

KHAO SÁT VIỆC KÊ ĐƠN VÀ HIỆU QUẢ CỦA CAN THIỆP DƯỢC LÂM SÀNG TRÊN BỆNH NHÂN CAO TUỔI THÔNG QUA CÔNG CỤ STOPP/ START TẠI TRUNG TÂM Y TẾ HUYỆN THỚI BÌNH, CÀ MAU

Đỗ Thị Tố Quyên¹, Trần Mạnh Hùng²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Kê đơn không phù hợp (PIP) gồm kê thuốc không phù hợp (PIM) và kê thiếu thuốc (PPO) ở người cao tuổi có thể làm tăng biến cố có hại của thuốc.

Mục tiêu: Khảo sát việc kê đơn thuốc cho người cao tuổi tại Trung tâm Y tế huyện Thới Bình và các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ xảy ra PIM, PPO, qua đó đánh giá hiệu quả can thiệp của dược sĩ lâm sàng lên việc cải thiện PIM và PPO.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang có can thiệp trên đối tượng nghiên cứu là đơn thuốc và bác sĩ kê đơn. PIM và PPO được xác định dựa trên công cụ STOPP/START 2014.

Kết quả: Ở giai đoạn I (1718 bệnh nhân, 6288 đơn): tỷ bệnh nhân gặp ít nhất 1 PIM là 61,69%, 36,26% đơn thuốc có ít nhất 1 PIM, 41,09% bệnh nhân gặp ít nhất 1 PPO (41,09%) và 27,66% đơn thuốc có ít nhất 1 PPO. Yếu tố có liên quan đến nguy cơ xảy ra PIM và PPO gồm tuổi, giới tính bệnh nhân, số lượng bệnh, số lượng thuốc trong đơn; tuổi tác, thâm niên, mức độ hài lòng của bác sĩ. Trong giai đoạn can thiệp (1729 bệnh nhân, 6585 đơn): tỷ lệ bệnh nhân có PIM giảm từ 61,76 xuống 32,52% ($p < 0,05$). Tỷ lệ bệnh nhân có PPO giảm từ 41,09% xuống 40,79% ($p > 0,05$).

Kết luận: Kê đơn không phù hợp xảy ra khá phổ biến ở bệnh nhân cao tuổi. Can thiệp dược lâm sàng làm giảm đáng kể tỷ lệ PIM.

Từ khóa: STOPP, START, PIM, PPO

ABSTRACT

STUDY ON MEDICATION PRESCRIPTION AND EFFICACY
OF PHARMACY INTERVENTION IN ELDERLY PATIENTS BY USING STOPP
AND START TOOLS AT MEDICAL CENTER IN THOI BINH DISTRICT, CA MAU

Do Thi To Quyen, Tran Manh Hung

* Ho Chi Minh City Journal of Medicine * Vol. 25 - No. 4 - 2021: 168 - 178

Background: Potentially inappropriate prescribing (PIP) including potentially inappropriate medications (PIM) and potential prescribing omissions (PPO) in elderly patients may increase adverse drug events.

Objectives: The aim of this study is to investigate the prevalence of PIP in elderly patients at Medical center in Thoi Binh district and factors associated with the occurrence of PIM and PPO. In addition, the study also evaluates the efficacy of pharmacy intervention on improvement of PIM and PPO.

Materials and methods: Study design was cross-sectional study with intervention on prescription records and physicians. PIM and PPO were determined based on STOPP/START tools.

Results: In stage I (1718 patients, 6288 prescriptions): 61.69% patients experienced at least 1 PIM and 41.09% experienced at least 1 PPO, 36.26% prescriptions experienced at least 1 PIM and 27.66% experienced at least 1 PPO. Factors associated with potential occurrence of PIM and PPO included patient's age and sex, number of diseases diagnosed, number of medications per prescription; physician's age, seniority, and satisfaction.

¹Trung tâm Y tế Huyện Thới Bình, Cà Mau

²Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Tác giả liên lạc: PGS.TS.DS. Trần Mạnh Hùng

ĐT: 0937746596

Email: manhhung@ump.edu.vn

In the intervention stage (1729 patients, 6585 prescriptions): there was a significant decrease in PIM from 61.70% to 32.52% ($p < 0.05$) and a non-significant decrease in PPO (41.09% to 40.79%).

Conclusions: *This study showed that inappropriate prescription frequently occurred among elderly patients in the study population. Pharmacy intervention was effective in reducing the prevalence of PIM.*

Keywords: STOPP, START, PIP, PIM, PPO

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), từ năm 2015 đến 2050, tỷ lệ dân số trên 60 tuổi của thế giới sẽ tăng gần gấp đôi, từ 12% lên 22%⁽¹⁾. Tại Việt Nam, tính đến hết năm 2017, cả nước có 11 triệu người cao tuổi, chiếm khoảng 11,95% dân số⁽²⁾. Người cao tuổi thường mắc đồng thời nhiều bệnh mạn tính, dễ dẫn đến hiện tượng đa dược lý, làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố có hại của thuốc (ADE – Adverse Drug Event), tăng tương tác thuốc, giảm tuân thủ điều trị, tăng chi phí điều trị, suy giảm các trạng thái chức năng và nhận thức⁽³⁾. Kê đơn không phù hợp (PIP - Potentially inappropriate prescribing) đang ngày càng phổ biến hơn trong dân số người cao tuổi và có liên quan đến việc gia tăng ADE, nhập viện và tử vong. Ở Hoa Kỳ, từ năm 2007 đến 2009, có khoảng 100.000 người trên 65 tuổi nhập viện do ADE⁽⁴⁾. Ở Canada, chi phí khám chữa bệnh tại khoa cấp cứu có liên quan đến ADE là 3,5 tỷ đô vào năm 2007⁽⁵⁾.

Tại Việt Nam, đã có một số đề tài khảo sát về tỷ lệ lưu hành PIP trong dân số người cao tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân cao tuổi gặp ít nhất một lần “Kê thuốc không phù hợp” (PIM - Potentially inappropriate medication) dựa trên công cụ sàng lọc kê đơn cho người cao tuổi (STOPP - Screening tool of older person's prescriptions) là 16,5%. Tỷ lệ bệnh nhân bị “Kê thiếu thuốc” (PPO - Potential prescribing omission) theo công cụ sàng lọc để cảnh báo điều trị (START - Screening tool to alert treatment) là 18,4%⁽⁶⁾. Tại bệnh viện đa khoa Đồng Nai (2018), tỷ lệ bệnh nhân gặp ít nhất 1 PIM là 24,99% và PPO là 9,15%⁽⁷⁾. Tại bệnh viện Nguyễn Trãi (2019), tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất 1 PIM là 24,4% và gặp ít nhất 1 PPO là 22,64%.

