

Khảo sát các tương tác thuốc trong bệnh án điều trị nội trú tại Bệnh viện Đại học Y Dược Huế

Võ Thị Hồng Phương, Phạm Thị Quỳnh Như
Khoa Dược, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Tương tác thuốc là một vấn đề thường gặp trong thực hành lâm sàng, nhất là trong tình trạng đa bệnh lý, đa triệu chứng, việc phối hợp thuốc là không thể tránh khỏi. Theo một tổng quan y văn công bố vào năm 2007, ước tính có khoảng 0,6% bệnh nhân nhập viện và khoảng 0,1% bệnh nhân tái nhập viện với lý do các tác dụng không mong muốn liên quan tới tương tác thuốc. **Mục tiêu:** (1) Xác định các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng xảy ra trong bệnh án điều trị nội trú tại Khoa Nội, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế, (2) Xây dựng hướng dẫn quản lý các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng tại Khoa Nội, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 400 bệnh án điều trị nội trú tại khoa Nội Tổng hợp - Nội tiết và khoa Nội Tim mạch được thu thập tại phòng Kế hoạch tổng hợp, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế từ ngày 01/04/2019 đến ngày 31/12/2019. Nghiên cứu mô tả cắt ngang, không can thiệp. **Kết quả và kết luận:** Xác định được 20 cặp tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng và xây dựng hướng dẫn quản lý cho từng cặp tương tác. Tỷ lệ bệnh án xuất hiện tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng là 20,25%. Cặp tương tác thuốc xuất hiện với tần suất nhiều nhất là thuốc ức chế men chuyển và muối kali (7,50%). Độ tuổi của bệnh nhân càng cao, số lượt bệnh càng nhiều, thời gian điều trị càng dài và số lượng thuốc sử dụng càng nhiều thì nguy cơ xảy ra tương tác thuốc càng cao ($p < 0,05$).

Từ khóa: phối hợp thuốc, tương tác thuốc, ý nghĩa lâm sàng, bệnh án, nội trú.

Abstract

Assessment of drug interactions among hospitalized patients at Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital

Vo Thi Hong Phuong, Pham Thi Quynh Nhu
Faculty of Pharmacy, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Background: Drug - drug interaction is a common problem in clinical practice, especially in comorbidity and multiple symptoms, the combination of drugs in treatment is inevitable. According to a literature review published in 2007, an estimated 0.6% of patients were hospitalized and about 0.1% of patients were re-hospitalized due to adverse drug reactions related to drug interactions. **Objectives:** (1) To identify clinically significant drug interactions among hospitalized patients at Internal Medicine Faculty, Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital, (2) To build a management guideline of clinically significant drug interactions at Internal Medicine Faculty, Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital. **Materials and methods:** 400 inpatient medical records in the Department of General Internal Medicine - Endocrinology and Cardiology Department were collected at the Department of General Planning, Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital from April 1, 2019 to December 31, 2019; using cross-sectional descriptive study method. Results and Conclusion: The list of 20 clinically significant drug interaction pairs was identified and a management guideline for each interacting pair was built. The incidence of clinically significant drug interactions was 20.25%. The most commonly identified drug interaction pair was ACE inhibitors and potassium (7.50%). The occurrence of drug interactions increased with increase in the age of patients, the number of diseases, the duration of treatment and the number of drugs prescribed ($p < 0.05$).

Key words: combination of drugs, drug interaction, clinically significant, medical record, inpatient.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tương tác thuốc là một vấn đề thường gặp trong thực hành lâm sàng, nhất là trong tình trạng đa bệnh lý, đa triệu chứng, việc phối hợp thuốc là không thể

tránh khỏi. Theo một tổng quan y văn công bố vào năm 2007, ước tính có khoảng 0,6% bệnh nhân nhập viện và khoảng 0,1% bệnh nhân tái nhập viện với lý do các tác dụng không mong muốn liên quan tới

Địa chỉ liên hệ: Võ Thị Hồng Phương, email: vthphuong@huemed-univ.edu.vn
Ngày nhận bài: 27/5/2020; Ngày đồng ý đăng: 28/6/2020

DOI: 10.34071/jmp.2020.3.12

tương tác thuốc [3]. Xuất phát từ thực tế các vấn đề mà tương tác thuốc có thể gây ra cũng như yêu cầu triển khai hoạt động dược lâm sàng tại bệnh viện, chúng tôi tiến hành đề tài: **“Khảo sát các tương tác thuốc trong bệnh án điều trị nội trú tại Bệnh viện Đại học Y Dược Huế”** với các mục tiêu sau:

1. *Xác định các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng xảy ra trong bệnh án điều trị nội trú tại Khoa Nội, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế.*

2. *Xây dựng hướng dẫn quản lý các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng tại Khoa Nội, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Bệnh án điều trị nội trú

• *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Bệnh án điều trị nội trú tại khoa Nội Tổng hợp - Nội tiết và khoa Nội Tim mạch được thu thập ở phòng Kế hoạch tổng hợp, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế trong thời gian từ 01/04/2019 đến 31/12/2019.

• *Tiêu chuẩn loại trừ:* Bệnh án sử dụng nhỏ hơn 2 thuốc thỏa mãn các tiêu chuẩn được quy định ở mục 2.1.2.

• Tính số lượng bệnh án cần khảo sát
Cỡ mẫu được tính theo công thức sau:

$$N \geq \frac{Z^2 * (p*q)}{e^2} = \frac{1,96^2 * (0,5*0,5)}{0,05^2} \approx 3,84$$

Dựa vào công thức tính cỡ mẫu trên, chúng tôi tiến hành khảo sát trên 400 bệnh án nội trú. Thực hiện phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên có phân tầng, chia tổng thể mẫu thành các tổ theo từng tháng trong khoảng thời gian tiến hành thu thập bệnh án. Sau đó trong mỗi tổ dùng cách chọn mẫu ngẫu nhiên đơn giản để chọn ra các bệnh án, số bệnh án chọn ra ở mỗi tổ tuân theo tỷ lệ số bệnh án tổ đó chiếm trong tổng thể.

