



Original Article

Developing a list of important drug- drug interactions in the clinical practice in the internal department – Kien An Hospital, Hai Phong City

Nguyen Thi Hanh¹, Vu Thi Phuong Thao², Ha Quang Tuan³,
Nguyen Xuan Bach⁴, Nguyen Thanh Hai^{1,*}

¹Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam

²Haiphong University of Medicine and Pharmacy,

72A Nguyen Binh Khiem, Ngo Quyen, Hai Phong, Vietnam

³Pharmacy Department of Kien An Hospital, 15 Tran Tat Van, Kien An, Hai Phong, Vietnam

⁴VNU School of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

Received 04 October 2019

Revised 25 November 2019; Accepted 04 December 2019

Abstract: This study was aimed to develop a list of important drug- drug interactions (DDIs) at the Internal department – Kien An Hospital. *Subjects and methods:* This study was 3 phases: (1) The construction of the initiative list was based on consensus of the documentations from the list of drugs in Kien An hospital: Micromedex 2.0, the patient leaflets and Drug Interaction Fact 2014. (2) The research group reviewed all the in-patient medical records in the General internal department and Cardiology department and sorted the high-frequency DDIs with prevalence higher than 1%. (3) After the DDIs of the first list and the second list were assessed by a group of doctors and pharmacists who proposed a list of important DDIs at the internal department – Kien An Hospital. *Results:* From the documentations, the research group constructed 27 DDIs of the list. *Conclusion:* This DDIs list can be disseminated in clinical departments and integrated into the prescribing software of Kien An hospital.

Keywords: Kien An hospital, DDIs, Micromedex 2.0, high-frequency.

* Corresponding author.

Email address: haint@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4179>



Xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại Khoa Nội - Bệnh viện Kiến An Hải Phòng

Nguyễn Thị Hạnh¹, Vũ Thị Phương Thảo², Hà Quang Tuấn³,
Nguyễn Xuân Bách⁴, Nguyễn Thành Hải^{1,*}

¹Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

²Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, 27A Nguyễn Bình Khiêm, Ngô Quyền, Hải Phòng, Việt Nam

³Khoa Dược- Bệnh viện Kiến An Hải Phòng, 15 Trần Tất Văn, Kiến An,, Hải Phòng, Việt Nam

⁴Khoa Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, Số 144 Xuân Thủy Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 04 tháng 10 năm 2019

Chỉnh sửa ngày 25 tháng 11 năm 2019; Chấp nhận đăng ngày 04 tháng 12 năm 2019

Tóm tắt: Tương tác thuốc (TTT) bất lợi là một trong những nguyên nhân gây ra các biến cố bất lợi của thuốc, gây giảm hiệu quả điều trị, kéo dài thời gian nằm viện, tăng chi phí điều trị, và thậm chí có thể gây tử vong cho bệnh nhân. Trong thực hành lâm sàng, việc phát hiện, đánh giá, xử trí và quản lý nguy cơ tương tác thuốc có vai trò quan trọng trong việc hạn chế tối đa tương tác thuốc. Mục đích của nghiên cứu này nhằm xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại Khoa Nội, Bệnh viện Kiến An Hải Phòng. *Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:* Nghiên cứu được thực hiện qua 3 giai đoạn: (1) Xây dựng danh mục tương tác thuốc lý thuyết cần chú ý thông qua sự đồng thuận của các cơ sở dữ liệu từ danh mục thuốc sử dụng tại bệnh viện: Micromedex 2.0, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc và sách Drug Interaction Fact 2014. (2) Nhóm nghiên cứu tiến hành rà soát tương tác từ bệnh án nội trú và lựa chọn các cặp tương tác có tần suất cao ($\geq 1\%$ tổng số bệnh án). (3) Xây dựng danh mục tương tác thuốc cuối cùng thông qua khảo sát ý kiến nhóm chuyên môn về danh mục tương tác ở giai đoạn 1 và 2. *Kết quả:* Dựa vào các cơ sở dữ liệu, nhóm nghiên cứu đã xây dựng được danh mục tương tác gồm 27 cặp tương tác cần chú ý trong thực hành lâm sàng. *Kết luận:* Danh mục này có thể được phổ biến tại các khoa lâm sàng, đồng thời tích hợp vào phần mềm hỗ trợ kê đơn tại bệnh viện.

Từ khóa: Bệnh viện Kiến An, tương tác thuốc, Micromedex 2.0, tần suất cao.

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: haint@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4179>

1. Đặt vấn đề

Tương tác thuốc (TTT) bất lợi là một trong những nguyên nhân gây ra các biến cố bất lợi của thuốc, gây giảm hiệu quả điều trị, kéo dài thời gian nằm viện, tăng chi phí điều trị, và thậm chí có thể gây tử vong cho bệnh nhân [1]. Hiện nay, các cơ sở dữ liệu tra cứu tương tác thuốc rất phong phú, đa dạng bao gồm cả sách chuyên khảo lẫn phần mềm duyệt tương tác trực tuyến. Tuy nhiên, do cơ sở dữ liệu sử dụng trong các phần mềm khác nhau nên kết quả duyệt tương tác có sự khác biệt về mức độ nghiêm trọng và khuyến cáo xử trí [2]. Điều này gây nhiều khó khăn cho bác sĩ, dược sĩ trong việc chọn lựa nguồn thông tin phù hợp và chính xác. Để khắc phục những khó khăn trên và thuận tiện tra cứu thông tin, đã có nhiều bệnh viện và cơ sở khám chữa bệnh trên thế giới và Việt Nam đã xây dựng bảng danh mục các tương tác thuốc bất lợi riêng trong thực hành lâm sàng. Bệnh viện Kiến An là bệnh viện đa khoa hạng I và là một trong những bệnh viện đa khoa lớn nhất ở Hải Phòng. Hàng năm, bệnh viện Kiến An tiếp nhận số lượng lớn bệnh nhân điều trị không thành công ở các bệnh viện tuyến dưới và các cơ sở điều trị khác chuyển đến. Tình trạng bệnh lý phức tạp của bệnh nhân nội trú dẫn đến phối hợp nhiều thuốc. Nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện Kiến An Hải Phòng.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Giai đoạn 1: Xây dựng danh mục tương tác thuốc lý thuyết cần chú ý

Đối tượng nghiên cứu: Danh mục thuốc sử dụng tại bệnh viện Kiến An năm 2019.