Những tác động tiêu cực này hoàn toàn có thể được giảm thiểu nhờ các công cụ cảnh báo và sự can thiệp của dược lâm sàng. Một nghiên cứu cho thấy can thiệp dược lâm sàng trong kê đơn làm gia tăng tỷ lệ bệnh nhân cao tuổi được sử dụng thuốc hợp lý (từ 25,5% lên 36,9%) sau can thiệp 6 tuần thông qua công cụ STOPP/START⁽⁸⁾. Xuất phát từ thực tiễn đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Khảo sát việc kê đơn và hiệu quả của can thiệp dược lâm sàng trên bệnh nhân cao tuổi thông qua công cụ STOPP/START tại Trung tâm Y Tế huyện Thới Bình” với các mục tiêu như sau:

Khảo sát việc kê đơn thuốc cho người cao tuổi tại Trung tâm Y tế huyện Thới Bình và các yếu tố liên quan đến tỷ lệ xảy ra PIM, PPO.

Đánh giá hiệu quả can thiệp của dược sĩ lâm sàng lên việc cải thiện PIM và PPO.

ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Khảo sát việc kê đơn thuốc cho người cao tuổi tại Trung tâm Y tế huyện Thới Bình và các yếu tố liên quan đến tỷ lệ xảy ra PIM và PPO.

Đối tượng nghiên cứu

Đơn thuốc điện tử khám ngoại trú của bệnh nhân tại khoa khám bệnh.

Tiêu chuẩn chọn

Đơn thuốc của bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên, truy xuất trong thời gian khảo sát.

Tiêu chuẩn loại trừ

Đơn thuốc thiếu thông tin, đơn thuốc của bệnh nhân chuyển viện, tử vong.

Cỡ mẫu

Toàn bộ mẫu thỏa tiêu chí chọn/loại trừ trong khoảng thời gian nghiên cứu.

Thiết kế nghiên cứu

Cắt ngang mô tả.

Phương pháp tiến hành

Truy xuất đơn thuốc điện tử (từ 01/01/2020 đến 30/04/2020) và thu thập thông tin khảo sát; tiền sử bệnh được truy xuất trước đó 3 tháng (10-12/2019). Xác định PIM, PPO dựa trên công cụ STOPP/START 2014. Sử dụng 5 tài liệu tham khảo: tờ hướng dẫn sử dụng thuốc, Dược thư quốc gia Việt Nam 2018, hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh của Bộ Y tế, Công văn cục quản lý dược (số 9234/QLD-ĐK; số 22098/QLD-ĐK; số 875/QLD-ĐK) và trang thông tin điện tử về thuốc của Anh (eMC) để xét các tiêu chí về chỉ định.

Xác định các yếu tố liên quan đến xác suất xảy ra PIM, PPO qua phân tích hồi quy logistic đa biến trong đó biến phụ thuộc là đơn thuốc có ≥ 01 PIM (có/không) hoặc đơn thuốc có ≥ 01 PPO (có/không), biến độc lập bao gồm tuổi, giới tính, số thuốc được kê trong đơn, thâm niên công tác và điểm hài lòng trong công việc của bác sĩ điều trị (xác định qua “Phiếu khảo sát ý kiến của nhân viên y tế” theo mẫu số 3 của Bộ Y Tế, 2016).

Đánh giá hiệu quả can thiệp được lâm sàng

Đối tượng nghiên cứu

Bác sĩ đang công tác tại Trung tâm Y tế huyện Thới Bình.

Tiêu chuẩn chọn

Bác sĩ điều trị trực tiếp kê đơn.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bác sĩ không đồng ý tham gia.

Cỡ mẫu

Toàn bộ mẫu thỏa tiêu chí chọn/loại trừ trong khoảng thời gian nghiên cứu.

Thiết kế nghiên cứu

Cắt ngang mô tả có can thiệp.

Phương pháp tiến hành

Xác định các PIM, PPO hay gặp trong các đơn thuốc ngoại trú của khoa khám bệnh (giai đoạn khảo sát) để xây dựng nội dung can thiệp đến bác sĩ kê đơn. Nội dung can thiệp gồm: giới thiệu công cụ STOPP/START, các PIM, PPO đã xảy ra, đề xuất phương án thay thế PIM, bổ sung PPO.

Phương tiện can thiệp bao gồm thuyết trình, hội thoại và thông tin dạng infographic. Tiến hành can thiệp trong 4 tháng liên tục bởi nghiên cứu viên là dược sĩ đang công tác tại trung tâm.

So sánh trước-sau can thiệp: thu thập số liệu trong giai đoạn can thiệp (từ 01/05/2020 đến 31/08/2020) và so sánh với số liệu trước can thiệp (từ 01/01/2020 đến 30/04/2020) trên cùng khoảng thời gian, số lượng đơn thuốc được kê, bác sĩ kê đơn để hạn chế sự khác biệt.

Trình bày số liệu, xử lý thống kê

Dùng phần mềm Excel 2016 và SPSS 20 để thống kê và phân tích số liệu. Sử dụng phép kiểm T-test hoặc Mann-Whitney để so sánh 2 số trung bình; phép kiểm Chi bình phương hoặc Fisher exact test để so sánh 2 tỷ lệ; hồi quy logistic đa biến để tìm mối liên quan giữa các yếu tố, $P < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

KẾT QUẢ

Khảo sát việc kê đơn thuốc cho người cao tuổi tại Trung tâm Y tế huyện Thới Bình và các yếu tố liên quan đến tỷ lệ xảy ra PIM, PPO.

Đặc điểm nhóm đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu thu thập dữ liệu của 6288 đơn thuốc kê cho 1718 bệnh nhân.

Đặc điểm tuổi và giới tính

Mẫu nghiên cứu có 54,5% là nữ; tuổi dao động từ 65-100 với trung vị là 72; nhóm tuổi 65-74 chiếm 64,97%, nhóm 75-90 chiếm 32,22% và phần còn lại là nhóm > 90 tuổi. Không có sự khác biệt về tuổi và phân bố nhóm tuổi giữa nam và nữ.

Đặc điểm về bệnh lý được chẩn đoán

Trong số 1718 bệnh nhân và 6288 đơn thuốc, có 74 bệnh lý được chẩn đoán thuộc 15 nhóm bệnh lý theo mã ICD. Tổng số lượt chẩn đoán của các bệnh lý là 25727. Số bệnh thấp nhất là 1, cao nhất là 10, trung vị là 4 (4-5), số bệnh ở nữ cao hơn nam ($p < 0,05$). Có sự khác biệt về số lượng bệnh của bệnh nhân ở 3 nhóm tuổi ($p = 0,01$).

