



LUẬN VĂN TỐT NGHIỆP

**ĐỀ TÀI: Đánh giá thông tin về liệu dùng
và hiệu chỉnh liệu trong các cơ sở dữ liệu
thực hành tra cứu thông tin thuốc tại
Việt Nam”**

LỜI CẢM ƠN

Trước tiên tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành và sâu sắc nhất đến TS. Nguyễn Hoàng Anh - Giảng viên Bộ môn Dược lực, Phó giám đốc Trung tâm DI & ADR Quốc gia, người đã luôn tận tình chỉ bảo và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình thực hiện khóa luận này. Thầy là một tấm gương sáng về niềm đam mê và sự tận tụy cống hiến cho khoa học.

Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn sâu sắc tới ThS. Vũ Đức Cảnh - Chuyên viên Cục Quản lý Dược Việt Nam, người đã nhiệt tình giúp đỡ và tạo điều kiện cho tôi thu thập tài liệu về tờ hướng dẫn sử dụng, giúp tôi hoàn thành được khóa luận này.

Đồng thời, tôi cũng xin gửi lời cảm ơn chân thành đến tập thể các thầy cô giáo trường Đại học Dược Hà Nội, các cán bộ công tác tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia cùng hai bạn sinh viên đang tham gia nghiên cứu tại đây là bạn Hoàng Vân Hà và Nguyễn Đức Phương đã tạo điều kiện giúp đỡ tôi trong suốt thời gian qua. Đặc biệt, tôi xin cảm ơn DS. Nguyễn Mai Hoa - cán bộ Trung tâm DI & ADR Quốc gia. Chị đã nhiệt tình chỉ bảo cho tôi từ những bước đi đầu tiên. Hơn thế, chị đã thực sự trở thành một người bạn, người chị đáng kính của tôi.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn đến gia đình và bạn bè tôi, những người đã luôn ở bên ủng hộ và động viên tôi những lúc khó khăn, giúp tôi hoàn thành tốt nhiệm vụ của mình trong suốt 5 năm đại học.

Hà Nội, tháng 5 năm 2011

Sinh viên

Trần Thị Thu Hằng

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VIẾT TẮT	
DANH MỤC CÁC BẢNG.....	
DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ	
ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
Chương 1. TỔNG QUAN	3
1.1. Thông tin thuốc	3
1.1.1. Khái niệm thông tin thuốc.....	3
1.1.2. Vai trò của thông tin thuốc.....	3
1.1.3. Yêu cầu của thông tin thuốc.....	5
1.2. Các cơ sở dữ liệu thường dùng trong thực hành tra cứu thông tin thuốc ..	5
1.2.1. Phân loại các nguồn thông tin.....	5
1.2.2. Yêu cầu của cơ sở dữ liệu về thông tin thuốc	6
1.2.3. Các cơ sở dữ liệu thường dùng trong thực hành thông tin thuốc	8
1.3. Vấn đề sai lệch, bất đồng thông tin giữa các cơ sở dữ liệu.....	15
1.4. Tầm quan trọng của liều dùng và hiệu chỉnh liều trong thực hành thông tin thuốc.....	17
1.4.1. Liều dùng	17
1.4.2. Hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.....	18
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	20
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	20
2.1.1. Cơ sở dữ liệu	20
2.1.2. Thuốc	20
2.1.3. Tờ hướng dẫn sử dụng	20

2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	21
2.2.1. Đánh giá thông tin trong các cơ sở dữ liệu	21
2.2.2. Đánh giá thông tin trong tờ hướng dẫn sử dụng	24
2.3. Phương pháp đánh giá.....	25
2.4. Xử lý số liệu	25
Chương 3. KẾT QUẢ	26
3.1. Đánh giá thông tin trong các cơ sở dữ liệu.	26
3.1.1. Tính phạm vi.	26
3.1.2. Tính không thông nhất về thông tin giữa các cơ sở dữ liệu trong hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.....	28
3.1.3. Chất lượng thông tin của cơ sở dữ liệu về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận	32
3.2. Đánh giá thông tin trong tờ hướng dẫn sử dụng.	33
3.2.1. Tính phạm vi.	33
3.2.2. Tính không thống nhất về thông tin giữa các tờ hướng dẫn sử dụng trong hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận	34
3.2.3. Chất lượng thông tin của tờ hướng dẫn sử dụng về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.....	35
Chương 4. BÀN LUẬN	36
Chương 5. KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT.....	42
5.1. Kết luận	42
5.2. Đề xuất	42
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	
PHỤ LỤC.....	
Phụ lục 1: Các CSDL thông tin thuốc sử dụng trong nghiên cứu	
Phụ lục 2: Danh mục các thuốc được sử dụng trong nghiên cứu	
Phụ lục 3: Danh mục các chế phẩm được sử dụng trong nghiên cứu.	

- Phụ lục 4: Danh mục thuốc không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan, thận
- Phụ lục 5: Các thuật ngữ được sử dụng trong các tài liệu để khuyến cáo
- Phụ lục 6: Phiếu đánh giá tính phạm vi và chất lượng của các CSDL
- Phụ lục 7: Phiếu đánh giá tính phạm vi và chất lượng của các tờ HDSD
- Phụ lục 8: Phiếu đánh giá tính không thông nhất về thông tin giữa các cơ sở dữ liệu trong hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận
- Phụ lục 9: Phiếu đánh giá tính không thông nhất về thông tin giữa các tờ HDSD trong hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận
- Phụ lục 10: Danh mục liều dùng chuẩn cho bệnh nhân suy thận

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VIẾT TẮT

AHFS	AHFS The Drug Information 2010
BNF	British National Formulary 58
CCB	Cho con bú
CSDL	Cơ sở dữ liệu
DIH	Drug Information Handbook 2009-2010
DPRF	Drug Prescribing in Renal Failure 2009
DT	Dược thư Quốc gia Việt Nam 2009
FDA	Cơ quan quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration)
GFR	Tốc độ lọc cầu thận (Glomerular filtration rate)
HDSD	Hướng dẫn sử dụng
MAR	Martindale: The Drug Complete References 36
MA	Mims Annual - cẩm nang sử dụng thuốc 2010
MNT	Mims Pharmacy Guide - cẩm nang nhà thuốc thực hành 2011
MO	Mims Online
PNCT	Phụ nữ có thai
TBD	Thuốc biệt dược và cách sử dụng 2009
TT	Thông tin
VDP	Vidal Pháp 2010
VDVN	Vidal Việt Nam 2009

DANH MỤC CÁC BẢNG

TT	Tên bảng	Trang
1	Bảng 1.1: Các CSDL thường dùng để tra cứu thông tin theo các lĩnh vực cụ thể.	8 - 9
2	Bảng 2.1: Các tiêu chí đánh giá tính phạm vi	22
3	Bảng 3.1: Điểm tính phạm vi của các CSDL	25
4	Bảng 3.2: Bảng điểm tính phạm vi theo từng nhóm CSDL	27
5	Bảng 3.3: Bảng thống kê các mức độ khuyến cáo hiệu chỉnh liều của 27 thuốc trong các CSDL.	28
6	Bảng 3.4: Sự vênh giữa các CSDL	30
7	Bảng 3.5: Điểm tính phạm vi của tờ hướng dẫn sử dụng	32
8	Bảng 3.6: Điểm chất lượng thông tin hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận	33

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ

TT	Tên hình vẽ	Trang
1	Hình 3.1: Điểm đánh giá chất lượng thông tin về hiệu chỉnh liều của các CSDL	31

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thông tin thuốc có ý nghĩa quan trọng trong việc hướng dẫn lựa chọn, sử dụng thuốc an toàn và hợp lý. Thông tin thuốc nếu được cung cấp chính xác, kịp thời sẽ có ảnh hưởng tích cực đến kết quả điều trị [25]. Đặc biệt, thông tin về liều dùng và hiệu chỉnh liều luôn là mối quan tâm rất lớn của các bác sỹ và của cả bệnh nhân [9]. Với vai trò như là cầu nối đưa thông tin tới các cán bộ y tế, người dược sỹ cần có trách nhiệm đưa ra thông tin đầy đủ và chính xác. Ngày nay, với sự lớn mạnh của công nghệ thông tin, thông tin thuốc đang có sự phát triển cả về số lượng cũng như chiều sâu, rất nhiều cơ sở dữ liệu khác nhau đã ra đời phục vụ công tác tra cứu trong thực hành lâm sàng. Điều đó vừa tạo điều kiện thuận lợi cho việc tìm kiếm thông tin thuốc nhưng đồng thời cũng đặt ra thách thức mới trong việc lựa chọn nguồn cơ sở dữ liệu đáng tin cậy.

Tờ hướng dẫn sử dụng là một nguồn tài liệu tham khảo cơ bản cung cấp thông tin trực tiếp cho các bác sỹ và bệnh nhân [39], được Cơ quan Quản lý Dược phẩm phê duyệt [15]. Hiện nay trên thị trường Việt Nam có rất nhiều hãng dược phẩm nước ngoài và các công ty trong nước tham gia sản xuất kinh doanh, kéo theo đó là sự gia tăng về số lượng biệt dược của cùng một hoạt chất. Liệu thông tin về liều dùng giữa các tờ hướng dẫn sử dụng của cùng một hoạt chất giữa các nhà sản xuất khác nhau có sự thống nhất với nhau và đồng nhất với cơ sở dữ liệu chuẩn hay không cũng là một vấn đề rất đáng được quan tâm.

Xuất phát từ những vấn đề như trên, chúng tôi tiến hành đề tài **“Đánh giá thông tin về liều dùng và hiệu chỉnh liều trong các cơ sở dữ liệu thực hành tra cứu thông tin thuốc tại Việt Nam”** với các mục tiêu sau:

- Đánh giá khả năng bao quát thông tin và chất lượng thông tin về liều dùng trong các cơ sở dữ liệu tra cứu thông tin thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng.

- So sánh sự chênh lệch về khuyến cáo hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận giữa các cơ sở dữ liệu và tờ hướng dẫn sử dụng.

Từ kết quả nghiên cứu chúng tôi mong muốn đưa ra ý kiến đề xuất về khả năng áp dụng lựa chọn cơ sở dữ liệu trong thực hành tra cứu thông tin về liều dùng và hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1. Thông tin thuốc

1.1.1. Khái niệm thông tin thuốc

Thông tin thuốc là các thông tin gắn liền với thuốc, các thông tin này thường được in trong các tài liệu tham khảo hay còn gọi là các nguồn thông tin. Tuy nhiên, để hiểu rõ khái niệm về thông tin thuốc, thường phải đặt thuật ngữ này vào trong các ngữ cảnh cụ thể, đi kèm với các thuật ngữ khác như: chuyên gia/ dược sĩ/ người cung cấp; trung tâm/ dịch vụ/ thực hành; chức năng/ kỹ năng [2]. Hiện nay, thuật ngữ “Thông tin thuốc” thường được gắn với các khái niệm “Trung tâm thông tin thuốc” hoặc “Chuyên gia thông tin thuốc”, có nghĩa là nói đến thông tin thuốc là nói đến vai trò chuyên môn hóa của người dược sĩ cũng như nói đến một hệ thống thông tin hoạt động với các chức trách chuyên biệt [30].

Thông tin thuốc là việc thu thập và/hoặc cung cấp các thông tin có liên quan đến thuốc như chỉ định, chống chỉ định, liều dùng, cách dùng, phản ứng có hại của thuốc, thận trọng khi sử dụng cho những đối tượng đặc biệt (trẻ em, phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú, người cao tuổi và các đối tượng khác) của đơn vị, cá nhân có trách nhiệm thông tin thuốc nhằm đáp ứng yêu cầu thông tin của các đơn vị, cá nhân đang trực tiếp hành nghề y, dược hoặc của người sử dụng thuốc [4].

1.1.2. Vai trò của thông tin thuốc

Có một định nghĩa về thuốc theo công thức: $D = S + I$ (D: Drugs; S: Substances; I: Information) tức là: Thuốc = Dược chất + Thông tin, điều đó cho thấy tầm quan trọng của thông tin thuốc, là chìa khóa để sử dụng thuốc an toàn, hợp lý [16]. Thông tin thuốc bao gồm thông tin liên quan đến chất lượng

sản phẩm (thuốc kém chất lượng, thuốc giả), thông tin về độ an toàn và/hoặc hiệu quả sản phẩm (tác dụng đã biết, các tác dụng chưa biết) và thông tin về các hành vi của nhà cung cấp và bệnh nhân (kê đơn, diễn giải đơn thuốc, cấp phát, sử dụng, giám sát, tuân thủ). Sai sót trong quá trình cung cấp thông tin thuốc có thể gây ra các biến cố lâm sàng liên quan đến dược phẩm [11].

Thông tin là một trong bốn nguồn lực cơ bản (nhân lực, vật lực, tài lực và tin lực) để triển khai hoạt động của bất cứ chương trình dự án nào. Tin lực (IEC_Information Education Communication) gồm có thông tin, giáo dục và truyền thông [1]. Riêng đối với ngành dược, việc tiếp cận và cập nhật thông tin y dược để nâng cao chất lượng chăm sóc sức khỏe là điều không thể thiếu trong thực hành lâm sàng. Ngay tại các nhà thuốc, đây cũng là một hoạt động thiết yếu đảm bảo sử dụng thuốc an toàn, hợp lý [6].