- *Tiêu chuẩn lựa chọn:* hoạt chất nằm trong danh mục thuốc sử dụng tại Bệnh viện Kiến An năm 2019.

- *Tiêu chuẩn loại trừ:* thuốc phối hợp vitamin và khoáng chất, dịch truyền NaCl, glucose, dung dịch thẩm phân, máu và chế phẩm từ máu, vi khuẩn đông khô và thuốc có nguồn gốc dược liệu.

Giai đoạn 2: Xây dựng danh mục tương tác thuốc thực tế cần chú ý dựa trên bệnh án nội trú

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh án nội trú

- Tiêu chuẩn lựa chọn: tất cả các bệnh án của bệnh nhân điều trị tại khoa Nội tổng hợp và Nội tim mạch được lưu trữ tại phòng Kế hoạch tổng hợp, bệnh viện Kiến An có ngày xuất viện ghi trong bệnh án từ 01/07/2019 đến 31/07/2019.

- Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh án sử dụng nhỏ hơn 2 thuốc.

Giai đoạn 3: Xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng qua khảo sát ý kiến nhóm chuyên môn về danh mục tương tác ở giai đoạn 1 và 2

Đối tượng nghiên cứu: Hai danh mục tương tác xây dựng ở giai đoạn 1 và 2, gồm:

- Danh mục tương tác thuốc lý thuyết cần chú ý.

- Danh mục tương tác thuốc thực tế cần chú ý dựa trên bệnh án nội trú.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Giai đoạn 1: Xây dựng danh mục tương tác thuốc lý thuyết cần chú ý

Các cơ sở dữ liệu (CSDL) tra cứu bao gồm:

- Phần mềm tra cứu tương tác Drug interactions- Micromedex 2.0

- Sách Drug Interaction Facts (DIF) 2014.

- Các tờ hướng dẫn sử dụng (HDSĐ) thuốc được tra cứu ưu tiên: từ tờ HDSĐ thuốc tại bệnh viện, nếu không có thông tin về tương tác thuốc chống chỉ định (CCĐ) thì cần tra cứu tiếp tương tác CCĐ trên tờ thông tin sản phẩm của biệt dược gốc trên trang www.drugbank.vn (trang của Cục quản lý Dược, Việt Nam) và/hoặc www.medicines.org.uk (trang của Cơ quan quản lý thuốc, Anh). Nếu ít nhất một trong ba tờ HDSĐ có khuyến cáo cặp tương tác CCĐ thì sẽ được lựa chọn.

Nhóm nghiên cứu tiến hành quy trình như sau: Lần lượt nhập tất cả các hoạt chất từ danh mục thuốc bệnh viện (thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ) vào phần mềm tra cứu tương tác Micromedex 2.0 (MM 2.0). Trong các tương tác xuất từ MM 2.0, lọc các tương tác có mức độ “chống chỉ định” và “nghiêm trọng”. Sau đó, xây dựng danh mục tương tác thuốc lý thuyết cần chú ý thông qua sự đồng thuận của các CSDL bằng cách lần lượt kiểm tra các tương

tác được lọc ra từ MM 2.0 với các từ HDSD thuốc và sách DIF. Các tương tác được chọn vào danh mục theo hai mức độ:

- Mức độ chống chỉ định (Ý nghĩa: Chống chỉ định dùng đồng thời các thuốc): Các tương tác có thông tin là chống chỉ định trên từ HDSD (của một hoặc cả hai hoạt chất trong một cặp tương tác) hoặc các tương tác đồng thời có mức độ chống chỉ định trong MM 2.0 và mức độ nghiêm trọng trong DIF.

- Mức độ nghiêm trọng (Ý nghĩa: Tương tác gây hậu quả đe dọa tính mạng và/hoặc cần can thiệp y khoa để hạn chế tối thiểu phản ứng có hại nghiêm trọng xảy ra): Các tương tác có mức độ nghiêm trọng đồng thời trong MM 2.0 và DIF.

Giai đoạn 2: Xây dựng danh mục tương tác thuốc thực tế cần chú ý dựa trên bệnh án nội trú

Áp dụng phương pháp mô tả cắt ngang trên hồ sơ bệnh án, nhóm nghiên cứu lựa chọn bệnh án có ngày xuất viện ghi trong bệnh án của bệnh nhân điều trị tại khoa Nội tổng hợp, Nội tim mạch được lưu trữ tại phòng Kế hoạch tổng hợp từ ngày 01/07/2019 đến 31/07/2019 để đưa vào rà soát. Với mỗi bệnh án, nhập tất cả các thuốc xuất hiện trong bệnh án vào MM 2.0 và đồng thời tiến hành kiểm tra thời gian sử dụng của từng thuốc trong mỗi cặp tương tác, nếu hai thuốc

của một cặp tương tác được sử dụng trong cùng một ngày thì ghi nhận tương tác xảy ra. Trong các tương tác xuất ra từ MM 2.0, lọc ra các tương tác có mức độ “nghiêm trọng” và “chống chỉ định”. Từ đó, lựa chọn các tương tác có tần suất cao trên lâm sàng ($\geq 1\%$ tổng số bệnh án). Các tương tác được chọn bao gồm: các tương tác có tần suất cao có trong danh mục giai đoạn 1 và các tương tác có tần suất cao không có trong danh mục giai đoạn 1 (do giai đoạn này không đồng thuận với các CSDL: các từ HDSD và sách DIF).

Giai đoạn 3: Xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng qua khảo sát ý kiến nhóm chuyên môn về danh mục tương tác ở giai đoạn 1 và 2.