Bảng 1. Các nhóm bệnh và bệnh lý được chẩn đoán cao nhất (N = 1718)

Nhóm bệnh	Tần suất	Tỷ lệ(%)	Bệnh lý	Tần suất	Tỷ lệ (%)
Tuần hoàn (I00-I99)	8929	34,71	Tăng huyết áp (I10)	4349	15,80
Tiêu hóa (K00-K93)	5741	22,32	Trào ngược thực quản (K21)	2453	8,91
Cơ-xương-khớp (M00-M99)	2872	11,16	Viêm dạ dày tá tràng (K29)	2002	7,27
Hô hấp (J00-J99)	2248	8,74	Bệnh tim thiếu máu cục bộ (I20)	1583	5,75
Nội tiết (E00-E90)	1447	5,62	Di chứng nhồi máu não (I69)	1470	5,34
Tâm thần (F00-F99)	1236	4,80	Đái tháo đường typ 2 (E11)	1445	5,25
Thần kinh (G00-G99)	1152	4,48	Cơn đau thắt ngực (I25)	1411	5,13
Tai, xương-chũm (H60-H95)	786	3,06	Viêm phế quản cấp (J20)	1005	3,65
Mắt và phần phụ (H00-H59)	762	2,96	Thoái hóa cột sống (M47)	942	3,42
Bệnh nhiễm (A00-B99)	182	0,71	Viêm các khớp khác (M13)	824	2,99

Đặc điểm kê đơn trong nghiên cứu

Nghiên cứu thu thập dữ liệu của 6288 đơn thuốc được kê cho 1718 bệnh nhân. Phân bố đơn thuốc theo bệnh nhân và theo đơn được trình bày ở Bảng 2.

Số đơn thuốc/bệnh nhân tối thiểu là 1, tối đa là 30. Trong 4 tháng, sự xuất hiện 30 đơn thuốc cho 1 bệnh nhân là vấn đề đáng lưu ý. Tổng số lượt kê đơn của tất cả các loại thuốc là 38,912 (trung vị là 6). Số lượng thuốc/đơn tối thiểu là 1, tối đa là 13. Có 92% đơn có từ 5 thuốc trở lên.

Có 21 nhóm thuốc với 341 loại thuốc được kê trong đó 17 nhóm thuốc và 114 loại thuốc được

sử dụng cho các đối tượng ≥ 65 tuổi tại khoa khám bệnh (Bảng 3).

Bảng 2. Đặc điểm phân bố đơn thuốc theo bệnh nhân và theo đơn

Đặc điểm	Số lượng	Đặc điểm	Số lượng
Tổng số đơn thuốc	6288	Tổng số thuốc được kê	38912
Bệnh nhân được kê 1-4 đơn	1218 (70,9%)	Đơn có từ 1-4 thuốc	505 (8%)
Bệnh nhân được kê ≥ 5 đơn	500 (29,1%)	Đơn có ≥ 5 thuốc	5783 (92%)
Trung vị (Q1-Q3) / min-max	3 (1-5) / 1-30	Trung vị (Q1-Q3) / min-max	6 (5-7) / 1-13

Bảng 3. Các nhóm thuốc và hoạt chất được kê với tỷ lệ cao nhất (N =

Nhóm thuốc	Tần suất	Tỷ lệ (%)	Thuốc chỉ định	Tần suất	Tỷ lệ (%)
Thuốc tim mạch	8518	23,98	Acetaminophen	2670	7,52
Thuốc đường tiêu hóa	6348	17,87	Omeprazol	2168	6,10
Thuốc nhóm NSAID	4716	13,28	Telmisartan + hydrochlorothiazid	2162	6,09
Thuốc chống loạn thần và thần kinh	3285	9,25	Piracetam	1471	4,14
Thuốc chống nhiễm khuẩn	2803	7,89	Pravastatin	1257	3,54
Thuốc tác dụng trên đường hô hấp	2631	7,41	Loxoprofen	1216	3,42
Thuốc tác động trên nội tiết	2331	6,56	Felodipin	1155	3,25
Khoáng chất và vitamin	1798	5,06	N-acetylcystein	1127	3,17
Thuốc chống dị ứng	1090	3,07	Mephenesin	1085	3,06
Thuốc làm mềm cơ	1085	3,06	Metformin	988	2,78

Đặc điểm bác sĩ điều trị

Tại khoa khám bệnh, hiện có 19 bác sĩ đang công tác và 100% đồng ý tham gia nghiên cứu. Tỷ lệ bác sĩ chuyên khoa cấp I chiếm đa số (57,89%), chỉ có một bác sĩ chuyên khoa cấp 2 (5,26%) và phần còn lại là bác sĩ đa khoa. Có đến 15 bác sĩ nam (87,95%) nhưng chỉ có 4 bác sĩ nữ (21,05%) với tuổi dao động từ 27-54, thâm niên công tác từ 3-33 năm (trung vị là 17). Điểm hài lòng trong công việc của bác sĩ dao động từ 3-4 điểm (trung vị là 4).

Kết quả PIM phát hiện được qua nghiên cứu

Nghiên cứu đã thực hiện khảo sát trên 6288 đơn thuốc và phát hiện được 2917 PIM (Bảng 4).

Có 1060 bệnh nhân gặp ít nhất 1 PIM (61,7%), trong đó có 31,0% bệnh nhân gặp 1 PIM và 0,23% bệnh nhân gặp 7 PIM. Trong 6288 đơn thuốc có đến 2281 đơn có ít nhất 1 PIM (36,3%) với số lượng PIM dao động từ 1-4. Số lượng đơn có 1 PIM chiếm tỷ lệ cao nhất với 27,3%.

Bảng 4. Số lượng và tỷ lệ xảy ra PIM trên bệnh nhân và đơn thuốc

Bệnh nhân gặp PIM (n - %)			Đơn thuốc có PIM (n - %)			
1060		61,7%	2281		36,3%	
Số PIM gặp trên một bệnh nhân						
1 PIM	2 PIM	3 PIM	4 PIM	5 PIM	6 PIM	7 PIM
532 (31,0%)	240 (14,0%)	145 (8,4%)	94 (5,5%)	28 (1,6%)	17 (1,0%)	4 (0,2%)
Số PIM gặp trên một đơn thuốc						
1 PIM	2 PIM	3 PIM	4 PIM	5 PIM	6 PIM	7 PIM
1719 (27,3%)	491 (7,8%)	68 (1,1%)	3 (0,1%)	0	0	0

