tiêu 2: Đề xuất biện pháp xử lý một số tương tác liên quan.

Nội dung thực hiện của đề tài:

- Xác định ba bệnh có tỉ lệ mắc cao nhất của người cao tuổi tại Trà Vinh.
- Xác định và lập danh sách những thuốc sử dụng phổ biến tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh để điều trị ba bệnh trên.
- Nghiên cứu các TTT, đề xuất danh sách các tương tác nghiêm trọng.
- Đề xuất biện pháp xử lý TTT.

Giới hạn phạm vi nghiên cứu: Đề tài được tiến hành trên đối tượng bệnh nhân 60-69 tuổi đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh trong năm 2012.

Qua khảo sát, chúng tôi xác định ba bệnh có tỉ lệ mắc cao nhất của người cao tuổi tại Trà Vinh theo thứ tự là: Tăng huyết áp vô căn (nguyên phát), đái tháo đường không phụ thuộc insulin, thoái hóa cột sống không xác định.

PHẦN NỘI DUNG

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Tương tác thuốc

1.1.1. Định nghĩa

TTT là phản ứng giữa một thuốc và một tác nhân thứ hai. Tác nhân này có thể là thuốc khác, thực phẩm, rượu, các chế phẩm từ dược liệu, bệnh lý... Tương tác thuốc – thuốc là hiện tượng xảy ra khi sử dụng đồng thời hai hay nhiều thuốc, thuốc này làm thay đổi tác dụng hoặc độc tính của thuốc kia đưa đến hậu quả có lợi hay bất lợi đối với cơ thể người dùng thuốc. 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. TTT có lợi được ứng dụng để gia tăng hiệu quả, giảm liều dùng, giảm tác dụng phụ, giải độc thuốc [4]. Cụ thể như phối hợp penicillin với probenecid làm kéo dài thời gian tác động của penicillin do cả hai tương tranh bài tiết ở ống thận [8]. Trong phạm vi đề tài này, cụm từ “tương tác thuốc” để chỉ đến tương tác thuốc - thuốc.

1.1.2. Cơ chế

Có nhiều cơ chế gây TTT, nhưng nhìn chung có 2 cơ chế chính là tương tác dược động và tương tác dược lực.

Tương tác dược động ảnh hưởng đến quá trình hấp thu, phân bố, thải trừ làm tăng hay giảm nồng độ thuốc, thay đổi sinh khả dụng nên thay đổi cường độ và thời gian đáp ứng của thuốc. Ví dụ một tương tác trong quá trình phân phối đó là trường hợp phenylbutazon phối hợp với thuốc chống đông máu loại coumarol đưa đến nguy cơ chảy máu vì cả hai cùng gắn vào protein huyết tương nên coumarol bị đẩy ra theo nguyên tắc cạnh tranh [8].

Tương tác dược lực có liên quan tới cơ chế gắn thuốc vào receptor. Nếu có sự đối nghịch tại receptor, tương tác đó là đối kháng. Nếu cùng chủ vận tại receptor,

tương tác đó là hiệp lực. Đối với tương tác đối kháng nên tránh phối hợp do làm giảm hiệu quả điều trị của thuốc, tuy nhiên cũng có thể ứng dụng để giải độc thuốc. Như barbiturat đối kháng với tác động gây co giật của strychnin, được dùng trong xử lý ngộ độc strychnin. Trong khi đó, tương tác hiệp lực được ứng dụng để phối hợp làm tăng hoạt tính của thuốc nhưng không làm tăng độc tính. Chẳng hạn bactrim là phối hợp giữa sulfamethoxazol và trimethoprim có hiệu quả tiêu diệt vi khuẩn cao. Tuy nhiên sự hiệp lực cũng có thể gây độc hại do tăng cường độ tác dụng, tăng nguy cơ ngộ độc như tương tác giữa glycosid tim loại digital với muối calci [8]. Như vậy, một TTT có thể diễn biến phức tạp, khó lường do đó cần phải được chú ý theo dõi và xử lý thận trọng.

1.1.3. Những yếu tố nguy cơ

Nguy cơ TTT gia tăng do nhiều yếu tố: Nhiều thuốc dùng chung, liều lượng cao, đường dùng chung, độ an toàn của thuốc hẹp, tuổi tác bệnh nhân...[4]. Hậu quả của TTT xảy ra hay không, nặng hay nhẹ phụ thuộc vào đặc điểm của từng cá thể bệnh nhân như tuổi, giới, bệnh lý mắc kèm và phương pháp điều trị [2].

1.1.3.1. Những đối tượng đặc biệt

Những khác biệt về dược động học của thuốc ở những đối tượng đặc biệt như trẻ sơ sinh, trẻ em, người cao tuổi...dẫn đến nguy cơ xảy ra tương tác cao hơn người bình thường. Trẻ sơ sinh và trẻ dưới 1 tuổi có nhiều cơ quan trong cơ thể chưa hoàn thiện về mặt chức năng. Người cao tuổi có những biến đổi sinh lý do sự lão hóa của các cơ quan trong cơ thể đặc biệt là gan, thận đồng thời người cao tuổi thường mắc nhiều bệnh lý khác nhau. Bên cạnh đó, người béo phì, người suy dinh dưỡng, người thiếu hụt một số enzym do di truyền, người theo một chế độ ăn uống đặc biệt...cũng là những đối tượng nhạy cảm với hiện tượng TTT [4], [9].

1.1.3.2. Tình trạng bệnh lý

Nguy cơ tương tác tăng với những bệnh nhân mắc nhiều bệnh phải sử dụng đồng thời nhiều thuốc. Trong một số bệnh, những biến đổi bệnh lý dẫn đến thay

được động học của thuốc, thay đổi đáp ứng thuốc của bệnh nhân như các tình trạng: suy tim, suy gan, suy thận, người bí tiểu, người đang sốt cao... [4], [9].

1.1.3.3. Các yếu tố liên quan tới thuốc

Các thuốc có khoảng trị liệu hẹp như: carbamazepin, phenobarbital, insulin, theophylin, methotrexat, amiodaron, digoxin...có nguy cơ cao xảy ra tương tác. Nhiều thuốc dùng chung, đường dùng chung, thời gian dùng thuốc càng lâu, nhất là các thuốc có tính cảm ứng enzym sẽ càng tăng cao khả năng tương tác [4], [9].

1.1.4. Hậu quả của tương tác thuốc

1.1.4.1. Tác động của tương tác thuốc

Tác động của TTT trên bệnh nhân rất đa dạng. Có những tương tác làm tăng hiệu quả điều trị, người thầy thuốc vận dụng tương tác đó để đem lại lợi ích cho bệnh nhân nhưng bên cạnh đó, có những tương tác gây ra hậu quả nghiêm trọng, đó là những TTT bất lợi [9], [27].

TTT bất lợi trước tiên làm giảm hiệu quả điều trị, kéo dài thời gian nhập viện, gây tốn kém cho bệnh nhân. Nguy hiểm hơn, TTT bất lợi còn gây phản ứng có hại trên bệnh nhân, thậm chí nguy hiểm đến tính mạng. Ví dụ như phối hợp levofloxacin và amiodaron có nguy cơ gây rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, xoắn đỉnh, trụy tim mạch và tử vong [9], [27].

TTT còn ảnh hưởng tới các đối tượng khác. Cán bộ y tế phải đối mặt với trách nhiệm pháp lý. Các công ty dược đối mặt với thiệt hại về các khoản đầu tư khi thuốc bị rút ra khỏi thị trường cũng như nguy cơ bị tố tụng. Tại Mỹ, có đến năm trong số mười thuốc bị rút ra khỏi thị trường từ năm 1998 đến 2001 là do những TTT đáng kể [27]. Chính vì vậy TTT nếu được phòng ngừa và kiểm soát, xử lý tốt sẽ đem lại lợi ích về nhiều mặt cho bệnh nhân, cán bộ y tế và ngành công nghiệp dược phẩm.

1.1.4.2. Mức độ xảy ra tương tác thuốc có hại

Nghiên cứu tại Mỹ cho thấy TTT là nguyên nhân gây ra 4,6% các biến cố bất lợi của thuốc [18], [23]. Trong một nghiên cứu khác, TTT được thống kê là nguyên nhân của 10,5% các biến cố bất lợi của thuốc dẫn tới tử vong khi không có các biện pháp can thiệp kịp thời [27]. Becker ML ghi nhận tỉ lệ nhập viện là do TTT ở người cao tuổi là 4,8% tổng số ca trong nghiên cứu năm 2007 [24].

