

Khảo sát tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trong đơn ngoại trú và phân tích các yếu tố liên quan bằng mô hình BMA (Bayesian Model Averaging) cùng hồi quy logistic tại Bệnh viện Đà Nẵng

Investigation of Clinically Significant Drug-Drug Interactions in Outpatient Prescriptions and Analysis of Associated Factors Using Bayesian Model Averaging (BMA) and Logistic Regression at Da Nang Hospital

Phạm Thị Quỳnh Yên^{a*}, Vũ Thị Ngọc Diệp^b, Trần Thị Ánh Tuyết^c
Pham Thi Quynh Yen^{a*}, Vu Thi Ngoc Diep^b, Tran Thi Anh Tuyet^c

^aKhoa Dược, Trường Y Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^aFaculty of Pharmacy, School of Medicine and Pharmacy, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Viet Nam

^bK27YDH2, Khoa Dược, Trường Y Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^bK27YDH2, Faculty of Pharmacy, School of Medicine and Pharmacy, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Viet Nam

^cK28YDH2, Khoa Dược, Trường Y Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^cK28YDH2, Faculty of Pharmacy, School of Medicine and Pharmacy, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Viet Nam

(Ngày nhận bài: 20/08/2025, ngày phản biện xong: 13/12/2025, ngày chấp nhận đăng: 20/01/2026)

Tóm tắt

Nghiên cứu nhằm khảo sát đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm sử dụng thuốc và phân tích tương tác thuốc (TTT) có ý nghĩa lâm sàng (YNLS) cùng các yếu tố liên quan trong đơn thuốc ngoại trú tại Bệnh viện Đà Nẵng. Được thực hiện bằng phương pháp mô tả cắt ngang hồi cứu trên đơn thuốc ngoại trú tại Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Đà Nẵng từ 5/2024-6/2024. Trong đó, TTT được đánh giá bằng quy chiếu chéo bốn cơ sở dữ liệu (Drugs.com, Medscape, Micromedex, Quyết định 5948/QĐ-BYT). Một tương tác được xem là có YNLS khi xuất hiện ở $\geq 2/4$ cơ sở dữ liệu và đạt mức nghiêm trọng theo tiêu chuẩn EMA. Các yếu tố liên quan được phân tích bằng mô hình Bayesian Model Averaging (BMA) và hồi quy logistic đa biến. Kết quả thu được sau khi phân tích trên 885 đơn thuốc, độ tuổi trung bình là $64,9 \pm 10,5$ dao động từ 20-96 tuổi; 89,6% mắc ≥ 2 bệnh lý. Số lượng thuốc trung bình là $4,4 \pm 1,3$ thuốc/đơn. Tỷ lệ đơn thuốc xuất hiện TTT có YNLS là 47,8% tần suất xuất hiện tương tác ở mỗi mức độ nghiêm trọng có sự khác biệt đáng kể giữa các cơ sở dữ liệu. Ghi nhận 48 cặp TTT có YNLS, trong đó các cặp phổ biến nhất là amlodipin – metformin, insulin – metformin và clopidogrel – esomeprazol. BMA xác định bốn yếu tố liên quan mạnh đến nguy cơ TTT có YNLS: số lượng thuốc, sử dụng thuốc tim mạch, thuốc lợi tiểu và nhóm hormon/nội tiết. Hồi quy logistic cho thấy các yếu tố này đều làm tăng nguy cơ xuất hiện TTT có YNLS ($p < 0,001$). Nghiên cứu cho thấy được tỷ lệ TTT có YNLS xảy ra trong đơn thuốc ngoại trú càng tăng khi số lượng thuốc và tỷ lệ sử dụng các nhóm thuốc như thuốc tim mạch, thuốc lợi tiểu, nhóm Hormon và các thuốc tác động vào hệ nội tiết càng nhiều ($p < 0,001$).

Từ khóa: tương tác thuốc, đơn thuốc ngoại trú, Bệnh viện Đà Nẵng

Abstract

This study aimed to investigate patient characteristics, patterns of medication use, and to analyze clinically significant drug-drug interactions (DDIs) and their associated factors in outpatient prescriptions at Da Nang Hospital. A retrospective

*Tác giả liên hệ: Phạm Thị Quỳnh Yên

Email: phamtquynhyen@dtu.edu.vn

cross-sectional design was applied to outpatient prescriptions collected from the Outpatient Department of Da Nang Hospital between May 2024 and June 2024. DDIs were assessed by cross-referencing four databases (Drugs.com, Medscape, Micromedex, and Decision No. 5948/QD-BYT of the Ministry of Health). An interaction was considered clinically significant when it appeared in at least two of the four databases and met the severity criteria defined by the European Medicines Agency (EMA). Associated factors were analyzed using Bayesian Model Averaging (BMA) and multivariable logistic regression. A total of 885 prescriptions were analyzed. The mean patient age was 64.9 ± 10.5 years (range: 20–96 years), and 89.6% of patients had two or more comorbidities. The average number of medications per prescription was 4.4 ± 1.3 . The prevalence of prescriptions containing clinically significant DDIs was 47.8%, and the frequency of interactions at each severity level differed significantly across the databases. Forty-eight clinically significant DDI pairs were identified, of which the most common were amlodipine–metformin, insulin–metformin, and clopidogrel–esomeprazole. BMA identified four factors strongly associated with the risk of clinically significant DDIs: number of medications, use of cardiovascular drugs, diuretics, and hormonal/endocrine agents. Multivariable logistic regression showed that all these factors significantly increased the risk of clinically significant DDIs ($p < 0.001$). The study demonstrated that the prevalence of clinically significant DDIs in outpatient prescriptions increased with a higher number of medications and greater use of drug groups such as cardiovascular agents, diuretics, and hormonal/endocrine therapies ($p < 0.001$).

Keywords: Drug interaction, outpatient prescription, Da Nang Hospital

1. Đặt vấn đề

Tương tác thuốc là một trong những vấn đề quan trọng trong thực hành lâm sàng, đặc biệt trong bối cảnh già hóa dân số và tỷ lệ bệnh lý mạn tính ngày càng tăng. Theo Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA), TTT có YNLS là những tương tác dẫn đến sự thay đổi hiệu quả điều trị và/hoặc độc tính của một thuốc tới mức cần hiệu chỉnh liều hoặc có biện pháp can thiệp y khoa khác [7]. Nhiều nghiên cứu quốc tế ghi nhận tỷ lệ TTT ở người cao tuổi có thể lên đến 40–50%, trong khi 3–5% các trường hợp nhập viện có liên quan đến TTT [21]. Tại Hoa Kỳ, theo dữ liệu từ Hệ thống Báo cáo Sự kiện Bất lợi (FAERS), TTT góp phần đáng kể vào các tác dụng bất lợi nghiêm trọng, đặc biệt trong các nhóm bệnh nhân có bệnh lý nền phức tạp như tim mạch, đái tháo đường và ung thư. Việc sử dụng phối hợp nhiều thuốc (polypharmacy), đặc biệt ở bệnh nhân tim mạch, đái tháo đường và các bệnh mạn tính khác, làm gia tăng đáng kể nguy cơ này [22].