Phân loại PIM theo nhóm tiêu chí, tiêu chí cụ thể theo tiêu chuẩn STOPP

Bảng 5. Phân loại PIM theo tiêu chí cụ thể

Tiêu chí	Nội dung PIM	Tần suất	Tỷ lệ %
A1.	Chỉ định không dựa trên bằng chứng	2001	68,6
8B.	Chỉ định thiazid khi có hạ K^+ máu nặng ($< 3,0$ mmol/l), hạ Na^+ máu nặng (< 130 mmol/l), tăng Ca^{2+} ($> 2,65$ mmol/l), tiền sử bệnh gout	2	0,07
12B.	Dùng spironolacton, eplerenon đồng thời với ACEI, ARB, amilorid, triamteren nhưng không theo dõi kali máu tối thiểu mỗi 6 tháng	42	1,44
11C.	Chỉ định cùng lúc NSAID và thuốc chống kết tập tiểu cầu mà không dự phòng với PPI	188	6,44
14D.	Chỉ định kháng histamin H_1 thế hệ 1 thay vì thế hệ 2 ít tác động bất lợi hơn	146	5,01
3F.	Chỉ định các thuốc có thể gây táo bón (kháng cholinergic, sắt, calci, nhôm, opioid, verapamil) ở bệnh nhân táo bón mạn tính khi có sẵn các thuốc không gây táo bón	15	0,51
2G.	Chỉ định corticosteroid toàn thân thay vì corticosteroid đường hít trong điều trị duy trì COPD mức độ trung bình đến nặng	112	3,84
J1.	Sử dụng sulphonylurea tác dụng kéo dài (glibenclamid, chlorpropamid, glimepirid) trong điều trị đái tháo đường typ 2	411	14,09

Trong 14 nhóm tiêu chí STOPP, PIM thuộc 7 nhóm tiêu chí sau: chỉ định thuốc, hệ tim mạch, thuốc chống kết tập tiểu cầu/thuốc chống đông, hệ thần kinh trung ương và các thuốc hướng thần, hệ tiêu hóa, hệ hô hấp và hệ nội tiết. Trong đó các PIM thuộc nhóm chỉ định thuốc có tần suất cao nhất (2100) chiếm 68,62% tổng số PIM. Các PIM thuộc nhóm tiêu chí này được phát hiện bằng cách tham khảo thêm thông tin từ 5 nguồn: tờ hướng dẫn sử dụng thuốc, công văn của cục quản lý dược, dược thư quốc gia Việt Nam dùng cho tuyến y tế cơ sở 2017, hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh của Bộ Y Tế và trang thông tin thuốc điện tử của Anh (eMC). Trong

tiêu chí A1, PIM có tỷ lệ cao nhất là omeprazol (36,68%), sulpirid (18,84%).

7 tiêu chí không thể sử dụng để xác định PIM là B4 (chỉ định chẹn beta không theo nhịp tim), B6 (chỉ định đầu tay lợi tiểu trong điều trị tăng huyết áp), E4 (chỉ định NSAID không theo eGFR), E5 (chỉ định colchicin không theo eGFR), E6 (chỉ định metformin không theo eGFR), J3 (chỉ định chẹn beta ở bệnh nhân thường xuyên tụt đường huyết) và K3 (chỉ định thuốc giãn mạch ở bệnh nhân thường bị tụt huyết áp) nguyên nhân do phần mềm VNPT His không lưu trữ các thông tin mà tiêu chí này yêu cầu, không có cơ sở để đánh giá tiêu chí đề cập.

Kết quả PPO phát hiện được qua nghiên cứu theo tiêu chuẩn START

Phân bố PPO theo đơn thuốc và bệnh nhân

Bảng 6. Số lượng và tỷ lệ xảy ra PPO trên bệnh nhân và đơn thuốc

Bệnh nhân gặp PPO (n - %)				Đơn thuốc có PPO (n - %)			
706		41,1%		1739		27,7%	
Số PPO gặp trên một bệnh nhân				Số PPO gặp trên một đơn thuốc			
1 PPO	2 PPO	3 PPO	4 PPO	1 PPO	2 PPO	3 PPO	4 PPO
387 (22,5%)	282 (16,4%)	35 (2,0%)	2 (0,1%)	1382 (22%)	339 (5,4%)	18 (0,3%)	0 (0%)

Có 1739 đơn thuốc có PPO (27,66%) và 706 bệnh nhân gặp ít nhất 01 PPO (41,09%).

Phân loại PPO theo nhóm tiêu chí, tiêu chí cụ thể theo tiêu chuẩn START.

Bảng 7. Phân loại PPO theo các tiêu chí cụ thể

Tiêu chí	Nội dung PPO	Tần suất	Tỷ lệ (%)
B3.	Liệu pháp chống kết tập tiểu cầu (aspirin, clopidogrel, prasugrel hoặc ticagrelor) khi có tiền sử bệnh mạch vành, mạch não hoặc mạch ngoại biên.	272	12,26
B5.	Liệu pháp statin ở bệnh nhân có tiền sử mạch vành, mạch não hoặc mạch ngoại biên, trừ khi tình trạng của bệnh nhân là giai đoạn cuối hoặc > 85 tuổi.	1507	67,94
B7.	Thuốc chẹn thụ thể beta ở bệnh nhân thiếu máu cục bộ cơ tim.	349	15,73
3H.	Bổ sung vitamin D ở bệnh nhân lớn tuổi và có tiền sử té ngã hoặc thiếu xương (-2,5 < T-score < -1).	90	4,06

Hai nhóm tiêu chí phát hiện được PPO trong nghiên cứu là hệ tim mạch và hệ cơ xương khớp, trong đó các PPO thuộc nhóm hệ tim mạch có tỷ lệ cao nhất (95,94%). Cụ thể, PPO thuộc tiêu chí B5 (liệu pháp statin) chiếm tỷ lệ cao nhất với 67,94%. Các tiêu chí không áp dụng được để phát hiện PPO là B4 (ngưỡng điều trị tăng huyết áp), G2 (corticosteroid hít và uống theo FEV₁), J1 (ACEi: Angiotensin Converting Enzyme – thuốc ức chế men chuyển angiotensin, ARB:

Angiotensin Receptor Blocker – thuốc chẹn thụ thể angiotensin, khi có protein/microalbumin niệu), M1 (vắc-xin phòng cúm hàng năm) và M2 (vắc-xin phòng phế cầu sau 65 tuổi) do phần mềm VNPT His không lưu trữ những thông tin mà tiêu chí yêu cầu.

Khảo sát các yếu tố liên quan đến việc xảy ra PIM, PPO

Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy trong 8 yếu tố phân tích, có 6 yếu tố có liên quan đến tỷ lệ xảy ra PIM. Kết quả chi tiết được trình bày trong *Bảng 8*.