Thông tin thuốc là một trong những hoạt động của Dược lâm sàng và là một lĩnh vực của “Chăm sóc dược khoa” (giám sát, kê đơn hợp lý, tham vấn sử dụng thuốc, theo dõi dùng thuốc, thông tin thuốc, v.v...). Người dược sĩ dù ở cương vị nào, trực tiếp trên lâm sàng hay không cũng phải có kiến thức về thông tin thuốc và có trách nhiệm cung cấp thông tin về thuốc. Riêng dược sĩ lâm sàng phải đồng thời là người tư vấn về thông tin thuốc, hỗ trợ các cán bộ y tế trong việc lựa chọn, sử dụng thuốc hợp lý trên từng bệnh nhân cụ thể. Việc cung cấp thông tin chính xác đã được nhận định là có hiệu quả trong việc cải thiện tình trạng của bệnh nhân và giảm thiểu các lỗi mắc phải trong điều trị [17]. Một nghiên cứu cũng đã chỉ ra rằng thiếu thông tin thuốc là nguyên nhân chủ yếu dẫn đến các sai sót trong điều trị, đây là nguyên nhân hàng đầu gây nguy hại cho bệnh nhân [28].

1.1.3. Yêu cầu của thông tin thuốc

Yêu cầu đối với thông tin thuốc là: khách quan, trung thực; chính xác đầy đủ; được phân tích và so sánh; được biểu diễn dưới dạng bảng biểu, hình vẽ; được định hướng đối tượng cần cung cấp thông tin; luôn được cập nhật theo dõi và luôn được hệ thống hóa [1].

Đối với thông tin thuốc trong quảng cáo, cần đạt các tiêu chuẩn đạo đức cần thiết. Thông tin thuốc nhằm mục đích hướng dẫn sử dụng thuốc hợp lý, an toàn cho cán bộ y tế và người sử dụng thuốc [5].

1.2. Các cơ sở dữ liệu thường dùng trong thực hành tra cứu thông tin thuốc

1.2.1. Phân loại các nguồn thông tin

Nguồn thông tin thuốc thường được chia thành 3 loại: nguồn thông tin cấp 1, nguồn thông tin cấp 2, nguồn thông tin cấp 3.

Nguồn thông tin cấp 1: là các bài báo, công trình gốc đăng tải đầy đủ trên các tạp chí hoặc đưa lên mạng Internet, các báo cáo chuyên môn, khóa luận tốt nghiệp của sinh viên, sổ tay phòng thí nghiệm... Các thông tin này thường do tác giả công bố các kết quả nghiên cứu của mình mà không có sự can thiệp, đánh giá của bên thứ hai. Khi sử dụng nguồn thông tin thứ nhất, người sử dụng thông tin có thể xác định được phương pháp nghiên cứu, kết quả nghiên cứu và các kết luận cụ thể mà tác giả đạt được. Hiện nay, nguồn thông tin thứ nhất đang phát triển rất mạnh mẽ; trên thế giới có trên 20.000 tạp chí y sinh học có tên tuổi được xuất bản hàng năm, chưa kể các thông tin được công bố dưới dạng báo cáo khoa học hay đưa lên mạng... Nguồn thông tin này phong phú và cập nhật tuy nhiên thiếu tính khái quát nên khi tra cứu cần tham khảo các báo cáo khác để đưa ra được kết luận chính xác [2],[31].

Nguồn thông tin cấp 2: bao gồm hệ thống mục lục các thông tin hoặc các bài báo tóm tắt của các thông tin thuốc nguồn thông tin thứ nhất, được sắp

xếp theo các chủ đề nhất định. Khi muốn tìm hiểu một vấn đề cụ thể, người sử dụng có thể tham khảo nguồn thông tin thứ hai để có được một danh mục các thông tin có liên quan hoặc có thể đọc tóm tắt các thông tin cùng chủ đề với vấn đề mình quan tâm. Như vậy nguồn thông tin thứ hai giúp người sử dụng tiếp cận vấn đề một cách toàn diện hơn, nhưng khi muốn hiểu đầy đủ một thông tin cụ thể nào đó, người sử dụng sẽ phải quay lại nguồn thông tin ban đầu. Hiện nay, nguồn thông tin cấp 2 đã được đưa lên mạng Internet hoặc lưu trữ trong CD-ROM giúp người sử dụng tìm kiếm thông tin dễ dàng và nhanh chóng hơn [2],[31].

Nguồn thông tin cấp 3: là thông tin được xây dựng bằng cách tổng hợp các thông tin từ hai nguồn thông tin trên. Tác giả của nguồn thông tin thứ 3 thường là các chuyên gia về thuốc trong một lĩnh vực nào đó, từ các kiến thức chuyên sâu trong lĩnh vực đó họ sẽ phân tích tổng hợp các thông tin liên quan để đưa ra thông tin mang tính khái quát về một vấn đề. Các thông tin thuộc nguồn thông tin cấp 3 thường được công bố dưới dạng sách giáo khoa, các bản hướng dẫn điều trị chuẩn... Người sử dụng phần lớn khai thác nguồn thông tin này vì các thông tin thường ngắn gọn, súc tích, độ khái quát hóa cao (do đã được xử lý bởi các chuyên gia). Tuy nhiên, nhược điểm của nguồn thông tin này là tính cập nhật kém, độ tin cậy phụ thuộc vào năng lực của tác giả (vì có thể có sai sót riêng do thành kiến của tác giả, sai sót trong quá trình chuyển tải thông tin hoặc do tác giả không tập hợp đầy đủ các thông tin ban đầu có liên quan hay đánh giá sai lệch các thông tin này...) và cũng như khi sử dụng nguồn thông tin thứ hai, nếu cần tìm hiểu chính xác một thông tin cụ thể nào đó, người sử dụng phải quay lại nguồn thông tin ban đầu [2],[31].

1.2.2. Yêu cầu của cơ sở dữ liệu về thông tin thuốc

Một CSDL thông tin thuốc cần đạt được các tiêu chí sau:

Tính phạm vi thể hiện ở khả năng bao quát thông tin ở nhiều lĩnh vực khác nhau của CSDL [20]. Các tài liệu chuyên khảo cần cung cấp tên biệt dược, tên thông thường, nhóm thuốc, cơ chế tác dụng, thông tin dược động học, thông tin về liều người lớn và liều trẻ em, tác dụng và chỉ định, chống chỉ định và thận trọng, tác dụng không mong muốn, tương tác thuốc, thông tin sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai, cho con bú, hạn sử dụng, dạng bào chế, nhà sản xuất và thông tin về giá cả [29].

Tính đầy đủ thể hiện khả năng cung cấp thông tin đầy đủ, chính xác [20]. Các CSDL không chỉ cần cung cấp đầy đủ các lĩnh vực thông tin như trên mà thông tin còn phải chính xác, không nên có lỗi in hoặc bỏ sót thông tin [29].

Tính dễ sử dụng thể hiện ở khả năng tìm kiếm câu trả lời nhanh chóng [20]. Đối với cơ sở dữ liệu trực tuyến, thông tin cần trình bày theo cách dễ cho những người sử dụng có thể dễ dàng cài đặt, cập nhật và truy cập thông tin thuốc [29].

Tính cập nhật của các CSDL cũng rất quan trọng. Đây là đặc điểm nổi bật của CSDL tra cứu trực tuyến so với các sách tham khảo. CSDL tra cứu trực tuyến được cập nhật thường xuyên hàng ngày, hàng tháng [29]. Còn các sách tham khảo cập nhật rất chậm, thậm chí nếu có cập nhật thì cũng chỉ cập nhật một phần thông tin [14].

Mỗi chuyên luận riêng và phần phụ lục đặc biệt trong mỗi CSDL cần được trích dẫn đầy đủ tài liệu tham khảo. Thông tin trong tài liệu cần thống nhất với nguồn tài liệu gốc của tác giả [29].

1.2.3. Các cơ sở dữ liệu thường dùng trong thực hành thông tin thuốc

CSDL về thông tin thuốc có vai trò lưu trữ và cập nhật các thông tin về mọi lĩnh vực liên quan đến thuốc dưới nhiều hình thức trình bày và tra cứu khác nhau.

CSDL giúp dược sĩ cung cấp câu trả lời cho rất nhiều các nhu cầu thông tin thuốc. Điều đó một mặt có tác dụng kích thích việc lựa chọn CSDL dễ dàng nhất, quen thuộc nhất để tìm kiếm thông tin, nhưng mặt khác tìm kiếm bằng cách đó sẽ có khả năng bị thiếu nguồn thông tin mới được cập nhật hoặc hạn chế tính toàn diện của thông tin được tìm thấy.

Một số cơ sở dữ liệu thường được dùng để tra cứu thông tin theo các lĩnh vực cụ thể như sau [31]:

Bảng 1.1: Các CSDL thường dùng để tra cứu thông tin theo các lĩnh vực cụ thể

Lĩnh vực thông tin	Nguồn thông tin
Thông tin chung	AHFS Drug Information, Martindale The Complete Reference, Drug Information Handbook, Dược thư quốc gia Việt Nam
Tác dụng không mong muốn, phản ứng có hại.	Meyler's Side Effects of Drugs
Sử dụng thuốc cho người cao tuổi	Geriatric Dosage Handbook
Sử dụng thuốc cho trẻ em	Pediatric Dosage Handbook, BNF for children, Textbook of Pediatrics
Sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy thận	Drug Prescribing in Renal Failure

Sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy gan	Clinical Pharmacokinetics: Drug Data Handbook
Tương tác thuốc	Drug Interaction Facts, Stockley's Drug Interactions, Hansten and Horn's Drug Interaction Analysis and Management
Sử dụng thuốc cho PNCT/CCB	Drugs in Pregnancy and Lactation
Tương hợp-tương kị thuốc tiêm/ Độ ổn định/Bảo quản	Guide to Parental Admixtures, Handbook of Injectable Drugs
Dược động học	Basic Clinical Pharmacokinetics, Handbook of clinical drug data
Ngộ độc/Độc tính quá liều	Clinical Toxicology of Commercial Products, POISINDEX, Poisoning and Toxicology Handbook
Các chế phẩm lưu hành trong nước	Thuốc biệt dược và cách sử dụng, Vidal Việt Nam, Mims Annual cẩm nang sử dụng thuốc

Trong các CSDL có khả năng cung cấp thông tin toàn diện, thông thường nội dung của mỗi một chuyên luận thuốc bao gồm: tên hoạt chất, tác dụng, cơ chế tác dụng, dược động học, dược lực học, liều dùng, cách dùng, khoảng điều trị, chú ý và thận trọng khi dùng, chỉ định, chống chỉ định, tác dụng không mong muốn, quá liều/ngộ độc, tương tác thuốc, tương tác với xét nghiệm, dạng bào chế, hướng dẫn pha chế, độ ổn định, thông tin cho bệnh nhân, thông tin cho y tá, chế độ ăn uống.

Dưới đây là các cơ sở dữ liệu được sử dụng trong nghiên cứu:

AHFS Drug Information (AHFS)

Do Hiệp hội Dược sĩ thuộc hệ thống y tế Hoa Kỳ (American Society of Health System Pharmacists) biên soạn và được cập nhật hàng năm [13]. Đây là nguồn thông tin thuốc được Cơ quan quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt. Nguồn cơ sở dữ liệu này cung cấp các chuyên luận toàn diện về các thuốc đang lưu hành ở Mỹ, được phân loại theo nhóm điều trị hoặc nhóm dược lý [31], [24].

Martindale: The Complete Drug Reference (MAR)

Xuất bản lần đầu tiên vào năm 1883 với tên Martindale: The Extra Pharmacopoeia, đến nay được đổi tên thành Martindale: The Complete Drug Reference. Đây là nguồn CSDL cung cấp thông tin toàn diện về thuốc rất uy tín được biên soạn bởi Sean C Sweetman và được cập nhật 2 năm một lần. Mục đích của Martindale là cung cấp thông tin khách quan, chính xác cho các chuyên gia y tế về tất cả các thuốc trên thế giới. Đó có thể là thuốc đang lưu hành, thuốc mới xuất hiện, hay thuốc cũ hiện nay ít dùng thậm chí những thuốc được thay đổi công thức... Người sử dụng có thể tra cứu theo nhóm thuốc hoặc tra cứu theo tên hoạt chất [31], [24], [43].

Drug Prescribing in Renal Failure (DPRF)

Được xuất bản bởi Trường môn Y khoa Hoa Kỳ (AMA). Tài liệu này chỉ chủ yếu tập trung vào việc sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy thận. DPRF nhấn mạnh tầm quan trọng của tốc độ lọc cầu thận của bệnh nhân (GFR) và cung cấp thông tin về cách tính liều dựa trên GFR [18].

Dược thư quốc gia Việt Nam (DT)

Dược biên tập bởi ban chỉ đạo biên soạn Dược thư Quốc Gia và Hội đồng Dược điển Việt Nam, bao gồm 600 chuyên luận thuốc và các chuyên luận chung như sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai, nguyên tắc sử dụng thuốc giảm đau, nguyên tắc sử dụng kháng sinh... Người sử dụng có thể tra cứu theo tên hoạt chất hoặc tên biệt dược [3].

British National Formulary (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 6 tháng một lần. BNF nhằm 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 dành cho cộng đồng. BNF là tài liệu tham khảo nhanh, do đó nó không phải luôn luôn bao gồm đầy đủ tất cả thông tin cần thiết về qui định, phân phối [34].

Drug Information Handbook (DIH)

Là một sản phẩm của LexiComp dưới dạng sổ tay tra cứu nhanh, không phải là nguồn thông tin đầy đủ. CSDL này cung cấp thông tin về các thuốc hay dược sử dụng và một số thông tin liên quan đến lâm sàng (một số phác đồ điều trị, đánh giá chức năng gan thận, bảng so sánh các thuốc...) [27].

Thuốc, Biệt dược và cách sử dụng (TBD)

Do dược sĩ Phạm Thiệp, dược sĩ Vũ Ngọc Thúy và cộng sự biên tập, cập nhật mỗi năm một lần, cung cấp thông tin ngắn gọn súc tích về thuốc có mặt trên thị trường Việt Nam. Thông tin về thuốc bao gồm các chuyên khảo tổng quan về 33 nhóm thuốc và chuyên khảo riêng của từng thuốc. Hai cách để tra cứu là tìm kiếm theo tên hoạt chất hoặc theo tên biệt dược [10].