Áp dụng quy trình Delphi sửa đổi [3] để thực hiện việc xin ý kiến của nhóm chuyên môn. Nhóm chuyên môn bao gồm: 04 bác sĩ công tác tại Khoa Nội và 02 dược sĩ làm nhiệm vụ dược lâm sàng tại Khoa Dược, bệnh viện Kiến An. Mỗi thành viên trong nhóm chuyên môn đánh giá từng cặp tương tác một cách độc lập theo 06 tiêu chí (Bảng 1) trên thang điểm từ 1 đến 5 (1 điểm: Hoàn toàn phản đối, 2 điểm: Phản đối, 3 điểm: Trung lập, 4 điểm: Đồng ý, 5 điểm: Hoàn toàn đồng ý).

Bảng 1. 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	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
4	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.
5	Nhận thức về tương tác	Bác sĩ đã nắm rõ về khả năng xảy ra tương tác trong điều trị
6	Dữ liệu mô tả	Sự xuất hiện của tương tác được mô tả bởi những bằng chứng lâm sàng đáng tin cậy

Hệ số tương quan trong nhóm (Intraclass Correlation Coefficient- ICC) của từng tiêu chí đánh giá được tính bằng phần mềm SPSS 20.0, dựa trên phương pháp đề xuất bởi Shrout và Fleiss [4]. Nhóm nghiên cứu lựa chọn những cặp tương tác đưa vào danh mục cuối cùng là những cặp tương tác có tổng điểm 6 tiêu chí lớn hơn hoặc bằng giá trị trung bình của tổng điểm 6 tiêu chí của tất cả các tương tác đưa vào đánh giá. Danh mục này sẽ được nhóm nghiên cứu xin

trình và thông qua Hội đồng thuốc và điều trị bệnh viện, sau đó phổ biến trong khoa.

Các kết quả được xử lý thống kê bằng phần mềm SPSS 20.0.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Xây dựng danh mục tương tác thuốc lý thuyết cần chú ý

Bảng 2. Danh mục tương tác thuốc lý thuyết cần chú ý

TT	Cặp tương tác	Mức độ nghiêm trọng của tương tác			Mức độ nghiêm trọng đồng thuận
		MM	Tờ HDSĐ	DIF	
1	Amiodaron	Moxifloxacin	CCĐ	CCĐ	CCĐ
2	Amiodaron	Sulfamethoxazol/Trimethoprim	CCĐ		NT
3	Ceftriaxon	Canxi clorid	CCĐ	CCĐ	CCĐ
4	Itraconazol	Midazolam	CCĐ	CCĐ	CCĐ
5	Itraconazol	Methylergometrin	CCĐ	CCĐ	CCĐ
6	Linezolid	Thuốc kích thích giao cảm (Adrenalin, Noradrenalin, Ephedrin, Dopamin, Dobutamin)	CCĐ	CCĐ	CCĐ
7	Linezolid	Pethidin	CCĐ	CCĐ	CCĐ
8	Nimodipin	Phenobarbital	CCĐ	CCĐ	CCĐ
9	Colchicin	Clarithromycin	NT		NT
10	Amiodaron	Macrolids (Azithromycin, Clarithromycin)	NT		NT
11	Amiodaron	Ciprofloxacin	NT		NT
12	Amiodaron	Digoxin	NT		NT
13	Amiodaron	Thuốc đối kháng thụ thể 5-HT3 (Granisetron, Ondansetron)	NT		NT
14	Amiodaron	Lidocain	NT		NT
15	Amiodaron	Metronidazol	NT		NT
16	Aspirin	Heparin	NT		NT
17	Aspirin	NSAIDs (Ketoprofen, Piroxicam)	NT		NT
18	Atorvastatin	Clarithromycin	NT		NT

19	Atorvastatin	Colchicin	NT	NT	NT
20	Statins (Atorvastatin, Fenofibrat)	Fenofibrat	NT	NT	NT
21	Atorvastatin	Itraconazol	NT	NT	NT
22	Ciprofloxacin	Gliclazid	NT	NT	NT
23	Ciprofloxacin	Glyburid	NT	NT	NT
24	Ciprofloxacin	Theophyllin	NT	NT	NT
25	Macrolids (Clarithromycin, Azithromycin)	Quinolons (Ciprofloxacin, Moxifloxacin)	NT	NT	NT
26	Macrolids (Clarithromycin, Azithromycin)	Digoxin	NT	NT	NT
27	Clarithromycin	Fentanyl	NT	NT	NT
28	Clarithromycin	Midazolam	NT	NT	NT
29	Clopidogrel	Enoxaparin	NT	NT	NT
30	Clopidogrel	Heparin và Heparin phân tử lượng thấp (Enoxaparin)	NT	NT	NT
31	Clopidogrel	Aspirin và NSAIDs (Ketoprofen, Piroxicam)	NT	NT	NT
32	Clopidogrel	PPIs (Esomeprazol, Lansoprazol)	NT	NT	NT
33	Digoxin	Hydrochlorothiazid	NT	NT	NT
34	Digoxin	Itraconazol	NT	NT	NT
35	Digoxin	Sulfamethoxazol/Trimethoprim	NT	NT	NT
36	Enoxaparin	Heparin	NT	NT	NT
37	Heparin và Heparin phân tử lượng thấp (Enoxaparin)	NSAIDs (Ketoprofen, Piroxicam)	NT	NT	NT
38	Fentanyl	Itraconazol	NT	NT	NT
39	Furosemid	Aminosids (Gentamicin, Netilmicin)	NT	NT	NT
40	Corticosteroids (Methylprednisolon, Hydrocortison)	NSAIDs (Ketoprofen, Piroxicam)	NT	NT	NT
41	Ketoprofen	Piroxicam	NT	NT	NT
42	Spirolacton	Ức chế men chuyển (Lisinopril, Perindopril, Ramipril)	NT	NT	NT
43	Chế phẩm chứa kali	Spirolacton	NT	NT	NT
44	Chế phẩm chứa kali	Ức chế men chuyển (Lisinopril, Perindopril, Ramipril)	NT	NT	NT
45	Amiodaron	Fentanyl	NT	NT	NT

Trong số 273 thuốc sử dụng tại bệnh viện năm 2019, 147 hoạt chất thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn được đưa vào duyệt tương tác bằng phần mềm MM 2.0. Kết quả thu được 501 cặp tương tác, trong đó, lọc ra 332 cặp tương tác cần chú ý bao gồm: 23 cặp mức độ chống chỉ định (CCĐ) và 309 cặp mức độ nghiêm trọng (NT).