Các yếu tố thuộc về bệnh nhân như giới tính, số bệnh được chẩn đoán, số thuốc dùng có liên quan đến tỷ lệ xảy ra PIM và PPO. Bệnh nhân nam có tỷ lệ gặp PIM thấp hơn 13% so với nữ, số lượng bệnh được chẩn đoán tăng lên 1 thì tỷ lệ gặp PIM giảm 19%, số lượng thuốc trong đơn tăng lên 1 thì tỷ lệ gặp PIM tăng 42% và số bệnh được chẩn đoán tăng lên 1 thì tỷ lệ xảy ra PPO tăng 39%.

Trong các yếu tố thuộc về bác sĩ, giới tính và sự hài lòng trong công việc liên quan đến xác suất xảy ra PIM và PPO. Điểm số hài lòng tăng lên 1 điểm thì tỷ lệ gặp PIM giảm 34%. Bác sĩ nam có tỷ lệ kê đơn có PPO thấp hơn 28% so với nữ, sự hài lòng trong công việc tăng lên 1 điểm thì tỷ lệ xảy ra PPO tăng lên 81%.

Bảng 8. Khảo sát các yếu tố liên quan đến việc xảy ra PIM

Yếu tố	Yếu tố liên quan đến PIM					Yếu tố liên quan đến PPO				
	Có PIM	Không PIM	OR	95% CI	P	Có PPO	Không PPO	OR	95% CI	P
Giới tính BN										
Nữ (0)	1290	2132	0,87	0,78-0,97	<0,05	1013	2409	0,92	0,82-1,04	0,18
Nam(1)	991	1875				739	2127			
Tuổi BN			1,00	0,97-1,01	0,43			1,04	1,02-1,04	<0,05
Số bệnh			0,81	0,77-0,86	<0,05			1,39	1,31-1,47	<0,05
Số thuốc			1,42	1,34-1,50	<0,05			1,05	0,98-1,11	0,19
Giới tính bác sĩ										
Nữ (0)	825	1208	0,93	0,79-1,06	0,25	656	1377	0,72	0,61-0,85	<0,05
Nam (1)	1456	2796				1096	3156			
Tuổi bác sĩ			1,02	1,00-1,00	<0,05			1,02	1,00-1,05	<0,05
Thâm niên			0,99	0,95-0,98	<0,05			0,99	0,97-0,99	<0,05
Sự hài lòng trong công việc			0,67	0,53-0,84	<0,05			1,81	1,38-2,39	<0,05

Kết quả can thiệp của được lâm sàng lên việc cải thiện PIM, PPO

Nội dung và chương trình can thiệp

Xây dựng 40 infographic

Cung cấp cho bác sĩ để hạn chế kê đơn có PIM và PPO. Hình 1. là một trong 40 infographic đã gửi đến các bác sĩ trong suốt 4 tháng can thiệp.

Tổ chức 3 buổi thuyết trình

Với sự tham gia của các bác sĩ điều trị để giới thiệu công cụ STOPP/START, các PIM, PPO gặp phải trong giai đoạn khảo sát và hướng đề xuất hạn chế PIM, PPO dưới sự chủ trì của bác sĩ trưởng phòng khám.

Đánh giá lại quá trình can thiệp

Từ 01/05/2020 đến 31/08/2020 (can thiệp được lâm sàng), có 6585 đơn thuốc kê cho 1729 bệnh nhân được thu thập. Kết quả so sánh 2 giai đoạn được trình bày trong các Bảng 9-12.



Hình 1. Một số infographic trong can thiệp được lâm sàng

Bảng 9. Đặc điểm của dân số giai đoạn trước can thiệp và can thiệp

Đặc điểm	Trước can thiệp (n, %)	Sau can thiệp (n, %)	P
Số bệnh nhân khảo sát	n = 1718	n = 1729	
Giới tính bệnh nhân: Nam/Nữ	43,5%/56,5%	43,9%/56,1%	0,35
Tuổi (trung vị/trung bình/min-max)	72 (68-78)/ 73,5 ± 7,1/ 65-100	72 (68-78)/ 73,3 ± 6,9/ 64-100	0,36
Số bệnh (trung vị/trung bình/min-max)	4 (4-5)/ 4,4 ± 1,3/ 1-11	4 (4-5)/ 4,4 ± 1,3/ 1-9	0,07
Số thuốc (trung vị/trung bình/min-max)	6 (5-7)/ 6,2 ± 1,3/ 1-13	6 (5-7)/ 6,1 ± 1,3/ 1-11	0,64

Không có sự khác biệt về đặc điểm giới tính, tuổi, số bệnh và số thuốc giữa 2 giai đoạn.

Đánh giá hiệu quả can thiệp được lâm sàng

hoặc PPO của 2 giai đoạn này được trình bày ở Bảng 10.

Ở giai đoạn trước can thiệp, có 6288 đơn thuốc được kê cho 1718 bệnh nhân. Ở giai đoạn thực hiện can thiệp, số lượng đơn thuốc

là 6585 và số lượng bệnh nhân là 1729. Sự khác biệt về tỷ lệ đơn thuốc và bệnh nhân gặp PIM

Trong giai đoạn có sự can thiệp được lâm sàng tỷ lệ bệnh nhân và đơn thuốc gặp ít nhất 1 PIM giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) trong khi đó tỷ lệ bệnh nhân và đơn thuốc có ít nhất 1 PPO hầu như không có sự cải thiện.

Bảng 10. Tỷ lệ bệnh nhân và đơn thuốc gặp PIM, PPO ở giai đoạn trước can thiệp và can thiệp

Đặc điểm	Giai đoạn trước can thiệp (n = 1718 BN, 6288 đơn)	Giai đoạn can thiệp (n = 1729BN, 6585 đơn)	P
Bệnh nhân có ít nhất 1 PIM (n, %)	1060 (61,70%)	583 (32,52%)	< 0,01
Bệnh nhân có ít nhất 1 PPO (n, %)	706 (41,09%)	731 (40,79%)	0,21
Đơn thuốc có ít nhất 1 PIM (n, %)	2281 (36,26%)	1316 (19,95%)	< 0,01
Đơn thuốc có ít nhất 1 PPO (n, %)	1739 (27,66%)	1870 (28,39%)	0,18

Bảng 11. So sánh tỷ lệ đơn thuốc có ít nhất 1 PIM theo từng tiêu chí STOPP giữa 2 giai đoạn

Tiêu chí	Nội dung PIM	Trước can thiệp N (%)	Can thiệp N (%)	P
A1.	Chỉ định không dựa trên bằng chứng	2001 (68,60%)	375 (26,80%)	< 0,05
8B.	Chỉ định thiazid khi có hạ K ⁺ máu nặng	2 (0,07%)	0 (0%)	
12B.	Spironolacton + ACEI, ARB: không theo dõi K ⁺	42 (1,44%)	6 (0,43%)	< 0,05
11C.	NSAID + aspirin, clopidogrel: thiếu dự phòng PPI	188 (6,44%)	137 (9,79%)	
14D.	Chỉ định kháng histamin H ₁ thế hệ 1	146 (5,01%)	119 (8,51%)	
3F.	Chỉ định thuốc gây táo bón cho BN táo bón mạn tính	15 (0,51%)	18 (1,29%)	
2G.	Chỉ định corticosteroid trong COPD	112 (3,84%)	0 (0%)	< 0,05
J1.	Sử dụng sulphonylurea	411 (14,09%)	593 (42,39%)	< 0,05

