

**KHẢO SÁT TƯƠNG TÁC THUỐC TẠI KHOA HỒI SỨC TÍCH CỰC -
CHỐNG ĐỘC TẠI MỘT BỆNH VIỆN HẠNG I**

Phạm Ngọc Trâm Anh¹, Nguyễn Thị Liên¹, Võ Thị Hà^{1,2}*

1. Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

2. Bệnh viện Nguyễn Tri Phương

**Email: havt@pnt.edu.vn*

Ngày nhận bài: 02/6/2024

Ngày phản biện: 30/7/2024

Ngày duyệt đăng: 10/8/2024

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tương tác thuốc - thuốc thường xảy ra trên bệnh nhân tại khoa Hồi sức tích cực. **Mục tiêu nghiên cứu:** Khảo sát tần suất, mức độ nặng của tương tác thuốc và các yếu tố ảnh hưởng trên bệnh nhân tại một Khoa Hồi sức tích cực – Chống độc. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu thực hiện tại Khoa Hồi sức tích cực – Chống độc, một bệnh viện hạng I với dữ liệu là hồ sơ bệnh án rời khoa từ tháng 9/2021 – 3/2022. Kiểm tra tương tác thuốc bằng Micromedex và Danh mục tương tác thuốc chống chỉ định của Bộ Y tế. **Kết quả:** Trong số 121 bệnh nhân được đem vào phân tích, số thuốc trung bình một ngày điều trị là $4 \pm 2,8$, số thuốc trung bình cả đợt điều trị là $31 \pm 12,6$. Tần suất xảy ra tương tác thuốc trên bệnh nhân là 120/121 (99,2%). Số lượt tương tác thuốc/mỗi ngày/bệnh nhân là $3 \pm 1,8$. Có 219 cặp tương tác thuốc được phát hiện với trung bình có $10 \pm 7,9$ cặp tương tác thuốc/bệnh nhân. Tương tác thuốc mức độ chống chỉ định, nghiêm trọng và trung bình xảy ra lần lượt ở 18,2%, 92,6% và 86,0% bệnh nhân. Ba cặp tương tác thuốc chống chỉ định phổ biến nhất là Fentanyl – Linezolid (33,9%), Ephedrin – Linezolid (14,1%) và Haloperidol – Levofloxacin (9,9%). Nhóm thuốc tim mạch xuất hiện trong 39,4% cặp tương tác thuốc. Tuổi, thời gian nằm tại khoa, số thuốc trung bình một ngày điều trị và số thuốc cả đợt điều trị làm tăng số lượt tương tác thuốc ($p < 0,05$). **Kết luận:** Tương tác thuốc xảy ra phổ biến với mức độ nghiêm trọng và chống chỉ định chiếm tỷ lệ cao trên bệnh nhân Hồi sức tích cực – Chống độc. Cần có các chiến lược can thiệp để phát hiện, xử lý và phòng tránh tương tác thuốc.

Từ khóa: Tương tác thuốc, bệnh nhân, khoa hồi sức tích cực, yếu tố nguy cơ.

ABSTRACT

**POTENTIAL DRUG – DRUG INTERACTIONS IN PATIENTS AT THE
INTENSIVE CARE UNIT AT A TERTIARY HOSPITAL**

Pham Ngoc Tram Anh¹, Nguyen Thi Lien¹, Vo Thi Ha^{1,2}*

1. Pham Ngoc Thach University of Medicine

2. Nguyen Tri Phuong Hospital

Background: Drug-drug interactions (DDIs) often occur in clinical practice, which can cause serious consequences, especially in patients in the intensive care unit (ICU). **Objectives:** To survey the frequency and severity of DDIs and the risk factors on ICU patients. **Materials and methods:** A retrospective study was conducted at the ICU, a tertiary hospital with medical records of patients discharged from the ICU from September 2021 to March 2022. DDIs were checked by Micromedex and the List of contraindicated DDIs of the Ministry of Health. **Results:** Among 121 patients included in the analysis, the average number of medications per day was 4 ± 2.8 , the average number of medications for the entire treatment period was 31 ± 12.6 . The frequency of DDIs is 120/121 patients (99.2%). The number of DDIs per day per patient is 3 ± 1.8 . There were 219 unique pairs of DDIs detected with an average of 10 ± 7.9 pairs per patient. DDIs classified as “contraindicated”,