2.1.2. Thuốc được kê trong bệnh án điều trị nội trú

• *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Thuốc có tác dụng toàn thân.

• *Tiêu chuẩn loại trừ:* Thuốc có nguồn gốc từ dược liệu, men vi sinh, dung dịch bù nước và điện giải.

Lưu ý: Đối với các thuốc ở dạng phối hợp, tách riêng từng thành phần hoạt chất và xem như là các thuốc khác nhau. Trong cùng một bệnh án, nếu 1 hoạt chất có mặt trong nhiều hơn 1 biệt dược thì chỉ được tính là 1 thuốc.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Mục tiêu 1: Xác định các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng xảy ra trong bệnh án điều trị nội trú tại Khoa Nội, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế

Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang, không can thiệp. Đánh giá tương tác thuốc bằng các cơ sở dữ liệu (CSDL) tra cứu tương tác thuốc.

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

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng 5 CSDL tra cứu tương tác thuốc: 1) Bản điện tử của Phụ lục 1 - Dược thư Quốc gia Anh 78 (BNF) [6], 2) Bản điện tử của Stockley’s Drug Interactions Pocket Companion 2015 (SDI) [10], 3) Phần mềm tra cứu trực tuyến Drug Interactions Checker của Drugsite Trust truy cập tại địa chỉ www.drugs.com (DRUG), 4) Phần mềm tra cứu trực tuyến Multi-Drug Interaction Checker của Medscape LLC truy cập tại địa chỉ www.medscape.com (MED), 5) Phần mềm tra cứu trực tuyến Micromedex 2.0 Mobile App (MM).

2.2.1.2. Phương pháp đánh giá tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Bước 1: Quy ước mức độ đánh giá tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng ở các CSDL và xác định tiêu chuẩn lựa chọn các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng.

Theo hướng dẫn của EMA, tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng là tương tác thuốc dẫn đến thay đổi hiệu quả điều trị và/hoặc độc tính của thuốc tới mức cần hiệu chỉnh liều hoặc có các biện pháp can thiệp y khoa khác [11]. Dựa trên định nghĩa này và hệ thống phân loại mức độ nặng của tương tác thuốc trong các CSDL, chúng tôi quy ước mức độ đánh giá tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng ở các CSDL như sau:

Bảng 2.1. Bảng quy ước mức độ đánh giá tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng ở các cơ sở dữ liệu

Tên CSDL	DRUG	MM	MED	SDI	BNF
Mức độ tương tác thuốc có YNLS	Nghiêm trọng Trung bình	Chống chỉ định Nghiêm trọng Trung bình	Chống chỉ định Nghiêm trọng Theo dõi chặt chẽ	Dấu X Dấu !	Bảng Nghiêm trọng Trung bình

Nguyên tắc chung để lựa chọn tương tác thuốc (TTT) có ý nghĩa lâm sàng (YNLS) là cặp tương tác thuốc phải được ghi nhận bởi tất cả các CSDL mà cặp tương tác đó có mặt.

Bước 2: Xác định các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng xảy ra trong bệnh án điều trị nội trú tại Khoa Nội, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế.

Đối với mỗi bệnh án, tiến hành tra cứu tương tác thuốc trong 5 CSDL và ghi nhận tương tác thuốc có YNLS theo quy ước ở bước 1. Kết quả tra cứu tương tác thuốc được ghi nhận vào phiếu khảo sát tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng. Mỗi cặp tương tác thuốc có YNLS được ghi nhận bằng một phiếu mô tả tương tác thuốc có YNLS.

2.2.1.3. Chỉ tiêu đánh giá

- Khảo sát đặc điểm của bệnh nhân và tình hình sử dụng thuốc trong mẫu nghiên cứu.

- Đặc điểm tương tác thuốc có YNLS.

- Tần suất xuất hiện các tương tác thuốc có YNLS.

- Cơ chế và hậu quả của các tương tác thuốc có YNLS.

- Phân tích sự ảnh hưởng của một số yếu tố (giới tính, tuổi, số lượt bệnh, thời gian điều trị, số lượng thuốc trong bệnh án) đến khả năng xảy ra tương tác thuốc có YNLS.

2.2.2. Mục tiêu 2: Xây dựng hướng dẫn quản lý các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng tại Khoa

Nội, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế

Tổng hợp hướng dẫn quản lý các tương tác thuốc từ 5 CSDL và cập nhật các khuyến cáo về quản lý tương tác thuốc để đưa ra hướng dẫn quản lý cho từng cặp tương tác thuốc có YNLS xảy ra trong bệnh án điều trị nội trú đã xác định được. Xây dựng một hướng dẫn quản lý chi tiết, cụ thể và có khả năng áp dụng vào thực tế điều trị tại Khoa Nội, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được lưu trữ và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0 và Excel 2016. Xác định giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn (SD) nếu dữ liệu tuân theo phân bố chuẩn. Trong trường hợp dữ liệu không tuân theo phân bố chuẩn, xác định giá trị trung vị. Phân tích mối liên quan của các yếu tố (giới tính, tuổi, số lượt bệnh, thời gian điều trị tại khoa, số lượng thuốc trong bệnh án) và khả năng xảy ra tương tác thuốc có YNLS bằng kiểm định Chi - square. Mối liên quan có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm của bệnh nhân và tình hình sử dụng thuốc trong mẫu nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Bảng 1. Phân bố giới tính và nhóm tuổi bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm		Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	174	43,50
	Nữ	226	56,50
	Tổng	400	100,00
Tuổi	≤ 20 tuổi	5	1,25
	21-40 tuổi	65	16,25
	41-60 tuổi	130	32,50
	> 60 tuổi	200	50,00
	Tổng	400	100,00
	Tuổi thấp nhất	16	
	Tuổi cao nhất	109	
	Tuổi trung bình \pm SD	58,85 \pm 17,90	