Nguy cơ TTT đang trở nên nổi bật tại Việt Nam, đặc biệt do sự gia tăng của các bệnh lý mạn tính và việc phối hợp nhiều thuốc trong điều trị. Dù nhiều bệnh viện đã triển khai phần mềm quản lý, TTT có YNLS vẫn chiếm một tỷ lệ đáng kể. Tuy nhiên, các kết quả này còn khác biệt do sự không đồng nhất giữa các cơ sở dữ liệu TTT, tiêu

chí đánh giá mức độ nghiêm trọng, cũng như chưa áp dụng những phương pháp phân tích hiện đại nhằm xác định yếu tố nguy cơ một cách đáng tin cậy [2], [4].

Bệnh viện Đà Nẵng là bệnh viện hạng 1 tuyến tỉnh, tiếp nhận một lượng lớn bệnh nhân ngoại trú mắc các bệnh lý mạn tính cần điều trị đa thuốc. Mặc dù bệnh viện đang thực hiện các biện pháp quản lý và hệ thống hỗ trợ về TTT, tuy nhiên hiệu quả vẫn chưa được đánh giá lại. Xuất phát từ thực tiễn đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Khảo sát tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trong đơn ngoại trú và phân tích các yếu tố liên quan bằng mô hình BMA (Bayesian Model Averaging) cùng hồi quy logistic tại Bệnh viện Đà Nẵng” với hai mục tiêu:

- *Khảo sát đặc điểm bệnh nhân và đặc điểm sử dụng thuốc trong đơn ngoại trú;*

- *Phân tích tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng và các yếu tố liên quan bằng mô hình BMA và hồi quy logistic;*

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đơn thuốc ngoại trú của bệnh nhân đến khám tại Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Đà Nẵng từ tháng 5/2024 đến 6/2024 với các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ:

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Đơn thuốc có ≥ 02 thuốc sử dụng đường toàn thân.

+ Thuốc dạng phối hợp thì tách riêng từng hoạt chất riêng rẽ và tra cứu TTT từng hoạt chất.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Đơn thuốc không hợp lệ.

+ Đơn thuốc chỉ sử dụng hoặc có sử dụng thuốc có nguồn gốc từ dược liệu, vị thuốc y học cổ truyền, men vi sinh, dung dịch bù nước và điện giải.

+ Đơn thuốc chỉ có thuốc dùng ngoài và thuốc không sử dụng đường toàn thân.

+ Đơn thuốc có sử dụng thuốc pha chế, dịch truyền.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

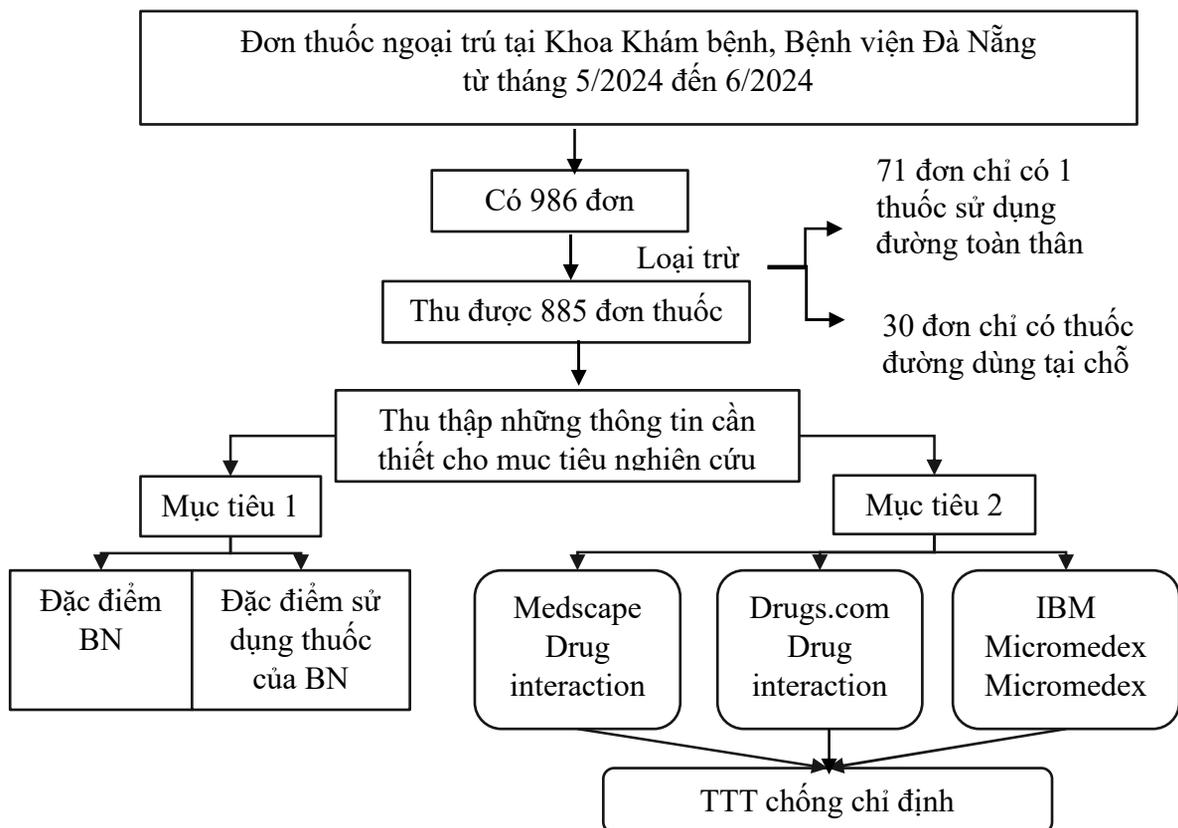
2.2.1. Cỡ mẫu

Theo nghiên cứu của Phạm Thanh Tòng, tỷ lệ đơn thuốc có YNLS là 0,3 [6]. Giả sử tỉ lệ đơn thuốc có TTT có YNLS trong nghiên cứu tương đồng với nghiên cứu trên, chọn $p = 0,3$ và sai số mong muốn $d = 0,03$. Thay số vào công thức tính cỡ mẫu ước tính tỷ lệ:

$$N \geq \left(\frac{1,96}{d}\right)^2 \cdot p \cdot (1-p)$$

Kết quả tính được N đơn, như vậy nghiên cứu cần ít nhất 896 đơn thuốc của bệnh nhân ngoại trú. Nghiên cứu tiến hành lựa chọn ngẫu nhiên 986 ($N + 10\%N$) đơn thuốc tại bộ phận cấp phát thuốc ngoại trú Bệnh viện Đà Nẵng

2.2.2. Thiết kế nghiên cứu



Hình 1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu từ 5/2024 đến 6/2024 trên đơn thuốc ngoại trú đến khám tại Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Đà Nẵng.

Phương pháp lấy mẫu: Lấy mẫu ngẫu nhiên, mỗi ngày trung bình từ 30 – 40 đơn thuốc của bệnh nhân ngoại trú đến khám tại Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Đà Nẵng.