“serious”, and “moderate” occurred in 18.2%, 92.6%, and 86.0% of patients, respectively. The three most commonly contraindicated pairs of DDIs were Fentanyl – Linezolid (33.9%), Ephedrine – Linezolid (14.1%), and Haloperidol – Levofloxacin (9.9%). Cardiovascular drugs appeared in 39.4% of pairs of DDIs. Age, length of stay in the department, average number of drugs each day, number of drugs in the entire treatment regimen increased the number of DDIs ($p < 0.05$). **Conclusion:** DDIs occur commonly with high rates of “serious” and “contraindicated” DDIs in ICU patients. There is a need for intervention strategies to detect, treat and prevent DDIs in ICU.

Keywords: Drug-drug interactions, intensive care unit, patient, risk factor.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tương tác thuốc - thuốc (TTT) có thể gây ảnh hưởng bất lợi đến hiệu quả điều trị và sức khỏe bệnh nhân (BN) bằng cách làm cho thuốc giảm hoặc tăng tác dụng hoặc gây ra các tác dụng phụ không mong muốn làm trầm trọng thêm tình trạng của BN, kéo dài thời gian nằm viện, thậm chí tử vong nếu không phát hiện và xử lý kịp thời [1].

Đặc biệt đối với BN của khoa Hồi sức tích cực – Chống độc (HSTC - CD), các BN này thường mắc nhiều bệnh nền, điều trị kết hợp nhiều thuốc cùng lúc, dẫn đến tăng nguy cơ gặp những TTT có hại làm nặng hơn tình trạng của BN, tăng số ngày nằm viện, tăng viện phí, tạo gánh nặng về kinh tế cho BN và gia đình [2]. Các nghiên cứu về TTT tại khoa HSTC - CD trên thế giới đã phát triển khá mạnh. Tuy nhiên, tại Việt Nam, khảo sát TTT tại khoa HSTC - CD vẫn còn hạn chế. Vì vậy, nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu: Khảo sát tần suất, mức độ nặng của TTT và các yếu tố ảnh hưởng trên BN tại một Khoa HSTC - CD.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Hồ sơ bệnh án của BN nhập viện tại Khoa HSTC - CD của một bệnh viện Hạng I trên địa bàn Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 9/2021 đến tháng 3/2022.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:** Trên 18 tuổi; sử dụng 2 loại thuốc trở lên trong quá trình điều trị; một BN chỉ thu thập một bệnh án đầu tiên.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh án có thời gian nằm tại khoa ít hơn 24 giờ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả trên dữ liệu hồi cứu.

- **Cỡ mẫu:** Ước tính cỡ mẫu theo tỉ lệ.

Công thức: $n = Z_{(1-\frac{\alpha}{2})}^2 \times \frac{p(1-p)}{d^2}$ [3].

Trong đó: $1-\alpha$: Khoảng tin cậy (CI) của nghiên cứu (95%);

$Z_{(1-\frac{\alpha}{2})}$: Hệ số tin cậy của nghiên cứu (1,96, với CI là 95%);

d: Khoảng sai lệch cho phép (5%); Tham khảo từ một nghiên cứu của Janković S.M. và cộng sự báo cáo tỉ lệ gặp TTT trên BN Hồi sức tích cực tra theo phần mềm Micromedex là 99% (chỉ có 2 BN trong số 201 BN không gặp TTT) nên chọn $p = 0,99$ [4] thì tính được $n = 15$. Qua khảo sát sơ bộ 40 bệnh án tại khoa HSTC - CD của bệnh viện thì tỷ lệ mất mẫu cao lên đến 50%, chủ yếu do số giờ nằm tại khoa dưới 24h hoặc BN nhập khoa không phải lần đầu. Do số lượng thuốc một ngày của BN HSTC - CD nhiều, số ngày nằm tại khoa của BN kéo dài hơn khoa thông thường khác và việc kiểm tra TTT trong nghiên cứu này tiến thành rà soát từng ngày nằm tại khoa của BN nên việc kiểm tra TTT trên một BN mất khá nhiều thời gian. Do đó, để dung hoà giữa đảm bảo cỡ mẫu tối thiểu 30 BN (do tỷ lệ mất mẫu

dự kiến 50%) và số lượng mẫu đủ lớn để đại diện, nhóm nghiên cứu chọn cỡ mẫu dự kiến là 100 bệnh án và thực tế thu thập được 121 bệnh án đủ tiêu chuẩn để phân tích.