Nhận xét: Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 58,85 \pm 17,90 với khoảng biến thiên khá rộng, trong đó nhóm bệnh nhân > 60 tuổi chiếm đa số (50,00%). Điều này có thể giải thích do đây là đối tượng có nguy cơ cao mắc phải các bệnh mạn tính, cần phải điều trị nội trú tại khoa.

Bảng 2. Phân bố nhóm bệnh trong mẫu nghiên cứu

Nhóm bệnh	Số lượt bệnh (n)	Tỷ lệ (%)
Tim mạch	454	53,66
Tiêu hóa	92	10,87
Nội tiết	86	10,17
Tai trong	54	6,38

Hô hấp	39	4,61
Cơ xương khớp	32	3,78
Thần kinh	30	3,55
Tiết niệu - Sinh dục	24	2,84
Nhiễm trùng và ký sinh trùng	10	1,18
Bệnh khác	25	2,96
Tổng	846	100,00

Nhận xét: Trong 846 lượt bệnh được thu thập trong mẫu nghiên cứu, nhóm bệnh tim mạch chiếm chủ yếu (53,66%).

Bảng 3. Đặc điểm về số lượt bệnh của bệnh nhân

Số lượt bệnh	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
1 bệnh	119	29,75
2 bệnh	152	38,00
3 bệnh	98	24,50
4 bệnh	26	6,50
5 bệnh	5	1,25
Tổng	400	100,00
Số lượt bệnh trung bình/bệnh án ± SD	2,12 ± 0,95	

Nhận xét: Số lượt bệnh trung bình/bệnh án của bệnh nhân là 2,12 ± 0,95 (dao động từ 1 - 5 bệnh). Số bệnh nhân mắc đồng thời 2 bệnh chiếm tỷ lệ cao nhất (38,00%).

Bảng 4. Đặc điểm về thời gian điều trị tại khoa

Thời gian điều trị tại khoa	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
1-5 ngày	214	53,50
6-10 ngày	164	41,00
11-15 ngày	19	4,75
> 15 ngày	3	0,75
Tổng	400	100,00
Trung vị của thời gian điều trị tại khoa	5	

Nhận xét: Trung vị của thời gian điều trị tại khoa là 5 ngày (dao động trong khoảng 1 - 18 ngày). Số bệnh nhân có thời gian điều trị 1-5 ngày chiếm tỷ lệ cao nhất (53,50%).

3.1.2. Đặc điểm về tình hình sử dụng thuốc trong mẫu nghiên cứu

Bảng 5. Đặc điểm về số thuốc được kê trong bệnh án

Phân nhóm bệnh án theo số lượng thuốc được kê	Số bệnh án (n)	Tỷ lệ (%)
2-5 thuốc	184	46,00
6-9 thuốc	178	44,50
10-13 thuốc	36	9,00
14-18 thuốc	2	0,50
Tổng	400	100,00
Số thuốc trung bình/bệnh án ± SD	6,01 ± 2,53	

Nhận xét: Số thuốc trung bình trong một bệnh án là 6,01 ± 2,53 (thấp nhất 2 thuốc, cao nhất 18 thuốc). Số bệnh án có 2-5 thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất (46,00%). Nghiên cứu của Nguyễn Thế Huy năm 2013 tại khoa Nội Tim mạch Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Giang, số thuốc trung bình trong 1 bệnh án là 7,6 ± 2,1 với thấp nhất

là 4 thuốc và cao nhất là 14 thuốc [1]. Như vậy, kết quả của nghiên cứu trên cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, điều này có thể giải thích do nghiên cứu trên chỉ tiến hành tại khoa Nội Tim mạch nên đối tượng bệnh nhân chủ yếu mắc những bệnh lý có bệnh cảnh phức tạp, nhiều bệnh mắc kèm, yêu cầu phối hợp nhiều thuốc, dẫn đến số lượng thuốc trung bình trong bệnh án cao hơn nghiên cứu của chúng tôi.

Bảng 6. Phân bố nhóm thuốc trong mẫu nghiên cứu

Nhóm thuốc	Số lượt kê (n)	Tỷ lệ (%)
Thuốc tim mạch	858	35,91
Khoáng chất và vitamin	426	17,83
Thuốc đường tiêu hóa	244	10,21
Thuốc chống rối loạn tâm thần và thuốc tác động lên hệ thần kinh	218	9,13
Thuốc điều trị kí sinh trùng, chống nhiễm khuẩn	181	7,58
Thuốc giảm đau hạ sốt, NSAID, thuốc điều trị gout và các bệnh xương khớp	123	5,15
Hormone và các thuốc tác động vào hệ thống nội tiết	95	3,98
Thuốc tai - mũi - họng	67	2,80
Thuốc lợi tiểu	53	2,22
Thuốc tác dụng trên đường hô hấp	47	1,97
Thuốc chống dị ứng	40	1,67
Thuốc tác dụng đối với máu	20	0,84
Các thuốc khác	17	0,71
Tổng	2389	100,00

Nhận xét: Thuốc được sử dụng trong mẫu nghiên cứu rất đa dạng, trong đó nhóm thuốc tim mạch được kê nhiều nhất (35,91%), thứ hai là nhóm khoáng chất và vitamin (17,83%).