Từ tháng 5/2024 đến tháng 6/2024, thu thập đủ 986 đơn thuốc, trong đó có 885 đơn thuốc thỏa mãn tiêu chuẩn và được đưa vào nghiên cứu. Quy trình lựa chọn nghiên cứu được trình bày như Hình 1.

2.2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Dữ liệu được mã hóa, nhập và xử lý bằng Microsoft Excel 2019.

Phân tích dữ liệu được thực hiện bằng ngôn ngữ thống kê R, với mục tiêu xác định các yếu tố có liên quan đến khả năng xảy ra TTT có YNLS. Quá trình phân tích được chia thành hai giai đoạn chính:

- Giai đoạn 1: Sàng lọc yếu tố bằng mô hình BMA (Bayesian Model Averaging).

Các biến đầu vào ban đầu gồm:

+ Biến định lượng: Số tuổi; số lượng bệnh; số lượng thuốc.

+ Biến định tính: Giới tính; thuốc chống co giật, chống động kinh; thuốc điều trị ký sinh trùng, chống nhiễm khuẩn; thuốc điều trị ung thư và điều hòa miễn dịch; thuốc giảm đau, hạ sốt, thuốc chống viêm không steroid, thuốc điều trị gút và các bệnh xương khớp; thuốc tim mạch; thuốc lợi tiểu; thuốc tiêu hóa; nhóm Hormon và các thuốc tác động vào hệ thống nội tiết.

+ Biến phụ thuộc: Khả năng có TTT có YNLS (dạng nhị phân: Có/Không).

- Giai đoạn 2: Lựa chọn mô hình tối ưu và phân tích hồi quy logistic

Sau khi chạy BMA, các biến độc lập được chọn là những biến có Posterior Inclusion Probability (PIP) cao nhất, thường > 0,5, tức là các biến này xuất hiện thường xuyên trong các mô hình có xác suất hậu định cao. BMA được thực hiện bằng gói BAS trên R phiên bản 4.4.2 (Pumpkin Helmet, phát hành 31/10/2024) – phiên bản R mới nhất tại thời điểm tháng 2 năm 2025. Mô hình logistic được ước lượng bằng hàm `bas.glm()` với `g-prior` cho hệ số hồi quy (cấu hình `hyper-g`) và `uniform model prior` nhằm không thiên lệch về kích thước mô hình.

Các biến có $PIP \geq 0,50$ được lựa chọn đưa vào mô hình hồi quy logistic đa biến để đánh giá mối liên quan độc lập. Phân tích nhạy cảm (sensitivity analysis) được thực hiện bằng cách thử các prior khác (`fixedg`, `hyper-g/n`, `Beta-Binomial model prior`) và loại bỏ các biến có tương quan cao để đánh giá độ bền vững của kết luận.

2.3. Các tiêu chí đánh giá chỉ tiêu nghiên cứu

- Nguồn dữ liệu

Việc xác định và đánh giá các TTT có YNLS được thực hiện thông qua quy chiếu chéo giữa bốn cơ sở dữ liệu về TTT gồm: Medscape Interaction Checker (MED), Drug Interactions Checker (DRUG), Drug interaction - IBM Micromedex (MM), danh mục các TTT chống chỉ định theo quyết định 5948/QĐ-BYT ngày 31/12/2021 của Bộ Y tế Việt Nam

- Chuẩn hóa mức độ TTT

Bảng 1. Quy ước chung về mức độ TTT ở các CSDL

Các CSDL	Mức độ A	Mức độ B	Mức độ C	Mức độ D
MED	<i>Contraindicated</i>	<i>Serious - Use Alternative</i>	<i>Monitor Closely</i>	<i>Minor</i>
DRUG	<i>Major</i>	<i>Moderate</i>	<i>Minor</i>	
MM	<i>Contraindicated</i>	<i>Major</i>	<i>Moderate</i>	<i>Minor</i>
TTT chống chỉ định	<i>Chống chỉ định</i>			

- Tiêu chí xác định TTT có YNLS

Bước 1: Xác định TTT

Một cặp tương tác được ghi nhận khi có mặt ở ít nhất 2 trong số 4 CSDL và có mức độ tương tác cụ thể:

Drugs.com: Mức độ “Major” hoặc “Moderate”.

Medscape: Mức độ “Contraindicated” hoặc “Serious - Use Alternative”.

Micromedex: Mức độ “Contraindicated” hoặc “Major”.

Quyết định số 5948/QĐ-BYT: Mức độ “Chống chỉ định”.

Bước 2: Đánh giá TTT có YNLS

Để tăng độ tin cậy trong xác định YNLS, một cặp tương tác chỉ được công nhận là có YNLS khi cặp TTT được chọn ở bước 1 và có sự đồng thuận ở ít nhất 2/4 CSDL.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Khảo sát đặc điểm bệnh nhân và đặc điểm sử dụng thuốc

3.1.1. Đặc điểm bệnh nhân

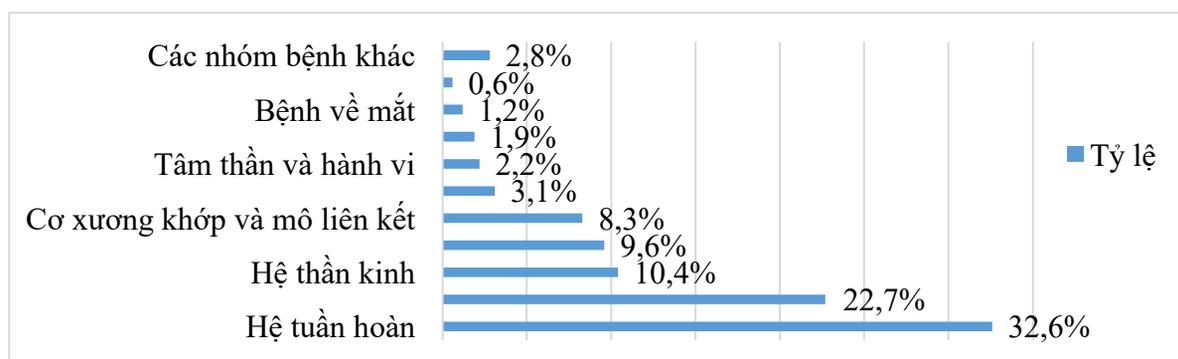
Bảng 2. Đặc điểm nhân khẩu học

Đặc điểm	Số lượng (N=885)	Tỷ lệ (%)	Đặc điểm	Số lượng (N=885)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi			Số chẩn đoán/đơn		
18 - 44 tuổi	43	4,9	1 bệnh	92	10,4
45 - 59 tuổi	167	18,9	2 bệnh	231	26,1
≥ 60 tuổi	675	76,2	3 bệnh	318	35,9
Giới tính			4 bệnh	160	18,1
Nam	462	52,2	≥ 5 bệnh	84	9,5
Nữ	423	47,8	<i>Số lượng bệnh trung bình (TB ± SD): 2,9 ± 1,2 bệnh</i>		

Nhận xét: Độ tuổi trung bình là $64,9 \pm 10,5$, trong đó tỷ lệ người cao tuổi chiếm ưu thế (76,2%, tương đương 675/885 người), nhóm bệnh nhân 45 - 59 tuổi chiếm 18,9% và nhóm trẻ (18 - 44 tuổi) chỉ chiếm 4,9%. Về giới tính, tỷ lệ nam giới là 52,2%, cao hơn so với nữ giới (47,8%), tuy nhiên sự chênh lệch không đáng kể.