Tại Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Thanh Sơn năm 2011, khi rà soát 1502 đơn thuốc ngoại trú tại bệnh viện Hà Đông, 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 bằng phần mềm Micromedex 2.0 DRUG-REAX® System [12]. Trong nghiên cứu phân tích đơn điều trị viêm loét dạ dày - tá tràng tại một bệnh viện tuyến trung ương năm 1999, tỷ lệ đơn thuốc gặp tương tác bất lợi là 35,21% (các tương tác được duyệt bằng phần mềm MIMs interactive) [6].

Như vậy, tỉ lệ xảy ra và hậu quả của TTT trong các nghiên cứu rất khác nhau, phụ thuộc rất lớn vào đối tượng, phương pháp nghiên cứu, tiêu chuẩn ghi nhận tương tác. Nhưng nhìn chung, TTT là vấn đề phổ biến trên lâm sàng và cần phải có biện pháp quản lý, hạn chế để đem lại kết quả điều trị tốt cho bệnh nhân.

1.1.5. Kiểm soát tương tác thuốc

Hiện nay, để hỗ trợ tra cứu TTT, bác sĩ, dược sĩ thường dùng đến các CSDL bao gồm các sách chuyên khảo, phần mềm, thông tin tra cứu trực tuyến hoặc các bảng cảnh báo TTT được đề xuất từ những nghiên cứu khác nhau.

Các CSDL dùng trong đề tài là CSDL có uy tín trên thế giới và Việt Nam.

Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định (TT&CY)

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

khi có tương tác bất lợi xảy ra. Sách chỉ đề cập tới tương tác thuốc - thuốc, không đề cập đến tương tác thuốc - thức ăn hay các loại tương tác khác. Mỗi chuyên luận bao gồm: tên thuốc (nhóm thuốc), chú ý khi chỉ định, các tương tác, mức ý nghĩa của tương tác, phân tích và mô tả ngắn gọn cách kiểm soát tương tác. Nhận định ý nghĩa của tương tác được phân ra thành 4 mức độ [2], [15]:

- Mức độ 1: Tương tác cần theo dõi
- Mức độ 2: Tương tác cần thận trọng
- Mức độ 3: Cân nhắc nguy cơ / lợi ích
- Mức độ 4: Phối hợp nguy hiểm

British National Formulary 61 2011 (BNF)

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 sáu tháng một lần. BNF cung cấp cho bác sĩ, dược sĩ và các cán bộ y tế khác các thông tin cập nhật về việc sử dụng thuốc, ít có thông tin cho cộng đồng. BNF là tài liệu tham khảo nhanh, do đó nó không phải luôn bao gồm đầy đủ tất cả các thông tin cần thiết về quy định, phân phối. Phụ lục 1 về TTT cung cấp thông tin ngắn gọn về khoảng 3000 tương tác với các tương tác gây hậu quả nghiêm trọng được ký hiệu bằng dấu chấm [22], [15].

Stockley's drug interactions (SDI)

Stockley's drug interactions là tài liệu tham khảo cung cấp những thông tin về TTT ngắn gọn, chính xác, giúp cho cán bộ y tế có thể tiếp cận được với những thông tin dựa trên bằng chứng và có ý nghĩa lâm sàng về TTT [30], [15].

Drug Interactions Checker (<http://www.drugs.com>) (DRU)

Là CSDL được xây dựng bởi Drugsite Trust, cung cấp công cụ tra cứu về thuốc, phát hiện TTT, thông tin chẩn đoán, thông tin cho bệnh nhân, các bài báo chuyên ngành y dược. Tra cứu theo từ khoá tên biệt dược, tên hoạt chất hay nhóm thuốc, cung cấp một cách khái quát các thông tin về cơ chế, hậu quả, biện pháp xử trí của tương tác. Các TTT được chia làm 3 mức độ [35]:

- Nguy hiểm: Tương tác có ý nghĩa lâm sàng cao. Tránh phối hợp, nguy cơ tương tác cao hơn lợi ích.

- Trung bình: Tương tác có ý nghĩa lâm sàng trung bình. Thường tránh phối hợp, chỉ sử dụng trong những tình huống đặc biệt.

- Nhẹ: Tương tác có ý nghĩa lâm sàng thấp. Nguy cơ thấp, đánh giá nguy cơ và xem xét một thuốc thay thế, thực hiện các biện pháp để tránh tương tác và/hoặc lập kế hoạch giám sát.

Drug Interactions Checker (<http://www.medscape.com>) (MED)

Là CSDL do WebMD phát triển, cung cấp các thông tin chuyên ngành cho cán bộ y tế bao gồm các bài viết y khoa, các cảnh báo lâm sàng, thông tin về kê đơn và sử dụng thuốc an toàn, kiểm tra TTT, các chuyên mục như sinh lý bệnh, dịch tễ học, chẩn đoán phân biệt, theo dõi, điều trị...hỗ trợ cho quá trình đào tạo liên tục. Các mức độ TTT [36]:

- Nghiêm trọng, sử dụng thuốc thay thế.
- Đáng chú ý, giám sát chặt chẽ.
- Nhẹ.

Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định, British National Formulary 61, Stockley's drug interactions là các tài liệu tham khảo mang tính tổng hợp, khái quát cao, thông tin được cung cấp đầy đủ và đã qua thẩm định nên có độ tin cậy cao. Drug Interactions Checker (<http://www.drugs.com>), Drug Interactions Checker (<http://www.medscape.com>) là các CSDL tra cứu online có ưu điểm là đa dạng, được cập nhật từ khắp nơi trên thế giới, tra cứu dễ dàng, nhanh chóng. Trong các nghiên cứu xây dựng danh mục TTT trên thế giới như nghiên cứu của Malone và cộng sự (Hoa Kỳ) [25], hay nghiên cứu của Hansten & Horn (Hoa Kỳ) [20], các CSDL tra cứu tương tác luôn đóng vai trò chủ chốt và là cơ sở quan trọng để đánh giá một tương tác có ý nghĩa lâm sàng hay không, từ đó, đưa ra biện pháp xử trí, phòng ngừa và khắc phục hậu quả do tương tác gây ra. Trong đề tài này, bốn CSDL

được lựa chọn đều là những CSDL có uy tín, có mức độ sử dụng rộng rãi, phổ biến trong thực tế qua ghi nhận từ khảo sát [17], [29], [15].

1.1.6. Một số nghiên cứu tương tác thuốc trên thế giới và Việt Nam

Không thể phủ nhận vai trò của các CSDL này trong việc quản lý TTT. Tuy nhiên, theo nghiên cứu, các CSDL tra cứu không thống nhất trong nhận định và đánh giá mức độ nghiêm trọng của tương tác. Một nghiên cứu tại Mỹ năm 2004 khi khảo sát 4 CSDL bao gồm Drug Interaction Facts, Drug Interactions: Analysis and Management, Evaluations of Drug Interactions và MicroMedex DRUG-REAX program đã chỉ ra chỉ có 2,2% số TTT nghiêm trọng được liệt kê trong cả 4 CSDL, thực tế có đến 71,7% TTT nghiêm trọng chỉ được liệt kê trong duy nhất 1 CSDL [16] Tương tự, một nghiên cứu tại Úc năm 2006 đánh giá 4 CSDL Bristish National Formulary, phụ lục TTT của Vidal Pháp, Drug Interaction Facts và Micromedex Drug-Reax cũng cho thấy sự không đồng thuận của các CSDL này về liệt kê và nhận định mức độ nghiêm trọng của các TTT [31]. Ngoài ra, các nghiên cứu của Nguyễn Thanh Sơn (2011), Nguyễn Thu Vân (2012) cũng chỉ ra sự chênh lệch của các CSDL thường dùng trong tra cứu TTT tại Việt Nam [11], [15]. Điều này khiến cán bộ y tế phải mất nhiều thời gian để tra cứu nhiều CSDL khác nhau, không phù hợp với thực tế đòi hỏi phải xử lý vấn đề một cách nhanh chóng, chính xác. Mặt khác, các CSDL thường đưa ra quá nhiều cảnh báo tương tác, đặc biệt là các cảnh báo giả không có ý nghĩa lâm sàng [19]. Theo một nghiên cứu tại Pháp có đến 40% cảnh báo trên hệ thống phát hiện tương tác là cảnh báo giả [28]. Một nghiên cứu khác cho thấy tỉ lệ xuất hiện cảnh báo giả tại Đài Loan là 17% [34]. Thực tế trên gây mất lòng tin dẫn đến việc các bác sĩ, dược sĩ có xu hướng bỏ qua một số TTT được liệt kê bởi CSDL phát hiện TTT [21], [32]. Điều này sẽ ảnh hưởng xấu tới bệnh nhân khi họ bỏ qua các tương tác thực sự nguy hiểm. Thực tế có nhiều trường hợp nhập viện của bệnh nhân lớn tuổi do độc tính của thuốc xuất hiện sau khi sử dụng một thuốc khác được biết là gây tương tác theo một nghiên cứu tại Canada [23]. Tỉ lệ nhập viện là do TTT ở người cao tuổi là 4,8% tổng số ca [24].