3.2. Xác định các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng xảy ra trong bệnh án điều trị nội trú tại Khoa Nội, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế

3.2.1. Đặc điểm bệnh án xuất hiện tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Sau khi tra cứu tương tác thuốc trên 400 bệnh án, chúng tôi ghi nhận được 81 bệnh án xuất hiện tương tác thuốc có YNLS, chiếm tỷ lệ 20,25%.

Bảng 7. Đặc điểm bệnh án xuất hiện tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Phân nhóm bệnh án theo số tương tác thuốc trong bệnh án		Số bệnh án (n)	Tỷ lệ (%)
Bệnh án không có tương tác thuốc có YNLS		319	79,75
Bệnh án có tương tác thuốc có YNLS	Bệnh án có 1 tương tác	66	16,50
	Bệnh án có 2 tương tác	7	1,75
	Bệnh án có 3 tương tác	6	1,50
	Bệnh án có 4 tương tác	2	0,50
Tổng số bệnh án		400	100,00
Tổng số lượt tương tác thuốc		106	
Trung vị của số tương tác thuốc		1	

Nhận xét: Trung vị của số tương tác thuốc có YNLS tính theo số bệnh án có tương tác là 1. Số tương tác cao nhất trong một bệnh án là 4 tương tác. Số bệnh án có 1 tương tác thuốc chiếm tỉ lệ cao nhất (66/81 bệnh án có tương tác thuốc có YNLS). Kết quả của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thế

Huy tại khoa Nội Tim mạch Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Giang (năm 2013), số bệnh án có 1 tương tác thuốc chiếm tỉ lệ cao nhất (88/97 bệnh án có tương tác thuốc có YNLS). Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, số cặp tương tác trong một bệnh án ghi nhận được nhiều nhất là 4 cặp tương tác, nhỏ hơn so với các

ngiên cứu về tương tác thuốc trên bệnh án điều trị nội trú khác, so với 7 cặp tương tác trong nghiên cứu của Nguyễn Thế Huy tại khoa Nội Tim mạch Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Giang [1]. Sự khác biệt này có thể được lý giải do sự khác nhau trong phương pháp nhận định tương tác có YNLS, nghiên cứu của chúng tôi dựa trên sự lấy đồng thuận của cả 5 CSDL, trong khi nghiên cứu trên chỉ dùng 1 CSDL là phần mềm DRUG - REAX Micromedex 2.0 (Thomson Reuters) để xác định tương tác thuốc có YNLS.

Tỷ lệ bệnh án có tương tác thuốc có YNLS của chúng tôi có khác biệt so với một số nghiên cứu về tỷ lệ tương tác thuốc có YNLS trong bệnh án nội trú. Cụ thể, tỷ lệ này thấp hơn so với kết quả của Nguyễn Thế Huy năm 2013 tại khoa Nội Tim mạch, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Giang (58,8%) [1] nhưng lại cao hơn so với kết quả của Dương Anh Tuấn năm 2013 tại khoa Nội Tiêu hóa tiết niệu Bệnh viện Đa khoa TW Thái Nguyên (8,4%) [2]. Điều này có thể giải thích được do những lý do sau: 1) Tiêu chí đánh giá tương tác thuốc có YNLS ở nghiên cứu của chúng tôi dựa trên sự lấy đồng thuận của cả 5 CSDL, khác với nghiên cứu của Nguyễn Thế Huy xác định tương tác có YNLS bằng phần mềm DRUG - REAX Micromedex 2.0, do đó có thể ghi nhận được nhiều cặp tương tác hơn; 2) Mô hình bệnh tật là khác nhau, do đó danh mục thuốc sử dụng ở mỗi cơ sở điều trị là khác nhau. Nghiên cứu của Dương Anh Tuấn (năm 2013)

Kết quả thu được danh sách bao gồm 20 cặp tương tác thuốc có YNLS như bảng sau.

Bảng 8. Tần suất xuất hiện các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

STT	Cặp tương tác	Số lượt tương tác (n)	Tần suất (%)
1	Thuốc ức chế men chuyển - Muối Kali	30	7,50
2	Rosuvastatin - Nhôm hydroxyd	17	4,25
3	Thuốc ức chế men chuyển - Spironolactone	12	3,00
4	Clopidogrel - Thuốc ức chế bơm proton	7	1,75
5	Spironolactone - Muối Kali	7	1,75
6	Acenocoumarol - Rosuvastatin	7	1,75
7	Telmisartan - Muối Kali	5	1,25
8	Kháng sinh nhóm Quinolone - Thuốc kháng acid	4	1,00
9	Telmisartan - Spironolactone	3	0,75
10	Fenofibrate - Nhóm sulfonyleurea/insulin	2	0,50
11	Levothyroxine - Muối Canxi	2	0,50
12	Methotrexate - Meloxicam	2	0,50
13	Fenofibrate - Rosuvastatin	1	0,25
14	Fenofibrate - Acenocoumarol	1	0,25
15	Acenocoumarol - Metronidazole	1	0,25

thực hiện tại khoa Nội Tiêu hóa tiết niệu nên thuốc ghi nhận nhiều nhất là kháng sinh dùng đường toàn thân và nhóm thuốc điều trị bệnh trên đường tiêu hóa. Còn nghiên cứu của chúng tôi thực hiện thực hiện đa số trên bệnh nhân mắc bệnh tim mạch nên thuốc được ghi nhận nhiều nhất là nhóm thuốc tim mạch và thuốc khoáng chất, vitamin. Đây đều là các thuốc có nguy cơ tương tác thuốc cao, gây hậu quả nghiêm trọng, vì vậy, tỷ lệ bệnh án ghi nhận tương tác thuốc có YNLS ở nghiên cứu của chúng tôi là lớn hơn.