Bảng 12. So sánh tỷ lệ đơn thuốc có ít nhất 1 PPO theo từng tiêu chí START giữa 2 giai đoạn

Tiêu chí	Nội dung PIM	Trước can thiệp N (%)	Can thiệp N (%)	P
B3.	Chống kết tập tiểu cầu cho tiền sử bệnh mạch vành, mạch não và mạch ngoại biên	272 (12,87%)	73 (2,72%)	< 0,05
B5.	Liều pháp statin cho tiền sử bệnh mạch vành, mạch não và mạch ngoại biên	1507 (71,29%)	1368 (50,89%)	< 0,05
B7.	Chẹn beta ở bệnh nhân thiếu máu tim cục bộ	349 (16,51%)	1247 (46,39%)	< 0,05
H5.	Bổ sung vitamin D	90 (6,44%)	0 (0%)	< 0,05

Trong 8 tiêu chí STOPP, giai đoạn can thiệp được lâm sàng có tỷ lệ đơn thuốc chứa PIM giảm đi ở 4 tiêu chí và tăng nhẹ ở 4 tiêu chí. Mức giảm cao nhất là 41,80% thuộc tiêu chí A1 – chỉ định thuốc. Mức tăng cao nhất là 3,50% thuộc tiêu chí D14 – chỉ định thuốc kháng histamin thế hệ 1. Trong 4 tiêu chí START, giai đoạn can thiệp có tỷ lệ đơn thuốc chứa PPO giảm đi ở 3 tiêu chí và tăng lên ở 1 tiêu chí. Mức giảm cao nhất là 20,40% thuộc tiêu chí B5 – liều pháp statin. Mức tăng cao nhất là 29,88% thuộc tiêu chí B7 – thuốc chẹn thụ thể beta giao cảm (tăng từ 16,51% lên 46,39%).

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân nữ (56,5%) cao hơn nam (43,5%) với tuổi trung vị là 72, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Lê Thanh Hương (2019) tại bệnh viện Nguyễn Trãi và Carvalho và cs (2019) tại viện dưỡng lão Bồ Đào Nha^(8,9). Số bệnh được chẩn đoán dao động từ 1 đến 10 bệnh với trung vị là 4, tỷ lệ bệnh nhân mắc từ 2 bệnh trở lên chiếm 99,74%. Nghiên cứu của Vũ Thị Trinh (2017)⁽¹⁰⁾ tại bệnh viện Lão khoa Trung Ương và Lê Thanh Hương (2019)⁽⁸⁾ tại bệnh viện Nguyễn Trãi cũng cho kết quả tương tự. Hiện tượng đa bệnh lý phổ biến trong các nghiên cứu là hợp lý với đặc điểm sinh lý và tuổi tác của dân số nghiên cứu.

Bệnh của hệ tuần hoàn, tiêu hóa và cơ xương khớp chiếm hơn 60% trong đó tăng huyết áp chiếm tỷ lệ cao nhất. Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu trong nước^(7,8) và phù hợp với tình hình bệnh tật của người cao tuổi trên thế giới nói chung và tại Việt Nam nói riêng. Tại Mỹ, tăng huyết áp chiếm 46% dân số chung, chiếm 76% người 65-74 tuổi và chiếm 82% người ≥ 75 tuổi⁽¹¹⁾. Tại Việt Nam, chương trình điều tra dịch tễ năm 2015 của Viện Tim mạch Quốc gia Việt Nam cho thấy tỷ lệ tăng huyết áp trên dân số chung là 47,3%, chiếm trên 60% ở người trên 60 tuổi và chiếm hơn 80% ở người trên 80 tuổi. Bên cạnh tăng huyết áp, trào ngược dạ dày, thực quản (8,91%), thoái hóa khớp và bệnh cột sống (3,42% và 2,05%) là nhóm bệnh chiếm tỷ lệ cao tiếp theo. Việc bệnh nhân mắc đồng thời bệnh đường tiêu hóa và bệnh cơ xương khớp chính là một vấn đề trong việc phối hợp thuốc cho đối tượng người cao tuổi. Nghiên cứu của Trần Hữu Hiệp (2018) cũng cho kết quả bệnh dạ dày, tá tràng; bệnh cột sống và thoái hóa khớp thuộc 3 trong 10 bệnh lý được chẩn đoán nhiều nhất của dân số nghiên cứu⁽⁷⁾.

Số thuốc trong đơn dao động từ 1-13 thuốc (trung vị là 6), tỷ lệ đơn thuốc đa dược lý (≥ 5 thuốc⁽¹²⁾) là 92%, kết quả này tương đồng với các nghiên cứu khác trong nước^(2,6) và trên

thế giới^(13,14). Hiện tượng đa dược lý có thể do tình trạng đa bệnh lý của đối tượng cao tuổi, khám nhiều chuyên khoa hoặc cũng có thể do hiện tượng thuốc gọi thuốc: một triệu chứng xuất hiện do tác dụng phụ hoặc phản ứng có hại của một hoặc nhiều thuốc và bị hiểu sai là một tình trạng bệnh mới, từ đó bệnh nhân được kê thêm một hay một vài loại thuốc khác. Đa dược lý có thể khiến bệnh nhân gia tăng nguy cơ gặp tương tác thuốc và các biến cố có hại^(15,16). Vì thế việc khảo sát và phát hiện ra các PIM để giảm số lượng thuốc cho mỗi bệnh nhân là cần thiết.

Nhóm thuốc được kê nhiều nhất là thuốc tim mạch, tiêu hóa, giảm đau hạ sốt, điều này phù hợp với mô hình bệnh tật của dân số đã được khảo sát. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Trần Hữu Hiệp (2018)⁽⁷⁾ và Lê Thanh Hương (2019)⁽⁸⁾, 4 nhóm thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất là thuốc chẹn thụ thể beta giao cảm, thuốc chẹn calci, thuốc chẹn thụ thể angiotensin và statin; có thể do các tác giả này phân loại nhóm thuốc dựa vào cơ chế tác động, chúng tôi phân loại nhóm thuốc dựa vào hệ cơ quan mà thuốc tác động nhưng tựu trung cũng thuộc nhóm thuốc hệ tim mạch. Khác với kết quả này, nghiên cứu của Vũ Thị Trinh (2017) cho kết quả vitamin và dịch nuôi dưỡng chiếm tỷ lệ cao nhất⁽¹⁰⁾ do nghiên cứu đã tiến hành khảo sát trên đối tượng bệnh nhân nội trú.