Trên thế giới, nhiều tác giả đã đề xuất việc xây dựng và ban hành bảng cảnh báo về những TTT nghiêm trọng cho từng đối tượng bệnh nhân cụ thể. Tại Mỹ, Malone và cộng sự (2004) đã đề xuất 25 TTT nghiêm trọng thường gặp ở bệnh nhân nội trú [25]. Cũng tại quốc gia này, dự án Multidisciplinary Medication Management Project (2001) đưa ra ý kiến xây dựng danh sách mười TTT nguy hiểm nhất trên các thuốc sử dụng dài hạn [26]. Hansten và Horn (2011) đã xây dựng một tập sách bỏ túi, dễ tham khảo gồm 100 TTT có ý nghĩa lâm sàng thường xuyên xảy ra nhất và lời khuyên về việc xử lý tương tác thuận tiện cho các nhà điều trị tham khảo khi viết toa thuốc mới [17].

Tại Việt Nam, gần đây có một số nghiên cứu xây dựng danh sách TTT tại một khoa, phòng hay bệnh viện cụ thể. Có thể kể đến nghiên cứu của Nguyễn Đức Phương (2012) đã thành lập được danh sách 45 tương tác cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại khoa Cơ – Xương – Khớp bệnh viện Bạch Mai [9]. Nghiên cứu của Hoàng Vân Hà (2012) đề xuất 25 TTT cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện Thanh Nhàn [3].

Như vậy, việc xây dựng một danh sách “ngắn gọn” những TTT thực sự nguy hiểm rất thiết thực với các cán bộ y tế trong thực hành lâm sàng. Hiện vẫn chưa tìm thấy các nghiên cứu về TTT tại khu vực đồng bằng sông Cửu Long, đặc biệt tại Trà Vinh là địa phương có điều kiện kinh tế, xã hội, y tế và nhận thức về chăm sóc sức khỏe của người dân chưa cao. Đồng thời vẫn chưa có đề tài nghiên cứu hướng đến các TTT ở những bệnh mãn tính thường gặp ở bệnh nhân cao tuổi đòi hỏi phải sử dụng thuốc lâu dài. Thêm vào đó một nghiên cứu như vậy phải phù hợp với mô hình bệnh tật của mỗi nước, mỗi địa phương nên việc tiến hành một nghiên cứu phù hợp với bệnh tật và các thuốc thường sử dụng cho người cao tuổi tại Trà Vinh là một vấn đề còn bỏ ngỏ.

1.2. Người cao tuổi và vấn đề sử dụng thuốc

1.2.1. Người cao tuổi

Giữa các nước phát triển và đang phát triển có sự chênh lệch trong việc xác định mốc tuổi để đánh giá là người cao tuổi và hiện cũng chưa có một tiêu chuẩn chung thống nhất. Tuy nhiên Liên Hiệp Quốc chấp nhận mốc để xác định dân số già là từ 60 tuổi trở lên trong đó phân làm 3 nhóm: Sơ lão (60 – 69 tuổi), trung lão (70 – 79 tuổi), đại lão (từ 80 trở lên) [14].

Theo luật Người cao tuổi nước Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam, người cao tuổi là công dân Việt Nam từ đủ 60 tuổi trở lên [10], [14]. Dân số Việt Nam đang có xu hướng già hóa làm tăng áp lực cho hệ thống cơ sở hạ tầng, hệ thống hưu trí đặc biệt là hệ thống dịch vụ chăm sóc sức khỏe. Người cao tuổi thường xuất hiện nhiều bệnh lý mãn tính như tim mạch, ung thư, đái tháo đường, rối loạn chuyển hóa, Alzheimer... Tại những nước đang phát triển trong đó có Việt Nam, người cao tuổi còn phải đối mặt với gánh nặng bệnh tật kép từ những bệnh lây nhiễm, suy dinh dưỡng... Chi phí chăm sóc sức khỏe của người cao tuổi gấp 7 – 8 lần chi phí chăm sóc trẻ em [14]. Chính vì vậy, Đảng và Nhà nước Việt Nam hết sức quan tâm tới công tác chăm sóc, đảm bảo phúc lợi cho người cao tuổi trong đó tập trung vào công tác tăng cường sức khỏe, phòng bệnh bao gồm ngăn ngừa và quản lý các bệnh thường xảy ra khi tuổi cao [10], [14].

Trong phạm vi đề tài, chúng tôi tiến hành khảo sát trên những bệnh nhân cao tuổi ở giai đoạn sơ lão (60-69 tuổi) do khoảng tuổi này có sự tương đồng về chức năng sinh lý và chuyển hóa, cơ cấu bệnh tật. Ngoài ra đây là cũng là nhóm chiếm tỉ lệ cao nhất (55,39%) trong tổng số người cao tuổi (theo tổng điều tra dân số năm 1999) [14]. Đối tượng này nếu được quan tâm đúng mức khi vừa bước vào giai đoạn đầu tiên của tuổi già sẽ giảm thiểu được những biến cố bất lợi về sức khỏe, góp phần nâng cao chất lượng sống, giảm gánh nặng chi phí chăm sóc sức khỏe về sau.

1.2.2. Vấn đề sử dụng thuốc

Dùng thuốc cho người cao tuổi cần phải thận trọng. Có nhiều thuốc trở nên nguy hiểm vì những thay đổi sinh lý của tuổi già thường làm tăng nồng độ thuốc trong máu một cách bất thường.

Bên cạnh đó, hiệu quả sử dụng thuốc ở người cao tuổi giảm do nhiều nguyên nhân. Thuốc được hấp thu chậm và kém do hoạt động của hệ tiêu hóa giảm sút. Khối lượng cơ bắp và lượng nước giảm trong khi lượng mỡ tăng. Điều này làm thay đổi sự phân bố của thuốc. Có thuốc giữ lại trong mỡ lâu đưa đến thuốc được thải trừ chậm. Có thuốc tập trung trong máu cao làm tăng tác dụng dược lý, tức tăng hoạt tính đồng thời cũng tăng độc tính.

Ngoài ra, ở người cao tuổi, thuốc được chuyển hóa và khử độc kém do hoạt động của gan ở đã yếu đi. Lượng máu đi qua thận và tốc độ lọc của thận cũng giảm nên khả năng thải trừ thuốc ra khỏi cơ thể giảm dễ đưa đến tình trạng tích lũy thuốc và dẫn đến ngộ độc thuốc [37].

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Đơn thuốc ngoại trú và bệnh án nội trú của bệnh nhân cao tuổi

Tất cả đơn thuốc ngoại trú lưu trữ trong phần mềm quản lý bệnh viện và bệnh án nội trú của bệnh nhân từ 60 – 69 tuổi điều trị tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh trong thời gian 01/01/2012 – 31/12/2012.

2.1.2. Cơ sở dữ liệu tra cứu tương tác thuốc

Để thực hiện đề tài, 4 CSDL được sử dụng bao gồm:

- Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định - Bộ y tế (TT&CY) [2]
- Phụ lục 1 - Dược thư Anh 61 (British National Formular 61) (BNF) [22]
- Drug Interactions Checker (www.drugs.com) (DRU) [35]
- Drug Interactions Checker (www.medscape.com) (MED) [36]

Đây là các CSDL được lựa chọn dựa trên uy tín, mức độ sử dụng rộng rãi trong thực tế. Đồng thời cũng dựa trên mức độ phổ biến, dễ tiếp cận tại Việt Nam và khả năng sẵn có của nguồn thông tin mà nhóm nghiên cứu có thể tham khảo.