3.2.2. Tần suất xuất hiện các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Chúng tôi ghi nhận 27 cặp tương tác thuốc có YNLS được đồng thuận bởi các CSDL. Nhận thấy tương tác giữa một thuốc và các thuốc trong cùng một nhóm tác dụng dược lý được ghi nhận giống nhau về mức độ nặng, cơ chế và hậu quả tương tác tại mỗi CSDL. Do vậy, chúng tôi đã tiến hành gộp các thuốc trong cùng một nhóm tác dụng dược lý vào cùng một nhóm như sau:

- Thuốc ức chế bơm proton: omeprazole, esomeprazole.
- Thuốc kháng acid: magesi hydroxyd, nhôm hydroxyd.
- Kháng sinh nhóm quinolone: levofloxacin, ofloxacin.
- Thuốc ức chế men chuyển: imidapril, perindopril.

16	Nitroglycerin - Sildenafil	1	0,25
17	Amiodarone - Bisoprolol	1	0,25
18	Ofloxacin - Meloxicam	1	0,25
19	Methotrexate - Omeprazole	1	0,25
20	Diazepam - Mirtazapine	1	0,25
Tổng		106	26,50

Danh sách 20 cặp tương tác thuốc mà chúng tôi ghi nhận được có liên quan đến 23 loại thuốc; trong đó có 11 loại thuốc thuộc nhóm thuốc tim mạch. Cụ thể có đến 14/20 (70,00%) cặp tương tác chứa các thuốc thuộc nhóm tim mạch và các thuốc này chịu trách nhiệm cho 95/106 (89,62%) tổng số lượt tương tác. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy, các thuốc tim mạch thường liên quan hơn đến khả năng xảy ra tương tác thuốc tiềm ẩn, đồng thời bệnh nhân mắc bệnh tim mạch dễ gặp tương tác thuốc hơn so với các bệnh nhân khác [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 3 cặp tương tác thuốc có YNLS xuất hiện với tần suất nhiều nhất là thuốc ức chế men chuyển và muối kali (7,50%), tiếp theo là tương tác giữa rosuvastatin và nhôm hydroxyd (4,25%), tương tác giữa thuốc ức chế men chuyển và spironolactone (3,00%). Kết quả này tương đồng với một nghiên cứu trong nước của Nguyễn Thế Huy năm 2013 trên bệnh án tim mạch điều trị nội trú tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Giang cho thấy cặp tương tác có YNLS hay gặp nhất là perildopril và kali chlorid (53,3%) [1]. Tuy nhiên lại khá khác biệt so với nghiên cứu của Diksis N. và cộng

sự trên bệnh nhân tim mạch điều trị nội trú tại một bệnh viện ở Ethiopia với 4 cặp tương tác nghiêm trọng và trung bình tiềm ẩn nhiều rủi ro phổ biến nhất đó là aspirin – furosemide (33,20%), aspirin – enalapril (30,13%), aspirin – clopidogrel (14,4%) và omeprazole – clopidogrel (10,75%) [4].

Tương tác thuốc giữa thuốc ức chế men chuyển với muối kali dẫn đến nguy cơ tăng nồng độ kali máu, có thể gây rối loạn nhịp tim. Tuy nhiên, đa số các bệnh án thu thập trong quá trình nghiên cứu có 2 thuốc này đều có mặt thuốc lợi tiểu furosemide. Như vậy, trong trường hợp này, bác sỹ có thể đã nhận thức được về tương tác và đã chủ động phối hợp các thuốc với nhau nhằm ngăn ngừa rối loạn điện giải. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ kali máu và chức năng thận, đặc biệt khi bệnh nhân có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ sau đây: suy thận, đái tháo đường, người cao tuổi, suy tim nặng, mất nước hoặc sử dụng đồng thời các thuốc làm tăng kali máu. Bên cạnh đó, cần khuyến cáo bệnh nhân về chế độ ăn hợp lý, tránh dùng thức ăn giàu kali và giáo dục nhận biết các dấu hiệu của tăng kali máu [5].

3.2.3. Cơ chế và hậu quả của các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng xảy ra trong bệnh án điều trị nội trú

Bảng 9. Phân loại các tương tác có ý nghĩa lâm sàng theo cơ chế tương tác

Cơ chế tương tác	Số lượt TTT (n)	Tỷ lệ (%)	Số cặp TTT (n)	Tỷ lệ (%)
Dược động học	41	38,68	8	40,00
- Ảnh hưởng lên quá trình hấp thu	23	56,10	3	37,50
- Ảnh hưởng lên quá trình phân bố	0	0,00	0	0,00
- Ảnh hưởng lên quá trình chuyển hóa	15	36,59	3	37,50
- Ảnh hưởng lên quá trình thải trừ	3	7,31	2	25,00
Dược lực học	64	60,38	11	55,00
- Tương tác hiệp đồng	64	100,00	11	100,00
- Tương tác đối kháng	0	0,00	0	0,00
Chưa xác định chính xác	1	0,94	1	5,00
Tổng	106	100,00	20	100,00

Nhận xét: Số cặp tương tác theo cơ chế dược lực học (DLH) (11 cặp tương tác, chiếm tỷ lệ 55,00%), cao hơn số cặp tương tác theo cơ chế dược động học (DDH) (8 cặp tương tác, chiếm tỷ lệ 40,00%), có 1 cặp tương tác chưa xác định chính xác cơ chế là tương tác giữa fenofibrate và acenocoumarol (chiếm 5,00%). Tương tác giữa rosuvastatin và nhôm hydroxyd theo cơ chế dược động học do ảnh hưởng lên quá trình hấp thu trên đường tiêu hóa làm thay đổi pH dạ dày. Để tránh tương tác thuốc này, rosuvastatin và nhôm hydroxyd nên được uống cách nhau ít nhất 2 giờ [10].