Trong nhóm thuốc đường tiêu hóa, PPI là nhóm được kê toa phổ biến nhất. Tác động bất lợi tiềm ẩn của PPI có liên quan đến loãng xương, gãy xương, tăng nguy cơ viêm phổi, thiếu vitamin B12, chứng sa sút trí tuệ và bệnh thận⁽¹⁷⁾ vì thế cần đặc biệt được quan tâm ở đối tượng người cao tuổi⁽¹⁸⁾. Mephenesin chiếm tỷ lệ kê đơn cao nhất (3,17%) trong nhóm thuốc cơ xương, khớp. Đây là thuốc giãn cơ, tuy nhiên hoạt chất này đã bị Cơ quan quản lý dược phẩm của Pháp (ANSM) ra quyết định đình chỉ lưu hành do lợi ích không vượt trội nguy cơ⁽¹⁹⁾ vì thế cần xem xét lại tần suất kê toa phổ biến thuốc này trong điều trị.

Tỷ lệ bệnh nhân gặp ít nhất 1 PIM chiếm 61,69% và đơn thuốc có PIM chiếm 32,28%. Tỷ lệ

xảy ra PIM trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với những nghiên cứu trong nước đã thực hiện trước đây^(6-8,10), tuy nhiên kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của San-José và cs (2015) tại Tây Ban nha (63,6%)⁽²⁰⁾. Các PIM trong nghiên cứu thuộc nhóm tiêu chí A - chỉ định thuốc (68,60%) trong khi kết quả nghiên cứu của Trần Hữu Hiệp (2018) tại bệnh viện Đồng Nai⁽⁷⁾ và Vũ Thị Trinh (2017) tại viện Lão khoa Trung Ương⁽¹⁰⁾ không đề cập đến các PIM thuộc tiêu chí chỉ định thuốc, ngược lại nghiên cứu của Lê Thanh Hương tại bệnh viện Nguyễn Trãi (2019) cho kết quả phát hiện PIM thuộc tiêu chí chỉ định thuốc chỉ chiếm 18,80%⁽⁸⁾.

Qua tiêu chí START, tỷ lệ bệnh nhân gặp ít nhất 1 PPO là 41,09%, tỷ lệ này cao hơn các báo cáo đã thực hiện trong nước nhưng tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới⁽²⁰⁾. PPO xuất hiện thuộc vào 2 nhóm tiêu chí hệ tim mạch và hệ cơ xương khớp, trong đó liệu pháp statin, thuốc chẹn beta giao cảm và liệu pháp chống kết tập tiểu cầu là phổ biến. Kết quả này tương đồng với kết quả với nghiên cứu của Vũ Thị Trinh (2017) tại viện Lão khoa Trung Ương⁽¹⁰⁾.

Theo kết quả khảo sát của chúng tôi, bệnh nhân nữ có xác suất nhận được đơn thuốc có PIM cao hơn nam 13%, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Trần Hữu Hiệp (2018)⁽⁷⁾ và của Moriarty (2015)⁽²¹⁾. Phụ nữ vốn lo lắng và chú trọng đến sức khỏe bản thân⁽²²⁾ vì thế có thể khai báo nhiều triệu chứng hơn nam giới. Việc này có thể khiến bác sĩ kê thêm các thuốc làm giảm triệu chứng tức thời nhưng có thể gây bất lợi tiềm tàng, làm tăng xác suất gặp PIM. Số lượng bệnh được chẩn đoán cũng ảnh hưởng đến xác suất gặp PIM, cụ thể là nếu đơn thuốc tăng thêm một bệnh được chẩn đoán thì có thể xác suất gặp PIM sẽ giảm xuống 19%. Điều này tương đồng với nghiên cứu của San-José và cộng sự (2015)⁽²⁰⁾. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có đến 68,62% PIM thuộc về tiêu chí chỉ định thuốc không dựa trên bằng chứng lâm sàng, vì vậy những đơn thuốc thiếu sót về chẩn đoán bệnh phù hợp có xác suất gặp PIM cao hơn các đơn

thuốc có đầy đủ chẩn đoán. Kết quả về sự ảnh hưởng của số lượng thuốc trong đơn đến xác suất gặp PIM của chúng tôi tương đồng với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước^(7,23). Nếu số thuốc tăng lên 1 thì khả năng xảy ra PIM tăng gấp 1,42 lần. Hiện tượng đa dược lý dẫn đến nhiều hệ quả tiêu cực, điều này củng cố thêm cho quan điểm hạn chế tối đa tình trạng đa dược lý để sử dụng thuốc an toàn, hiệu quả và kinh tế.

Trong 8 yếu tố mà chúng tôi thực hiện khảo sát, có 6 yếu tố liên quan đến xác suất xảy ra PPO, bao gồm tuổi bệnh nhân, số lượng bệnh được chẩn đoán, số lượng thuốc trong đơn, giới tính bác sĩ, tuổi bác sĩ, thâm niên công tác và mức độ hài lòng trong công việc của bác sĩ. Một số nghiên cứu trong nước và nước ngoài cũng cho kết quả tương tự^(13,19,21). Tuy nhiên, Galvin (2014) lại cho thấy tuổi của bệnh nhân không ảnh hưởng đến việc xảy ra PPO⁽²⁴⁾. Theo kết quả khảo sát, sự hài lòng trong công việc của bác sĩ tăng lên 1 điểm thì tỷ lệ xảy ra PPO tăng lên 81%. Chúng tôi vẫn chưa thể biện giải được kết quả này, vì thế cần có thêm các bằng chứng hoặc nghiên cứu khác để lý giải cho yếu tố này.

Sau 4 tháng can thiệp, tỷ lệ bệnh nhân có PIM giảm từ 61,70% xuống 32,52%, có ý nghĩa thống kê trong khi tỷ lệ bệnh nhân có PPO không thay đổi. Qua quá trình can thiệp, các bác sĩ tiếp nhận ý kiến của dược sĩ lâm sàng với thái độ tích cực, cởi mở và sẵn sàng trao đổi với nghiên cứu viên về lựa chọn thuốc thay thế PIM sao cho mang lại lợi ích tốt nhất cho người bệnh. Thêm vào đó, tại thời điểm tiến hành nghiên cứu danh mục thuốc của bệnh viện có đầy đủ các nhóm thuốc khác để thay thế khi xảy ra PIM. Nhóm A1 – tiêu chí chỉ định thuốc không dựa trên bằng chứng ở giai đoạn có can thiệp được lâm sàng có tỷ lệ giảm nhiều nhất (41,80%), điều này không những mang lại lợi ích cho bệnh nhân mà còn giảm thiểu tỷ lệ xuất toán bảo hiểm y tế cho bệnh viện. Tỷ lệ PPO không thay đổi sau can thiệp có thể do nhiều nguyên nhân khác nhau, trong đó thói quen kê đơn của bác sĩ không dễ thay đổi. Mặt khác, việc kê toa có tiềm

năng thiếu thuốc có thể một phần do đối tượng bệnh nhân có độ tuổi ≥ 65 nên một số bác sĩ ngại kê thêm thuốc, đặc biệt các thuốc nhóm statin, ức chế kết tập tiểu cầu và vitamin D.