2.2. Địa điểm nghiên cứu

Tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh.

2.3. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 04/ 2013 – 03/ 2014.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Thiết kế nghiên cứu

Đây là một nghiên cứu hồi cứu.

2.4.2. Cỡ mẫu

Nghiên cứu trên 28.294 đơn thuốc ngoại trú và bệnh án nội trú của bệnh nhân từ 60 - 69 tuổi đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh trong thời gian từ 01/01/2012 đến 31/12/2012.

2.4.3. Các chỉ số nghiên cứu

2.4.3.1. Xác định phân loại bệnh

Các nhóm bệnh được phân loại dựa theo Hệ thống phân loại bệnh tật quốc tế (ICD 10) [1].

1: Bệnh nhiễm trùng và ký sinh trùng (A00-B99)

2: Bướu tân sinh (C00-D48)

3: Bệnh của máu, cơ quan tạo máu và các rối loạn liên quan tới cơ chế miễn dịch (D50-D98)

4: Bệnh nội tiết, dinh dưỡng và chuyển hóa (E00-E90)

5: Rối loạn tâm thần và hành vi (F00-F99)

6: Bệnh thần kinh (G00-G99)

7: Bệnh mắt và phần phụ (H00-H59)

8: Bệnh của tai và xương chũm (H60-H95)

9: Bệnh tuần hoàn (I00-I99)

10: Bệnh hệ hô hấp (J00-J99)

11: Bệnh tiêu hóa (K00-K93)

12: Bệnh da và mô dưới da (L00-L99)

13: Bệnh của hệ cơ xương khớp và mô liên kết (M00-M99)

14: Bệnh hệ sinh dục-tiết niệu (N00-N99)

15: Thai nghén, sinh đẻ và hậu sản (O00-O99)

16: Một số bệnh lý xuất phát trong thời kỳ chu sinh (P00-P96)

17: Dị tật bẩm sinh, biến dạng và bất thường về nhiễm sắc thể (Q00-Q99)

18: Các triệu chứng, dấu hiệu và những biểu hiện lâm sàng bất thường, không phân loại ở phần khác (R00-R99)

19: Vết thương, ngộ độc và hậu quả của một số nguyên nhân bên ngoài (S00-S98)

20: Các nguyên nhân ngoại sinh của bệnh và tử vong (V01-Y98)

21: Các yếu tố ảnh hưởng tới tình trạng sức khỏe và tiếp xúc dịch vụ y tế (Z00-Z99)

2.4.3.2. Xác định thuốc sử dụng phổ biến

Các thuốc đưa vào nghiên cứu thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Thuốc có tác dụng toàn thân (thuốc viên, thuốc tiêm và các dạng bào chế khác được hấp thu vào máu và cho tác dụng trị liệu).
- Thuốc sử dụng phổ biến dựa trên tổng liều sử dụng trung bình hàng ngày DDD/ 100 bệnh nhân cao nhất và bao phủ các họ dược lý cơ bản trong điều trị 3 bệnh lý được lựa chọn. Phương pháp tính toán chi tiết được trình bày ở mục phương pháp nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

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

Tiến hành thống kê tất cả các hoạt chất thỏa mãn tiêu chuẩn được sử dụng trong đơn thuốc và bệnh án, thống kê hàm lượng, số lượng, số ngày sử dụng; tính toán tổng liều DDD/100 bệnh nhân theo công thức [33]:

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

Những thuốc sử dụng phổ biến là những thuốc có tần suất sử dụng cao (tổng liều DDD cao nhất) và bao phủ các họ dược lý cơ bản trong điều trị ba bệnh lý được lựa chọn.

2.4.3.3. Xác định các cặp tương tác thuốc

Do các CSDL khác nhau có hệ thống quy ước, ký hiệu khác nhau nhằm phân loại các mức độ TTT nên để thống nhất nhóm nghiên cứu quy ước mức độ đánh giá TTT “có ý nghĩa lâm sàng” ở các CSDL như sau (Bảng 2.1.)

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

TT&CY	BNF	DRU	MED
Mức độ 1: Tương tác chống chỉ định			
Mức độ 4: Phối hợp nguy hiểm.	Ký hiệu dấu chấm tròn: Tương tác nghiêm trọng, tránh sử dụng phối hợp.	Mức độ 1: Nghiêm trọng, tránh phối hợp, nguy cơ luôn vượt trội lợi ích.	Mức độ 1: Nghiêm trọng, sử dụng thuốc thay thế.
Mức độ 2: Tương tác cần theo dõi			
Mức độ 3: Cân nhắc nguy cơ/ lợi ích.		Mức độ 2: Thường tránh phối hợp, chỉ sử dụng trong trường hợp đặc biệt.	Mức độ 2: Đáng chú ý, theo dõi chặt chẽ.

Các cặp TTT được đồng thuận trong các CSDL là những cặp TTT tuân theo điều kiện sau:

- Tương tác chống chỉ định:

Tương tác được ít nhất 3/4 CSDL ghi nhận ở mức độ 1. Trường hợp 1 trong 2 thuốc chỉ xuất hiện trong 3 hay 2 CSDL thì cặp tương tác đó phải được ghi nhận trong ít nhất 2/3 hoặc 2/2 CSDL ở mức độ 1. [3], [9]

- Tương tác cần theo dõi:

Tương tác không đạt ở mức độ 1 nhưng được ít nhất 3/4 CSDL ghi nhận ở mức độ 1 hoặc mức độ 2, trong đó ít nhất phải có 1 CSDL ghi nhận ở mức độ 1. Trường hợp 1 trong 2 thuốc chỉ xuất hiện trong 3 hoặc 2 CSDL thì cặp tương tác đó phải được ít nhất 2/3 hoặc 2/2 CSDL ghi nhận ở mức độ 1 hoặc mức độ 2, trong đó ít nhất phải có 1 CSDL ghi nhận ở mức độ 1. [3], [9]

2.4.4. Phương pháp thu thập số liệu

Liên hệ với phòng Kế hoạch – Tổng hợp Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh để được cung cấp các thông tin về đơn thuốc ngoại trú và bệnh án nội trú của bệnh nhân từ 60-69 tuổi đến khám và điều trị trong năm 2012 lưu trữ trên phần mềm của bệnh viện. Thông tin chi tiết về các thuốc trong bệnh án điều trị ba bệnh khảo sát được thu thập và ghi vào phiếu khảo sát.

2.4.5. Xử lý số liệu

Dữ liệu được nhập vào phần mềm Excel 2007 và tính toán tỉ lệ phần trăm, các giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, tổng liều DDD/ 100 bệnh nhân.

2.4.6. Hạn chế sai số

Sai số chọn: Tuân thủ tối đa theo tiêu chuẩn chọn đơn thuốc và bệnh án đã nêu.

Sai số quan sát: Người tham gia thu thập số liệu được tập huấn kỹ trước khi tham gia ghi chép thông tin từ bệnh án.

Sai số do quá trình xử lý, phân tích: Kiểm tra cẩn thận trước và sau quá trình nhập và phân tích số liệu.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Xác định ba bệnh có tỉ lệ mắc cao nhất của người cao tuổi đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh năm 2012

3.1.1. Đặc điểm về tuổi, giới tính của bệnh nhân

Trong năm 2012 có tổng số 28.294 bệnh nhân từ 60 – 69 tuổi đến khám tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh, trong đó có 14,43% bệnh nhân nội trú và 85,57% bệnh nhân ngoại trú. Tuổi trung bình của các bệnh nhân là $63,50 \pm 2,76$ tuổi. Tỉ lệ nam giới là 55,7%, nữ giới là 44,3%.

3.1.2. Đặc điểm bệnh lý – Tỉ lệ các nhóm bệnh

Thống kê tỉ lệ các nhóm bệnh được chẩn đoán và xác định theo ICD 10 trong đơn thuốc và bệnh án. Kết quả trình bày ở bảng 3.1.