Tình trạng đa bệnh lý phổ biến với trung bình $2,9 \pm 1,2$ chẩn đoán/đơn, trong đó 89,6% bệnh nhân mắc từ 2 bệnh trở lên. Nhóm 3 bệnh chiếm tỷ lệ cao nhất (35,9%), chỉ 10,4% bệnh nhân có 1 chẩn đoán duy nhất.

- Các nhóm bệnh được chẩn đoán trong đơn



Hình 2. Tỷ lệ các nhóm bệnh được chẩn đoán

Nhận xét: Khảo sát được nhóm bệnh hệ tuần hoàn chiếm tỷ lệ cao nhất (32,6%), trong đó bệnh tăng huyết áp và tim mạch chiếm phần lớn. Xếp thứ hai là nhóm bệnh nội tiết - chuyển hoá - dinh dưỡng (22,7%), điển hình là bệnh đái tháo đường

típ 2. Các bệnh hệ thần kinh (10,4%) và tiêu hóa (9,6%) cũng xuất hiện với tần suất đáng kể. Ngược lại, các bệnh ung thư (0,6%), bệnh về mắt (1,2%) và thận - tiết niệu - sinh dục (1,9%) có tỷ lệ thấp.

3.1.2. Đặc điểm sử dụng thuốc

- Số lượng thuốc được kê trong đơn

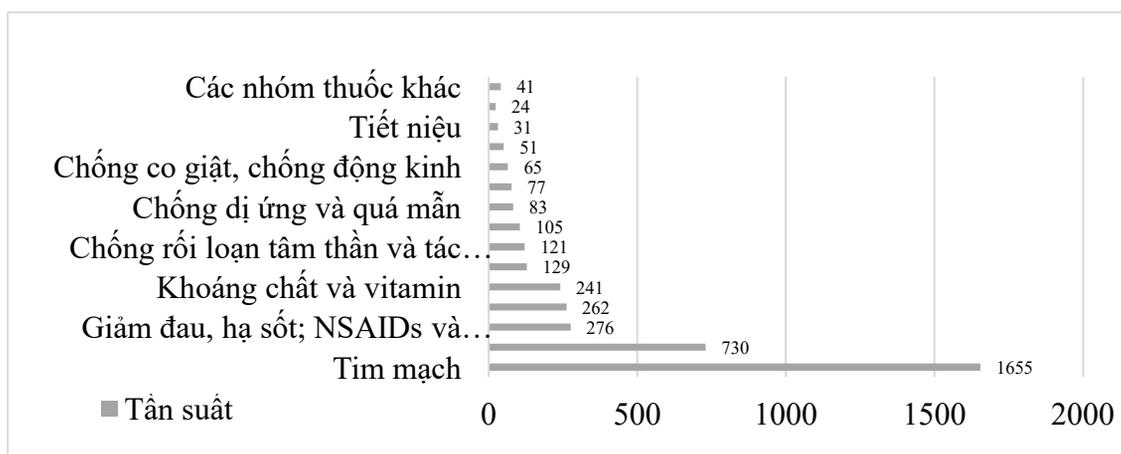
Bảng 3. Tỷ lệ số lượng thuốc trong đơn

Số lượng thuốc/đơn	Số lượng (N=885)	Tỷ lệ (%)
2 – 4 thuốc	496	56,0
5 – 7 thuốc	377	42,6
≥ 8 thuốc	12	1,4

Nhận xét: Kết quả cho thấy mức độ sử dụng thuốc khá cao trong thực hành kê đơn, với trung bình $4,4 \pm 1,3$ thuốc/đơn. Đáng chú ý, gần một nửa số đơn thuốc (42,6%) chứa từ 5 - 7 thuốc và

xuất hiện tình trạng “polypharmacy” nghiêm trọng (≥ 8 thuốc) dù tỉ lệ thấp.

- Phân nhóm thuốc trong đơn theo tác dụng dược lý



Hình 3. Số lượt kê các nhóm thuốc trong đơn theo tác dụng dược lý

Nhận xét: Thuốc tim mạch được sử dụng phổ biến nhất (1.655 lượt kê), gấp khoảng 2,6 lần so với nhóm thuốc nội tiết đứng thứ hai (730 lượt kê). Các nhóm giảm đau, hạ sốt/NSAIDs và các thuốc điều trị gút/bệnh khớp (276 lượt), thuốc

tiêu hóa (262 lượt) và khoáng chất/vitamin (241 lượt) cũng được kê đơn thường xuyên, trong khi các nhóm như tiết niệu, thuốc điều trị bệnh về mắt, tai mũi họng ít phổ biến hơn.

3.2. Phân tích TTT có YNLS trong đơn và các yếu tố liên quan đến TTT

3.2.1. Phân tích TTT có YNLS trong đơn

Bảng 4. Đặc điểm TTT có YNLS trong đơn

Đặc điểm TTT có YNLS		Số lượng (N=885)			Tỷ lệ (%)		
Tỷ lệ TTT có YNLS trong đơn							
Đơn có TTT		423			47,8		
Đơn không có TTT		462			52,2		
Số lượng TTT trong một đơn (N=423)							
Số TTT	1 TTT	2 TTT	3 TTT	4 TTT	5 TTT	6 TTT	7 TTT
Số lượng	251	93	49	18	7	4	1
Tỷ lệ (%)	59,3	22,0	11,6	4,3	1,7	0,9	0,2

Nhận xét: Tỷ lệ TTT có YNLS chiếm gần một nửa số đơn thuốc (47,8%). Phân tích số lượng TTT trong đơn cho thấy gần 60% đơn thuốc ghi nhận

một TTT đơn lẻ. Tuy nhiên, vẫn tồn tại những trường hợp phức tạp với 4 - 7 tương tác (chiếm 7,1%), đặc biệt là các đơn có 6 - 7 tương tác (1,1%).

- Mức độ TTT ở các cơ sở dữ liệu

Bảng 5. Số lượng và tỷ lệ các mức độ tương tác ở các CSDL

Tên CSDL	Mức độ A		Mức độ B		Mức độ C		Tổng tần suất	Tỷ lệ (%)
	Tần suất	Tỷ lệ (%)	Tần suất	Tỷ lệ (%)	Tần suất	Tỷ lệ (%)		
MED	-	-	68	8,6	720	91,4	788	100,0
DRUG	344	31,7	740	68,3	-	-	1084	100,0
MM	1	0,1	391	46,9	442	53,0	834	100,0
TTTCCĐ	-	-	-	-	-	-	-	-

Nhận xét: Tần suất xuất hiện các tương tác thuốc theo mức độ nghiêm trọng có sự khác biệt giữa bốn cơ sở dữ liệu (CSDL). Trong đó, DRUG là CSDL ghi nhận số lượt tương tác cao nhất (1084 lượt). MED và MM chủ yếu ghi nhận các tương tác ở mức độ B và C; cụ thể, tại MED, tương tác mức độ C chiếm tỷ lệ rất cao (91,4%), trong khi tại MM, tỷ lệ giữa hai mức độ này

không chênh lệch đáng kể. Đối với DRUG, số lượng tương tác ở mức độ A và B tương đối lớn, trong đó mức độ B chiếm ưu thế với 68,3% (740 lượt). Mức độ tương tác nghiêm trọng nhất (mức độ A) được ghi nhận nhiều nhất ở DRUG, chỉ có 1 trường hợp ở MM, không có lượt TT nào xảy ra ở MED và danh mục TTT chống chỉ định.