Vidal Việt Nam (VDVN)

Là một sản phẩm của công ty CMP Medica Pte Ltd, được cập nhật mỗi năm một lần. Vidal giúp người sử dụng nhận dạng được một số sản phẩm trên thị trường, tìm kiếm thông tin về nhà sản xuất và công ty, thông tin về dược phẩm mới lưu hành ở các nước trong khu vực, thông tin lâm sàng hỗ trợ kê đơn. Phần thông tin sản phẩm được trình bày theo thứ tự bảng chữ cái theo tên biệt dược. Ngoài ra còn có phần thông tin hoạt chất nhằm bổ sung thông tin cho phần thông tin sản phẩm [8].

Vidal Pháp 2010 (VDP)

Là sản phẩm của Édition Vidal, bao gồm thông tin liên quan đến hơn 6800 thuốc và 4000 chế phẩm chăm sóc sức khỏe. Vidal Pháp được cập nhật thường xuyên vào tháng 5 và tháng 10 năm 2010. Tất cả các chuyên luận đều được soạn thảo dựa trên những tài liệu kinh điển, từ những tổng kết đặc tính sản phẩm của Pháp hay của châu Âu và từ các tạp chí uy tín. Để tra cứu một thuốc, người sử dụng có hai cách: dựa vào tên hoạt chất hay dựa vào nhóm điều trị dược lý [48].

MIMS Annual Cẩm nang sử dụng thuốc (MA)

Là một phần của hệ thống tham khảo MIMS, sản phẩm của CMP Medica Pte Ltd, cập nhật 4 tháng một lần. MA cung cấp thông tin về thuốc đang lưu hành tại thị trường Việt Nam, bao gồm: thông tin về các chế phẩm mới, thông tin nhà sản xuất và công ty, thuốc sử dụng an toàn trong thai kỳ và thông tin chi tiết của sản phẩm. Phần thông tin của sản phẩm được trình bày theo tên biệt dược, sắp xếp theo nhóm tác dụng dược lý, tra cứu theo tên hoạt chất, tên biệt dược hoặc tác dụng điều trị [7].

MIMS Online (MO)

Là một cơ sở dữ liệu nằm trong chuỗi sản phẩm của CMP Medica Pte Ltd. MIMS Online cung cấp công cụ tra cứu về thuốc, nhận diện hình ảnh thuốc, phát hiện tương tác thuốc, thông tin chẩn đoán, thông tin cho bệnh nhân, tìm kiếm thông tin về nhà sản xuất. Tra cứu thuốc có thể sử dụng từ khóa tên hoạt chất, tên biệt dược hay nhóm thuốc [49].

MIMS Cẩm nang Nhà thuốc Thực hành (MNT)

Là một phần của hệ thống tham khảo MIMS, sản phẩm của CMP Medica Pte Ltd. Cẩm nang nhà thuốc thực hành là một tài liệu tham khảo nhanh với mục tiêu cung cấp cho các dược sĩ và những người hoạt động trong hệ thống bán lẻ dược phẩm những kiến thức cơ bản để xử lý các tình huống thông thường về sức khỏe và hướng dẫn khách hàng sử dụng thuốc đúng đắn. Cẩm nang nhà thuốc thực hành góp phần giúp các nhà thuốc, hiệu thuốc tránh được những sai sót trong việc bán lẻ thuốc cho nhân dân, tăng cường việc tư vấn cho người dùng thuốc bằng cách cung cấp các thông tin đúng đắn, làm cho người sử dụng thuốc có ý thức trách nhiệm hơn trong việc sử dụng thuốc và tự chăm sóc sức khỏe cho bản thân mình [6].

Tờ hướng dẫn sử dụng

Tờ hướng dẫn sử dụng (HDSD) cũng là một nguồn cung cấp thông tin thuốc được Cơ quan Quản lý Dược phẩm của Quốc gia cấp phép phê duyệt [17].

Tờ hướng dẫn sử dụng là tài liệu đi kèm theo bao bì thương phẩm của thuốc trong đó ghi hướng dẫn sử dụng và những nội dung khác theo quy định [5]. Nguồn thông tin này đặc biệt quan trọng vì nó cung cấp thông tin trực tiếp cho bác sĩ và bệnh nhân.

Thông tin trong tờ HDSĐ thường bắt nguồn từ dữ liệu thu được qua các thử nghiệm lâm sàng trong quá trình phát minh thuốc mới hoặc cấp độ thấp hơn là thông tin thu được từ các cơ sở dữ liệu có sẵn[32].

Một số vấn đề liên quan đến tờ HDSĐ.

Thông tin trong tờ HDSĐ là do các nhà sản xuất khuyến cáo. Tuy nhiên, các hãng sản xuất nhiều khi không đưa đầy đủ thông tin vào tờ HDSĐ này. Một nghiên cứu tiến hành đánh giá thông tin về sử dụng thuốc ở người cao tuổi trong các tờ HDSĐ. Nghiên cứu này đánh giá thông tin về dược động học, độ an toàn và liều dùng đối với các bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên trong tờ HDSĐ của 50 loại thuốc uống được sử dụng nhiều nhất cho người cao tuổi ở Bệnh viện thực hành của trường Đại học Y Pittsburgh. Kết quả cho thấy có 41 (82%) tờ HDSĐ đề cập đến thông tin về sử dụng thuốc cho người cao tuổi. Khoảng 50% tờ HDSĐ chứa khuyến cáo thận trọng đối với người cao tuổi nhưng hầu hết không cung cấp thông tin gì về các vấn đề cụ thể có thể gặp phải ở những đối tượng này. Chỉ có 28 (56%) tờ HDSĐ cung cấp thông tin về liều dùng và trong số này chỉ có 8 tờ khuyến cáo liều cụ thể theo mg cho các bệnh nhân cao tuổi [42].

Ở trẻ em, thông tin về liều dùng cũng rất quan trọng do có sự khác biệt về dược động học và dược lực học [40]. Tuy nhiên, thông tin cho đối tượng này trong MIMS thường không được chú trọng và vẫn còn thiếu sót. Trong khi đây là CSDL được sử dụng phổ biến ở rất nhiều nước trên thế giới như Hàn Quốc, Thái Lan, Singapore... Một nghiên cứu tiến hành đánh giá thông tin thuốc được đăng tải trong MIMS Malaysia 2007 thu được kết quả như sau: có tới 69% trong số 421 tờ HDSĐ đưa thông tin về liều dùng cho trẻ em không đầy đủ và chính xác [37]. Nghiên cứu tương tự được tiến hành ở Australia cũng có nhận định khá tương đồng với nghiên cứu trên. Nghiên cứu

này đã chỉ ra rằng thông tin về liều dùng cho trẻ em không đạt yêu cầu đều chiếm tỷ lệ hơn 70% ở mọi nhóm tuổi [44].

Thông tin giữa các tờ HDSĐ của cùng một chế phẩm có thể khác nhau do quan điểm của nhà sản xuất [38]. Không những thế, thông tin trong tờ HDSĐ có thể có sự sai lệch so với các tài liệu chuẩn. Một nghiên cứu đã tiến hành so sánh thông tin về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận trong các tờ HDSĐ của Đức với thông tin trong các tài liệu chuẩn (BNF). Kết quả cho thấy, hơn một nửa (15/26) tờ HDSĐ không có khuyến cáo liều cho bệnh nhân suy thận, mặc dù các thuốc này có thể tích lũy gây độc với thận. Nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng nếu trường hợp suy thận mà không có khuyến cáo định lượng về liều dùng thì thông tin thường bị bỏ qua [33].

1.3. Vấn đề sai lệch, bất đồng thông tin giữa các cơ sở dữ liệu

Nguồn thông tin cấp ba bao trùm hầu hết các lĩnh vực thông tin thuốc. Tuy nhiên, nguồn thông tin này phụ thuộc rất nhiều vào năng lực của tác giả nên giữa các CSDL có thể có sự sai khác. Một nghiên cứu cho thấy các nguồn CSDL nhìn chung cung cấp thông tin lâm sàng đáng tin cậy. Song không có cơ sở dữ liệu nào chính xác 100%. Điều này đặt ra câu hỏi về mức độ đáng tin cậy và hiệu lực của thông tin thu được từ các CSDL khác nhau [19].

Một nghiên cứu đăng trên tạp chí British Medical Journal năm 2005 đã tiến hành so sánh thông tin về hiệu chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận của bốn nguồn CSDL: British National Formulary, Martindale: the Complete Drug Reference, AHFS Drug Information 2004, Drug Prescribing in Renal Failure [46]. Bốn nguồn thông tin này đều là những nguồn thông tin đáng tin cậy, được các chuyên gia hàng đầu thẩm định và được sử dụng rộng rãi trong thực hành thông tin thuốc. Kết quả cho thấy vẫn có sự sai khác rõ rệt, nghiêm trọng nhất là có trường hợp thuốc không được khuyến cáo cần hiệu chỉnh liều

ở CSDL này nhưng lại bị chống chỉ định ở CSDL khác. Một nghiên cứu khác so sánh liều ban đầu của thuốc điều trị tăng huyết áp giữa tài liệu của Joint National Committee (JNC) và Physicians' Desk Reference (PDR) cũng cho thấy có sự sai khác khá rõ rệt. Những trường hợp như vậy có thể sẽ gây tác hại cho bệnh nhân khi thực hành trong lâm sàng [21].

Một nghiên cứu khác đã cho thấy thông tin về sử dụng thuốc trên lâm sàng cũng khác nhau giữa các quốc gia. Nghiên cứu này đã so sánh thông tin thuốc trong các CSDL ở bốn quốc gia: Mỹ (Physician's Desk Reference - PDR), Tây Ban Nha (Vademecum Internacional de Especialidades Farmacéuticas y Biológicas - VID), Mexico (Diccionario de Especialidades Farmacéuticas - DEF-M), Brazil (Diccionario de Especialidades Farmacéuticas - DEF-B). Kết quả cho thấy có sự sai khác về cả số lượng thông tin và cách thức mà thông tin được trình bày. Đặc biệt là độc tính của thuốc rất ít được đề cập, thể hiện ở việc các báo cáo về phản ứng có hại của thuốc hiếm khi xuất hiện trong các tài liệu, các tác dụng không mong muốn khác có thể không được nhắc tới [12].

Cũng liên quan đến thông tin thuốc giữa các quốc gia, một nhóm các tác giả đã tiến hành nghiên cứu so sánh thông tin thuốc ở 26 quốc gia. Nghiên cứu này tiến hành xem xét sự khác nhau giữa các nguồn thông tin thuốc như bản tóm tắt đặc tính sản phẩm, tờ HDSĐ liên quan đến chỉ định, tác dụng không mong muốn và thận trọng của các thuốc được lựa chọn. Kết quả cho thấy có sự bất đồng đáng kể trong các nguồn thông tin thuốc ở các nước khác nhau. Nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng ngay cả trong một quốc gia cũng có sự khác nhau giữa các tài liệu của các hãng khác nhau với cùng một thuốc [38].

1.4. Tầm quan trọng của liều dùng và hiệu chỉnh liều trong thực hành thông tin thuốc

1.4.1. Liều dùng

Liều dùng là lượng thuốc đưa vào cơ thể ở một thời điểm nhất định. Liều dùng thể hiện ở khối lượng thuốc (250mg, 1g...), thể tích thuốc dạng dung dịch (5ml, 2 giọt...), số lượng dạng bào chế (1 viên nang, 1 viên đạn...), hay số lượng đo lường khác (2 nhát xịt...). Khoảng cách liều là tần số liều dùng được đưa vào. Ví dụ: 2ml 2 lần/ngày, 1 viên 3 lần/ngày, tiêm 1 lần mỗi 4 tuần... [50].

Liều dùng của một thuốc có ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu quả điều trị của thuốc đó. Mối quan hệ giữa liều dùng và hiệu quả điều trị được thể hiện bằng đường cong đáp ứng liều. Việc vẽ đồ thị các đường cong đáp ứng liều trong các điều kiện giống nhau sẽ cho phép so sánh các thuộc tính của thuốc. Thông tin này sẽ giúp xác định liều lượng cần thiết để đạt được hiệu quả mong muốn đồng thời cũng giúp xác định được liều lượng tối thiểu gây độc tính. Chỉ số điều trị (tỷ lệ nồng độ gây độc tối thiểu/nồng độ hiệu quả trung bình) giúp xác định hiệu quả và an toàn của thuốc. Việc tăng liều của một loại thuốc có chỉ số điều trị nhỏ làm tăng khả năng gây độc tính hoặc làm giảm hiệu quả của thuốc [35].

Liều dùng cho các đối tượng đặc biệt cũng khác nhau, ví dụ: trẻ em, người cao tuổi, phụ nữ có thai, cho con bú... do dược động học ở những đối tượng này có sự thay đổi và khác biệt so với người bình thường trưởng thành [2].

1.4.2. Hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận

Bệnh thận mạn tính có thể ảnh hưởng đến tất cả các khâu trong quá trình hấp thu, phân phối, chuyển hóa và đào thải thuốc, đặc biệt là quá trình đào thải. Việc dùng sai liều thuốc ở các bệnh nhân có rối loạn chức năng thận xảy ra tương đối phổ biến trong thực tế, điều này có thể gây tăng độc tính hoặc giảm hiệu quả điều trị của thuốc, thậm chí dẫn đến tử vong cho người bệnh. Khi sử dụng các thuốc được đào thải qua thận cho những bệnh nhân có bệnh thận mạn tính, cần điều chỉnh liều thuốc dựa vào mức lọc cầu thận. Phương pháp thường được sử dụng để điều chỉnh liều là giảm liều hoặc kéo dài khoảng thời gian giữa các liều dùng hoặc cả hai [23], [36]. Giảm liều dùng nhưng giữ nguyên khoảng cách giữa các liều dùng có thể duy trì được nồng độ thuốc ổn định trong máu nhưng làm tăng nguy cơ gây độc nếu thuốc được đào thải không kịp. Ngược lại, kéo dài khoảng thời gian giữa các liều dùng giúp giảm nguy cơ gây độc nhưng có thể gây giảm nồng độ thuốc trong máu, dẫn đến giảm hiệu quả điều trị [2].