Bảng 3.1. Tỉ lệ các nhóm bệnh theo ICD 10 ở người cao tuổi đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh năm 2012

STT	ICD	NHÓM BỆNH	SỐ LƯỢNG	TỈ LỆ %
1	I00 - I99	Bệnh hệ tuần hoàn	7291	25.77
2	E00 - E90	Bệnh nội tiết, dinh dưỡng và chuyển hóa	4064	14.36
3	M00 - M99	Bệnh hệ cơ xương khớp và mô liên kết	3450	12.19
4	J00 - J99	Bệnh hệ hô hấp	3031	10.71
5	K00 - K93	Bệnh hệ tiêu hóa	2491	8.80
6	N00 - N99	Bệnh hệ sinh dục - tiết niệu	2344	8.28
7	H00 - H59	Bệnh mắt và phần phụ	1379	4.87
8	G00 - G99	Bệnh hệ thần kinh	869	3.07
9	A00 - B99	Bệnh nhiễm trùng và KST	821	2.90
10	S00 - S99, T00 - T98	Vết thương, ngộ độc và hậu quả của một số nguyên nhân	745	2.63

		bên ngoài		
11	L00 - L99	Bệnh da và mô dưới da	422	1.49
12	H60 - H95	Bệnh về tai và xương chũm	364	1.29
13	C00 - D48	Bướu tân sinh	341	1.21
14	R00 - R99	Các triệu chứng, dấu hiệu và những biểu hiện lâm sàng bất thường không phân loại ở phần khác	332	1.17
15	Z00 - Z 99	Các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng sức khỏe và tiếp xúc dịch vụ y tế	123	0.43
16	V01 - V99, W00 - W99, X00 - X85, Y01 - Y 98	Bệnh tật và tử vong do nguyên nhân ngoài	107	0.38
17	D50 - D89	Bệnh của máu, cơ quan tạo máu và các rối loạn liên quan đến cơ chế miễn dịch	74	0.26
18	F00 - F99	Rối loạn tâm thần và hành vi	34	0.12
19	Q00 - Q99	Dị tật bẩm sinh, biến dạng và bất thường về NST	7	0.02
20	O00 - O99	Thai nghén, sinh sản và hậu sản	5	0.02
TỔNG CỘNG			28294	100

Như vậy, trong năm 2012, ba nhóm bệnh có tỉ lệ cao nhất ở các bệnh nhân từ 60 – 69 tuổi đến khám tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh theo thứ tự: Bệnh hệ tuần hoàn (25,77%), bệnh nội tiết dinh dưỡng và chuyển hóa (14,36%), bệnh hệ cơ xương khớp và mô liên kết (12,19%). Kết quả này tương đối phù hợp với nghiên cứu tình hình bệnh tật của người cao tuổi tại cộng đồng của Phạm Thắng (2007) theo đó các nhóm bệnh thường gặp theo thứ tự giảm dần là: Bệnh về giác quan, tim mạch, xương khớp, nội tiết-chuyển hoá [13]. Để đại diện cho mỗi nhóm, chúng tôi xác định bệnh chiếm tỉ lệ cao nhất đưa vào khảo sát.

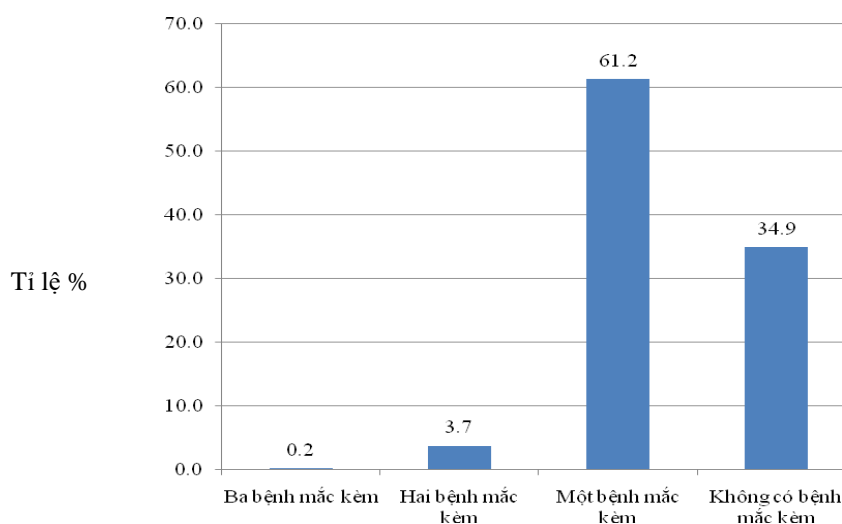
Ứng với mỗi nhóm bệnh trên, bệnh được chẩn đoán với tỉ lệ cao nhất được trình bày trong bảng 3.2.

Bảng 3.2. Bệnh chiếm tỉ lệ cao nhất trong mỗi nhóm bệnh

ST T	NHÓM BỆNH	BỆNH CHIẾM TỈ LỆ CAO NHẤT	ICD	TỈ LỆ (%)
1	Bệnh hệ tuần hoàn	Tăng huyết áp vô căn (nguyên phát)	I10	63.74
2	Bệnh nội tiết, dinh dưỡng và chuyển hóa	Bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin	E11	80.14
3	Bệnh hệ cơ xương khớp và mô liên kết	Thoái hóa cột sống không xác định	M47.9	20.38

Ba bệnh chiếm tỉ lệ cao nhất bao gồm: Tăng huyết áp vô căn (nguyên phát), đái tháo đường không phụ thuộc insulin, thoái hóa cột sống không xác định. Các bệnh này được lựa chọn để tiến hành thống kê các thuốc chỉ định trong đơn và bệnh án.

Trong các bệnh án nội trú, ngoài chẩn đoán bệnh chính, người cao tuổi cũng được ghi nhận mắc đồng thời một số bệnh khác tại thời điểm đó. Trung bình một bệnh nhân nội trú mắc $1,69 \pm 0,55$ bệnh. Tỉ lệ số lượng các bệnh mắc kèm như hình 3.1.



Biểu đồ 3.1. Tỉ lệ số lượng bệnh mắc kèm ở bệnh nhân nội trú

Như vậy, có thể thấy rằng đa số người cao tuổi điều trị nội trú tại Bệnh viện Đa khoa Trà Vinh có từ một bệnh mắc kèm trở lên. Đây là một trong những nguyên nhân đưa đến khả năng xảy ra TTT do họ phải sử dụng phối hợp nhiều thuốc để chữa trị những bệnh mắc cùng lúc.

3.2. Thuốc thường dùng trong điều trị ba bệnh được chọn khảo sát ở người cao tuổi tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh

Các thuốc kê trong đơn cho bệnh nhân 60 – 69 tuổi đến khám và điều trị ba bệnh tăng huyết áp vô căn (nguyên phát), đái tháo đường không phụ thuộc insulin, thoái hóa cột sống không xác định trong khoảng thời gian 01/01 – 31/12/2012 tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh được thống kê tổng liều DDD/100 bệnh nhân cho từng hoạt chất. Chọn ra các hoạt chất có tỉ lệ sử dụng cao nhất (liều DDD/ 100 bệnh nhân cao nhất) đồng thời bao phủ các họ dược lý cơ bản trong điều trị ba bệnh lý khảo sát. Kết quả được trình bày ở bảng 3.3.