- Các cặp TTT có YNLS phổ biến

Bảng 6. Các cặp TTT có YNLS phổ biến

Cặp tương tác	Tần suất	Tỷ lệ (%)	Cặp tương tác	Tần suất	Tỷ lệ (%)
Amlodipin, calci lactat gluconat/calci carbonat	38	7,0	Insulin, losartan	41	7,7
Amlodipin, metformin	157	28,9	Insulin, metformin	82	15,1
Atorvastatin, clopidogrel	41	7,5	Insulin, metoprolol	19	3,5
Calci carbonat, rosuvastatin	27	5,0	Losartan, spironolacton	42	7,7
Clopidogrel, esomeprazol	55	10,1	Metoprolol, spironolacton	41	7,5
Tổng				544	100,0

Nhận xét: Sau khi tiến hành phân tích, ghi nhận 48 cặp tương tác có YNLS, tuy nhiên trên đây chỉ trình bày một số cặp tương tác phổ biến. Trong đó nổi bật nhất là cặp amlodipin - metformin với tần suất cao nhất (157 lần). Các

cặp tương tác đáng chú ý khác bao gồm insulin - metformin (82 lần), clopidogrel - esomeprazol (55 lần) và các cặp như insulin - losartan, losartan – spironolacton cũng xuất hiện đáng kể.

3.2.2. Các yếu tố liên quan đến khả năng xảy ra TTT có YNLS

- Phương pháp BMA (Bayesian Model Average)

Tiến hành sàng lọc các yếu tố liên quan bằng mô hình BMA. Dưới đây là kết quả sàng lọc được.

Bảng 7. Kết quả bảng biến số (Posterior Summary)

Biến	PIP	Biến	PIP	Biến	PIP
Tuổi	0,04180	Thuốc giảm đau, hạ sốt; NSAIDs;	0,03908	Thuốc tim mạch	0,99982
Giới tính	0,24962	Thuốc chống co giật, chống động kinh	0,08106	Thuốc lợi tiểu	1,00000
Số lượng thuốc	1,0000	Thuốc điều trị ký sinh trùng, chống nhiễm khuẩn	0,02712	Thuốc tiêu hoá	0,22750
Số lượng bệnh	0,06660	Thuốc điều trị ung thư và điều hòa miễn dịch	0,03656	Hormon và các thuốc tác động vào hệ thống nội tiết	1,00000

Nhận xét: Kết quả phân tích cho thấy sự khác biệt rõ rệt về mức độ ảnh hưởng của các yếu tố nguy cơ. Trong đó, số lượng thuốc (PIP = 1,00000), thuốc lợi tiểu (PIP = 1,00000), thuốc tim mạch (PIP = 0,99982) và nhóm hormon/nội tiết (PIP = 1,00000) là những yếu tố có mối liên quan mạnh nhất; các yếu tố này sẽ được đưa vào phân tích hồi quy logistic tiếp theo nhằm đánh giá mức độ ảnh hưởng. Trong khi đó, các yếu tố khác như tuổi, giới tính, số lượng bệnh và đa số

các nhóm thuốc còn lại chỉ đóng góp rất nhỏ vào nguy cơ này (PIP thấp) nên được loại bỏ.

- Phân tích các yếu tố liên quan đến khả năng xảy ra TTT có YNLS bằng phân tích hồi quy logistic.

Phân tích hồi quy đa biến được áp dụng để đánh giá các yếu tố liên quan đến khả năng xảy ra TTT có YNLS.

Bảng 8. Phân tích hồi quy logistic đa biến

Yếu tố liên quan		OR	95%CI	P	Ý nghĩa
Số lượng thuốc		1,57	1,358 – 1,907	< 0,001	Rất có ý nghĩa
Thuốc tim mạch	Có	2,6	1,790 – 3,771	< 0,001	Rất có ý nghĩa
	Không	1			
Thuốc lợi tiểu	Có	5,64	3,024 – 10,508	< 0,001	Rất có ý nghĩa
	Không	1			
Hormon và các thuốc tác động vào hệ thống nội tiết	Có	5,69	4,112 – 7,892	< 0,001	Rất có ý nghĩa
	Không	1			

Nhận xét: Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy bốn yếu tố có mối tương quan mạnh mẽ đến nguy cơ xảy ra TTT: số lượng thuốc, việc sử dụng thuốc tim mạch, thuốc lợi tiểu (yếu tố nguy cơ cao nhất) và nhóm Hormon/nội tiết. Cụ thể:

Đối với biến định lượng.

Số lượng thuốc: cứ tăng thêm 1 thuốc, nguy cơ TTT có YNLS tăng 57% (OR = 1,57; 95%CI = 1,358 – 1,907; $p < 0,001$).

Đối với biến định tính.

Thuốc tim mạch: sử dụng nhóm này thì nguy cơ TTT có YNLS cao gấp 2,6 lần so với không sử dụng (OR = 2,6; 95%CI = 1,790 – 3,771; $p < 0,001$).

Thuốc lợi tiểu: sử dụng nhóm này thì nguy cơ TTT có YNLS cao gấp 5,64 lần so với không sử dụng (OR = 5,64; 95%CI = 3,024 – 10,508; $p < 0,001$).

Hormon và các thuốc tác động vào hệ thống nội tiết: sử dụng nhóm này thì nguy cơ TTT có YNLS cao gấp 5,69 lần so với người không sử dụng (OR = 5,69; 95%CI = 4,112 – 7,892; $p < 0,001$).

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm bệnh nhân và đặc điểm sử dụng thuốc

4.1.1. Đặc điểm bệnh nhân

Kết quả khảo sát trên 885 đơn thuốc ngoại trú tại Bệnh viện Đà Nẵng cho thấy chủ yếu bệnh nhân trong nghiên cứu là người cao tuổi, với nhóm người từ 60 tuổi trở lên chiếm 76,2% và độ tuổi trung bình là $64,9 \pm 10,5$ tuổi. Đây là một nhóm bệnh nhân đặc biệt nhạy cảm với các vấn đề liên quan đến thuốc, bao gồm TTT. Người cao tuổi thường có nhiều bệnh lý nền mạn tính đồng mắc, phải sử dụng đa thuốc và có sự suy giảm sinh lý liên quan đến tuổi tác, ảnh hưởng đáng kể đến dược động học và dược lực học của thuốc. Do đó đây là đặc điểm quan trọng của mẫu

nghiên cứu có thể ảnh hưởng đến số lượng TTT gặp phải trong đơn.