3.2.4. Phân tích sự ảnh hưởng của một số yếu tố đến khả năng xảy ra tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Bảng 10. Ảnh hưởng của một số yếu tố đến khả năng xảy ra tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Các yếu tố ảnh hưởng		Số bệnh án có TTT (n)	Tỷ lệ (%)	Số bệnh án không có TTT (n)	Tỷ lệ (%)	p
Giới tính	Nam	28	16,09	146	83,91	0,069
	Nữ	53	23,45	173	76,55	
Tuổi	≤ 20 tuổi	0	0,00	5	100,00	0,044
	21-40 tuổi	8	12,31	57	87,69	
	41-60 tuổi	22	16,92	108	83,08	
	> 60 tuổi	51	25,50	149	74,50	
Số lượt bệnh	1 bệnh	16	13,45	103	86,55	<0,001
	2 bệnh	24	15,79	128	84,21	
	3 bệnh	28	28,57	70	71,43	
	4 bệnh	12	46,15	14	53,85	
	5 bệnh	1	20,00	4	80,00	
Thời gian điều trị	1-5 ngày	33	15,42	181	84,58	0,039
	6-10 ngày	40	24,39	124	75,61	
	11-15 ngày	7	36,84	12	63,16	
	16-18 ngày	1	33,33	2	66,67	
Số lượng thuốc trong bệnh án	2-5 thuốc	14	7,61	170	92,39	<0,001
	6-9 thuốc	48	26,97	130	73,03	
	10-13 thuốc	18	50,00	18	50,00	
	14-18 thuốc	1	50,00	1	50,00	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa giới tính của bệnh nhân và khả năng xảy ra tương tác thuốc có YNLS ($p > 0,05$). Có mối liên quan giữa độ tuổi của bệnh nhân, số lượt bệnh, thời gian điều trị tại khoa, số lượng thuốc trong bệnh án và khả năng xảy ra tương tác thuốc có YNLS có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Độ tuổi của bệnh nhân càng cao, số lượt bệnh càng nhiều, thời gian điều trị càng dài và số lượng thuốc sử dụng càng nhiều thì nguy cơ xảy ra tương tác thuốc càng cao.

Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với nhiều nghiên cứu khác. Khảo sát tương tác trên bệnh nhân tim mạch nội trú, Murtaza G. và cộng sự cho thấy, bệnh nhân ≥ 60 tuổi có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với biến cố tương tác thuốc ($p \leq 0,001$), thời gian nằm viện ≥ 7 ngày ($p \leq 0,001$) và bệnh nhân sử dụng ≥ 7 thuốc ($p \leq 0,01$) cũng có liên quan có ý nghĩa thống kê với khả năng xảy ra tương tác thuốc [8]. Kết quả của nghiên cứu cũng hỗ trợ các phát hiện của các khảo sát trước đây chứng minh rằng số lượt bệnh được chẩn đoán nhiều có liên quan đến sự xuất hiện của các tương tác thuốc tiềm ẩn. Nghiên cứu của Bozana và cộng sự cũng chỉ ra rằng

tỉ lệ gặp tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng là cao nhất trong số những bệnh nhân mắc ≥ 4 bệnh (OR = 4,451, $p < 0,001$) [9].

3.3. Xây dựng hướng dẫn quản lý các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng tại Khoa Nội, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế

Chúng tôi đã xây dựng hướng dẫn quản lý tương tác thuốc cho 20 cặp tương tác thuốc có YNLS, thông tin được lấy từ 5 CSDL và đồng thời cập nhật các khuyến cáo từ các nguồn tài liệu khác như nhà sản xuất, các tổ chức y học có uy tín trên thế giới. Hướng dẫn quản lý tương tác thuốc được trình bày ở Phụ lục 1.

4. KẾT LUẬN

4.1. Đặc điểm của bệnh nhân và tình hình sử dụng thuốc trong mẫu nghiên cứu

- Đặc điểm của bệnh nhân: Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là $58,85 \pm 17,90$. Nhóm bệnh thường gặp nhất là nhóm bệnh tim mạch (53,66%).

- Đặc điểm về tình hình sử dụng thuốc: Số thuốc trung bình trong một bệnh án là $6,01 \pm 2,53$. Số bệnh án có 2-5 thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất (46,00%). Nhóm thuốc được kê nhiều nhất là nhóm thuốc tim mạch

(35,91%).

4.2. Xác định các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng xảy ra trong bệnh án điều trị nội trú tại Khoa Nội, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế

- Ghi nhận được 20 cặp tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng được đồng thuận bởi các cơ sở dữ liệu sử dụng trong nghiên cứu.

- Tỷ lệ bệnh án xuất hiện tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng là 20,25% (81/400 bệnh án). Số bệnh án có 1 tương tác thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất (16,50%).

- Cặp tương tác thuốc xuất hiện với tần suất nhiều nhất là thuốc ức chế men chuyển và muối kali (7,50%), tiếp theo là tương tác giữa rosuvastatin và nhôm hydroxyd (4,25%), tương tác giữa thuốc ức

chế men chuyển và spironolactone (3,00%).

- Không có mối liên quan giữa giới tính của bệnh nhân và khả năng xảy ra tương tác thuốc ($p > 0,05$) nhưng có mối liên quan giữa độ tuổi của bệnh nhân, số lượt bệnh, thời gian điều trị tại khoa, số lượng thuốc trong bệnh án và khả năng xảy ra tương tác thuốc có YNLS có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Độ tuổi của bệnh nhân càng cao, số lượt bệnh càng nhiều, thời gian điều trị càng dài và số lượng thuốc sử dụng càng nhiều thì nguy cơ xảy ra tương tác thuốc càng cao.