Bảng 3.3. Các thuốc thường dùng trong điều trị ba bệnh khảo sát tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh phân loại các họ dược lý

NHÓM THUỐC	NGOẠI TRÚ		NỘI TRÚ	
	HOẠT CHẤT	DDD/100 BN	HOẠT CHẤT	DDD/100 BN
THUỐC ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP				
Ức chế thần kinh giao cảm	trimetazidin	1226	trimetazidin	505
Giãn mạch trực tiếp	nitroglycerin	410	nitroglycerin	456
Kháng angiotensin receptor II	valsartan	313	irbesartan	31
Ức chế men chuyển	perindopril	261	perindopril	1157
Chẹn receptor beta - adrenergic	bisoprolol	161	atenolol	24
Chẹn kênh calci	nifedipin	129	nifedipin	17
Lợi tiểu	hypothiazid	13	furosemid	25
THUỐC ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG				

Dẫn chất biguanid	metformin	3896	metformin	212
Sulfamid hạ đường huyết	gliclazide	821	gliclazide	418
Hormon tuyến tụy chính	insulin	215	Insulin	358
Ức chế alpha glucosidase	acarbose	59	-	-
THUỐC ĐIỀU TRỊ THOÁI HÓA CỘT SỐNG				
Giãn cơ	mephenesin	573	eperison	667
NSAID ức chế chọn lọc COX - 2	celecoxib	132	celecoxib	1000
NSAID	meloxicam	109	diclofenac	375
Khoáng chất	calcium	98	-	-
Corticoid	betamethason	96	methyl prednisolon	533
Phòng và trị bệnh khớp	glucosamin	96	-	-
Ức chế bơm proton (Thuốc hỗ trợ)	omeprazol	94	esomeprazol	1333
Opiate	codein	46	codein	2300
Chống trầm cảm ba vòng	amitriptylin	6	-	-

Kết quả cho thấy thuốc được dùng nhiều nhất trong điều trị tăng huyết áp là thuốc ức chế thần kinh giao cảm trimetazidin (1226 DDD/ 100 bệnh nhân), trong điều trị đái tháo đường type II là thuốc thuộc nhóm dẫn chất biguanid metformin (3896 DDD/ 100 bệnh nhân), trong điều trị thoái hóa cột sống là thuốc giảm đau nhóm opiate codein (2300 DDD/ 100 bệnh nhân).

Có 9/20 nhóm dược lý có hoạt chất được sử dụng nhiều nhất ở đối tượng bệnh nhân ngoại trú và nội trú giống nhau. Tuy nhiên, liều DDD/ 100 bệnh nhân ở nhóm điều trị nội trú và ngoại trú có sự khác biệt tuy cùng một hoạt chất.

Ở bệnh nhân ngoại trú, thuốc sử dụng nhiều nhất trong điều trị tăng huyết áp là thuốc ức chế thần kinh giao cảm trimetazidin (1226 DDD/ 100 bệnh nhân), trong điều trị đái tháo đường type II là thuốc thuộc nhóm dẫn chất biguanid metformin (3896 DDD/ 100 bệnh nhân), trong điều trị thoái hóa cột sống là thuốc giãn cơ mephenesin (573 DDD/ 100 bệnh nhân). Ở bệnh nhân nội trú, thuốc sử dụng nhiều nhất trong điều trị tăng huyết áp là thuốc ức chế men chuyển perindopril (1157 DDD/ 100 bệnh nhân), trong điều trị đái tháo đường type II là sulfamid hạ đường huyết gliclazide (418 DDD/ 100 bệnh nhân), trong điều trị thoái hóa cột sống là thuốc giảm đau nhóm opiate codein (2300 DDD/ 100 bệnh nhân).

Khảo sát số lượng thuốc trong các đơn thuốc và bệnh án kết quả như bảng 3.4.

Bảng 3.4. Số lượng thuốc được sử dụng trên bệnh nhân nội trú và ngoại trú mắc ba bệnh khảo sát

Đối tượng	Số lượng thuốc/ đơn thuốc		
	TB ± SD	Thấp nhất	Cao nhất
Bệnh nhân nội trú	5,62 ± 2,10	1	13
Bệnh nhân ngoại trú	4,09 ± 1,46	1	9

Như vậy bệnh nhân cao tuổi có nhiều bệnh mắc kèm, sử dụng nhiều thuốc đồng thời, ghi nhận trong một trường hợp điển hình bệnh nhân được cho sử dụng 13 thuốc cùng lúc, là những yếu tố nguy cơ dẫn tới TTT.

3.3. Danh sách tương tác thuốc cần chú ý

Tiến hành tra cứu trên các CSDL, các tương tác được ghi trên mỗi CSDL có số lượng khá lớn và có sự chênh lệch. Cụ thể chức năng tra cứu online Drug interactions checker của trang drugs.com ghi nhận 105 tương tác, trang medscape.com ghi nhận 101 tương tác, sách “Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định” của Bộ Y tế ghi nhận 74 tương tác, phụ lục 1 “British National Formular 61” ghi nhận 30 tương tác.

Lựa chọn TTT được đồng thuận trong các CSDL, kết quả có 21 TTT thỏa mãn điều kiện. Tương tác giữa furosemid và hypothiazid được loại ra vì ít có khả năng gặp trên lâm sàng tình huống hai thuốc lợi tiểu được phối hợp với nhau. Danh sách các TTT được trình bày ở bảng 3.5.

Bảng 3.5. Danh sách tương tác thuốc được ghi nhận từ cơ sở dữ liệu

A Tương tác chống chỉ định			
Chưa ghi nhận tương tác chống chỉ định theo các tiêu chí đã đề ra.			
B Tương tác cần theo dõi chặt chẽ			
STT	Cặp tương tác	Tỉ lệ % trong đơn	Hậu quả tương tác
1	atenolol – furosemid	0,066	Mặc dù thường được kết hợp trong thực hành lâm sàng, thuốc lợi tiểu và thuốc chẹn beta có thể làm tăng

			glucose huyết, tăng nguy cơ tụt huyết áp, loạn nhịp thất do tình trạng giảm kali gây ra bởi thuốc lợi tiểu.
2	atenolol – nifedipin	chưa phát hiện	Mặc dù phối hợp giữa beta blocker và thuốc chẹn kênh calci thường có hiệu quả. Tuy nhiên, sử dụng beta blocker và nifedipin được báo cáo có khả năng gây hạ huyết áp nghiêm trọng, suy tim.
3	betamethason - insulin	chưa phát hiện	Corticoid làm giảm tác dụng của thuốc trị đái tháo đường vì chúng có thể gây tăng đường huyết.
4	betamethason – metformin	0,050	Giảm tác dụng của metformin.
5	bisoprolol - furosemid	chưa phát hiện	Tăng nguy cơ tụt huyết áp và chậm nhịp tim.
6	bisoprolol - hypothiazid	chưa phát hiện	Tăng nguy cơ tụt huyết áp và chậm nhịp tim.
7	bisoprolol – nifedipin	0,033	Có thể gây hạ huyết áp nghiêm trọng, suy tim.
8	celecoxib – furosemid	chưa phát hiện	Làm giảm tác dụng lợi tiểu và tác dụng hạ huyết áp, tăng nguy cơ suy thận, suy tim xung huyết.
9	celecoxib – hypothiazid	chưa phát hiện	Làm giảm tác dụng của thuốc lợi tiểu, tăng nguy cơ suy thận, suy tim xung huyết.
10	celecoxib – diclofenac	chưa phát hiện	Gia tăng độc tính của NSAIDs, tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa, suy thận.
11	celecoxib – meloxicam	chưa phát hiện	Gia tăng độc tính của NSAIDs, tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa, suy thận.
12	diclofenac – furosemid	chưa phát hiện	Làm giảm tác dụng của thuốc lợi tiểu, tăng nguy cơ suy thận, suy tim xung huyết.

13	diclofenac – hypothiazid	chưa phát hiện	Làm giảm tác dụng của thuốc lợi tiểu, tăng nguy cơ suy thận, suy tim xung huyết.
14	furosemid – irbesartan	chưa phát hiện	Phối hợp này thường có hiệu quả. Tuy nhiên vẫn có nguy cơ gây tụt huyết áp đặc biệt là sau liều phối hợp đầu tiên. Thuốc ức chế angiotensin II receptor giữ kali trong khi furosemid thải kali nên nồng độ kali huyết có thể tăng, giảm hoặc không đổi.
15	furosemid – valsartan	chưa phát hiện	Phối hợp này thường có hiệu quả. Tuy nhiên vẫn có nguy cơ gây tụt huyết áp đặc biệt là sau liều phối hợp đầu tiên. Nồng độ kali huyết thay đổi khó dự đoán.
16	furosemid - meloxicam	chưa phát hiện	Làm giảm tác dụng của thuốc lợi tiểu, tăng nguy cơ suy thận, suy tim xung huyết.
17	furosemid – perindopril	0,083	Sự kết hợp của thuốc ức chế men chuyển với thuốc lợi tiểu thường an toàn và hiệu quả, nhưng các dấu hiệu hạ huyết áp (chóng mặt, choáng, ngất xỉu) có thể xảy ra ở liều phối hợp đầu tiên, đặc biệt nếu liều thuốc lợi tiểu cao. Tăng kali huyết, suy thận và thậm chí suy thận cấp.
18	hypothiazid – perindopril	chưa phát hiện	Các dấu hiệu hạ huyết áp (chóng mặt, choáng, ngất xỉu) có thể xảy ra ở liều phối hợp đầu tiên, đặc biệt nếu liều thuốc lợi tiểu cao. Tăng kali huyết, suy thận và thậm chí suy thận cấp.
19	perindopril – irbesartan	chưa phát hiện	Gia tăng nguy cơ hạ huyết áp, suy thận, tăng kali huyết đặc biệt trên bệnh nhân suy tim.
20	perindopril – valsartan	0,017	Gia tăng nguy cơ hạ huyết áp, suy

			thận, tăng kali huyết đặc biệt trên bệnh nhân suy tim.
--	--	--	--

Kết quả có 20 tương tác cần lưu ý trong đó không có tương tác ở mức độ 1 (chống chỉ định), 20 cặp tương tác đều ở mức độ 2. Danh sách các TTT cần lưu ý được đề xuất tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh hiện chưa ghi nhận tương tác thuốc ở mức độ chống chỉ định theo các tiêu chí đã đề ra. Điều này chứng tỏ việc phối hợp thuốc trong điều trị là hợp lý, tính rủi ro không cao.