Về phân bố giới tính, khảo sát cho thấy có sự phân bố khá đồng đều, không có sự chênh lệch lớn giữa nam và nữ. Tuy nhiên một số nghiên cứu cho thấy nữ giới có nguy cơ cao hơn đối với ADR nói chung do khác biệt về sinh học và sử dụng thuốc [11], [18]. Sự khác biệt này cũng ảnh hưởng đáng kể đến dược động học. Người ta đã chứng minh rằng nữ giới có thời gian bán thải của thuốc chuyển hoá qua CYP3A4 dài hơn 20-30% so với nam giới do hoạt tính enzym thấp hơn [10].

Kết quả nghiên cứu cho thấy 89,6% bệnh nhân mắc từ 2 bệnh lý trở lên, với nhóm 3 bệnh chiếm tỷ lệ cao nhất (35,9%), phản ánh một thách thức lớn trong thực hành lâm sàng hiện nay. Hệ quả tất yếu của tình trạng đa bệnh lý này là sự gia tăng đáng kể số lượng thuốc sử dụng, dẫn đến nguy cơ TTT và phản ứng có hại (ADR) của thuốc, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân cao tuổi chiếm đa số trong nghiên cứu. Nghiên cứu của Grant và cộng sự cho thấy 58% bệnh nhân đa bệnh lý sử dụng từ 5 thuốc trở lên, cứ thêm một bệnh thì nguy cơ đa thuốc tăng lên 1,8 lần và 30% trường hợp đa thuốc có tương tác tiềm ẩn nghiêm trọng [12].

Trong số các nhóm bệnh, bệnh trên hệ tuần hoàn (32,6%) và bệnh nội tiết – chuyển hóa – dinh dưỡng (22,7%) chiếm tỷ lệ cao nhất, cho thấy tính chất đặc trưng của bệnh nhân điều trị ngoại trú với các bệnh lý mạn tính phổ biến cần điều trị lâu dài. Điều này là cơ sở lý giải cho tần suất sử dụng thuốc tim mạch, thuốc nội tiết cao, kéo theo nguy cơ cao về TTT, với các thuốc có phổ chuyển hóa phức tạp hoặc có giới hạn điều trị hẹp. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thanh Tâm và Vũ Thị Xuân cũng ghi nhận số lượng bệnh làm tăng nguy cơ xuất hiện tương tác nghiêm trọng lên 1,5 lần [4].

4.1.2. Đặc điểm sử dụng thuốc

Số lượng thuốc trung bình mỗi đơn là $4,4 \pm 1,3$ thuốc, trong đó hơn 40% đơn thuốc có từ 5 thuốc trở lên, ngưỡng được xem là bắt đầu của “đa dược” [17]. Tình trạng đa thuốc này hoàn toàn phù hợp với đặc điểm bệnh lý và tuổi tác khi có tỷ lệ bệnh nhân cao tuổi và tình trạng đa bệnh lý phổ biến, đặc biệt là các bệnh mạn tính. Một số nghiên cứu đã khẳng định mối liên hệ chặt chẽ giữa tuổi cao, đa bệnh lý và đa thuốc [20], [9].

Theo báo cáo của Ayenew và cộng sự, cùng với nghiên cứu của Nguyễn Thanh Tâm và Vũ Thị Xuân, việc sử dụng nhiều thuốc được xác định là một yếu tố thuận lợi làm gia tăng khả năng xảy ra TTT [4], [11]. Trong nghiên cứu này, số lượng thuốc cũng tỷ lệ thuận với nguy cơ gặp TTT có YNLS với $PIP = 0,98724$ trong mô hình BMA, là một trong những yếu tố có mức ảnh hưởng mạnh nhất. Mỗi thuốc được thêm vào phác đồ không chỉ làm tăng nguy cơ tương tác theo cấp số nhân mà còn làm tăng nguy cơ tác dụng phụ, giảm tuân thủ điều trị và tăng chi phí y tế.

Sự phân bố nhóm thuốc trong nghiên cứu cho thấy thuốc tim mạch, thuốc nội tiết – chuyển hóa – dinh dưỡng chiếm ưu thế, khẳng định gánh nặng các nhóm bệnh này trong quần thể nghiên cứu. Mô hình sử dụng thuốc trong quần thể cho thấy xu hướng phối hợp nhiều thuốc và ưu tiên các nhóm thuốc điều trị các nhóm bệnh này. Những nhóm này cũng có nguy cơ gây tương tác cao, làm gia tăng rủi ro khi phối hợp thuốc trong điều trị [1]. Sự đa dạng về nhóm thuốc, với những đặc tính dược lý khác nhau làm tăng tiềm năng tương tác.

4.2. Phân tích TTT có YNLS trong đơn và các yếu tố liên quan đến TTT có YNLS

4.2.1. Phân tích TTT có YNLS trong đơn

Tỷ lệ TTT có YNLS trong đơn thuốc ngoại trú là 47,8% (423/885 đơn). Đây là một tỷ lệ khá

cao, có thể gây ra nhiều gánh nặng cho nền y tế. Nguyên nhân tình trạng đa bệnh lý dẫn đến đa thuốc, cùng với việc sử dụng phổ biến các nhóm thuốc có nguy cơ tương tác cao và có mối liên hệ với độ tuổi của bệnh nhân.

Khi so sánh với một số nghiên cứu được thực hiện tại Việt Nam, tỷ lệ này cũng cao hơn đáng kể so với nghiên cứu của Nguyễn Minh Cường và cộng sự với tỷ lệ TTT có YNLS là 36,7% [16]. Điều này có thể lý giải do nghiên cứu có độ tuổi trung bình thấp hơn (58 tuổi) và TTT chỉ được tra cứu bằng 2 cơ sở dữ liệu là DRUG và MED. Nhưng thấp hơn báo cáo của Nguyễn Thị Hữu Hiếu và Phạm Thành Suôi với tỷ lệ này là 63,89% mặc dù nghiên cứu cũng chỉ dùng 2 cơ sở dữ liệu trên để đánh giá [3]. Nghiên cứu này đã nâng cao độ chính xác bằng đánh giá chéo, đồng thời đưa vào tiêu chí nghiêm ngặt về ảnh hưởng lâm sàng (theo EMA). Do vậy, dù tổng số tương tác được ghi nhận khá nhiều, chỉ khoảng 1/4 trong số đó được công nhận là có YNLS, tức là có khả năng ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị/độc tính và cần can thiệp lâm sàng.

Có sự khác biệt đáng kể trong tần suất và phân bố mức độ tương tác (A, B, C) giữa MED, DRUG và MM. Mức độ nghiêm trọng nhất (mức độ A) ghi nhận nhiều nhất ở DRUG, tuy nhiên DRUG đánh giá các TTT dựa trên đặc điểm dược lực học và dược động học của thuốc, thiên về lý thuyết trên y văn, còn MED lại ghi nhận các tương tác xảy ra thực tế trên lâm sàng. Trong khi đó, MM nhận định tương tác dựa trên cả thực tế lâm sàng và lý thuyết trên y văn. Vì vậy, tuy chỉ có một trường hợp mức độ A ghi nhận ở MM nhưng vẫn cần xem xét, đánh giá lại về an toàn khi phối hợp cặp thuốc này.