Dược động học của hai phần ba số thuốc đang lưu hành trên thị trường đều phụ thuộc chức năng thận. Do đó việc hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận là rất cần thiết. Các sai lầm trong những năm 1970 là các liều thuốc không được điều chỉnh theo chức năng thận gây ra độc hại do quá liều. Ngược lại, sai lầm trong những năm 1980 là điều chỉnh liều lượng quá thấp, thấp hơn liều điều trị có hiệu quả dẫn đến tử vong ở một số bệnh nhân [26].

Việc sử dụng thuốc đủ liều đối với bệnh nhân suy thận để hạn chế việc nhập viện và kéo dài thời gian nằm viện đang ngày càng được quan tâm. Một nghiên cứu đã tiến hành phân tích sự hiệu chỉnh liều theo chức năng thận đối với các bệnh nhân đã ra viện [45]. Mục đích của nghiên cứu này là xác định tỷ lệ bệnh nhân suy thận đã xuất viện cần thiết phải hiệu chỉnh liều theo các

hướng dẫn điều trị và xác định tỷ lệ bỏ qua hiệu chỉnh liều. Kết quả là có 237 trên tổng số 647 (36,6%) bệnh nhân đã xuất viện có độ thanh thải creatinin nhỏ hơn $51 \text{ ml/ph}/1,73\text{m}^2$. Cần thiết phải hiệu chỉnh liều ở 411 trên 1718 (23,9%) đơn thuốc. Trong đó, có 242 (58,9%) đơn thuốc thực hiện việc hiệu chỉnh liều, 169 đơn thuốc (41,1%) không đề cập đến việc này. Nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng việc không hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới $35 \text{ ml/ph}/1,73\text{m}^2$ và nồng độ creatinin huyết tương lớn hơn $1,71 \text{ mg/dL}$ sẽ gây ra hậu quả đáng kể cho bệnh nhân.

Như vậy, sự bất đồng giữa các CSDL gây nhiều khó khăn cho các cán bộ y tế trong việc lựa chọn nguồn thông tin đáng tin cậy. Vấn đề này được miêu tả bằng thuật ngữ “Cảnh giác thông tin” (infovigilance). Lợi ích quan trọng của hoạt động cảnh giác thông tin là làm tăng chất lượng của nguồn thông tin cung cấp [22]. Hiện nay, các tài liệu tra cứu thông tin thuốc ngày càng đa dạng và phong phú, vì vậy, vấn đề cảnh giác thông tin trở nên cần thiết hơn bao giờ hết. Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện nhằm góp phần đánh giá và cung cấp cơ sở giúp các cán bộ y tế lựa chọn được nguồn CDSL phù hợp về liều dùng và hiệu chỉnh liều trong thực hành tra cứu thông tin thuốc ở Việt Nam.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Cơ sở dữ liệu

Đối tượng nghiên cứu bao gồm 9 CSDL, trong đó, có 6 CSDL bằng tiếng Việt, 2 CSDL bằng tiếng Anh và 1 CSDL bằng tiếng Pháp (Phụ lục 1). Các CSDL này được lựa chọn dựa trên việc sử dụng rộng rãi trong thực tế qua ghi nhận từ khảo sát trên thế giới [31], [47] và tại Việt Nam [11], đồng thời, cũng dựa trên khả năng sẵn có của nguồn thông tin mà người nghiên cứu có thể tham khảo. Ngoài ra, nghiên cứu còn sử dụng 3 CSDL để tham chiếu là Martindale: The Drug Complete References 36 (2009), AHFS Drug Information (2010) và Drug Prescribing in Renal Failure (2009).

2.1.2. Thuốc

Đối tượng nghiên cứu là các thuốc nằm trong mục nhóm thuốc chống nhiễm khuẩn thuộc “Danh mục thuốc thiết yếu” năm 2005 và “Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh” năm 2008 do Bộ Y tế ban hành. Các thuốc này được lựa chọn bằng cách chọn mã ATC là J01, là nhóm thuốc chống nhiễm khuẩn đường toàn thân, từ đó chọn ra các thuốc thuộc danh mục thuốc thiết yếu và danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu của Bộ y tế có mã ATC bắt đầu bằng J01. Đồng thời, các thuốc được chọn phải có mặt trong tất cả các CSDL đã đề cập (Phụ lục 2). Từ đó, nhóm nghiên cứu đã lựa chọn được 27 thuốc thỏa mãn yêu cầu.

2.1.3. Tờ hướng dẫn sử dụng

Các kháng sinh được chọn là các kháng sinh được sử dụng nhiều nhất theo số liệu tổng hợp của Cục Quản lý Khám chữa bệnh giai đoạn 2008-2009. Đồng thời, các kháng sinh này cần phải hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy

thận và liều cụ thể được đồng thuận bởi hai trong ba CSDL là Martindale: The Drug Complete References 36 (2009), AHFS Drug Information (2010) và Drug Prescribing in Renal Failure (2009).

Các tờ HDSD được lựa chọn phải phù hợp với các tiêu chí sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Tờ HDSD của các chế phẩm được sử dụng theo đường toàn thân.
- Tờ HDSD của các chế phẩm đã được cấp số đăng ký lưu hành tại Việt Nam trong vòng 5 năm trở lại đây, bao gồm cả thuốc đăng ký mới, đăng ký lại.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Tờ HDSD của các chế phẩm phối hợp.
- Tờ HDSD của các chế phẩm dùng ngoài.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Đánh giá thông tin trong các cơ sở dữ liệu

2.2.1.1. Tính phạm vi

Từ danh sách các thuốc được dùng trong nghiên cứu, tiến hành xây dựng danh mục thuốc không cần hiệu chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận dựa trên sự đồng thuận của hai trên ba CSDL là Martindale: The Drug Complete References 36th (2009), AHFS Drug Information (2010) và Drug Prescribing in Renal Failure (2009) và danh mục thuốc không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan được sự đồng thuận của hai trên ba CSDL là Martindale: The Drug Complete References 36th (2009), AHFS Drug Information (2010) và Clinical Pharmacokinetics Drug Data Handbook 3rd 1998 (Phụ lục 4).

Đánh giá khả năng cung cấp các thông tin về liều dùng của mỗi CSDL đối với các thuốc được chọn. Các tiêu chí đánh giá thể hiện trong bảng 2.1.

Bảng 2.1: Các tiêu chí đánh giá tính phạm vi

Tiêu chí		Có TT	Không có TT
LD cho người lớn	Liều 1 lần	1 điểm	0 điểm
	Khoảng cách giữa các liều	1 điểm	0 điểm
	Số ngày trong đợt điều trị	1 điểm	0 điểm
LD cho bệnh nhân suy thận		1 điểm	0 điểm
LD cho bệnh nhân suy gan		1 điểm	0 điểm
LD cho người già		1 điểm	0 điểm

Đặc biệt liều dùng cho trẻ em được tính lũy tiến như sau:

Không có TT	Có TT chung	Có liều theo khoảng tuổi	Có liều theo kg cân nặng
0 điểm	0,5 điểm	1 điểm	2 điểm

Không chấm điểm mục “liều dùng cho bệnh nhân suy thận” đối với những thuốc không cần thiết phải chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận và mục “liều dùng cho bệnh nhân suy gan” đối với những thuốc không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan theo danh sách trên.

Như vậy, điểm tối đa của mỗi thuốc có thể khác nhau tùy theo đặc tính riêng của thuốc. Điểm cao nhất mà một thuốc có thể đạt được là 8 điểm.

Điểm tối đa của 1 CSDL = 8 x số thuốc nghiên cứu – số thuốc không cần hiệu chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan, suy thận.

Đánh giá khả năng cung cấp thông tin của mỗi CSDL bằng tỷ lệ % thông tin tìm thấy theo công thức:

$$\text{Khả năng cung cấp TT} = \frac{\text{Điểm CSDL đạt được}}{\text{Điểm tối đa của 1 CSDL}} \times 100$$

2.2.1.2. Tính không thông nhất về thông tin giữa các cơ sở dữ liệu trong hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận

Sử dụng phương pháp so sánh của Liat Vidal và cộng sự đăng trên tạp chí BMJ năm 2005 [46]. Thu thập các khuyến cáo về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận của các thuốc đã chọn trong từng CSDL. Các khuyến cáo đó sẽ được xếp vào sáu mức độ khuyến cáo (Phụ lục 5). Từ đó, chọn riêng các thuốc không được khuyến cáo của từng CSDL. Sau đó, đối chiếu các thuốc này trong các CSDL còn lại được sắp xếp vào các mức độ phân loại như sau:

M (missing): bỏ qua

N (no adjustment required): không cần hiệu chỉnh liều.

Q (adjustment required): cần hiệu chỉnh liều.

V (contraindicated/avoid): chống chỉ định, tránh dùng.

2.2.1.3. Chất lượng thông tin của cơ sở dữ liệu về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận

Trong danh mục các thuốc được sử dụng trong nghiên cứu, xây dựng danh mục chuẩn là các thuốc có khuyến cáo liều dùng cụ thể cho bệnh nhân suy thận được sự đồng thuận của 2 trong 3 CSDL là Martindale: The Drug Complete References 36 2009, AHFS Drug Information 2010 và Drug Prescribing in Renal Failure 2009.

Chấm điểm các thuốc đó trong các CSDL còn lại theo các mức như sau:

TT chung, có tính định tính	TT có tính chất định lượng		
	Suy thận nhẹ	Suy thận vừa	Suy thận nặng
0 điểm	1 điểm	1 điểm	1 điểm

CSDL cung cấp thông tin đến đâu cho điểm đến đó.

Tính tổng điểm CSDL đạt được.

Phần trăm thông tin đúng của mỗi CSDL :

$$\% TT \text{ đúng} = \frac{\text{Tổng điểm CSDL đạt được}}{\text{Tổng điểm tối đa}} \times 100$$

2.2.2. Đánh giá thông tin trong tờ hướng dẫn sử dụng

2.2.2.1. Tính phạm vi

Tiêu chí đánh giá cũng như thang chấm điểm tương tự như phần đánh giá tính phạm vi về liều dùng của các CSDL. Tuy nhiên, điểm sẽ được chấm cho từng chế phẩm của mỗi nhà sản xuất.

Khả năng cung cấp thông tin của mỗi tờ HDSD được tính theo công thức:

$$\% TT = \frac{\text{Tổng điểm tờ HDSD đạt được}}{\text{Tổng điểm tối đa của thuốc đó}} \times 100$$

Tính điểm trung bình và độ lệch chuẩn đối với mỗi hoạt chất.

2.2.2.2. Tính không thống nhất về thông tin giữa các tờ hướng dẫn sử dụng trong hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận

Tiến hành phân loại các khuyến cáo trong các tờ hướng dẫn sử dụng và sắp xếp vào sáu mức độ tương tự như đối với CSDL.

2.2.2.3. Chất lượng thông tin của tờ hướng dẫn sử dụng về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận

Dựa vào danh mục chuẩn, tiến hành chấm điểm cho từng tờ HDSD tương tự như đối với CSDL.

Tính điểm trung bình và độ lệch chuẩn đối với mỗi hoạt chất.

2.3. Phương pháp đánh giá

Các CSDL được đánh giá thông qua phiếu chấm điểm, được thực hiện độc lập bởi hai thành viên trong nhóm nghiên cứu. Kết quả cuối cùng là kết quả được thông qua sự đồng thuận giữa hai người chấm.

Đối với các CSDL mà mỗi hoạt chất có nhiều biệt dược khác nhau (MIMS Annual - cẩm nang sử dụng thuốc, MIMS Cẩm nang nhà thuốc thực hành, MIMS Online, Vidal Việt Nam, Vidal Pháp) tiến hành chấm điểm cho từng biệt dược, điểm cho từng hoạt chất sẽ là điểm trung bình của các biệt dược của cùng hoạt chất đó.

2.4. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 16.0 và Excel 2007 để tổng hợp và xử lý số liệu.

Chương 3. KẾT QUẢ

3.1. Đánh giá thông tin trong các cơ sở dữ liệu.

3.1.1. Tính phạm vi.

Thông tin về tính phạm vi của 27 kháng sinh được lựa chọn được đánh giá trong sáu CSDL là: BNF, DIH, DT, TBD, VDVN, MA. Kết quả thu được như sau:

Bảng 3.1: Điểm tính phạm vi của các CSDL

Tiêu chí \ CSDL	n (%)					
	BNF	DIH	DT	TBD	VDVN	MA
Liều 1 lần (n=27)	27(100)	27(100)	27(100)	26(96,3)	11,8(43,7)	26,9(99,8)
Khoảng cách giữa các liều (n=27)	27(100)	27(100)	27(100)	25(92,6)	11,83(43,7)	26,9(99,8)
Số ngày trong 1 đợt điều trị (n=27)	16(59,3)	22(81,5)	23(85,2)	9(33,3)	10,6(38,1)	14,5(53,7)
Liều dùng cho bn suy thận (n=24)	22(91,7)	24(100)	21(87,5)	19(79,2)	6,8(28,4)	19,1(79,5)
Liều dùng cho bn suy gan (n=2)	2(100)	2(100)	1(50)	0(0)	0(0)	1,4(67,5)
Liều dùng cho người già (n=27)	5(18,5)	5(18,5)	7(25,9)	7(25,9)	2,8(10,2)	6,8(25,2)
Liều dùng cho trẻ em (n=54)	44,5(82,4)	52(96,3)	52(96,3)	45,5(84,3)	22,6(41,8)	48,3(89,4)
Tổng điểm (tối đa = 188)	143,5	159	158	131,5	66,1	144,22
Tỷ lệ %	76,3	84,6	84,0	69,9	35,1	76,7

Có thể nhận thấy rằng khả năng tìm thấy thông tin về các lĩnh vực của liều dùng trong các CSDL khác nhau có sự chênh lệch. CSDL có điểm số cao nhất là DIH và DT với điểm số lần lượt 159 (84,6%) và 158 (84%). Tiếp theo là ba CSDL BNF, TBD, MA đều đạt khoảng 70%. Số điểm của VDVN thấp hơn rõ rệt với chỉ 66,1 (35,1%), bằng khoảng 50% các CSDL khác.