KẾT LUẬN

PIM và PPO xảy ra khá phổ biến trên đối tượng bệnh nhân cao tuổi. PIM thường gặp chủ yếu là chỉ định không dựa trên bằng chứng trong khi đó PPO thường xảy ra trên các thuốc nhóm statin, chẹn thụ thể beta-adrenergic và chống kết tập tiểu cầu. Có 6 yếu tố có liên quan đến việc xảy ra PIM và PPO, bao gồm tuổi, giới tính bệnh nhân, số lượng bệnh được chẩn đoán, số lượng thuốc trong đơn, tuổi tác, thâm niên và mức độ hài lòng trong công việc của bác sĩ. Can thiệp được lâm sàng làm giảm có ý nghĩa tỷ lệ xảy ra PIM.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization (2018). Ageing and health. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (access on 10/09/2020).
2. Bộ Y Tế (2019). Nâng cao vai trò, nhiệm vụ và năng lực của cộng tác viên dân số trong chăm sóc sức khỏe người cao tuổi tại cộng đồng. URL: <https://www.moh.gov.vn/chuong-trinh-muc-tieu-quoc-gia/> (access on 10/9/2020).
3. Maher RL, Hanlon JT, Hajjar ER (2014). Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 13(1):57-65.
4. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards C (2011). Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*, 365(21):2002-2012.
5. Wu C, Bell CM, Wodchis WP (2012). Incidence and economic burden of adverse drug reactions among elderly patients in Ontario emergency departments: A retrospective study. *Drug Saf*, 35(9):769-781.
6. Nguyễn Ngọc Đoàn Trang, Nguyễn Thị Thúy Vân (2014). Đánh giá thực trạng sử dụng thuốc trên bệnh nhân cao tuổi tại bệnh viện Hữu Nghị Việt Nam - Cu Ba Đông Hới tỉnh Quảng Bình. *Y Học Thực Hành*, 17:33-39.
7. Trần Hữu Hiệp (2018). Khảo sát tình trạng kê đơn trên bệnh nhân cao tuổi tại bệnh viện đa khoa Đồng Nai bằng tiêu chuẩn Stopp/Start. *Kỷ yếu hội nghị khoa học kỹ thuật bệnh viện Đồng Nai*, 2018:34-39.
8. Lê Thanh Hương (2019). Khảo sát thực trạng kê đơn thuốc cho người cao tuổi tại bệnh viện Nguyễn Trãi. *Kỷ yếu hội nghị khoa học kỹ thuật bệnh viện Nguyễn Trãi*, 2019:65-69.
9. Carvalho R, Lavrador M, Cabral AC, et al (2019). Patients' clinical information requirements to apply the STOPP/START criteria. *Int J Clin Pharm*. 41(6):1562-1569.
10. Vũ Thị Trinh (2017). Phân tích tình hình kê đơn bằng tiêu chuẩn beers và tiêu chuẩn STOPP/START tại bệnh viện Lão khoa Trung Ương. *Y Học Thực Hành*, 35:40-45.

11. Muntner P, Carey RM, Gidding S, et al (2018). Potential US population impact of the 2017 ACC/AHA high blood pressure guideline. *Circulation*, 137(2):109-118.
12. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE (2017). What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*, 17(1):230.
13. Al-Hashar A, Sinawi HA, Mahziri AA, Al-Hatrush M (2016). Prevalence and covariates of polypharmacy in elderly patients on discharge from a tertiary care hospital in Oman. *Oman Med J*, 31(6):421-425.
14. Mubarak N, Al Ameri EM (2014). Prevalence of poly-pharmacy in the elderly: implications of age, gender, co-morbidities and drug interactions. *SOJ Pharm Pharm Sci*, 1(3):1-7.
15. Dookeeram D, Bidaisee S, Paul JF, Nunes P, Robertson P, Maharaj VR, Sammy I (2017). Polypharmacy and potential drug-drug interactions in emergency department patients in the Caribbean. *Int J Clin Pharmacy*, 39(5):1119-1127.
16. Rodrigues MCS, Oliveira C (2016). Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem*, 24:e2800.
17. US Food and Drug Administration (US-FDA) (2010). FDA drug safety communication: possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. URL: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-possible-increased-risk-fractures-hip-wrist-and-spine-use-proton-pump> (access on 15/09/2020).
18. Mia N, Barnes P (2015). Overuse of proton pump inhibitors in the hospitalized patient. *US Pharm*, 40(12):HS22-HS25.
19. Cục Quản Lý Dược (2019). Quyết định 427-QĐ/QLD 23/7/2019: Định chi lưu hành Decontractyl.
20. San-José A, Agusti A, Vidal X, Formiga F, Torres OH, Barbe J (2015). Inappropriate prescribing to the oldest old patients admitted to hospital: prevalence, most frequently used medicines and associated factors. *BMC Geriatr*, 15:42.
21. Moriarty F, Bennett K, Fahey T, Kenny RA, Cahir C (2015). Longitudinal prevalence of potentially inappropriate medicines and potential prescribing omissions in a cohort of community-dwelling older people. *Eur J Clin Pharmacol*, 71(4):473-482.
22. Bahrami F, Yousefi N (2011). Females are more anxious than males: A metacognitive perspective. *Iran J Psychiatry Behav Sci*, 5(2):83-90.
23. Pardo-Cabello AJ, Manzano-Gamero V, Zamora-Pasadas M, et al (2018). Potentially inappropriate prescribing according to STOPP-2 criteria among patients discharged from Internal Medicine: Prevalence, involved drugs and economic cost. *Arch Gerontol Geriatr*, 74:150-154.
24. Galvin R, Moriarty F, Cousins G, et al (2014). Prevalence of potentially inappropriate prescribing and prescribing omissions in older Irish adults: findings from the Irish longitudinal study on ageing study (TILDA). *Eur J Clin Pharmacol*, 70(5):599-606.

Ngày nhận bài báo:	20/12/2020
Ngày phản biện nhận xét bài báo:	10/06/2021
Ngày bài báo được đăng:	20/08/2021