Mức độ nghiêm trọng của một tương tác không chỉ phụ thuộc vào cặp thuốc mà còn phụ thuộc vào các yếu tố liên quan đến bệnh nhân (tuổi tác, chức năng gan/thận, các bệnh lý đồng mắc, tình trạng dinh dưỡng, di truyền) và bối cảnh lâm sàng cụ thể. Việc không ghi nhận tương tác

nào trong danh mục TTT chống chỉ định của Bộ Y tế trong khảo sát có thể phản ánh quy trình kê đơn của Bệnh viện Đà Nẵng đã hạn chế tối đa việc phối hợp các cặp thuốc chống chỉ định tuyệt đối theo quyết định số 5948 của Bộ Y tế.

Nghiên cứu ghi nhận 48 cặp TTT có YNLS. Các cặp TTT phổ biến nhất là amlodipin - metformin, insulin - metformin, clopidogrel - esomeprazol. Điều này phản ánh đúng cơ cấu bệnh tật chủ yếu là các bệnh mạn tính trong quần thể nghiên cứu và mô hình sử dụng thuốc ưu tiên điều trị các bệnh này. Cặp amlodipin - metformin đã được xác định là một trong những tương tác phổ biến nhất hoặc thậm chí là cặp tương tác có tần suất cao nhất trong các nghiên cứu trên bệnh nhân ngoại trú mắc đái tháo đường và tăng huyết áp ở nhiều khu vực khác nhau cũng như được ghi nhận trong các phân tích TTT ở bệnh nhân đái tháo đường có bệnh đi kèm [5], [13], [19]. Cặp insulin - metformin cũng là một sự phối hợp thường gặp trong quản lý đái tháo đường típ 2 và tương tác giữa thuốc hạ đường huyết với các thuốc khác đã được nghiên cứu ở bệnh nhân đái tháo đường có bệnh đi kèm [13], [15], [14]. Tương tác esomeprazol - clopidogrel được ghi nhận ở các CSDL đều là mức độ nghiêm trọng. DRUG và MM đều ghi nhận rabeprazol, pantoprazol, lansoprazol và dexlansoprazol ít ảnh hưởng đến hoạt động chống tiểu cầu của clopidogrel hơn nên có thể cân nhắc sử dụng thay thế nếu bệnh nhân cần thiết sử dụng PPIs. Một đề xuất khác có thể thay thế là thuốc kháng thụ thể histamin-2 hoặc cân nhắc sử dụng liệu pháp chống kết tập tiểu cầu thay thế ở những bệnh nhân cần dùng esomeprazol. Theo Stockley Drug Interactions 2010, esomeprazol và pantoprazol dường như không thay đổi tác dụng kháng tiểu cầu của clopidogrel, tuy nhiên vẫn có sự khác biệt kết quả giữa các nghiên cứu được ghi nhận.

Tại các bệnh viện tuyến tỉnh, bao gồm Bệnh viện Đà Nẵng, việc kê đơn ngoại trú thường diễn

ra trong thời gian rất ngắn (5–10 phút/ca bệnh), các bác sĩ không phải luôn có công cụ hỗ trợ để phát hiện các TTT phức tạp. Các hệ thống kê đơn điện tử phổ biến hiện nay chưa được tích hợp tính năng kiểm tra TTT theo tiêu chuẩn quốc tế hoặc chỉ cảnh báo sơ bộ, thiếu khả năng đánh giá mức độ YNLS. Một số phần mềm nội bộ có thể gợi ý mức độ tương tác theo danh sách từ Cục Quản lý Dược, nhưng không cập nhật từ các cơ sở dữ liệu như Drugs.com, Micromedex hoặc Medscape, vốn cung cấp cơ sở lâm sàng đầy đủ và cập nhật theo thời gian thực. Điều này giải thích lý do tại sao nghiên cứu đã phát hiện tỷ lệ TTT có YNLS lên tới 47,8% nhưng không có bất kỳ ghi nhận xử trí nào trong hồ sơ bệnh án ngoại trú tương ứng

4.2.2. Các yếu tố liên quan đến khả năng xảy ra TTT có YNLS

Việc xác định các yếu tố liên quan đến nguy cơ xuất hiện TTT có YNLS có giá trị thiết thực trong lâm sàng, nhằm xây dựng hệ thống cảnh báo sớm, hướng đến cá thể hóa điều trị và giảm thiểu tai biến do TTT. Sau khi tiến hành chạy sàng lọc các yếu tố liên quan bằng mô hình BMA và thông qua xác suất chọn, nghiên cứu đã thu được bốn yếu tố liên quan đến khả năng xảy ra TTT có YNLS để đưa vào mô hình hồi quy logistic đa biến, bao gồm: số lượng thuốc, bệnh nhân sử dụng nhóm thuốc tim mạch, thuốc lợi tiểu và nhóm Hormon/các thuốc tác động lên hệ nội tiết và tất cả đều có giá trị $p < 0,001$. Nhiều nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam đã xác định đa thuốc là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với TTT [3], [5], [8]. Từ đó nhấn mạnh vai trò của việc hạn chế tối đa số lượng thuốc sử dụng trong đơn, chỉ phối hợp lúc cần thiết để giảm thiểu nguy cơ xảy ra TTT trên lâm sàng. Việc sử dụng một số nhóm thuốc cụ thể cũng làm tăng khả năng xảy ra TTT có YNLS. Kết quả phân tích chỉ ra rằng bệnh nhân sử dụng thuốc tim mạch có khả năng xảy ra TTT có YNLS cao gấp 2,6 lần so với người không sử dụng (OR =

2,6; 95%CI = 1,790 – 3,771; $p < 0,001$). Tương tự, việc sử dụng thuốc lợi tiểu (OR = 5,64; 95%CI = 3,024 – 10,508; $p < 0,001$), Hormon và các thuốc tác động vào hệ nội tiết (OR = 5,69; 95%CI = 4,112 – 7,892; $p < 0,001$) cũng làm tăng nguy cơ này lên đáng kể. Điều này có thể lý giải do các nhóm thuốc này được sử dụng rộng rãi để điều trị các bệnh mạn tính phổ biến dẫn đến việc nhiều bệnh nhân được kê đơn các thuốc thuộc các nhóm này và thường xuyên sử dụng phối hợp.

Tuổi tác và đa bệnh lý, dù không phải luôn là yếu tố dự báo độc lập mạnh nhất trong mô hình thống kê, nhưng lại là nền tảng cốt lõi dẫn đến tình trạng đa thuốc và việc sử dụng các nhóm thuốc nguy cơ tương tác cao. Do đó cần có cái nhìn tổng thể về các bệnh lý đồng mắc để đánh giá toàn diện phác đồ thuốc. Điều này đặc biệt quan trọng khi kê đơn cho bệnh nhân cao tuổi mắc nhiều bệnh, đặc biệt là các thuốc tim mạch và nội tiết, nhằm đảm bảo hiệu quả và an toàn điều trị.