Nhóm nghiên cứu tiếp tục tra cứu lần lượt 332 cặp tương tác này trong các tờ HDSD và trong sách DIF 2014 để lấy sự đồng thuận. Kết quả thu được danh mục có 45 cặp tương tác lý thuyết cần chú ý (bảng 2) dựa trên tra cứu các nguồn thông tin, trong đó có 7 cặp tương tác CCĐ đồng thuận giữa MM 2.0 với ít nhất một trong các tờ HDSD, 1 cặp tương tác CCĐ trên MM 2.0 và NT trên DIF, còn lại 37 cặp tương tác đồng thuận trên MM 2.0 và DIF ở mức độ NT.

3.2. Xây dựng danh mục tương tác thuốc thực tế cần chú ý dựa trên bệnh án nội trú

Qua khảo sát 424 bệnh án, có 203 bệnh án có tương tác (48%). Số bệnh án có 1 cặp tương tác, 2 cặp tương tác và 3 cặp tương tác trở lên chiếm tỷ lệ tương ứng là 19,8%, 6,4% và 21,7%. 27 cặp tương tác có tần suất ghi nhận $\geq 1\%$ tổng số bệnh án được đưa vào danh mục tương tác thuốc thực tế cần chú ý dựa trên bệnh án nội trú được trình bày trong bảng 3. Trong đó, các cặp tương tác thường gặp trong mẫu nghiên cứu bao gồm tương tác làm tăng kali máu (chiếm 46,46%) khi phối hợp thuốc ức chế men chuyển với muối kali hoặc thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (spironolacton), tương tác giữa aspirin và NSAIDs với các thuốc lợi tiểu (chiếm 41,98%).

Bảng 3. Danh mục tương tác thuốc thực tế cần chú ý dựa trên bệnh án nội trú

STT	Cặp tương tác	Số bệnh án	Tần suất (%) (N=424)
1	Chế phẩm chứa Kali Spironolacton	88	20,75
2	Aspirin Hydrochlorothiazid	52	12,26
3	Aspirin Spironolacton	51	12,03
4	Lisinopril Spironolacton	41	9,67
5	Lisinopril Chế phẩm chứa kali	36	8,49
6	Aspirin Furosemid	30	7,08
7	Piroxicam Spironolacton	21	4,95
8	Aspirin Piroxicam	20	4,72
9	Perindopril Spironolacton	19	4,48
10	Aspirin Metformin	15	3,54
11	Aspirin Clopidogrel	15	3,54
12	Piroxicam Hydrochlorothiazid	14	3,30
13	Chế phẩm chứa Kali Perindopril	13	3,07
14	Kali clorid Atropin	10	2,36
15	Esomeprazol Clopidogrel	10	2,36
16	Piroxicam Furosemid	10	2,36
17	Digoxin Spironolacton	9	2,12
18	Lansomeprazol Clopidogrel	7	1,65

19	Piroxicam	Methylprednisolon	7	1,65
20	Felodipin	Clopidogrel	6	1,42
21	Enoxaparin	Clopidogrel	6	1,42
22	Digoxin	Hydrochlorothiazid	5	1,18
23	Digoxin	Telmisartan	5	1,18
24	Aspirin	Piracetam	5	1,18
25	Ciprofloxacin	Methylprednisolon	5	1,18
26	Moxifloxacin	Methylprednisolon	5	1,18
27	Lisinopril	Telmisartan	5	1,18

3.3. Xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng qua khảo sát ý kiến nhóm chuyên môn về danh mục tương tác ở giai đoạn 1 và 2

Sau giai đoạn 1 và 2, thu được danh mục 1 gồm 45 cặp tương tác thuốc cần chú ý dựa trên lý thuyết và danh mục 2 gồm 27 cặp tương tác thuốc tần suất cao. Sau khi gộp các cặp tương tác trùng nhau trong hai danh mục, gộp chung các cặp tương tác liên quan đến các thuốc thuộc cùng một nhóm với cơ chế và hậu quả của tương tác giống nhau, thu được danh mục 51 cặp tương tác đưa vào khảo sát ý kiến nhóm chuyên môn. Kết quả đánh giá của nhóm chuyên môn theo từng tiêu chí được trình bày trong bảng 4. Tổng điểm

sáu tiêu chí của các cặp tương tác nằm trong khoảng 19,3 đến 25,5 trên tổng điểm tối đa là 30 điểm. Trong sáu tiêu chí đánh giá, tiêu chí 4 (đối tượng bệnh nhân đặc biệt) có giá trị trung bình cao nhất (4,6 điểm), còn tiêu chí 6 (dữ liệu mô tả tương tác) có khoảng biến thiên thiên lớn nhất từ 1,5 đến 5,0 với giá trị trung bình là $3,3 \pm 1,1$

Mức độ đồng thuận của nhóm chuyên môn theo từng tiêu chí tương đối khác nhau. Trong đó, tiêu chí 6 (dữ liệu mô tả tương tác) có giá trị ICC cao nhất (0,910), tiếp đến tiêu chí 1 (mức độ phổ biến của tương tác) là 0,860 cho thấy mức độ đồng thuận cao. Trong đó, tiêu chí 3 (mức độ kiểm soát tương tác) có giá trị ICC nhỏ hơn 0,4 (0,358) thể hiện mức độ đồng thuận thấp. Các tiêu chí còn lại có mức độ đồng thuận trung bình.