Nhìn chung, thông tin về liều một lần và khoảng cách giữa các liều được đề cập khá đầy đủ trong các CSDL đạt khoảng 92,6 - 100%, riêng VDVN chỉ đạt 43,7%.

Thông tin về số ngày trong một đợt điều trị không được coi trọng. Chỉ có 2 trên 6 CSDL đạt hơn 20 điểm, trong đó DT và DIH có điểm số cao nhất là 23/27 điểm (85,2%) và 22/27 điểm (81,5%). Các CSDL còn lại chỉ cung cấp được khoảng 30 - 60% thông tin về nội dung này.

Mặc dù có sự khác nhau giữa các CSDL nhưng nhìn chung thông tin về liều dùng cho trẻ em và liều dùng cho bệnh nhân suy thận khá được quan tâm. Hầu hết các CSDL đều đạt trên 80%. Điển hình là thông tin về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận của toàn bộ các thuốc được nghiên cứu đều có thể tìm thấy trong DIH (đạt 100%). Liều dùng cho trẻ em được đề cập đầy đủ nhất trong hai CSDL DT và DIH với tổng số điểm là 52, đạt 96,3%.

Trong 27 thuốc nghiên cứu chỉ có hai thuốc được khuyến cáo cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan. Thông tin trên về cả hai thuốc này đều có thể tìm thấy trong BNF và DIH, trong khi đó TBD và VDVN đều không đề cập.

Trong các CSDL, thông tin thường bị bỏ qua nhất là liều dùng cho người cao tuổi với số điểm tối đa chỉ là 7/27 điểm (đạt 25,9%).

Tiến hành so sánh tương tự như trên đối với các CSDL thuộc chuỗi hệ thống tham khảo MIMS và Vidal. Kết quả thu được như sau:

Giữa VDP và VDVN có sự chênh lệch rất lớn. Vidal Pháp có khả năng cung cấp đầy đủ thông tin hơn Vidal VN trên tất cả các mặt. Tổng số điểm của VDP là 135,4/181 (74,8%) gấp đôi VDVN chỉ đạt 62/181 (34,3%).

Đối với bộ ba CSDL nằm trong hệ thống của MIMS là MA, MNT và MO thì sự chênh lệch là không đáng kể với điểm số lần lượt là 138,2; 137,3 và 139,3 tương ứng với 76,4%, 75,8% và 77%. Ở từng tiêu chí, điểm số của ba CSDL này cũng không chênh lệch nhiều.

Bảng 3.2: Bảng điểm tính phạm vi theo từng nhóm CSDL

Tiêu chí \ CSDL	n (%)				
	VDVN(%)	VDP(%)	MA(%)	MNT(%)	MO(%)
Liều 1 lần (n=26)	11,2(42,9)	25(96,2)	26(99,8)	26(100)	26(100)
Khoảng cách giữa các liều (n=26)	11,2(42,9)	25(96,2)	26(99,8)	26(100)	26(100)
Số ngày trong 1 đợt điều trị (n=26)	9,6(36,9)	15,6(60,0)	13,5(52,0)	12,9(49,7)	13,9(53,4)
Liều dùng cho bn suy thận (n=23)	6,2(36,9)	18,8(81,5)	18,1(78,7)	21,7(94,3)	18,7(81,3)
Liều dùng cho bn suy gan (n=2)	0(0)	0(0)	1,4(67,5)	1(50)	1,2(57,5)
Liều dùng cho người già (n=26)	2,8(10,6)	9(34,6)	7,1(27,3)	6,6(25,5)	7,2(27,6)
Liều dùng cho trẻ em (n=52)	21,2(40,8)	42,1(80,9)	46,3(89,0)	43(82,8)	46,4(89,2)
Tổng điểm (tối đa = 181)	62,0	135,4	138,2	137,3	139,3
Tỷ lệ %	34,3	74,8	76,4	75,8	77,0

3.1.2. Tính không thông nhất về thông tin giữa các cơ sở dữ liệu trong hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận

Khi so sánh các CSDL trong nghiên cứu với các CSDL chuẩn (MAR, AHFS, DPRF) về lĩnh vực thông tin hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận, chúng tôi thu được kết quả như sau:

Bảng 3.3: Bảng thống kê các mức độ khuyến cáo hiệu chỉnh liều của 27 thuốc trong các CSDL.

	% (N)					
	Q	NQ	V	C	N	K
MAR	59,3 (16)	18,5 (5)	0,0 (0)	0,0 (0)	3,7 (1)	18,5 (5)
AHFS	70,4 (19)	7,4 (2)	0,0 (0)	3,7 (1)	11,1 (3)	7,4 (2)
DPRF	63,0 (17)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	29,6 (8)	7,4 (2)
DT	70,4 (19)	3,7 (1)	0,0 (0)	7,4 (2)	11,1 (3)	7,4 (2)
TBD	11,1 (3)	33,3 (9)	3,7 (1)	11,1 (3)	14,8 (4)	25,9 (7)
BNF	37,0 (10)	33,3 (9)	7,4 (2)	0,0 (0)	11,1 (3)	11,1 (3)
DIH	77,8 (21)	0,0 (0)	3,7 (1)	7,4 (2)	11,1 (3)	0,0 (0)
VDVN	18,4	2,0	0,0	0,0	8,1	71,5
VDP	57,4	8,3	0,0	0,0	11,1	23,1
MA	15,2	38,8	0,4	17,9	0,0	27,7
MNT	9,8	11,6	4,9	51,6	13,0	9,1
MO	19,1	28,8	1,4	19,2	3,7	27,9

Chú thích: **Q**: khuyến cáo có tính định lượng, **NQ**: khuyến cáo không có tính định lượng, **V**: tránh dùng, chống chỉ định, **C**: Sử dụng thận trọng, **N**: không cần hiệu chỉnh liều, **K**: không đề cập đến việc hiệu chỉnh liều.

Khuyến cáo định lượng thể hiện sự cung cấp thông tin đầy đủ nhất về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận. Trong nhóm CSDL mà mỗi hoạt chất tương ứng với một chuyên luận thì DIH dẫn đầu với 77,8% (21/27 điểm), tiếp theo là DT và AHFS bằng nhau với 70,4% (19/27 điểm). TBD ít cung cấp thông tin về khuyến cáo định lượng nhất, đồng thời số thuốc không đề cập đến hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận lại nhiều nhất. Chỉ có 3/27 thuốc đưa ra thông tin có tính chất định lượng, còn lại các thuốc nếu đề cập cũng chỉ dừng lại ở mức độ khuyến cáo không rõ ràng (cần hiệu chỉnh liều, giảm liều, sử dụng thận trọng...).

Trong nhóm các CSDL mà mỗi hoạt chất gồm nhiều biệt dược, VDP có tỷ lệ khuyến cáo định lượng cao nhất với 57,4%. Tỷ lệ này trong các CSDL còn lại chỉ vào khoảng 10 - 20%. VDVN có tỷ lệ thuốc không được đề cập đến cao nhất chiếm tới 71,5%. Chuỗi hệ thống tham khảo MIMS có đặc điểm chung là thường chỉ khuyến cáo thông tin không mang tính chất định lượng (sử dụng thận trọng, cần giảm liều...), các thông tin có tính định lượng rất ít (dưới 20%). Theo đó, MNT có tỷ lệ khuyến cáo cần sử dụng thận trọng đối với phần lớn các thuốc (51%), rất ít khuyến cáo mang tính chất định lượng (9,8%).

Kết quả so sánh khuyến cáo về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận của cùng một thuốc ở các CSDL khác nhau không có sự đồng nhất (Bảng 3.4). Một số trường hợp CSDL này khuyến cáo không cần hiệu chỉnh liều nhưng ở các CSDL khác lại khuyến cáo cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận. Trong MAR, AHFS và DPRF, DT, BNF, DIH, cefixim cần phải hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận, tuy nhiên, TBD lại khuyến cáo điều này không cần thiết. Đối với azithromycin, kháng sinh không cần giảm liều theo khuyến cáo trong DPRF nhưng DT, DIH và AHFS đều khuyến cáo cần thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân suy thận nặng. Ngược lại, trường hợp của cefaclor và metronidazol được DIH khuyến cáo hiệu chỉnh liều nhưng trong các CSDL khác đều khuyến cáo không cần hiệu chỉnh liều. Sự chênh lệch giữa các CSDL về khuyến cáo liều dùng cho bệnh nhân suy thận được thể hiện trong bảng 3.4.

Bảng 3.4: Sự không thống nhất giữa các CSDL

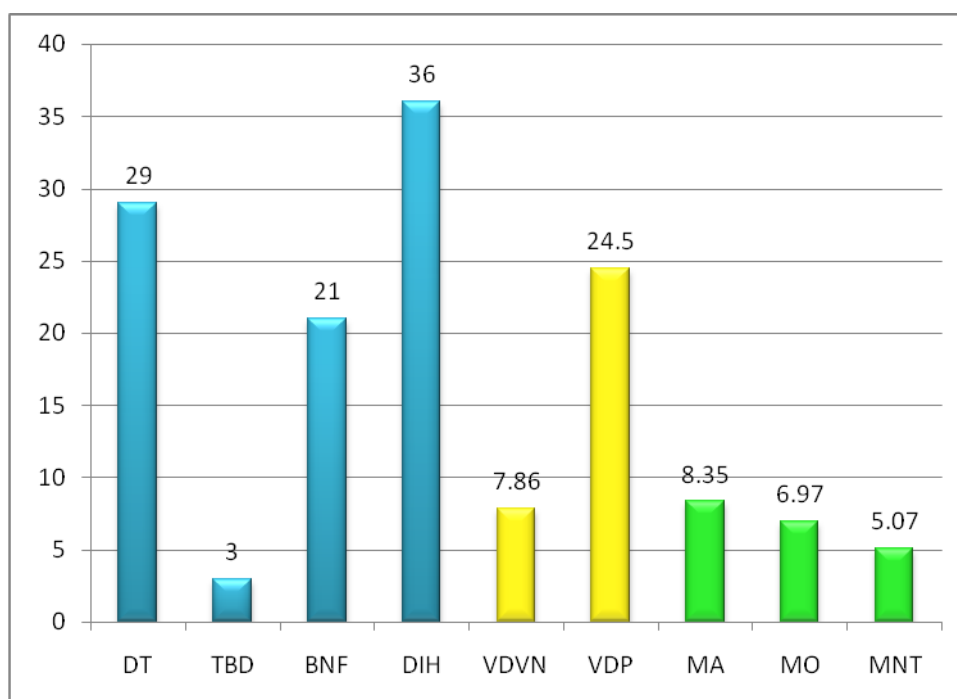
CSDL khuyến cáo không cần hcl CSDL đối chiếu		DT	TBD	BNF	DIH	MAR	AHFS	DPRF
		DT	M	-			2	
	N	-	3	3	1	1	2	4
	Q	-	1 CFM					1 AZM
	V	-						
TBD	M		-		1		1	3
	N	3	-	3	2	1	3	4
	Q		-					
	V		-					
BNF	M			-	1		1	3
	N	3	3	-	1	1	2	3
	Q		1 CFM	-	1e		1	1 ERY
	V			-				
DIH	M				-			
	N	1	1	1	-		3	4
	Q	2 CEC, MTR	3 CEC, CFM, MTR	2 CEC, MTR	-	1 MTR	1 CEC	3 MTR, CEC, AZM
	V				-			
MAR	M	2	2	2	2	-	3	3
	N	1	1	1		-		3
	Q		1 CFM		1 ERY	-	1 ERY	1 ERY
	V					-		
AHFS	M	1	1	1		1	-	2
	N	2	2	2	3		-	4
	Q		1 CFM				-	1 AZM
	V						-	
DPRF	M							-
	N	3	3	3	3	1	4	-
	Q		1 CFM					-
	V							-

Chú thích: AZM = azithromicin, CEC = cefaclor, ERY = erythromycin, MTR=metronidazol, CFM = cefixim.

(Tên viết tắt của kháng sinh được dựa theo qui định của tạp chí Antimicrobial Agents and Chemotherapy)

3.1.3. Chất lượng thông tin của cơ sở dữ liệu về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận

Tiến hành đánh giá chất lượng thông tin trong các CSDL dựa vào danh mục chuẩn về liều dùng cho bệnh nhân suy thận được xây dựng dựa trên sự đồng thuận của hai trong ba CSDL là MAR, AHFS và DPRF, kết quả thu được như sau:



Hình 3.1: Điểm đánh giá chất lượng thông tin về hiệu chỉnh liều của các CSDL

Kết quả nghiên cứu cho thấy, thông tin về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận có sự chênh lệch rõ rệt. DIH cao nhất với số điểm tối đa là 36 điểm, trong khi đó TBD chỉ được 3/36 điểm. Các CSDL còn lại chia thành hai nhóm khá khác biệt, một nhóm đạt điểm số tương đối cao (trên 20 điểm) là DT, BNF và VDP; nhóm còn lại có điểm số khá thấp (dưới 10 điểm) là VDVN, MA, MO và MNT.