Trong 20 tương tác cần chú ý được xây dựng trong đề tài, tỉ lệ xuất hiện tương tác trong các nhóm thuốc điều trị được trình bày trong bảng 4.1.

Bảng 3.6. Tỉ lệ xuất hiện tương tác trong các nhóm thuốc điều trị

Nhóm thuốc tương tác	Số lượng	Tỉ lệ %
Tăng huyết áp – Tăng huyết áp	11	55
Tăng huyết áp - Thoái hóa cột sống	5	25
Đái tháo đường type 2 - Thoái hóa cột sống	2	10
Thoái hóa cột sống - Thoái hóa cột sống	2	10
Tổng	20	100

Như vậy, các tương tác liên quan tới thuốc trị tăng huyết áp chiếm tỉ lệ cao nhất trong danh sách gồm 12 tương tác của nhóm lợi tiểu, 5 tương tác của nhóm chẹn beta, 4 tương tác của nhóm ức chế men chuyển, 4 tương tác của nhóm ức chế angiotensin II receptor, 2 tương tác của nhóm ức chế kênh calci. Các tương tác liên quan tới thuốc điều trị thoái hóa cột sống gồm 7 tương tác của nhóm NSAIDs, 2 tương tác của nhóm corticoid. Các tương tác liên quan tới thuốc trị đái tháo đường type 2 chiếm tỉ lệ thấp nhất gồm 1 tương tác của insulin và 1 tương tác của nhóm biguanid.

3.4. Hướng xử trí cho các tương tác thuốc

Hướng xử trí cho các TTT cần chú ý được xây dựng dựa trên cơ sở tập hợp, so sánh và ghi nhận những ý kiến về kiểm soát tương tác được đề xuất nhiều nhất trong các CSDL. Kết quả trình bày trong bảng 3.6.

Bảng 3.7. Hướng xử trí cho các tương tác thuốc

STT	Cặp tương tác	Hướng xử trí
1	atenolol – furosemid bisoprolol – furosemid	-Theo dõi chặt chẽ các chỉ số huyết áp, đường huyết, nồng độ kali huyết của bệnh nhân. -Khuyến cáo bệnh nhân thông báo ngay cho bác sĩ nếu xuất hiện các triệu chứng chóng mặt, suy nhược, ngất, tim đập nhanh hoặc không đều, hay mất kiểm soát đường huyết với bệnh nhân đái tháo đường.
2	atenolol – nifedipin bisoprolol – nifedipin	-Cân nhắc sử dụng các thuốc chẹn kênh calci khác cùng loại nhưng ít gây tương tác như felodipin, isradipin, lacidipin, nocardipin, nimodipin. -Cân nhắc giảm liều của một hoặc cả hai thuốc. -Theo dõi chức năng tim mạch của bệnh nhân. -Chú ý theo dõi cả bệnh nhân dùng beta blocker dạng nhỏ mắt do vẫn có khả năng cho tác dụng toàn thân.
3	bisoprolol – hypothiazid	-Khuyến cáo bệnh nhân thông báo ngay cho bác sĩ nếu xuất hiện các triệu chứng chóng mặt, suy nhược, ngất, tim đập nhanh hoặc không đều, hay mất kiểm soát đường huyết với bệnh nhân đái tháo đường. -Cân nhắc hiệu chỉnh liều. -Theo dõi huyết áp thường xuyên.
4	betamethason – insulin betamethason – metformin	-Theo dõi chặt chẽ đường huyết của bệnh nhân trong quá trình điều trị cũng như khi rút corticoid khỏi phác đồ điều trị. -Cân nhắc điều chỉnh liều lượng của thuốc trị đái tháo đường khi cần thiết. -Chú ý theo dõi cả corticoid dùng ngoài da hoặc dạng phun xịt vì có thể gây ra tác dụng toàn thân,
5	celecoxib – furosemid celecoxib – hypothiazid diclofenac – furosemid diclofenac – hypothiazid	-Cân nhắc sử dụng nhóm thuốc giảm đau khác nếu có thể. -Trong trường hợp bắt buộc phối hợp thường phải tăng liều thuốc lợi tiểu tùy vào đáp ứng lâm sàng.

	furosemid – meloxicam	<p>-Theo dõi chặt chẽ chức năng thận, nồng độ các chất điện giải, tránh mất nước cho bệnh nhân.</p> <p>-Nếu phát hiện bất thường ở chức năng thận hoặc tăng kali máu, cả hai loại thuốc nên ngưng cho đến khi tình trạng được cải thiện.</p>
6	celecoxib – diclofenac celecoxib – meloxicam	<p>-Các NSAID không nên được dùng đồng thời do gia tăng độc tính nhưng không gia tăng đáng kể tác dụng trị liệu.</p> <p>-Giảm bớt một NSAID hoặc thay thế bằng paracetamol, nếu tình trạng đau không cải thiện cân nhắc sử dụng các thuốc giảm đau gây nghiện.</p>
7	furosemid – perindopril hypothiazid – perindopril	<p>-Nếu bệnh nhân dùng furosemid liều cao hơn 80 mg/ ngày xem xét tạm thời ngừng thuốc lợi tiểu hoặc giảm liều lượng một vài ngày trước khi dùng chất ức chế men chuyển.</p> <p>-Nếu việc giảm liều thuốc lợi tiểu không thích hợp trên lâm sàng, liều đầu tiên của chất ức chế men chuyển nên được giám sát chặt chẽ, bắt đầu từ liều thấp và nên uống trước khi đi ngủ.</p> <p>-Tư vấn cho bệnh nhân các vấn đề có thể gặp phải, khi thấy các dấu hiệu hạ huyết áp (chóng mặt, choáng...) nên cho bệnh nhân nằm xuống.</p> <p>-Nếu tình trạng hạ huyết áp vẫn tiếp diễn nên tạm thời giảm liều thuốc lợi tiểu.</p> <p>-Các sản phẩm kết hợp sẵn giữa chất ức chế men chuyển với thuốc lợi tiểu chỉ nên dùng ở những bệnh nhân có tình trạng bệnh ổn định.</p> <p>-Theo dõi kali huyết, chức năng thận. Khi tình trạng tăng urê và creatinin huyết xảy ra, giảm liều hoặc ngưng thuốc lợi tiểu hoặc ức chế men chuyển hoặc cả hai, điều trị phục hồi thể tích dịch và điện giải.</p>
8	furosemid – valsartan furosemid – irbesartan	<p>-Giảm liều thuốc lợi tiểu và / hoặc sử dụng một liều khởi đầu thấp hơn chất ức chế angiotensin II receptor.</p> <p>-Theo dõi kali huyết thường xuyên ở bệnh</p>

		nhân suy tim, suy thận, cao tuổi.
9	perindopril – valsartan perindopril – irbesartan	-Theo dõi chức năng thận và kali huyết chặt chẽ.

PHẦN KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

1. Kết luận

Nghiên cứu đã xác định ba bệnh có tỉ lệ mắc cao nhất của người cao tuổi tại Trà Vinh theo thứ tự là: Tăng huyết áp vô căn (nguyên phát), đái tháo đường không phụ thuộc insulin, thoái hóa cột sống không xác định.