Bảng 4. Kết quả đánh giá điểm các tiêu chí của nhóm chuyên môn về 51 cặp tương tác

TT	Các giá trị khảo sát	Mức độ phổ biến	Mức độ nghiêm trọng	Mức độ kiểm soát	Đối tượng đặc biệt	Nhận thức về tương tác	Dữ liệu mô tả	Tổng điểm 6 tiêu chí
1	TB ± SD	$1,5 \pm 0,8$	$4,3 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,2$	$4,6 \pm 0,3$	$4,5 \pm 0,4$	$3,3 \pm 1,1$	$22,6 \pm 1,7$
2	Giá trị nhỏ nhất	1,0	3,7	3,8	3,7	3,8	1,5	19,3
3	Giá trị lớn nhất	3,8	4,8	4,8	5,0	5,0	5,0	25,5
4	ICC	0,860	0,451	0,358	0,558	0,431	0,910	

25 cặp tương tác được lựa chọn vào danh mục cuối cùng là những cặp tương tác có tổng điểm 6 tiêu chí $\geq 22,6$ (giá trị trung bình tổng điểm 6 tiêu chí của 51 cặp tương tác). Ngoài ra, 2 dược sĩ trong nhóm chuyên môn sau khi đã rà

soát các cặp tương tác CCD trong danh mục 51 cặp tương tác, đã thảo luận và thống nhất bổ sung vào danh sách 2 cặp tương tác: amiodaron – moxifloxacin, amiodaron – sulfamethoxazol/trimethoprim (các thuốc có

nguy cơ kéo dài khoảng QT). Như vậy, nhóm nghiên cứu thu được danh mục TTT cần chú ý tại khoa Nội, bệnh viện Kiến An bao gồm 27 cặp

trương tác cùng cơ chế-hậu quả và biện pháp quản lý của mỗi cặp tương tác được trình bày trong bảng 5.

Bảng 5. Danh mục 27 cặp tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng

TT	Cặp tương tác		Cơ chế- Hậu quả	Biện pháp quản lý
1	Itraconazol	Midazolam	Itraconazol ức chế mạnh CYP3A4 làm tăng nồng độ midazolam trong máu, tăng độc tính midazolam (suy hô hấp, tăng kéo dài tác dụng ức chế thần kinh trung ương, rối loạn tâm thần vận động).	Tránh phối hợp. Ngừng itraconazol ít nhất 2 tuần trước khi dùng midazolam
2	Nimodipin	Phenobarbital	Phenobarbital cảm ứng mạnh CYP3A4, làm giảm đáng kể nồng độ nimodipin trong máu, giảm tác dụng của nimodipin	Tránh phối hợp
3	Aspirin	Clopidogrel	Hiệp đồng cộng tác dụng trên đông máu, có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết.	- Nếu phối hợp: + Theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu chảy máu và các xét nghiệm huyết học. + Liều aspirin không quá 100mg/ ngày
4		NSAIDs (Ketoprofen, Piroxicam)	Hiệp đồng cộng tác dụng phụ, tăng nguy cơ xuất huyết/loét tiêu hóa.	Nếu phối hợp: + Theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu chảy máu. + Có thể dùng kèm với thuốc bảo vệ dạ dày. + Có thể thay NSAIDs bằng paracetamol.
5	Aspirin và NSAIDs (Ketoprofen, Piroxicam)	Heparin		
6	Clopidogrel	Heparin và Heparin phân tử lượng thấp (Enoxaparin)	Hiệp đồng cộng tác dụng trên đông máu, có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết.	Nếu phối hợp: theo dõi các dấu hiệu chảy máu và các xét nghiệm huyết học.
7		NSAIDs (Ketoprofen, Piroxicam)		
8	Heparin và Heparin trọng lượng phân tử thấp (Enoxaparin)	NSAIDs (Ketoprofen, Piroxicam)		

9	Corticosteroids (Methylprednisolon, Hydrocortison)	NSAIDs (Ketoprofen, Piroxicam)	Hiệp đồng cộng tác dụng phụ, tăng nguy cơ xuất huyết/loét tiêu hóa.	- Tránh phối hợp. - Nếu bắt buộc phối hợp, dùng kèm với thuốc bảo vệ dạ dày.
10	Atorvastatin	Clarithromycin	Clarithromycin ức chế quá trình chuyển hóa atorvastatin qua CYP3A4, làm tăng nồng độ atorvastatin trong máu, gây tăng nguy cơ độc tính trên cơ và tiêu cơ vân cấp.	Nếu bắt buộc phối hợp: + Theo dõi độc tính trên cơ (đau, mỏi, yếu cơ), nồng độ creatinin kinase (CK), ngừng dùng statin nếu nồng độ CK tăng lên rõ rệt, hoặc nghi ngờ tiêu cơ vân cấp. + Khởi đầu dùng statin bằng liều thấp nhất có hiệu quả. Có thể thay atorvastatin bằng rosuvastatin hoặc thay clarithromycin bằng azithromycin.
11		Colchicin	Atorvastatin ức chế colchicin qua P-gp ở gan và thận, làm tăng nồng độ colchicin và có thể làm tăng nguy cơ độc tính trên cơ và tiêu cơ vân cấp.	Nếu bắt buộc phối hợp: + Theo dõi độc tính trên cơ (đau, mỏi, yếu cơ), nồng độ creatinin kinase (CK), ngừng sử dụng statin nếu nồng độ CK tăng lên rõ rệt, hoặc nghi ngờ tiêu cơ vân cấp.
12		Itraconazol	Itraconazol ức chế quá trình chuyển hóa atorvastatin qua CYP3A4, làm tăng nồng độ atorvastatin trong máu, tăng nguy cơ độc tính trên cơ và tiêu cơ vân cấp	+ Khởi đầu dùng statin bằng liều thấp nhất có hiệu quả. Có thể chuyển sang dùng rosuvastatin.
13	Clarithromycin	Midazolam	Clarithromycin ức chế CYP 3A4, làm tăng nồng độ midazolam trong máu, tăng độc tính midazolam (suy hô hấp, tăng kéo dài tác dụng ức chế thần kinh trung ương, rối loạn tâm thần vận động).	Nếu bắt buộc phối hợp: + Theo dõi thời gian an thần của bệnh nhân. + Giảm 50-75% liều midazolam. Đặc biệt, truyền tĩnh mạch midazolam kéo dài, cần giảm 50% liều ban đầu. + Có thể thay clarithromycin bằng azithromycin.
14	Clopidogrel	PPIs (Esomeprazol, Lansoprazol)	PPIs ức chế chuyển hóa clopidogrel thành chất chuyển hóa có hoạt tính qua CYP2C19, làm giảm tác dụng của clopidogrel dẫn đến nguy cơ huyết khối	- Tránh phối hợp. - Nếu bắt buộc phối hợp: + Dùng PPIs sau khi dùng clopidogrel 4 giờ. + Có thể chuyển sang dùng pantoprazol.