- **Phương pháp chọn mẫu:** Lấy mẫu toàn bộ thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

- **Nội dung nghiên cứu:**

+ Đặc điểm của BN: Tuổi, giới tính, số bệnh được chẩn đoán, số thuốc trung bình một ngày điều trị, số thuốc cả đợt điều trị, thời gian nằm tại khoa (ngày).

+ Khảo sát đặc điểm của các TTT: Tần suất TTT xảy ra trên BN, số lượt TTT, số cặp TTT, mức độ nặng của từng TTT, nhóm thuốc liên quan đến cặp TTT.

+ Xác định các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện TTT trên BN: Các yếu tố được đánh giá gồm tuổi, giới tính, thời gian nằm tại khoa, số thuốc trung bình một ngày điều trị, số thuốc cả đợt điều trị, số lượng bệnh được chẩn đoán.

- **Phương thức tra cứu:** TTT sẽ được kiểm tra bằng phần mềm Micromedex (MM) và Danh mục TTT chống chỉ định của Bộ Y tế Việt Nam (DMTTTCCĐ) (ban hành ngày 30 tháng 12 năm 2021).

- **Định nghĩa các thuật ngữ:** “Một *cặp* TTT” là một phối hợp hai thuốc gây tương tác thuốc trên một BN. “Một *lượt* TTT” được định nghĩa là một ngày điều trị xảy ra một cặp TTT trên một BN.

- **Xử lý kết quả:** Giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn được tính cho dữ liệu liên tục. Tần suất và phần trăm được tính cho các biến phân loại. Kiểm định Kolmogorov-Smirnov được sử dụng để đánh giá phân phối chuẩn của các biến và kiểm định Mann-Whitney hoặc kiểm định Kruskal Wallis được sử dụng khi biến số không phân bố chuẩn cho tương ứng 2 nhóm và trên 3 nhóm. Hồi quy tuyến tính đơn biến được thực hiện. Giá trị xác suất (p) nhỏ hơn 0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê. Dữ liệu được truy xuất, xử lý và phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel và phần mềm R.

- **Đạo đức trong nghiên cứu:** Đề cương đã được thông qua Hội đồng Đạo đức của Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, đính kèm trong Quyết định số 653/TĐHYKPNT – HĐĐĐ ngày 28 tháng 3 năm 2022.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Khảo sát tần suất và mức độ nặng các tương tác thuốc gặp phải của bệnh nhân tại khoa Hồi sức tích cực – Chống độc

Trong tổng số 195 bệnh án thu thập, chỉ còn 121 (62,1%) thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ để đưa vào phân tích trong nghiên cứu này.

3.1.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của người bệnh và phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến số lượt tương tác thuốc

Đặc điểm	Số lượng (N)	Tỷ lệ (%)	Số lượt TTT Median (Q1-Q3)	Giá trị p
Giới tính				
Nam	55	45,5	18 (4 - 35)	0,725 ^a
Nữ	66	54,5	22 (7 - 42)	
Tuổi (năm)				
18 – 39	16	13,2	12 (7 – 35)	0,015 ^b
40 – 59	49	40,5	26 (15 – 38)	
60 – 94	56	46,3	32 (14 – 42)	

TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC CẦN THƠ – SỐ 78/2024

Đặc điểm	Số lượng (N)	Tỷ lệ (%)	Số lượt TTT Median (Q1-Q3)	Giá trị p
Thời gian nằm tại khoa (ngày)				
<5 ngày	37	30,6	7 (5 – 15)	<0,001^b
5 – 15 ngày	57	47,1	12 (7 – 31)	
16 – 30 ngày	21	17,4	21 (12 – 38)	
>30 ngày	6	5,0	37 (17 – 55)	
Số lượng bệnh chẩn đoán				
1 – 4	59	48,8	11 (7 – 22)	0,56^a
≥ 5	62	51,2	23 (17 – 36)	
Số thuốc trung bình một ngày điều trị				
1 – 5	85	70,3	8 (6 – 13)	<0,001^b
6 – 10	30	24,8	21 (11 – 34)	
>10	6	4,9	30 (17 – 50)	
Số thuốc cả đợt điều trị				
7 – 20	29	24,0	11 (7 – 23)	<0,001^b
21 – 40	66	54,5	21 (9 – 35)	
41 – 65	26	21,5	37 (15 – 50)	