Đã xác định được danh sách các thuốc thường dùng để điều trị ba bệnh trên tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh dựa theo tổng liều DDD/ 100 bệnh nhân.

Đã thành lập được danh sách 20 tương tác cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh dựa trên cơ sở sử dụng các CSDL có uy tín và bằng chứng ghi nhận trong y văn.

Đã đề xuất hướng kiểm soát một cách chi tiết, cụ thể, có khả năng áp dụng vào thực tế điều trị khi bắt buộc phải sử dụng phối hợp các thuốc tương tác.

2. Kiến nghị

Trong tương lai, bảng cảnh báo về các TTT cần lưu ý có thể được thiết kế để dán tại các khoa lâm sàng, hoặc tích hợp vào phần mềm kê đơn tại bệnh viện giúp bác sĩ tham khảo.

Những cặp tương tác này được xây dựng dựa trên các thuốc sử dụng phổ biến tại bệnh viện tính đến thời điểm tháng 12/2012. Do đó, trong tương lai, khi các thuốc mới được sử dụng rộng rãi danh sách này cần được cập nhật và chỉnh sửa.

Do thời gian có giới hạn, nên đề tài chưa thực hiện được giai đoạn tra cứu phát hiện tỉ lệ TTT trong đơn thuốc và bệnh án. Các cặp TTT được xây dựng dựa trên cơ sở các tương tác được đồng thuận trong các CSDL và các báo cáo trong y văn chưa đối chiếu với thực tế điều trị tại bệnh viện. Đề tài chỉ mới nghiên cứu TTT ở ba bệnh gặp phổ biến ở người cao tuổi qua khảo sát tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh.

Nhằm khắc phục các hạn chế trên và xây dựng danh mục TTT một cách hoàn thiện, những nghiên cứu tiếp theo cần tiếp tục tra cứu phát hiện tỉ lệ TTT trong đơn thuốc, bệnh án. Ngoài ra, các nghiên cứu sau đề nghị mở rộng tra cứu tương tác thuốc trên các đối tượng khác như trẻ em, bệnh nhân đang điều trị tại một khoa phòng cụ thể, bệnh nhân tại các bệnh viện ở các khu vực khác... Đồng thời phải đối chiếu thực tế lâm sàng và ý kiến chuyên môn của các bác sĩ tham gia điều trị bằng cách lập một nhóm chuyên gia tham gia vào đề tài gồm các bác sĩ và dược sĩ lâm sàng để thẩm định các TTT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

- [1] Bộ Y tế, 2002. Bảng phân loại quốc tế bệnh tật Việt - Anh lần thứ 10 (ICD-10), nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
- [2] Bộ Y tế, 2006. Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định, nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
- [3] Hoàng Vân Hà, 2012. *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 đại học, Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
- [4] Trần Thị Thu Hằng, 2009. Dược động học lâm sàng, tái bản lần thứ nhất, nhà xuất bản Phương Đông, tr.324-335.
- [5] Nguyễn Phương Hoa, Phạm Huy Tuấn Kiệt, 2012. “Thực trạng hoạt động ở các nhà thuốc tư nhân tại Hà Nội năm 2010”, *tạp chí Y học thực hành*, 7 (829).
- [6] Hoàng Thị Kim Huyền, Phạm Thúy Vân, 2000. “Phân tích đơn điều trị loét dạ dày tá tràng tại một bệnh viện tuyến trung ương”, *Tạp chí dược học*, số12, tr20-22.
- [7] Hoàng Thị Kim Huyền, 2011. Kiểm soát tương tác thuốc trong điều trị. *Chăm sóc dược* (Bộ Y tế). Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
- [8] Mai Phương Mai, 2008. Dược lý học tập 1, nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 46-48.
- [9] Nguyễn Đức Phương, 2012. *Nghiên cứu xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành tại khoa cơ – xương – khớp bệnh viện Bạch Mai*, Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ đại học, Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
- [10] Quốc hội nước Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam, 2009. *Luật người cao tuổi*, tr.1-3.

[11] Nguyễn Thanh Sơn, 2011. “Đánh giá sự đồng thuận giữa các cơ sở dữ liệu duyệt tương tác trong thực hành lâm sàng”, *Tạp chí Thông tin Y Dược*, 11: 29-32.

[12] 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.

[13] Phạm Thắng, 2007. “Tình hình bệnh tật của người cao tuổi Việt Nam qua một số nghiên cứu dịch tễ học tại cộng đồng”, *Tạp chí Dân số & Phát triển*, 4/2007.

[14] Phạm Thắng, Đỗ Thị Khánh Hỷ, 2009. *Báo cáo tổng quan về chính sách chăm sóc người già thích ứng với thay đổi cơ cấu tuổi tại Việt Nam*, Bộ Y tế - Tổng cục Dân số và Kế hoạch hóa gia đình, Hà Nội, tr.1, 3, 7, 14-15, 26-27.

[15] Nguyễn Thu Vân, 2012. *Đánh giá một số cơ sở dữ liệu thường dùng trong thực hành tra cứu tương tác tại Việt Nam*. Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ đại học, Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.

Tiếng Anh

[16] Jacob Abarca, (2004), “Concordance of Severity Ratings Provided in Four Drug Interaction Compendia”, *Journal of the American Pharmacists Association*, 44: 136-141.

[17] Kevin A Clauson (2010), “Pharmacists: Are your drug information database accurate?”, *US Pharmacist.com/ continuing education*.

[18] David C. Classen, 1997. “Adverse Drug Events in Hospitalized Patients”, *The Journal of American Medical Association*, 277 (4): 301-306.

[19] European Medicines Agency, 2010. *Guideline on the Investigation of Drug Interactions*.

[20] Hansten P.D., Horn J.R. 2011, *The Top 100 Drug Interactions 2011: A Guide to Patient Management*, H&H Publications.

[21] J. Indermitte, 2007. “Management of drug-interaction alerts in community pharmacies”, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 32: 133-142.

[22] Joint Formulary Committee, 2011. British National Formulary 61, British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London.

[23] David N. Juurlink, 2003. “Drug – Drug Interactions Among Elderly Patients Hospitalized for Drug Toxicity”, *The Journal of American Medical Association*, 289 (13): 1652-1658.

[24] Becker ML, 2007. “Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review”, *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 16 (6): 641-51.

[25] Daniel C. Malone, 2004. “Identification of serious Drug-Drug Interactions: Results of the Partnership to Prevent Drug-Drug Interactions”, *Journal of the American Pharmacists Association*, 4(2): 142-151.

[26] Multidisciplinary Medication Management Project, 2001. *Top ten Dangerous Drug Interactions in Long-Term Care*.

[27] Robert Keith Middleton, 2006. Drug Interactions. *Textbook of Therapeutic Drug and Disease management*, Lippincott Williams & Wilkins, eighth edition, pp.47-69.

[28] Frederic Mille, 2008. “Analysis of overridden alerts in a drug-drug interaction detection system”, *International Journal for Quality in Health Care*, 20 (6): 400-405.

[29] Bjorn Moline, Kari Laine, Marine L. Andersson, Tuomas Korhonen, Ylva Bottiger, 2009. “ SFINX – a drug-drug interaction database designed for clinical decision support systems”, *Eur J Clin Pharmacol* 2009 (65): 627-633.

[30] Pharmaceutical Press, 2008. *Stockley's Drug Interactions*, William Clowes, Great Britain.

[31] Agnes I. Vitry, 2006. "Comparative assessment of four drug interaction compendia", *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63 (6): 709-714.

[32] Saul N. Weingart, 2003. "Physicians' Decisions to Override Computerized Drug Alerts in Primary Care", *American Medical Association*, 163: 2625-2631.

[33] World Health Organization, 2012. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*.

[34] Hsuan-Chia Yang, 2010. "Proactive Identification of False Alert for Drug-Drug Interaction", *World Academy of Science, Engineering and Technology*, 44: 1417-1420.

Website

[35] http://www.drugs.com/drug_interactions.html truy cập ngày 15/02/2014

[36] <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> truy cập ngày 15/02/2014

[37] suckhoedoisong.vn/duoc-si-tu-van/su-dung-thuoc-o-nguoi-cao-tuoi-20100622085848127.htm truy cập ngày 21/04/2014