15	Digoxin	Amiodaron	Amiodaron ức chế P-gp ở ống thận, dẫn đến giảm thải trừ digoxin, tăng độc tính digoxin (buồn nôn, nôn, loạn nhịp tim).	<ul style="list-style-type: none"> - Nếu phối hợp: + Giảm 30-50% (đường uống), 15%-30% (đường tiêm) liều khởi đầu digoxin; có thể tiếp tục giảm liều 1,2 tuần sau đó. + Theo dõi chặt chẽ các triệu chứng ngộ độc digoxin. + Amiodaron có thời gian bán thải dài (50 ngày), tương tác có thể vẫn tồn tại một vài tuần sau khi ngừng thuốc.
		Hydrochlorothiazid	Tăng độc tính digoxin (buồn nôn, nôn, loạn nhịp tim) do hạ kali máu.	<ul style="list-style-type: none"> Nếu phối hợp: + Giám sát nồng độ kali, magie và theo dõi các biểu hiện ngộ độc digoxin. + Phòng tình trạng mất kali nghiêm trọng bằng cách sử dụng chế phẩm bổ sung kali/ dùng thuốc lợi tiểu giữ kali.
16	Furosemid	Aminosids (Gentamicin, Netilmicin)	Hiệp đồng cộng tác dụng phụ, tăng độc tính trên thính giác và/hoặc trên thận.	<ul style="list-style-type: none"> - Tránh phối hợp. - Nếu bắt buộc phối hợp: + Kiểm tra chức năng thính giác, chức năng thận trước khi dùng thuốc, định kì theo dõi. + Bệnh nhân suy thận: giảm liều 1 hoặc cả 2 thuốc.
17	Lidocain	Amiodaron	Amiodaron ức chế CYP3A4, làm tăng nồng độ lidocain, có thể dẫn đến ngộ độc lidocain (rối loạn nhịp tim, co giật, hôn mê)	<ul style="list-style-type: none"> Nếu bắt buộc phối hợp: + Giám sát chặt chẽ và theo dõi điện tâm đồ, đặc biệt khi dùng lidocain liều cao. + Tương tác thuốc có thể tồn tại trong vài tuần đến vài tháng sau khi ngừng amiodaron.
18	Digoxin	Ức chế thụ thể angiotensin-II (Telmisartan, Losartan)	Tăng độc tính digoxin (buồn nôn, nôn, loạn nhịp tim).	<ul style="list-style-type: none"> - Nếu phối hợp: + Giảm liều digoxin: giảm 15-30% liều digoxin đường tiêm hoặc giảm tần suất sử dụng. + Theo dõi chặt chẽ các triệu chứng ngộ độc digoxin.
19	Spironolacton	Ức chế men chuyển (Lisinopril, Perindopril, Ramipril)	Tăng kali máu do giảm nồng độ aldosteron	<ul style="list-style-type: none"> - Tránh phối hợp, đặc biệt trên bệnh nhân có mức lọc cầu thận <30ml/phút. - Nếu bắt buộc phối hợp: Theo dõi chặt chẽ nồng độ kali máu và chức năng thận, đặc biệt bệnh nhân có rối loạn chức năng thận hoặc đái tháo đường, bệnh nhân sử dụng spironolacton với liều >25mg/ngày.

20	Chế phẩm chứa kali	Ức chế men chuyển (Lisinopril, Perindopril, Ramipril)	Tăng kali máu do giảm nồng độ aldosteron	- Tránh phối hợp. - Nếu bắt buộc phối hợp: + Giám sát chặt chẽ nồng độ kali máu. + Tư vấn về chế độ ăn cho bệnh nhân.
21	Chế phẩm chứa kali	Spirolacton	Tăng kali máu do giảm độ thanh thải thận.	- Ở bệnh nhân suy tim, nên ngừng bổ sung kali khi bắt đầu dùng spironolacton. - Nếu bắt buộc phối hợp: + Giám sát chặt chẽ nồng độ kali máu. + Tư vấn về chế độ ăn cho bệnh nhân.
22	Ciprofloxacin	Theophyllin	Giảm độ thanh thải của theophyllin, nên làm tăng nồng độ theophyllin máu, kéo dài thời gian bán thải và độc tính của theophyllin (buồn nôn, nôn, đánh trống ngực, co giật)	Nếu phối hợp: + Giảm 30-50% liều theophyllin khi bắt đầu dùng ciprofloxacin. + Theo dõi các dấu hiệu độc tính của theophyllin. + Có thể xem xét thay ciprofloxacin bằng moxifloxacin.
23	Asprin và NSAIDs (Ketoprofen, Piroxicam)	Thuốc lợi tiểu (Hydrochlorothiazid, Indapamid, Furosemid, Spirolacton)	Do làm giảm sản xuất prostaglandin thận, làm giảm tác dụng bài tiết natri và nước, nên làm giảm hiệu quả lợi tiểu, giảm hiệu quả hạ áp, gây nguy cơ độc thận.	Nếu sử dụng đồng thời, cần theo dõi chức năng thận, huyết áp và đảm bảo hiệu quả lợi tiểu, điều trị tăng huyết áp.
24	Quinolons (Ciprofloxacin, Moxifloxacin)	Corticoids (Methylprednisolon, Hydrocortison)	Hiệp đồng tác dụng phụ, tăng nguy cơ viêm gân và đứt gân	- Thận trọng ở những bệnh nhân trên 60 tuổi, bệnh nhân ghép thận, tim, phổi. - Ngừng quinolons ngay lập tức nếu bệnh nhân có biểu hiện đau, sưng, viêm hoặc đứt gân.
25	Digoxin	Spirolacton	Tăng độc tính digoxin (buồn nôn, nôn, loạn nhịp tim).	- Nếu phối hợp: + Giảm liều digoxin: giảm 15-30% liều digoxin đường tiêu hóa hoặc giảm tần suất sử dụng. + Theo dõi chặt chẽ các triệu chứng ngộ độc digoxin.
26	Amiodaron	Moxifloxacin	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, loạn nhịp thất nghiêm trọng và có thể gây tử vong	Tránh phối hợp
27		Sulfamethoxazol/Trimethoprim		