3.2. Đánh giá thông tin trong tờ hướng dẫn sử dụng

3.2.1. Tính phạm vi

Theo các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ đã đề ra, nhóm nghiên cứu đã thu thập được tất cả 34 tờ HDSD của 3 hoạt chất là: ceftazidim, cefuroxim (chỉ lấy các chế phẩm thuốc tiêm) và ciprofloxacin. Các tờ HDSD được thu thập tại 6 bệnh viện là: Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Việt Đức, Bệnh viện K, Bệnh viện Lão khoa, Bệnh viện Nhi Trung Ương và Bệnh viện Thanh Nhàn. Do cả ba thuốc này đều không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nên điểm tối đa của mỗi thuốc là 7 điểm. Kết quả đánh giá tính phạm vi như sau:

Bảng 3.5: Điểm tính phạm vi của tờ hướng dẫn sử dụng

	n	Điểm		
		Thấp nhất	Cao nhất	$\bar{X} \pm SD$
ceftazidim	16	3,0	6,0	5,7 \pm 0,8
cefuroxim	6	4,0	6,0	5,2 \pm 0,75
ciprofloxacin	12	4,0	7,0	5,25 \pm 1,1

Kết quả cho thấy không có sự chênh lệch rõ ràng đối với khả năng tìm thấy thông tin về liều dùng trong các tờ HDSD. Trong đó, thông tin về ciprofloxacin trong các tờ HDSD của các nhà sản xuất khác nhau có sự chênh lệch lớn nhất là 1,1 (độ lệch khoảng 21%), với ceftazidim và cefuroxim thì không có chênh lệch nhau nhiều 0,8 và 0,75 (khoảng 14%).

3.2.2. Tính không thống nhất về thông tin giữa các tờ hướng dẫn sử dụng trong hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận

Tiến hành so sánh mức độ khuyến cáo hiệu chỉnh liều của ba thuốc trong các tờ HDSĐ thu được kết quả như sau:

Bảng 3.6: Bảng thống kê các mức độ khuyến cáo hiệu chỉnh liều của 3 thuốc trong các tờ HDSĐ

	N (%)					
	Q	NQ	V	C	N	K
ceftazidim	16 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
cefuroxim	5 (83,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)
ciprofloxacin	6(50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (50)

Chú thích: **Q**:khuyến cáo có tính định lượng, **NQ**: khuyến cáo không có tính định lượng, **V**: tránh dùng, chống chỉ định, **C**: Sử dụng thận trọng, **N**: không cần hiệu chỉnh liều, **K**: không đề cập đến việc hiệu chỉnh liều.

Có thể nhận thấy rằng mức độ khuyến cáo về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận trong các tờ HDSĐ của cùng một hoạt chất có sự sai khác nhau. Nếu như 100% các tờ HDSĐ của ceftazidim đưa khuyến cáo định lượng thì các tờ HDSĐ của ciprofloxacin lại có sự phân hóa rõ rệt với 50% có khuyến cáo liều cho bệnh nhân suy thận và 50% hoàn toàn không đề cập đến vấn đề này, 1/6 tờ HDSĐ của chế phẩm chứa cefuroxim sử dụng theo đường tiêm truyền cũng không khuyến cáo liều cụ thể cho bệnh nhân suy thận.

3.2.3. Chất lượng thông tin của tờ hướng dẫn sử dụng về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận

Đánh giá chất lượng thông tin về liều dùng cho bệnh nhân suy thận trong tờ HDSD của các nhà sản xuất khác nhau dựa vào danh mục chuẩn về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận đã được xây dựng ở trên (Phụ lục 10), kết quả được trình bày trong bảng 3.7.

Bảng 3.7: Điểm chất lượng thông tin hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận

	Cỡ mẫu	Điểm		
		Thấp nhất	Cao nhất	$\bar{X} \pm SD$
ceftazidim	16	3,0	3,0	3,0 \pm 0,0
cefuroxim	6	0,0	3,0	2,5 \pm 1,2
ciprofloxacin	12	0,0	3,0	1,5 \pm 1,6

Chất lượng thông tin về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận trong các tờ HDSD không đồng nhất. Vấn đề này được đề cập một cách đầy đủ và chính xác theo danh mục chuẩn hoặc hoàn toàn không được đề cập đến. Điểm chất lượng của ceftazidim trong tất cả các tờ HDSD đều đạt mức tối đa. Tuy nhiên, đối với ciprofloxacin chỉ có một nửa số tờ HDSD đề cập đến thông tin này nên chất lượng thông tin về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận thu được từ các tờ HDSD có sự chênh lệch rõ rệt.

Chương 4. BÀN LUẬN

Thông tin thuốc là một trong những bộ phận quan trọng của dược điều trị giúp tăng cường sự an toàn trong chăm sóc bệnh nhân bằng cách giảm thiểu tối đa các sai sót do sử dụng thuốc [22]. Đối tượng của hoạt động tư vấn thông tin thuốc bao gồm cả cán bộ y tế và bệnh nhân trên nhiều lĩnh vực khác nhau. Theo một khảo sát được thực hiện tại bệnh viện Bạch Mai về các loại hình câu hỏi thường gặp trên lâm sàng, liều dùng và hiệu chỉnh liều là lĩnh vực được quan tâm nhất (chiếm 64,6% tổng số câu hỏi thu được) [9]. Trong khi đó các nguồn CSDL hiện nay về thông tin thuốc nói chung và liều dùng, hiệu chỉnh liều nói riêng ngày càng phong phú và đa dạng. Do đó, việc đánh giá, lựa chọn nguồn thông tin thuốc nào là phù hợp và tin cậy đang trở thành một vấn đề quan trọng đối với người dược sĩ trong thực hành tra cứu thông tin, nhằm đưa ra câu trả lời đúng đắn nhất. Xuất phát từ thực tế đó, nghiên cứu này tiến hành đánh giá và so sánh thông tin về liều dùng của một số CSDL thường dùng trong thực hành tra cứu thông tin thuốc tại Việt Nam bao gồm cả CSDL bằng tiếng Việt, CSDL bằng tiếng Anh và tiếng Pháp.

Các CSDL được đánh giá dựa trên ba tiêu chí: khả năng bao quát thông tin về các khía cạnh của liều dùng (tính phạm vi), sự chênh lệch và chất lượng của thông tin về hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Kết quả đánh giá tính phạm vi cho thấy, các CSDL đều đạt khoảng trên 70% và không có sự chênh lệch nhiều. Điều đó cho thấy các CSDL đều có thể trả lời các câu hỏi cơ bản về liều dùng như liều một lần, khoảng cách giữa các liều. Tuy nhiên, thông tin về số ngày trong một đợt điều trị lại chưa được coi trọng. Việc dùng kháng sinh không đủ số ngày điều trị có thể gây ra tình trạng kháng thuốc do vi khuẩn gây bệnh chưa được tiêu diệt hoàn toàn. Ngược lại, việc dùng thuốc kéo dài có thể gây ra nguy cơ gặp phải các tác dụng không mong

muôn và tăng chi phí điều trị cho bệnh nhân. Khả năng cung cấp thông tin về liều dùng trên các đối tượng đặc biệt: trẻ em, người cao tuổi, bệnh nhân suy gan, bệnh nhân suy thận cũng có sự khác biệt. Liều dùng cho trẻ em trong các CSDL đều khá được quan tâm. Liều dùng cho trẻ em chính xác nhất là dựa trên cân nặng cơ thể trẻ. Điều này thể hiện rất rõ trong DIH và DT với khả năng cung cấp thông tin về liều dùng cho trẻ em ở hai CSDL này đều đạt 96,3%. Tuy nhiên, một số CSDL khác chỉ đề cập đến liều dùng cho trẻ em theo khoảng tuổi hoặc chỉ khuyến cáo liều chung mà không chia cụ thể theo cân nặng hay khoảng tuổi.

Cùng với trẻ em, người cao tuổi cũng là đối tượng mà những thay đổi sinh lý có ảnh hưởng đến thuốc được sử dụng. Tuy nhiên, thông tin về liều dùng cho người cao tuổi thường bị bỏ qua. Một nghiên cứu đã chỉ ra rằng việc sử dụng kháng sinh ở bệnh nhân cao tuổi có rất nhiều sai sót về liều dùng (34%) do không hiệu chỉnh liều theo tuổi và trọng lượng cơ thể [42]. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, cũng có tới 74,1 – 89,8% thông tin về liều dùng cho người cao tuổi bị bỏ qua.

Ở bệnh nhân suy gan và suy thận, những thay đổi bệnh lý làm cho số phận của thuốc trong cơ thể bị thay đổi đáng kể, do đó không thể sử dụng mức liều hoặc nhịp đưa thuốc như khi điều trị cho bệnh nhân có bất thường chức năng gan, thận [2]. Trong nghiên cứu này, dựa trên sự đồng nhất của ít nhất 2 trong 3 CSDL chuẩn, chúng tôi lựa chọn được 24 thuốc cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận và 2 thuốc cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan. Kết quả so sánh các CSDL trong nghiên cứu cho thấy việc hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận khá được quan tâm, hầu hết các CSDL đều đạt khoảng trên 80%.

Một CSDL có điểm tính phạm vi càng cao chứng tỏ CSDL đó càng cung cấp được nhiều thông tin về các khía cạnh khác nhau của liều dùng.

Trong các CSDL bằng tiếng Việt, DT có khả năng bao quát thông tin về liều dùng cao nhất (84%) trong khi VDVN chỉ đạt số điểm rất thấp, khoảng 35%. Ở tất cả các tiêu chí VDVN đều thấp hơn rõ rệt, chỉ bằng một nửa số điểm của các CSDL khác. Sở dĩ có kết quả như vậy là do trong nhiều trường hợp VDVN chỉ cung cấp tên biệt dược, thành phần, dạng bào chế và nồng độ/hàm lượng mà không đưa ra bất kỳ thông tin nào về liều dùng. Điều này không xảy ra đối với VDP, vì vậy khả năng cung cấp thông tin của VDP cao hơn rất nhiều so với VDVN, chứng tỏ thông tin của các CSDL trong hệ thống Vidal ở các quốc gia khác nhau có sự khác biệt rõ rệt. Còn MA, MNT, MO trong hệ thống MIMS ở Việt Nam thì điểm số lại khá tương đồng.

Mặc dù vấn đề hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận đã khá được quan tâm, tuy nhiên mức độ khuyến cáo trong các CSDL lại có sự chênh lệch đáng kể. Tỷ lệ khuyến cáo định lượng khá thấp (dưới 40%), phần lớn các khuyến cáo chỉ dừng ở mức định tính như thận trọng, cần giảm liều. Điều này được thể hiện rất rõ trong cả ba tài liệu thuộc chuỗi tham khảo của MIMS và TBD. Như vậy, dù đã được đề cập đến nhưng thông tin về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận trong các tài liệu này chưa thực sự hữu ích. Nghiên cứu của chúng tôi còn chỉ rằng khuyến cáo hiệu chỉnh liều của cùng một hoạt chất giữa các CSDL khác nhau không có sự đồng nhất. Một số thuốc được khuyến cáo không cần hiệu chỉnh liều ở CSDL này nhưng trong CSDL khác lại khuyến cáo cần hiệu chỉnh liều. Nổi bật nhất là trường hợp cefixim không được khuyến cáo hiệu chỉnh liều trong TBD nhưng trong tất cả các CSDL còn lại đều khuyến cáo hiệu chỉnh liều. Một nghiên cứu ở Anh cũng cho kết quả tương tự khi so sánh bốn CSDL Martindale, AHFS, BNF, DPRF. Đáng chú ý nhất là terbutalin không được khuyến cáo hiệu chỉnh liều trong DPRF, nhưng ở ba CSDL còn lại thì đây là trường hợp chống chỉ định với bệnh nhân suy giảm chức năng thận [46].

Ngoài khả năng bao quát đầy đủ thông tin, các CSDL còn cần cung cấp thông tin một cách chính xác. Kết quả đánh giá tính chất lượng của thông tin thu được từ các CSDL cho thấy tất cả các tài liệu nước ngoài gồm BNF, DIH và VDP đều cung cấp thông tin khá đầy đủ và chính xác. Ngược lại, trong các CSDL bằng tiếng Việt chỉ có DT đạt điểm khá cao, các tài liệu còn lại đều chưa đáp ứng được nhu cầu thông tin về liều dùng cho bệnh nhân suy thận.

Qua đánh giá tính phạm vi và chất lượng của các CSDL, chúng tôi nhận thấy DIH và DT có điểm số cao nhất ở cả hai tiêu chí này. Tuy nhiên, không phải ở tất cả các trường hợp điểm tính phạm vi và điểm chất lượng tỷ lệ thuận với nhau. Một CSDL có khả năng bao quát thông tin lớn nhưng chưa chắc đã cung cấp thông tin đầy đủ và chính xác. Điều này thể hiện rất rõ ở TBD hay hệ thống CSDL của MIMS. Trong khi điểm tính phạm vi của các CSDL này đều đạt khoảng 70% thì điểm chất lượng chỉ được không quá 10/36 điểm. Điều đó chứng tỏ các CSDL chỉ cung cấp các thông tin thông thường, còn thông tin cho các đối tượng đặc biệt lại thường bị bỏ qua. Theo khảo sát của Trung tâm DI & ADR Quốc gia, Vidal VN và MIMS là hai nguồn sách tham khảo được sử dụng nhiều nhất của dược sĩ, bác sĩ và y tá [11]. Đây thực sự là một vấn đề đáng quan tâm khi các CSDL này không đáp ứng được yêu cầu thông tin về vấn đề hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

Cũng với các tiêu chí như trên, chúng tôi tiến hành đánh giá thông tin về liều dùng trong các tờ hướng dẫn sử dụng - nguồn cung cấp thông tin trực tiếp cho các cán bộ y tế và bệnh nhân. Kết quả cho thấy, khả năng bao quát thông tin của các tờ HDSĐ có sự chênh lệch nhau. Có trường hợp tờ HDSĐ của ceftazidim chỉ đạt 3/7 điểm (Cadraten - DAEWOO PHARM, Hàn Quốc), còn với ciprofloxacin có tới 1/3 số tờ HDSĐ chỉ đạt 4/7 điểm. Các trường hợp này thường chỉ có thông tin chung mà không đề cập đến thông tin cho các đối tượng đặc biệt như người cao tuổi, trẻ em, bệnh nhân suy gan...