^aMann-Whitney test ^bKruskal Wallis test

Nhận xét: Tỷ lệ nam/nữ là 1:1. Có 46,3% là BN từ 60 tuổi trở lên, 77,7% BN có thời gian nằm tại khoa dưới 15 ngày. Số ngày nằm tại khoa trung bình là $11 \pm 10,1$ ngày. Có 51,2% BN có từ 5 chẩn đoán bệnh trở lên. Có 70,3% BN có số thuốc trung bình một ngày điều trị của một bệnh nhân là từ 5 thuốc trở xuống với số thuốc trung bình một ngày điều trị là $4 \pm 2,8$. Có 76,0% BN được kê từ 21 thuốc trở lên trong cả đợt điều trị với số thuốc trung bình cả đợt điều trị là $31 \pm 12,6$.

3.1.2. Đặc điểm tương tác thuốc

- Tần suất gặp tương tác thuốc

Tần suất xảy ra TTT trên BN là 120/121 (99,2%). Tổng số lượt TTT trên mẫu nghiên cứu là 3504 với trung bình $29 \pm 30,8$ lượt TTT trên một BN và $3 \pm 1,8$ lượt TTT mỗi ngày. Tổng số cặp TTT được phát hiện là 219 cặp với trung bình có $10 \pm 7,9$ cặp TTT trên một BN. Bảng 2. Đặc điểm tương tác thuốc (N=120)

Số lượt TTT/BN	1 – 25	26 – 50	51 – 75	76 – 100	>100
N (%)	75 (62,5%)	21 (17,5%)	9 (7,5%)	11 (9,2%)	4 (3,3%)
Trung bình ± SD	$29 \pm 30,8$				
Số lượt TTT /ngày/BN	0 – 2	3 – 5	6 – 8	9 – 11	12
N (%)	68 (56,7%)	45 (37,5%)	7 (5,8%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)
Trung bình ± SD	$3 \pm 1,8$				
Số cặp TTT/BN	1 – 5	6 – 10	11 – 15	16 – 20	>21
N (%)	42 (35,0%)	28 (23,3%)	24 (20,0%)	9 (7,5%)	17 (14,2%)
Trung bình ± SD	$10 \pm 7,9$				

- Mức độ của các cặp tương tác thuốc

Bảng 3. Mức độ của các cặp tương tác thuốc theo Micromedex

Mức độ TTT	Số cặp TTT phát hiện (N)	Tỷ lệ (%)	Số lượt TTT (N)	Tỷ lệ (%)	Số BN gặp TTT (N)	Tỷ lệ (%)
Chống chỉ định	5	2,3	34	1,0	22	18,2
Nghiêm trọng	123	56,2	1990	56,8	112	92,6
Trung bình	85	38,8	1447	41,3	104	86,0
Nhẹ	3	1,4	29	0,8	9	7,4
Chưa rõ	3	1,4	4	0,1	3	2,5
Tổng cộng	219	100,0	3504	100,0	–	–

Nhận xét: Trong 219 cặp TTT phát hiện, TTT mức độ nghiêm trọng và trung bình chiếm tỉ lệ cao nhất (tương ứng chiếm 56,2% và 38,8%), gặp ở 92,6% và 86,0% BN. TTT mức độ chống chỉ định chỉ có 5/219 cặp, chiếm 2,3% cặp, tương ứng xảy ra trên 18,2% BN.

- Tần suất các cặp tương tác thuốc chống chỉ định

Bảng 4. Các cặp tương tác thuốc mức độ chống chỉ định theo Micromedex và DMTTTCCĐ

STT	Cặp TTT	Mức độ CCĐ	Số lượt TTT	Số BN gặp TTT	Hậu quả	Tài liệu tham khảo
1	Epinephrin – Linezolid	Có điều kiện	25	17	Tăng huyết áp	MM
2	Metoclopramid – Olanzapin	Có điều kiện	2	2	Phản ứng ngoại tháp và hội chứng ác tính do thuốc an thần.	MM
3	Haloperidol – Metoclopramid	Có điều kiện	1	1		MM
4	Desmopressin – Hydrocortison	Có điều kiện	1	1		Hạ natri máu nặng
5	Desmopressin – Methylprednisolone	Có điều kiện	5	1		MM
6	Fentanyl – Linezolid	Có điều kiện	141	42	Hội chứng serotonin	DMTTTCCĐ
7	Haloperidol – Levofloxacin	Có điều kiện	24	12	Kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh	DMTTTCCĐ
8	Propofol – Domperidon	Tuyệt đối	1	1		DMTTTCCĐ
9	Ceftriaxone – Calci clorid	Có điều kiện	1	1	Tạo kết tủa tại phổi và thận	DMTTTCCĐ