4.3 Hạn chế nghiên cứu

Thời gian thu thập số liệu ngắn và tiến hành tại một bệnh viện duy nhất có thể không phản ánh đầy đủ đặc điểm kê đơn hay tần suất tương tác thuốc ở các cơ sở hoặc thời điểm khác.

Thiết kế mô tả cắt ngang hồi cứu chỉ cho phép xác định mối liên quan, không thể suy luận quan hệ nhân – quả giữa các yếu tố.

Đối tượng nghiên cứu chỉ dựa trên thông tin từ đơn thuốc ngoại trú nên thiếu các dữ liệu lâm sàng quan trọng như chức năng thận – gan, kết quả xét nghiệm, mức độ kiểm soát bệnh, tuân thủ điều trị và biến cố bất lợi; do đó không đánh giá được tác động thực tế của các tương tác trên bệnh nhân. Căn cứ xác định tương tác thuốc dựa vào bốn cơ sở dữ liệu, vốn có sự khác biệt trong tiêu chí phân loại mức độ nghiêm trọng; dù đã tiêu chuẩn hóa bằng quy định xuất hiện ở $\geq 2/4$ cơ sở dữ liệu, vẫn có khả năng xảy ra sai phân loại.

Đồng thời, nghiên cứu chỉ hồi cứu trên đơn sẵn có, chưa kết hợp đánh giá chuyên môn từ các bác sĩ lâm sàng tại bệnh viện để xem xét từng tương tác cụ thể trong bối cảnh cá thể hóa điều trị. Do đó, nghiên cứu chưa thể xác định liệu trong từng trường hợp, lợi ích điều trị có thể vượt trội so với nguy cơ tương tác hay không—điều vốn rất quan trọng trong quyết định kê đơn thực tế.

5. Kết luận

885 đơn thuốc ngoại trú tại Bệnh viện Đà Nẵng cho thấy phần lớn bệnh nhân là người cao tuổi (trung bình 65 tuổi) và mắc đa bệnh lý. Điều này dẫn đến tình trạng đa thuốc (trung bình 4 thuốc/đơn), với tỷ lệ các thuốc tim mạch và nội tiết được kê nhiều nhất. Tỷ lệ TTT có YNLS khá cao (47,8%), trong đó các cặp phổ biến như amlodipin-metformin, insulin-metformin và clopidogrel-esomeprazol. Số lượng thuốc, việc sử dụng thuốc tim mạch, lợi tiểu và nội tiết là các yếu tố chính làm tăng nguy cơ tương tác. Kết quả này cung cấp số liệu thực tế, đồng thời nhấn mạnh tầm quan trọng của việc giám sát an toàn thuốc và vai trò của dược sĩ lâm sàng để tối ưu hóa quy trình kê đơn.

Tài liệu tham khảo

- [1] Bộ Y tế. (2018). *Dược thư quốc gia Việt Nam*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học, pp. 95-97.
- [2] Thảo, L.P., và cộng sự. (2022). “Khảo sát tương tác thuốc trong đơn thuốc của người bệnh đến khám và điều trị ngoại trú tại bệnh viện Trường Đại học Trà Vinh năm 2021”. *Tạp chí Y học Việt Nam* 518(1), 57.
- [3] Hiếu, N.T.H., Suôi, P.T. (2023). “Nghiên cứu tương tác thuốc có ý nghĩa trong thực hành lâm sàng và các yếu tố liên quan tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ năm 2021”. *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ* (54), 174–181.
- [4] Tâm, N.T., Xuân, V.T. (2024). “Khảo sát và phác thảo danh mục tương tác điều trị cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại Bệnh viện Đa khoa Đồng Nai”. *Tạp chí Y học Việt Nam* 543(1), 172.
- [5] Tú, N.T., và cộng sự. (2023). “Khảo sát tương tác thuốc trong đơn thuốc của bệnh nhân ngoại trú tại Bệnh viện Nguyễn Đình Chiểu tỉnh Bến Tre”. *Tạp chí Nghiên cứu khoa học và Phát triển Kinh tế, Trường Đại học Tây Đô* 17, 251.

- [6] Tòng, P.T., và cộng sự. (2023). “Nghiên cứu tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trong đơn thuốc bảo hiểm y tế điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ năm 2022”. *Tạp chí Y học Việt Nam* 530(1B), 387–388.
- [7] European Medicines Agency. (2012). *Guideline on the investigation of drug interactions and effects*. London: EMA.
- [8] Endalifer, B., et al. (2025). “Polypharmacy, drug–drug interactions, and potentially inappropriate medications among older adults: a cross-sectional study in Northeast Ethiopia”. *Frontiers in Public Health* 13, 2–4.
- [9] Sirois, C., et al. (2017). “Polypharmacy in multimorbid older adults: protocol for a systematic review”. *Systematic Reviews* 6(1), 104.
- [10] Greenblatt, D.J., Moltke, L.L. (2008). “Gender has a small but statistically significant effect on clearance of CYP3A substrate drugs”. *Journal of Clinical Pharmacology* 48(11), 1350–1355.
- [11] Anderson, G.D. (2008). “Gender differences in pharmacological response”. *International Review of Neurobiology* 83, 1–10.
- [12] Stafford, G., et al. (2021). “Combined multimorbidity and polypharmacy patterns in the elderly: a cross-sectional study in primary health care”. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18(17), 9216.
- [13] Ratna, L.T., et al. (2021). “Drug–drug interactions between hypoglycemic and non-hypoglycemic medication in diabetic patients with comorbidities in a tertiary care center: a descriptive cross-sectional study”. *JNMA – Journal of the Nepal Medical Association* 59(243), 1125–1130.
- [14] Wulffelé, M.G., et al. (2002). “Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes”. *Diabetes Care* 25(12), 2133–2140.
- [15] Stephen, M., et al. (2003). “Metformin hydrochloride in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical review with a focus on dual therapy”. *Clinical Therapeutics* 25(11), 2991–3026.
- [16] Cuong, N.M., et al. (2024). “Outpatient prescription drug interactions at a city-affiliated healthcare center in Vietnam”. [*Tên tạp chí*], 548–556.
- [17] Masnoon, N., et al. (2017). “What is polypharmacy? A systematic review of definitions”. *BMC Geriatrics* 17(1), 230.
- [18] Soldin, O.P., Mattison, D.R. (2009). “Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics”. *Clinical Pharmacokinetics* 48(3), 143–157.
- [19] Shrestha, P., et al. (2023). “Prescription audit and drug interactions of anti-diabetic drugs at outpatient department at a tertiary care teaching hospital in Eastern Nepal”. *Journal of Nepal Health Research Council* 25(3), 223–229.
- [20] Maher, R.L., et al. (2014). “Clinical consequences of polypharmacy in elderly”. *Expert Opinion on Drug Safety* 13(1), 57–65.
- [21] Očovská, Z., Maříková, M., et al. (2023). “Potentially clinically significant drug–drug interactions in older patients admitted to the hospital: a cross-sectional study”. *Frontiers in Pharmacology* 14, 1088900.
- [22] Tatonetti, N.P., Ye, P.P., et al. (2012). “Data-driven prediction of drug effects and interactions”. *Science Translational Medicine* 4(125), 125ra31.