Tiến hành so sánh khuyến cáo hiệu chỉnh liều của các tờ HDSD, chúng tôi nhận thấy, giữa các chế phẩm của cùng một hoạt chất cũng có sự chênh lệch với nhau. Một số cung cấp thông tin đầy đủ, chính xác, số còn lại hoàn toàn không đề cập. Điều này tương tự với một nghiên cứu về các thông tin dược lý lâm sàng trên nhãn thuốc được đăng tải trong Physicians' Desk Reference (PDR), kết quả cho thấy trong số 76 thuốc được nghiên cứu có tới 53 thuốc không đề cập đến hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận, 6 thuốc có nhắc đến nhưng không đầy đủ, chỉ có 17 thuốc đề cập đầy đủ thông tin [41]. Một nghiên cứu khác trên 91 tờ HDSD ở châu Âu cũng cho kết quả khá tương đồng với 65,8% không cung cấp thông tin về liều dùng cho bệnh nhân suy thận [15]. Điều đó cho thấy một số nhà sản xuất còn chưa quan tâm đến việc hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận và thông tin trong các tờ HDSD này không đáp ứng được nhu cầu tra cứu của các cán bộ y tế.

Trong điều kiện tiến hành, đề tài này còn một số hạn chế nhất định. Thứ nhất, các tiêu chí về liều dùng là do nhóm nghiên cứu đưa ra, có thể chưa bao quát hết được các lĩnh vực thông tin về liều dùng. Thứ hai, số lượng thuốc được đưa vào nghiên cứu còn khá nhỏ. Thứ ba, số lượng tờ HDSD của mỗi hoạt chất thu thập được còn hạn chế. Cuối cùng, đối tượng tham gia nghiên cứu này là sinh viên Dược năm cuối, khả năng tra cứu thông tin còn hạn chế.

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên được thực hiện ở Việt Nam về cảnh giác thông tin và có chung tiếng nói với các nghiên cứu khác đã được tiến hành trên thế giới về lĩnh vực này. Kết quả nghiên cứu đã phản ánh được tính đa dạng trong khả năng cung cấp thông tin của các CSDL thường dùng trong thực hành tra cứu thông tin thuốc ở Việt Nam. Mặc dù liều dùng và hiệu chỉnh liều là vấn đề quan trọng và được quan tâm hàng đầu đối với các cán bộ y tế, tuy nhiên, không phải CSDL nào cũng cung cấp đầy đủ và

chính xác những thông tin cần thiết. Trong các CSDL bằng tiếng Việt, ngoài Dược thư, hệ thống tham khảo MIMS, Vidal, TBD – những nguồn tham khảo chủ yếu của các cán bộ y tế [11] đều không đáp ứng được yêu cầu về thông tin thuốc. Nghiên cứu cũng phản ánh sự không đồng nhất thông tin giữa các CSDL. Điều này dẫn đến khó khăn trong việc lựa chọn nguồn CSDL trong tra cứu thông tin thuốc cũng như trong thực hành lâm sàng. Việc lựa chọn thông tin thuốc chính xác có vai trò quyết định hiệu quả điều trị cũng như độ an toàn cho bệnh nhân [17], [28]. Nghiên cứu còn chỉ ra thông tin trong các tờ HDSD của cùng một hoạt chất khác nhau về khả năng bao quát thông tin cũng như chất lượng thông tin được cung cấp. Điều này cho thấy sự cần thiết tăng cường kiểm soát nội dung và chất lượng nội dung của các thông tin về sản phẩm thuốc trong quá trình xét duyệt cấp số đăng ký tại Cục Quản lý Dược Việt Nam.

Chương 5. KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT

5.1. Kết luận

Qua khảo sát đánh giá thông tin về liều dùng và hiệu chỉnh liều trong các CSDL thường dùng trong thực hành tra cứu thông tin thuốc tại Việt Nam, chúng tôi rút ra được kết luận như sau:

- Có sự khác biệt giữa các CSDL về khả năng cung cấp thông tin trong các khía cạnh của liều dùng và hiệu chỉnh liều nói chung. Trong khi các CSDL bằng tiếng nước ngoài là BNF, DIH và VDP cung cấp thông tin khá đầy đủ và chính xác thì đối với các CSDL bằng tiếng Việt chỉ có DT đáp ứng được yêu cầu thông tin về liều dùng, các CSDL khác đều đạt điểm số khá thấp. Thông tin về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận trong hệ thống MIMS, VDVN và TBD cũng chưa thực sự hữu ích.

- Khả năng cung cấp thông tin thuốc liên quan đến hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận cũng không đồng nhất giữa các CSDL. Các CSDL bằng tiếng Việt ngoài DT khuyến cáo định lượng khá đầy đủ, các CSDL khác thường không khuyến cáo liều cụ thể cho bệnh nhân suy thận. Nghiên cứu cũng đã ghi nhận được sự sai khác về mức độ khuyến cáo cho bệnh nhân suy thận của cùng một thuốc giữa các CSDL.

- Khả năng bao quát thông tin về liều dùng, mức độ khuyến cáo và chất lượng thông tin về hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận giữa các tờ HDSĐ cũng có sự chênh lệch rõ rệt.

5.2. Đề xuất

Cần tiếp tục tiến hành hoạt động cảnh giác thông tin trên nhiều lĩnh vực khác nhau để góp phần lựa chọn nguồn thông tin đáng tin cậy cho các cán bộ y tế.

Các Cơ quan Quản lý cần giám sát, kiểm tra, kiểm soát chặt chẽ hơn nữa để đảm bảo chất lượng thông tin của các tờ HDSD trong quá trình cấp số đăng ký lưu hành thuốc trên thị trường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Bộ môn Dược lâm sàng (2007), *Dược lâm sàng và điều trị*, ĐH Dược Hà Nội.
2. Bộ môn Dược lâm sàng, Trường đại học Dược Hà Nội (2006), *Dược lâm sàng*, NXB Y học.
3. Bộ Y tế (2009), *Dược thư Quốc gia Việt Nam 2009*, NXB Y học.
4. Bộ Y tế (2009), *Thông tư 13/2009/TT-BYT: Hướng dẫn hoạt động thông tin quảng cáo thuốc*.
5. Bộ Y tế (2008), *Thông tư 04/2008/TT-BYT: Hướng dẫn ghi nhãn thuốc*.
6. CMP Medica (2011), *Mims Cẩm nang nhà thuốc thực hành*.
7. CMP Medica (2010), *Mims Cẩm nang sử dụng thuốc*.
8. CMP Medica (2010), *Vidal Việt Nam*.
9. Nguyễn Thị Vân Anh (2010), "Khảo sát các loại hình câu hỏi thông tin thuốc thường gặp trên lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai", *Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ*, Trường Đại học Dược Hà Nội.
10. Phạm Thiệp, Vũ Ngọc Thúy (2010), *Thuốc biệt dược và cách sử dụng*, NXB Y học.
11. Trung tâm DI & ADR Quốc gia (2009), "Đánh giá năng lực Quốc gia về thông tin thuốc và cảnh giác dược", *Báo cáo kỹ thuật dự án gửi Văn phòng Tổ chức Y tế Thế giới tại Việt Nam*.

Tiếng Anh

12. Alloza JL, Lasagna L (1983), "A comparison of drug information in four national compendia", *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 3(3), pp. 269-277.
13. American hospital formulary service (2010), *AHFS Drug Information 2010*.
14. Anderson PO, McGuinness SM (2009), "Tertiary Information Sources for Professionals and Patients", *Pharmacy Informatics*, Taylor and Francis.
15. Arguello B, Fernandez - Llimos (2007), "Clinical Pharmacology information in summaries of product characteristics and package inserts", *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 82(5), pp. 566-571.
16. Bajracharya O, Shankar PR et al (2009), "Need for medicine (drug) information services in a teaching hospital", *The clinical researcher*, 1(2), pp. 58-63.
17. Bond CA, Raelh CI, Franke T (2002), "Clinical pharmacy services, hospital pharmacy staffing and medication errors in United States hospitals", *Pharmacotherapy*, 22, pp. 134-147.
18. Brier ME, Aronoff GR (2007), *Drug Prescribing in Renal Failure*.
19. Clauson KA (2008), "Pharmacists: Are Your Drug Information Databases Accurate?" *US Pharmacist*.
20. Clauson KA, Seamon MJ, Clauson AS et al (2004), "Evaluation of drug information databases for personal digital assistants", *American Journal of Health- System Pharmacist*, 61, pp. 1015-1024.
21. Cohen JS (2001), "Adverse drug effects, compliance, and initial doses of antihypertensive drugs recommended by the Joint National

- Committee vs the Physicians' Desk Reference." *Archives of Internal Medicine*, 161, pp. 880-885.
22. Fusier I, Tollier C, Husson MC (2004), "Infovigilance: reporting errors in official drug information sources", *Pharm World Sci*, 27, pp. 166-169.
 23. Gabardi S, Abramson S (2005), "Drug dosing in chronic kidney disease", *The Medical Clinics of North America*, 89, pp. 649-687.
 24. Giovenale S (2008), *RESEARCH GUIDE Drug Information – General*, University of Connecticut.
 25. Hands D, Stephens M, Brown D (2002), "A systemic review of the clinical and economic impact of drug information services on patient outcome", *Pharmacy World & Science*, 24(4), pp. 132-138.
 26. Keller F, Giehl M et al (1995), "Pharmacokinetics and drug dosage adjustment to renal impairment", *Nephrol Dial Transplant* 1995, pp. 1516-1520.
 27. Lacy CF, Amstrong LL et al (2009-2010), *Drug Information Handbook*, Lexi-Comp Inc.
 28. Leape LL, Bates DW, Culelen DJ et al (1995), "Systems analysis of adverse drug event", *The journal of American Medical Association*, 274, pp. 35-43.
 29. Lowry CM, Kostka-Rokosz MD, McCloskey WW (2003), "Evaluation of personal digital assistant drug information databases for the managed care pharmacist", *J Managed Care Pharm*, 9, pp. 441-448.
 30. Malone PM, Kier KL, Stanovich JE (2007), "Introduction to the Concept of Medication Information", *Drug Information: A Guide for Pharmacists 3rd edition*, The McGraw-Hill Companies.

31. Malone PM, Kier KL, Stanovich JE (2007), "Drug Information Resources ", *Drug Information: A Guide for Pharmacists 3rd edition*, The McGraw-Hill Companies.
32. Marroum PJ, Gobburu J (2002), "The Product Label: How Pharmacokinetics and Pharmacodynamics reach the prescriber", *Clin Pharmacokinet*, 41(3), pp. 161-169.
33. Martin-Facklam M, Rengelshausen J et al (2004), "Dose individualisation in patients with renal insufficiency: does drug labelling support optimal management?" *Eur J Clin Pharmacol*, 60, pp. 807-811.
34. Martin J et al (2009), *British National Formulary*.
35. Moroney A (2007), "Dose-Response Relationships", *The Merck Manuals of diagnosis and therapy 18th edition*, Merck & CO., Inc, pp.
36. Munar MY, Singh H (2007), "Drug dosing adjustment in patient with chronic kidney disease", *American Academy of Family Physicians*, 75, pp. 1487-1496.
37. Permala J, Hassali MA et al (2010), "Dosing information in a standard drug reference: Are pediatrics still therapeutically neglected?" *Pediatrics International* 52, pp. 290-295.
38. Reggi V, Balocco-Mattavelli R, Bonati M et al (2003), "Prescribing information in 26 countries: a comparative study", *Eur J Clin Pharmacol*, 59, pp. 263-270.
39. Saito M, Hirata-Koizumi M et al (2005), "A literature search on pharmacokinetic drug interactions of statins and analysis of how such interactions are reflected in package inserts in Japan", *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 30, pp. 21-37.
40. Shirkey H (1968), "Therapeutic orphans", *J. Pediatr*, 72, pp. 119-120.

41. Spyker DA, Harvey ED et al (1999), "Assessment and reporting of clinical pharmacology information in drug labeling", *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 67, pp. 196-200.
42. Steinmetz KL, Coley KC , Pollock BG (2005), "Assessment of geriatric information on the drug label for commonly prescribed drugs in older people", *Journal of the American Geriatrics Society*, 53, pp. 891-894.
43. Sweetman SC (2009), *Martindale: The Complete Drug Reference*, The Pharmaceutical Press.
44. Tan E, Cranswick NE et al (2003), "Dosing information for paediatric patients: are they really "therapeutic orphans"?" *Medical Journal of Australia* 179, pp. 195-198.
45. van Dijk EA, Drabbe NR et al (2006), "Drug dosage adjustment according to renal function at hospital discharge", *The Annals of Pharmacotherapy*, 40, pp. 1254-1260.
46. Vidal Liat, Shavit M et al (2005), "Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function", *British Medical Journal*, 331, pp. 263-266.
47. Wong PS, Ko Y, Sklar GE (2009), "Identification and evaluation of pharmacists's commonly used drug information sources", *The Annals of Pharmacotherapy*, 43, pp. 347-352.