Bàn luận

Một trong những khó khăn khi xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng là tính không tương đồng của các nguồn thông tin tra cứu, dẫn đến việc bỏ sót hoặc đưa ra “cảnh báo giả”. Để khắc phục nhược điểm này nhiều phương pháp khác nhau đã được đề xuất sử dụng trong các nghiên cứu xây dựng danh mục TTT trên thế giới cũng như Việt Nam. Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn phương pháp từ những gợi ý trong phương pháp được đề xuất bởi Malone và cộng sự (2004) [1]. Ưu điểm của phương pháp này là cho phép sử dụng danh mục thuốc tại bệnh viện để xây dựng danh sách TTT cần chú ý. Trong giai đoạn 1 để xây dựng danh mục TTT lý thuyết, chúng tôi chọn 2 CSDL là phần mềm MM 2.0 và sách DIF 2014, trong đó MM 2.0 là nguồn thông tin tra cứu ban đầu để sàng lọc các TTT nghiêm trọng cần chú ý vì đây là một trong những phần mềm tra cứu TTT được sử dụng phổ biến nhất hiện nay do có độ tin cậy và tiện dụng cao, cho phép nhập tất cả các thuốc trong danh mục thuốc để tra cứu. Thêm vào đó, chúng tôi sử dụng thêm các tờ HDSĐ thuốc làm CSDL tra cứu tương tác CCD, vì đây là những nguồn thông tin mang tính pháp lý, thường được các bác sĩ, dược sĩ của bệnh viện tra cứu, tính tiện dụng cao. Mặt khác, để xây dựng danh mục TTT thực tế dựa trên bệnh án nội trú, chúng tôi đã lựa chọn những cặp tương tác có tần suất xuất hiện $\geq 1\%$ trên tổng số bệnh án nội trú. Cuối cùng, danh mục TTT cần chú ý trong thực hành lâm sàng được xây dựng từ danh mục TTT lý thuyết dựa trên tra cứu các nguồn thông tin và rà soát đơn kê thực tế. Điều này giúp tăng tính tin cậy, mức độ phù hợp và bám sát thực tế của danh mục do các tương tác được lựa chọn từ bằng chứng trong y văn, rà soát đơn kê thực tế đồng thời có sự đánh giá đồng thuận của các bác sĩ và dược sĩ. Những cặp TTT cuối cùng được chọn ra sẽ có ý nghĩa thực sự trong việc kê đơn, giúp các bác sĩ quản lý tương tác và giảm thiểu các biến cố bất lợi cho bệnh nhân khi thực hiện y lệnh.

Ở giai đoạn 1, trong danh mục 45 cặp tương tác lý thuyết cần chú ý, các nhóm thuốc tim mạch, NSAIDs, kháng sinh là các thuốc có liên quan đến nhiều cặp tương tác thuốc nhất. Trong

đó, clarithromycin xuất hiện nhiều nhất (11 cặp tương tác – chiếm 13%) và tiếp đến là amiodaron xuất hiện trong 10 cặp tương tác (chiếm tỷ lệ 11,5%). Clarithromycin và amiodaron đều là chất ức chế CYP3A4, đồng thời, còn ức chế P-glycoprotein làm tăng nguy cơ xảy ra tương tác thuốc [5]. Các tương tác này thường làm tăng nồng độ/ độc tính của thuốc dùng phối hợp. Ví dụ, clarithromycin làm tăng nồng độ và độc tính của digoxin, gây buồn nôn, nôn hay loạn nhịp tim [5]; hay amiodaron với cả cơ chế dược động học và tác dụng dược lực học gây cộng hưởng độc tính trên tim, kéo dài QT, gây xoắn đỉnh khi phối hợp với các thuốc khác có cùng nguy cơ [6].

Ở giai đoạn 2, tỷ lệ bệnh án gặp tương tác trong nghiên cứu của chúng tôi là 48%, cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thúy Hằng (2016) [7] tại bệnh viện Nhi Trung ương là 37%. Trong 27 cặp tương tác cần thực tế cần chú ý dựa trên bệnh án nội trú, tương tác giữa spironolacton – chế phẩm chứa kali, spironolacton – nhóm ức chế men chuyển (lisinopril, perindopril), nhóm ức chế men chuyển – chế phẩm chứa kali là 3 cặp tương tác xuất hiện nhiều nhất (chiếm tỷ lệ 46,46%). Đây đều là những cặp thuốc khi phối hợp dẫn đến nguy cơ tăng nồng độ kali máu, có thể gây rối loạn nhịp tim. Theo dõi nồng độ kali máu và chức năng thận trước điều đồng thời theo dõi nồng độ kali máu trong quá trình điều trị là những biện pháp được khuyến cáo để kiểm soát các tương tác thuốc này [5]. Đặc biệt trên bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao (suy thận, đái tháo đường, cao tuổi, sử dụng chế phẩm bổ sung kali, lợi tiểu giữ kali, ức chế men chuyển) [8]. Trong quá trình hồi cứu bệnh án, nhóm nghiên cứu cũng chưa phát hiện thấy trường hợp nào có giá trị kali trong máu vượt quá mức cho phép. Tuy nhiên, do việc kết hợp này xuất hiện khá nhiều trong các đơn thuốc tại khoa, nên cặp tương tác này cũng cần cảnh báo các bác sĩ khi kê đơn. Ngoài các tương tác làm tăng nồng độ kali máu, các cặp tương tác aspirin và NSAIDs (piroxicam) với nhóm thuốc lợi tiểu (hydrochlorothiazid, furosemid, spironolacton) khá phổ biến (chiếm tỷ lệ 41,98%). Aspirin và NSAIDs đều ức chế giãn mạch qua trung gian prostaglandin và làm tăng giữ muối và nước trong cơ thể [5]. Mặc dù mức tăng tuyệt đối của