Nhận xét: 5 cặp TTT chống chỉ định được phát hiện bởi phần mềm MM khác với 4 cặp TTT chống chỉ định phát hiện bởi DMTTTCCĐ. Ba cặp TTT chống chỉ định phổ biến nhất là Fentanyl – Linezolid xuất hiện ở 41/121 (33,9%), Ephedrin – Linezolid xuất hiện ở 17/121 (14,1%) và Haloperidol – Levofloxacin xuất hiện ở 12/121 (9,9%).

- Các nhóm dược lý của thuốc liên quan các cặp TTT

Nhóm thuốc tim mạch xuất hiện trong 134 cặp TTT, chiếm 39,4%, trong đó thuốc trị tăng huyết áp, thuốc chống đông chiếm lần lượt 26,9% và 14,6%. Kế tiếp là kháng sinh và thuốc ức chế thần kinh trung ương chiếm lần lượt 24,2% và 20,6%.

3.2. Xác định các yếu tố ảnh hưởng đến số lượt tương tác thuốc

Phân tích đơn biến cho thấy sự tương quan thuận giữa tuổi, thời gian nằm tại khoa, số thuốc trung bình một ngày điều trị và số thuốc cả đợt điều trị với số lượt TTT ($p < 0,05$). Trái lại, nghiên cứu không tìm thấy sự tương quan giữa giới tính và số lượng bệnh chẩn đoán với số lượt TTT trên BN (Bảng 1).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu tại khoa Hồi sức tích cực – Chống độc

Số thuốc trung bình một ngày điều trị là $4 \pm 2,8$ trong khi số thuốc trung bình cả đợt điều trị là $31 \pm 12,6$. Điều này cho thấy các BN ở Khoa HSTC - CĐ thường diễn tiến bệnh thay đổi nhiều giữa các ngày, dẫn đến sự thay đổi thuốc giữa các ngày là khác nhau nhiều. Điều này cũng khiến cho nguy cơ xảy ra các cặp tương tác thuốc - thuốc khác nhau xuất hiện là cao hơn so.

4.2. Đặc điểm tương tác thuốc

Tần suất xảy ra tương tác thuốc trên BN trong nghiên cứu của chúng tôi là rất cao (99,2%). Tỷ lệ này ở một khoa Hồi sức tích cực ở Hà Lan là 54% [5]. Một nghiên cứu trên BN ngoại trú được kê từ 5 thuốc trở lên tại Bệnh viện Nguyễn Tri Phương phát hiện tỷ lệ TTT là 87,5% [6].

Tính mới trong nghiên cứu của chúng tôi là tra lượt TTT cho từng ngày điều trị và phát hiện có trung bình $29 \pm 30,8$ lượt TTT trên một BN và $3 \pm 1,8$ lượt TTT mỗi ngày. Nghiên cứu này phát hiện được 219 cặp TTT với trung bình có $10 \pm 7,9$ cặp TTT xảy ra trên một BN. Kết quả này tương tự một nghiên cứu tại Khoa Hồi sức tích cực, Serbia, Châu Âu cho thấy số cặp TTT trung bình trên BN là $10,49 \pm 8,80$ [4].

Trong 219 cặp TTT phát hiện, TTT mức độ nghiêm trọng và chống chỉ định gặp ở lần lượt ở 92,6% và 18,2% BN. Đây là một tỷ lệ khá cao. Điều này cho thấy việc triển khai hoạt động dược lâm sàng tại Khoa HSTC - CĐ có thể giúp góp phần phát hiện và đề xuất xử lý các trường hợp TTT nghiêm trọng hoặc chống chỉ định này.

Nhóm thuốc tim mạch xuất hiện nhiều nhất trong các cặp TTT, đặc biệt thuốc trị tăng huyết áp, thuốc chống đông. Kế tiếp là kháng sinh và thuốc ức chế thần kinh trung ương. Một nghiên cứu ở Serbia cũng cho thấy thuốc chống loạn nhịp và thuốc chống co giật làm gia tăng nguy cơ TTT ở BN Hồi sức tích cực [4] trong khi nghiên cứu tại Tây Ban Nha thì nhận thấy thuốc giảm đau và thuốc an thần liên quan nhiều nhất đến TTT [7].