Tiếng Pháp

48. Les équipes scientifique et éditoriale VIDAL (2010), *Dictionnaire du Vidal*, Édition VIDAL.

Website

49. <http://Mims.com/>
50. <http://www.drugs.com/dosage>

Phụ lục 1: Các CSDL thông tin thuốc sử dụng trong nghiên cứu

Tên CSDL	Viết tắt	Cập nhật	Ngôn ngữ
Dược Thư Quốc Gia Việt Nam	DT	2009	Tiếng Việt
Thuốc Biệt Dược và cách sử dụng	TBD	2009	Tiếng Việt
MIMS Cẩm nang sử dụng thuốc	MA	2010	Tiếng Việt
MIMS Cẩm nang Nhà thuốc Thực hành	MNT	2011	Tiếng Việt
MIMS online	MO	http://mims.com	Tiếng Việt + Tiếng Anh
Vidal Việt Nam	VDVN	2009	Tiếng Việt
Vidal Pháp	VDP	2010	Tiếng Pháp
Drug Information Handbook	DIH	2009-2010	Tiếng Anh
British National Formulary 58	BNF	2009	Tiếng Anh

Phụ lục 2: Danh mục các thuốc được sử dụng trong nghiên cứu

TT	Tên Thuốc	Mã ATC	TT	Tên Thuốc	Mã ATC
1	Amoxicilin	J01CA04	15	Gentamicin	J01GB03
2	Amoxicilin + acid clavulanic	J01CR02	16	Tobramycin	J01GB01
3	Ampicilin	J01CA01	17	Metronidazol	J01XD01
4	Cefaclor	J01DC04	18	Clindamycin	J01FF01
5	Cefadroxil	J01DB05	19	Azithromycin	J01FA10
6	Cefalexin	J01DB01	20	Clarithromycin	J01FA09
7	Cefixim	J01DD08	21	Erythromycin	J01FA01
8	Cefotaxim	J01DD01	22	Ciprofloxacin	J01MA02
9	Ceftazidim	J01DC02	23	Levofloxacin	J01MA12
10	Ceftriaxon	J01DH51	24	Moxifloxacin	J01MA14
11	Cefuroxim	J01CE02	25	Norfloxacin	J01MA06
12	Imipenem + cilastatin	J01DD04	26	Ofloxacin	J01MA01
13	Phenoxy methylpenicilin	J01DD02	27	Sulfamethoxazol + trimethoprim	J01EE01
14	Amikacin	J01GB06			

Phụ lục 3: Danh mục các chế phẩm được sử dụng trong nghiên cứu.

TT	Tên hoạt chất	TT	Tên Biệt dược	Công ty, CSSX
1	Ceftazidim	1	Eurig 1000	Cleatus Laboratories P.Ltd
		2	Gomtazime	Daewoong Pharmaceutical Co, Ltd
		3	Cefaziporin	CJ Cheiljedang Coporation và Kukje Pharma Ind. Co., Ltd
		4	Goodzadim Inj	Dae Han New Pharm. Co., Ltd
		5	Cefzid-1G	Claris Lifesciences, Ltd
		6	Neounixan	Alpha Pharm. Co., Ltd
		7	Inbionetcefozim	BTO Pharmaceutical Co.,Ltd
		8	Cadraten Inj	Daewoo Pharm. Co., Ltd
		9	Ceftram	Laboratorio Libra S.A
		10	Keftazim	Laboratorio Reigjofre, S.A
		11	Fortum	GlaxoSmithKline ManufacturingSpA.
		12	Klocedim	Klonal S.R.L
		13	Ditazidim	Kyung Dong Pharma Co.,Ltd
		14	Cefozim	BTO Pharm. Co.,Ltd
		15	Bestum	Wockhardt Europe Limited
		16	Zefeta	Dai Han Pharm. Co., Ltd
2	Cefuroxim	1	Rogam Inj	Daewoo Pharm. Co., Ltd
		2	CKD Cefuroxime Inj	Chong Kun Dang Pharmaceutical, Corp.
		3	Zyroxime 750 Inj	Astral Pharmaceutical Industries
		4	Sulperole	SRS PharmaceuticalsPvt. Ltd
		5	Cefuroxim Actavis	Balkanpharma – Razgarad AD
		6	Zinacef	GlaxoSmithKline ManufacturingSpA.

3	Ciprofloxacin	1	Ciprofloxacin Inj USP	Ben Venue Laboratories
		2	PMS-Ciprofloxacin	CTCP Dược phẩm Imexpharm
		3	Ciprolotil	Boram Pharm Co., Ltd
		4	Axoflox	Axon Drugs Private. Ltd
		5	Ciploxe	C-Tri Pharm. Co., Ltd
		6	Ciprofloxacin Inj	Claris Lifesciences Limited
		7	Ciptocin Inj	CJ Cheiljedang Coporation, Daeso Plant
		8	Silfo IV	Daewoong Pharmaceutical Co, Ltd
		9	Ciprofloxacin- Teva	Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
		10	Scanax 500	Cty LD TNHH Stada-VN
		11	Ciprobay Tab	Bayer Schering Pharma AG
		12	Ciprobay Inj	Bayer Schering Pharma AG

Phụ lục 4: Danh mục thuốc không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan, thận

Danh mục thuốc không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

TT	Tên Thuốc
1	Cefaclor
2	Metronidazol
3	Moxifloxacin

Danh mục thuốc không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan.

TT	Tên Thuốc	TT	Tên Thuốc
1	Amoxicilin	14	Amikacin
2	Amoxicilin + acid clavulanic	15	Gentamicin
3	Ampicilin	16	Tobramycin
4	Cefaclor	17	Clindamycin
5	Cefadroxil	18	Azithromycin
6	Cefalexin	19	Clarithromycin
7	Cefixim	20	Erythromycin
8	Cefotaxim	21	Ciprofloxacin
9	Ceftazidim	22	Levofloxacin
10	Ceftriaxon	23	Moxifloxacin
11	Cefuroxim	24	Norfloxacin
12	Imipenem + cilastatin	25	Sulfamethoxazol+ trimethoprim
13	Phenoxy methylpenicilin		

Phụ lục 5: Các thuật ngữ được sử dụng trong các tài liệu để khuyến cáo

Danh mục	Thuật ngữ	
Q: Khuyến cáo mang tính định lượng	Liều thường dùng Liều tối đa Liều hàng ngày Liều trung bình	Liều khởi đầu Liều tối đa Liều duy trì Liều cụ thể
NQ: Khuyến cáo không mang tính định lượng	Giảm liều Có thể cần giảm liều	Có thể cần hiệu chỉnh liều Nên thận trọng hoặc giảm liều khi sử dụng
V: Tránh sử dụng	Tránh dùng Không nên sử dụng	CCĐ trong 1 số trường hợp
C: Sử dụng thận trọng	Thận trọng Chú ý theo dõi Theo dõi khi sử dụng	Chú ý khi sử dụng Theo dõi chặt chẽ khi sử dụng Có thể gây tích lũy các chất chuyển hóa
N: không cần hiệu chỉnh liều	Không cần thiết hiệu chỉnh liều	
K: không đề cập đến hiệu chỉnh liều		

Phụ lục 8: Phiếu đánh giá

Tính không thống nhất về thông tin giữa các cơ sở dữ liệu trong hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận

1. Tên cơ sở dữ liệu :

2. Người đánh giá:

3. Quy định về cách đánh giá:

- Dựa vào Bảng các thuật ngữ được khuyến cáo.
- Xem thông tin về hiệu chỉnh liều trong các CSDL.
- Dựa vào các thuật ngữ đó hoặc các thuật ngữ tương đương để sắp xếp thông tin về hiệu chỉnh liều theo 6 mức độ như trong bảng

Các thuật ngữ được sử dụng trong các tài liệu để khuyến cáo

Danh mục	Thuật ngữ	
Q: Khuyến cáo mang tính định lượng	Liều thường dùng Liều tối đa Liều hàng ngày Liều trung bình	Liều khởi đầu Liều tối đa Liều duy trì Liều cụ thể
NQ: Khuyến cáo không mang tính định lượng	Giảm liều Có thể cần giảm liều	Có thể cần hiệu chỉnh liều Nên thận trọng hoặc giảm liều khi sử dụng
V: Tránh sử dụng	Tránh dùng Không nên sử dụng	CCĐ trong 1 số trường hợp
C: Sử dụng thận trọng	Thận trọng Chú ý theo dõi Theo dõi khi sử dụng	Chú ý khi sử dụng Theo dõi chặt chẽ khi sử dụng Có thể gây tích lũy các chất chuyển hóa
N: không cần hiệu chỉnh liều	Không cần thiết hiệu chỉnh liều	
K: không đề cập đến hiệu chỉnh liều		

Phân loại các thuốc vào 6 mức độ như trên.

TT	Tên Thuốc	Q	NQ	V	C	N	K
1	Amoxicilin						
2	Amoxicilin + acid clavulanic						
3	Ampicilin						
4	Cefaclor						
5	Cefadroxil						
6	Cefalexin						
7	Cefixim						
8	Cefotaxim						
9	Ceftazidim						
10	Ceftriaxon						
11	Cefuroxim						
12	Imipenem + cilastatin						
13	Phenoxy methylpenicilin						
14	Amikacin						
15	Gentamicin						
16	Tobramycin						
17	Metronidazol						
18	Clindamycin						
19	Azithromycin						
20	Clarithromycin						
21	Erythromycin						
22	Ciprofloxacin						
23	Levofloxacin						
24	Moxifloxacin						
25	Norfloxacin						
26	Ofloxacin						
27	Sulfamethoxazol+ trimethoprim						

Phụ lục 9: Phiếu đánh giá

Tính không thông nhất về thông tin giữa các tờ HDSĐ trong hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận

1. Tên hoạt chất :

2. Người đánh giá:

3. Quy định về cách đánh giá:

- Dựa vào Bảng các thuật ngữ được khuyến cáo.
- Xem thông tin về hiệu chỉnh liều trong các CSDL.
- Dựa vào các thuật ngữ đó hoặc các thuật ngữ tương đương để sắp xếp thông tin về hiệu chỉnh liều theo 6 mức độ như trong bảng

Bảng 1: Các thuật ngữ được sử dụng trong các tài liệu để khuyến cáo

Danh mục	Thuật ngữ	
Q: Khuyến cáo mang tính định lượng	Liều thường dùng Liều tối đa Liều hàng ngày Liều trung bình	Liều khởi đầu Liều tối đa Liều duy trì Liều cụ thể
NQ: Khuyến cáo không mang tính định lượng	Giảm liều Có thể cần giảm liều	Có thể cần hiệu chỉnh liều Nên thận trọng hoặc giảm liều khi sử dụng
V: Tránh sử dụng	Tránh dùng Không nên sử dụng	CCĐ trong 1 số trường hợp
C: Sử dụng thận trọng	Thận trọng Chú ý theo dõi Theo dõi khi sử dụng	Chú ý khi sử dụng Theo dõi chặt chẽ khi sử dụng Có thể gây tích lũy các chất chuyển hóa
N: không cần hiệu chỉnh liều	Không cần thiết hiệu chỉnh liều	
K: không đề cập đến hiệu chỉnh liều		

Phân loại các thuốc vào 6 mức độ như trên.

TT	Tên Biệt dược	Q	NQ	V	C	N	K
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							
26							
27							

Phụ lục 10: DANH MỤC LIỀU DÙNG CHUẨN CHO BỆNH NHÂN SUY THẬN

TT	Tên thuốc	Liều chuẩn
1	Amoxicilin	CC >30ml/ph: 250-500mg, mỗi 8h (ko hiệu chỉnh liều) CC 10-30ml/ph: 250-500mg, mỗi 12h CC <10ml/ph: 250-500mg mỗi 24h
2	Ampicillin	CC >50 ml/ph không cần hiệu chỉnh liều CC 10-50 ml/ph dùng liều thông thường mỗi 6-12h CC <10 ml/ph dùng liều thông thường mỗi 12-24h
3	Cefadroxil	CC 25-50ml/ph/1,73m ² : 0,5-1g mỗi 12h CC 10-25ml/ph/1,73m ² : 0,5-1g mỗi 24h CC ≤10ml/ph/1,73m ² : 0,5-1g mỗi 36h
4	Cefalexin	CC 11-40 ml/ph: 250-500mg/8-12h. CC 5-10 ml/ph: 250 mg/12h CC < 5 ml/ph: 250 mg/12-24h.
5	Ceftazidim	CC 31-50ml/ph: 1g mỗi 12h CC 16-30ml/ph: 1g mỗi 24h CC 6-15ml/ph: 500mg/24h CC <5ml/ph: 500mg/48h
6	Cefuroxim	CC 10-20 ml/ph dùng liều 750mg IM or IV mỗi 12h CC <10ml/ph dùng liều 750mg IM or IV mỗi 24h
7	Clarithromycin	CC <30ml/ph, liều dùng nên giảm 1/2 hoặc nới rộng khoảng cách dùng thuốc lên gấp đôi Liều cho bệnh nhân chức năng thận bình thường là 500mg x2 lần/24h thì với bệnh nhân có CC <30ml/ph dùng liều ban đầu là 500mg, các liều tiếp theo là 250mg x 2 lần/24h Liều cho bệnh nhân chức năng thận bình thường là 250mg x2 lần/24h thì liều tiếp theo là 250 mg /24h
8	Ciprofloxacin	CC 30-50 ml/ph: uống 250-500mg mỗi 12h; tiêm truyền tĩnh mạch liều thông thường CC 5-29 ml/ph: uống 250-500mg mỗi 18h, tiêm truyền tĩnh mạch 400mg mỗi 18-24h
9	Levofloxacin	CC 20-50 ml/ph: liều tiếp theo là giảm một nửa CC 10-19 ml/ph: liều sau đó được giảm xuống 1/4 liều thông thường CC < 10 ml/ph: nếu liều thông thường 250mg hoặc 500 mg mỗi 24h thì cần giảm đến lần lượt là 125mg mỗi 48h hoặc 24h; nếu liều thông thường dùng là 500 mg x 2lần mỗi 24h thì sẽ giảm đến 125mg mỗi 24 giờ
10	Norfloxacin	CC >30ml/ph/1,73m ² : dùng liều bình thường CC ≤30ml/ph/1,73m ² : dùng liều 400mg/24h
11	Ofloxacin	CC >50ml/ph: không cần hiệu chỉnh liều CC 20-50ml/ph: dùng liều thông thường mỗi 24h CC <20ml/ph: dùng 1/2 liều thông thường mỗi 24h
12	Co-trimoxazol	CC >30 ml/ph: liều thông thường CC 15-30ml/ph: 1/2 liều thông thường CC <15 ml/ph: không nên sử dụng