4.3. Xây dựng hướng dẫn quản lý cho 20 cặp tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng tại Khoa Nội, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế được trình bày ở Phụ lục 1.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thế Huy, (2013), Đánh giá tương tác thuốc bất lợi trên bệnh án điều trị nội trú tại khoa Nội Tim mạch Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Giang, Luận văn tốt nghiệp Dược sĩ Chuyên khoa I, Đại học Dược Hà Nội.

2. Dương Anh Tuấn, (2013), Đánh giá tương tác bất lợi trên bệnh án điều trị nội trú tại khoa Nội Tiêu hóa tiết niệu Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên, Luận văn tốt nghiệp Dược sĩ Chuyên khoa I, Đại học Dược Hà Nội.

3. Becker M L, Kallewaard M, Caspers P W, Visser L E, et al, (2007), "Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review", *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 16 (6), pp. 641-651.

4. Diksis N, Melaku T, Assefa D, Tesfaye A, (2019), "Potential drug-drug interactions and associated factors among hospitalized cardiac patients at Jimma University Medical Center, Southwest Ethiopia", *SAGE Open Medicine*, 7, pp. 1-9.

5. Hansten P D, Horn J R, (2011), *Drug Interactions: Analysis and Management 2011*, Lippincott Williams & Wilkins.

6. Joint Formulary Committee, (2020), "Appendix

1: Interactions", *British National Formulary 78*, British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, pp. 1373-1554.

7. Mendell J, Zahir H, Matsushima N, Noveck R, et al, (2013), "Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor", *Am J Cardiovasc Drugs*, 13 (5), pp. 331-342.

8. Murtaza G, Khan M Y, Azhar S, Khan S A, et al, (2016), "Assessment of potential drug-drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients", *Saudi Pharm J*, 24 (2), pp. 220-225.

9. Nikolić B S, Ilić M S, (2013), "Assessment of the consistency among three drug compendia in listing and ranking of drug-drug interactions", *Bosn J Basic Med Sci*, 13 (4), pp. 253-258.

10. Preston C L, (2015), *Stockley's Drug Interactions Pocket Companion*, The Pharmaceutical Press, London.

11. The European Agency for the Evaluation of Medicinal products, (1995), *Note for guidance on the investigation of drug interactions*.

PHỤ LỤC 1

CÁC TƯƠNG TÁC THUỐC CÓ Ý NGHĨA LÂM SÀNG XẢY RA TRONG BỆNH ÁN ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ TẠI KHOA NỘI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ

STT	Cặp tương tác	Số lượt tương tác	Tần suất (%)	Cơ chế tương tác	Hậu quả tương tác	Quản lý tương tác
1	Thuốc ức chế men chuyển - Muối Kali	30	7,50	DLH	Tăng nồng độ kali máu	Theo dõi chặt chẽ nồng độ kali máu và chức năng thận, đặc biệt khi bệnh nhân có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ
2	Rosuvastatin - Nhôm hydroxyd	17	4,25	ĐDH	Giảm sự hấp thu của rosuvastatin	Uống 2 thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ

3	Thuốc ức chế men chuyển - Spironolactone	12	3,00	DLH	Tăng nồng độ kali máu	- Theo dõi chặt chẽ nồng độ kali máu và chức năng thận, đặc biệt khi bệnh nhân có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ - Liều khuyến cáo của spironolactone: không quá 25 mg/ngày - Tránh sử dụng phối hợp nếu tốc độ lọc cầu thận < 30 ml/phút
4	Clopidogrel - Thuốc ức chế bơm proton	7	1,75	ĐDH	Giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel	- Tránh sử dụng phối hợp - Thay thế omeprazole/esomeprazole bằng: + Pantoprazole, rabeprazole, lansoprazole, dexlansoprazole + Thuốc kháng histamin H ₂ + Thuốc kháng acid
5	Spironolactone - Muối Kali	7	1,75	DLH	Tăng nồng độ kali máu	- Sử dụng đồng thời spironolactone và muối kali thường không được khuyến cáo - Theo dõi chặt chẽ nồng độ kali máu và chức năng thận, đặc biệt khi bệnh nhân có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ
6	Acenocoumarol - Rosuvastatin	7	1,75	ĐDH	Tăng tác dụng chống đông của coumarin	- Theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu chảy máu, thời gian prothrombin hoặc chỉ số INR của bệnh nhân khi bắt đầu, ngừng sử dụng và nên đánh giá định kỳ trong suốt thời gian dùng phối hợp - Cân nhắc giảm liều acenocoumarol khi cần thiết
7	Telmisartan - Muối Kali	5	1,25	DLH	Tăng nồng độ kali máu	- Theo dõi chặt chẽ nồng độ kali máu và chức năng thận, đặc biệt khi bệnh nhân có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ
8	Kháng sinh nhóm Quinolone - Thuốc kháng acid	4	1,00	ĐDH	Giảm sự hấp thu kháng sinh nhóm quinolone	- Uống kháng sinh quinolone 2-4 giờ trước hoặc 4-6 giờ sau thuốc kháng acid - Thay thế thuốc kháng acid bằng các thuốc khác: thuốc kháng histamin H ₂ hoặc thuốc ức chế bơm proton
9	Telmisartan - Spironolactone	3	0,75	DLH	Tăng nồng độ kali máu	- Theo dõi chặt chẽ nồng độ kali máu và chức năng thận, đặc biệt khi bệnh nhân có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ - Liều khuyến cáo của spironolactone: không quá 25 mg/ngày - Tránh sử dụng phối hợp nếu tốc độ lọc cầu thận < 30 ml/phút
10	Fenofibrate - Nhóm sulfonylurea/ insulin	2	0,50	DLH	Tăng nguy cơ hạ đường huyết	- Theo dõi chặt chẽ dấu hiệu hạ đường huyết khi sử dụng đồng thời - Điều chỉnh liều của sulfonylurea/insulin
11	Levothyroxine - Muối Canxi	2	0,50	ĐDH	Giảm sự hấp thu của cả hai thuốc	- Uống 2 thuốc cách nhau ít nhất 4 giờ - Theo dõi chức năng tuyến giáp và điều chỉnh liều của levothyroxine
12	Methotrexate - Meloxicam	2	0,50	ĐDH	Tăng độc tính của methotrexate	- Theo dõi chặt chẽ các biểu hiện độc tính của methotrexate: nhiễm khuẩn (loét và hoại tử da, loét miệng, đau họng, sốt); độc tính trên đường hô hấp (khó thở, ho); độc tính trên tủy xương (thiếu máu, suy tủy, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu); độc tính trên đường tiêu hóa (nôn, buồn nôn, tiêu chảy, viêm dạ dày); độc tính trên gan, thận... Theo dõi nồng độ methotrexate và tiến hành xét nghiệm đếm số lượng bạch cầu, tiểu cầu 2 lần/tuần, ít nhất trong 2 tuần đầu tiên. - Sử dụng methotrexate ở liều thấp. Ví dụ để điều trị viêm khớp dạng thấp, liều khuyến cáo là 7,5-15mg/tuần.