4.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện tương tác thuốc trên bệnh nhân

Phân tích đơn biến cho thấy sự tương quan thuận giữa tuổi, thời gian nằm tại khoa, số thuốc trung bình một ngày điều trị và số thuốc cả đợt điều trị với số lượt TTT ($p < 0,05$). Trong khi nghiên cứu tại Serbia thì cho thấy chỉ số gánh nặng bệnh tật Charlson Comorbidity Index, giới nam, thời gian nằm viện, số thuốc hoặc nhóm thuốc được kê, phẫu thuật làm tăng nguy cơ xuất hiện TTT ở BN Hồi sức tích cực, trong khi mê sảng, suy giảm trí nhớ hoặc chuyển từ khoa cấp cứu sang Hồi sức tích cực là những yếu tố làm giảm nguy cơ xuất

hiện TTT [4]. Một nghiên cứu khác trên BN lọc máu tại Palestin thì cho thấy số bệnh, số thuốc được kê, tuổi BN là những yếu tố có liên quan đến số lượt TTT [8]. Trong khi một nghiên cứu tại Trung Quốc cho thấy tuổi của BN, số thuốc được kê là có mối liên quan có ý nghĩa với xuất hiện TTT ở BN Hồi sức tích cực tim mạch – lồng ngực [9].

V. KẾT LUẬN

TTT xảy ra phổ biến với mức độ nghiêm trọng và chống chỉ định chiếm tỷ lệ cao trên BN HSTC - CĐ. Cần có các chiến lược can thiệp để phát hiện, xử lý và phòng tránh TTT tại khoa HSTC - CĐ. Có sự tương quan giữa tuổi, thời gian nằm tại khoa, số thuốc trung bình của ngày điều trị và số thuốc cả đợt điều trị với số lượt TTT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Day R.O., Snowden L., and McLachlan A.J. Life-threatening drug interactions: what the physician needs to know. *Intern Med J.* 2017. 47(5), 501-512, doi: 10.1111/imj.13404.
 2. Moura C, Prado N, Acurcio F. Potential drug-drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *Clin Drug Investig.* 2011. 31(5), 309-16, doi: 10.1007/BF03256929.
 3. Bộ Y tế. Dịch tễ Dược học. Nhà xuất bản Y học. 2014. 226
 4. Janković S.M., Pejčić A.V., Milosavljević M.N., Opančina V.D., Pešić N.V., et al. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care.* 2018 Feb. 43, 1-6, doi: 10.1016/j.jcrc.2017. 08, 021.
 5. Uijtendaal E.V., van Harssel L.L., Hugenholtz G.W., Kuck E.M., Zwart-van Rijkom J.E., et al. Analysis of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit patients. *Pharmacotherapy.* 2014 Mar. 34(3). 213-9, doi: 10.1002/phar.1395.
 6. Nguyễn Thế Anh, Nguyễn Thu Thảo, Vũ Thu Thảo, Võ Thị Hà, Nguyễn Hoài Nam. Tương tác thuốc trên bệnh nhân ngoại trú được kê từ năm thuốc trở lên tại Bệnh viện Nguyễn Tri Phương. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2020. 24(5), 24-29.
 7. Riera P., Sole N., Suárez J.C., López P.A., Fonts N., et al. Drug-drug interactions in an intensive care unit and comparison of updates in two databases. *Farm Hosp.* 2022 Aug 25. 46(5), 290-295, PMID: 36183229, <https://doi.org/10.7399/fh.13180>.
 8. Al-Ramahi R., Raddad A.R., Rashed A.O., Bsharat A, Abu-Ghazaleh D, et al. Evaluation of potential drug- drug interactions among Palestinian hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2016 Jul 26. 17, 96, doi: 10.1186/s12882-016-0317-4.
 9. Wang H., Shi H., Wang N., Wang Y., Zhang L., et al. Prevalence of potential drug - drug interactions in the cardiothoracic intensive care unit patients in a Chinese tertiary care teaching hospital. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2022 Jun 14. 23(1), 39, doi: 10.1186/s40360-022-00582-6.
-