huyết áp khi dùng đồng thời NSAIDs và thuốc điều trị tăng huyết áp chỉ giới hạn ở mức 10mmHg, nhưng điều này cũng có thể làm giảm 50% hiệu quả điều trị của các thuốc hạ áp, làm giảm hiệu quả dự phòng các biến cố tim mạch và cần thiết có sự kiểm soát huyết áp trên bệnh nhân [8]. Việc quản lý tương tác NSAIDs và thuốc lợi tiểu sẽ tránh được nguy cơ giảm hiệu quả của các thuốc điều trị tăng huyết áp, suy thận cấp và suy tim sung huyết. Ngoài ra còn có các tương tác làm tăng nguy cơ chảy máu, tương tác giữa clopidogrel- nhóm PPIs (esomeprazol, lansoprazol), tương tác làm chậm hấp thu kali clorid có thể dẫn đến loét tiêu hóa do atropin.

Ở giai đoạn 3, mức độ đồng thuận của nhóm chuyên môn theo từng tiêu chí tương đối khác nhau. Trong đó, tiêu chí 6 (dữ liệu mô tả tương tác) có giá trị ICC cao nhất (0,910), tiếp đến tiêu chí 1 (mức độ phổ biến của tương tác) là 0,860 cho thấy mức độ đồng thuận cao. Trong đó, tiêu chí 3 (mức độ kiểm soát tương tác) có giá trị ICC nhỏ hơn 0,4 (0,358) thể hiện mức độ đồng thuận thấp. Qua khảo sát ý kiến nhóm chuyên môn, nhóm nghiên cứu thu được 25 cặp tương tác có tổng điểm của 6 tiêu chí cao hơn giá trị trung bình tổng điểm 6 tiêu chí của tất cả 51 cặp tương tác ($\geq 22,6$). Ngoài ra, nhóm nghiên cứu thảo luận lấy ý kiến nhóm chuyên môn và thống nhất bổ sung 2 cặp tương tác: amiodaron – moxifloxacin và amiodaron – sulfamethoxazol/trimethoprim. Hai cặp tương tác này đều là các cặp tương tác chống chỉ định, gây hậu quả tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, loạn nhịp thất nghiêm trọng và có thể gây tử vong.

Trong 27 cặp tương tác cần chú ý cuối cùng, hậu quả của các cặp tương tác này phần lớn gây ra trên hệ tim mạch (chiếm tỷ lệ hơn 40% hậu quả trong 27 cặp tương tác) với triệu chứng khác nhau như đánh trống ngực, loạn nhịp, hạ huyết áp, kéo dài QT, xoắn đỉnh... Hậu quả thường gặp thứ hai là tăng nguy cơ chảy máu (chiếm tỷ lệ 26% hậu quả trong 27 cặp tương tác) với các biểu hiện lâm sàng: chảy máu chân răng, chảy máu cam, vết bầm tím dưới da, đi ngoài phân đen, phân có máu tươi và đặc biệt là loét dạ dày, xuất huyết tiêu hóa, thậm chí thủng đường tiêu hóa. Các cặp tương tác còn lại ảnh hưởng trên một số

cơ quan khác như: cơ, thần kinh trung ương, hô hấp và toàn thân.

Kết luận

Nhóm nghiên cứu đã xây dựng được cặp tương tác cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại khoa Nội, bệnh viện Kiên An Hải Phòng cùng với những thông tin về cơ chế- hậu quả và biện pháp quản lý của các cặp tương tác này. Danh mục này có thể được phổ biến tại các khoa lâm sàng, đồng thời tích hợp vào phần mềm hỗ trợ kê đơn tại bệnh viện.

Tài liệu tham khảo

- [1] D.C. Malone, J. Abarca, P.D. Hansten, A.J. Grizzle, E.P. Armstrong, R.C.V. Bergen, B.S. Duncan-Edgar, S.L. Solomon, R.B. Lipton, Identification of Serious Drug-Drug Interactions: Results of the Partnership to Prevent Drug-Drug Interactions, *J. Am. Pharm. Assoc.* 44 (2004) 142-151. <https://doi.org/10.1331/154434504773062591>.
- [2] P. Vonbach, A. Dubied, S. Krahenbuhl, J.H. Beer, Evaluation of frequently used drug interaction screening programs, *Pharm. World. Sci.* 30 (2008) 367-374. <https://doi.org/10.1007/s11096-008-9191-x>.
- [3] A.J. Harman, S.J. Press, *Collecting and Analyzing Expert Group Judgement Data*, Rand Corporation, California, 1975.
- [4] P.E. Shrout, J.L. Fleiss, Intraclass Correlations: Uses in Assessing Rater Reliability, *Psychol. Bull.* 86 (1979) 420-442. <https://doi.org/10.1037//0033-2909.86.2.420>.
- [5] D.S. Tatro, *Drug Interaction Facts*, Wolters Kluwer Health, 2014.
- [6] J. Abarca, D.C. Malone, E.P. Armstrong, A.J. Grizzle, P.D. Hansten, R.C.V. Bergen, R.B. Lipton, Concordance of Severity Ratings Provided in Four Drug Interaction Compendia, *J. Am. Pharm. Assoc.* 44 (2004) 136-141. <https://doi.org/10.1331/154434504773062582>.
- [7] N.T. Hang, P.T. Ha, N.M. Hoa, T.T. Ngan, N.H. Anh, N.T.H. Ha, Developing a list of clinically significant drug-drug interactions at the National Hospital of Pediatrics, *Journal of Pharmaceutical research and Drug information 4+5* (2016) 137-141 (in Vietnamese).
- [8] Pharmacy Times, Diuretics, ACEIs, ARBs and NSAIDs: A Nephrotoxic Combination. <https://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2013/april2013/diuretics-aceis-arbs-and-nsaids-a-nephrotoxic-combination> (accessed 18 April 2013).