13	Fenofibrate - Rosuvastatin	1	0,25	DLH	Tăng nguy cơ độc tính trên cơ: bệnh cơ (đau cơ và/ hoặc yếu cơ), tiêu cơ vân	<ul style="list-style-type: none"> - Phối hợp statin và fibrate chỉ nên được xem xét nếu lợi ích điều trị vượt trội nguy cơ, đồng thời sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả. - Giáo dục bệnh nhân các triệu chứng của bệnh cơ (đau cơ không rõ nguyên nhân, mềm cơ, yếu cơ). - Khi sử dụng phối hợp fenofibrate và rosuvastatin: liều khởi đầu 5 mg/ngày. - Ngưng dùng liệu pháp nếu bệnh nhân được chẩn đoán/nghi ngờ bệnh cơ hoặc nếu nồng độ creatinine kinase tăng.
14	Fenofibrate - Acenocoumarol	1	0,25	Chưa xác định chính xác	Tăng tác dụng chống đông của coumarin	<ul style="list-style-type: none"> - Theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu chảy máu, thời gian prothrombin hoặc chỉ số INR của bệnh nhân khi bắt đầu, ngừng sử dụng và nên đánh giá định kỳ trong suốt thời gian dùng phối hợp. - Cần nhắc giảm liều acenocoumarol khi cần thiết.
15	Acenocoumarol - Metronidazole	1	0,25	ĐDH	Tăng tác dụng chống đông của coumarin	<ul style="list-style-type: none"> - Theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu chảy máu, thời gian prothrombin hoặc chỉ số INR của bệnh nhân khi bắt đầu, ngừng sử dụng và nên đánh giá định kỳ trong suốt thời gian dùng phối hợp. - Cần nhắc giảm liều acenocoumarol khi cần thiết.
16	Nitroglycerine - Sildenafil	1	0,25	DLH	Tăng tác dụng hạ huyết áp	<ul style="list-style-type: none"> - Chống chỉ định phối hợp. - Nếu cần thiết phải phối hợp: trước khi kê sildenafil cần xác định BNCó sử dụng nitrate trong vòng 24h trước đó không.
17	Amiodarone - Bisoprolol	1	0,25	DLH	Chậm nhịp tim, hạ huyết áp, ngừng xoang, block nhĩ thất	<ul style="list-style-type: none"> - Phối hợp thận trọng trong rối loạn chức năng của nút xoang hoặc block nhĩ thất một phần. Theo dõi nhịp tim khi sử dụng phối hợp. - Điều chỉnh liều hoặc ngừng một trong hai thuốc nếu nhịp tim quá chậm.
18	Ofloxacin - Meloxicam	1	0,25	DLH	Tăng tác dụng phụ trên hệ thần kinh trung ương	<ul style="list-style-type: none"> - Tránh sử dụng phối hợp hoặc theo dõi chặt chẽ ở bệnh nhân có tiền sử động kinh, co giật.
19	Methotrexate - Omeprazole	1	0,25	ĐDH	Tăng độc tính của methotrexate	<ul style="list-style-type: none"> - Theo dõi chặt chẽ các biểu hiện độc tính của methotrexate: nhiễm khuẩn (loét và hoại tử da, loét miệng, đau họng, sốt); độc tính trên đường hô hấp (khó thở, ho); độc tính trên tủy xương (thiếu máu, suy tủy, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu); độc tính trên đường tiêu hóa (nôn, buồn nôn, tiêu chảy, viêm dạ dày); độc tính trên gan, thận... Theo dõi nồng độ methotrexate và tiến hành xét nghiệm đếm số lượng bạch cầu, tiểu cầu 2 lần/tuần, ít nhất trong 2 tuần đầu tiên. - Sử dụng methotrexate ở liều thấp. Ví dụ để điều trị viêm khớp dạng thấp, liều khuyến cáo là 7,5-15mg/tuần.
20	Diazepam - Mirtazapine	1	0,25	DLH	Tăng tác dụng phụ trên hệ thần kinh trung ương	<ul style="list-style-type: none"> - Thận trọng khi sử dụng phối hợp mirtazapine và thuốc thuộc nhóm benzodiazepine. - Tránh dùng ≥ 3 thuốc tác dụng lên hệ thần kinh trung ương, giảm thiểu số lượng thuốc tác dụng lên hệ thần kinh trung ương.