

Số: 18 /TTT-BV

Bạc Liêu, ngày 05 tháng 05 năm 2021

THÔNG TIN THUỐC tháng 05/2021

V/v Thông tin Danh sách các cặp tương tác thuốc bất lợi cần chú ý và biện pháp xử trí trong lâm sàng

Kính gửi: Các khoa lâm sàng Bệnh viện Đa khoa Bạc Liêu.

Căn cứ Nghị định 131/2020/NĐ-CP ngày 02/11/2020 của Chính phủ về việc Quy định về tổ chức, hoạt động Dược lâm sàng của cơ sở khám bệnh, chữa bệnh;

Căn cứ Thông tư 30/2018/TT-BYT ngày 30/10/2018 của Bộ Y tế về việc Ban hành Danh mục và tỷ lệ, điều kiện thanh toán đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm, thuốc phóng xạ và chất đánh dấu thuộc phạm vi được hưởng của người tham gia Bảo hiểm y tế;

Căn cứ Thông tư 21/2013/TT-BYT ngày 08/08/2013 của Bộ Y tế về việc Quy định về tổ chức của Hội đồng thuốc và điều trị trong bệnh viện.

Trong điều trị bệnh, việc phối hợp thuốc là điều không thể tránh khỏi, ngoài tương tác có lợi thì còn xảy ra tương tác bất lợi [1]. Bao gồm xuất hiện độc tính hoặc phản ứng có hại trong quá trình sử dụng, thất bại điều trị, thậm chí có thể gây tử vong cho bệnh nhân.

Tỷ lệ các phản ứng có hại (ADR - Adverse Drug Reaction) khi kết hợp nhiều loại thuốc sẽ tăng theo cấp số nhân. Một thống kê dịch tễ học cho thấy tỷ lệ ADR là 7% ở người bệnh dùng phối hợp 6 -10 loại thuốc và lên tới 40% khi phối hợp 16 - 20 loại thuốc [2].

Nhằm sử dụng thuốc an toàn, hiệu quả, hợp lý và hạn chế các tác dụng phụ không mong muốn khi sử dụng phối hợp các thuốc, Hội đồng Thuốc và điều trị ban hành Danh sách các cặp tương tác thuốc bất lợi cần chú ý và biện pháp xử trí như sau:

TT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Mức độ
1	ACEIs (enalapril, captopril, lisinopril,..)	Furosemid	- Thận trọng
2	ACEIs (enalapril, captopril, perindopril,..)	Spironolacton	- Nghiêm trọng
3	Allopurinol	Vitamin C	- Chống chỉ định
4	Allopurinol	ACEIs (enalapril, captopril, perindopril,..)	- Nghiêm trọng
5	Amikacin	Vancomycin	- Nghiêm trọng
6	Amikacin	Furosemid	- Nghiêm trọng
7	Amikacin	Atracurium	- Nghiêm trọng
8	Amiodaron	Simvastatin	- Nghiêm trọng
9	Amiodaron	Digoxin	- Nghiêm trọng
10	Amiodaron	Diltiazem	- Thận trọng
11	Amitriptyllin	Levofloxacin, Moxifloxacin, Ciprofloxacin	- Thận trọng
12	Aspirin	Các NSAID	- Thận trọng
13	Atracurium	Sevofluran	- Thận trọng
14	Atropin	Magnesi aspartat, kali aspartat	- Chống chỉ định
15	Azithromycin	Colchicin	- Nghiêm trọng

16	Beta-blocker (Bisoprolol, Atenolol, Propranolol..)	Lidocain	- Thận trọng
17	Beta-blocker blocker (Bisoprolol, Atenolol, Propranolol..)	Adrenalin	- Thận trọng
18	Beta-blocker blocker (Bisoprolol, Atenolol, Propranolol..)	Nifedipin	- Thận trọng
19	Carbamazepin	Clarithromycin/Erythromycin	- Nghiêm trọng
20	Ceftriaxon	Muối canxi IV (canxi clorid, canxi gluconat)	- Chống chỉ định
21	Chẹn kênh canxi	Carbamazepin	- Nghiêm trọng
22	Chlorpromazin	Levofloxacin, Moxifloxacin, Ciprofloxacin	- Thận trọng
23	Clarithromycin/Erythromycin	Simvastatin	- Chống chỉ định
24	Clarithromycin/Erythromycin	Midazolam	- Nghiêm trọng
25	Clarithromycin/Erythromycin	Digoxin	- Nghiêm trọng
26	Clopidogrel	Fluconazol	- Nghiêm trọng
27	Clopidogrel	PPI (esomeprazol, omeprazol, pantoprazol)	- Thận trọng
28	Clopidogrel	NSAIDs	- Thận trọng
29	Clopidogrel	Aspirin	- Thận trọng
30	Digoxin	Canxi/Magie	- Thận trọng
31	Diltiazem	Domperidon	- Chống chỉ định
32	Diltiazem	Clarithromycin/ Erythromycin	- Thận trọng
33	Fentanyl	Thuốc ức chế TKTU (Isofluran, Midazolam, Morphin, Propofol...)	- Nghiêm trọng
34	Fluconazol	Simvastatin	- Nghiêm trọng
35	Fluconazol	Levofloxacin, Moxifloxacin, Ciprofloxacin	- Thận trọng
36	Furosemid	Lidocain	- Nghiêm trọng
37	Furosemid	Salbutamol	- Thận trọng
38	Glimepirid, Glilazid	Levofloxacin, Moxifloxacin, Ciprofloxacin	- Thận trọng
39	Glimepirid, Glilazid	Aspirin	- Thận trọng
40	Itraconazol	Midazolam	- Chống chỉ định
41	Ivabradin	Thuốc ức chế CYP3A4 (diltiazem, clarithromycin, erythromycin, itraconazol)	- Chống chỉ định
42	Kali clorid	ACEIs (enalapril, captopril, lisinopril,..)	- Nghiêm trọng
43	Kali clorid	Spironolacton	- Nghiêm trọng
44	Levofloxacin, moxifloxacin, ciprofloxacin	Sucralfat	- Chống chỉ định
45	Levofloxacin, moxifloxacin, ciprofloxacin	Theophyllin	- Nghiêm trọng
46	Levofloxacin, Moxifloxacin, Ciprofloxacin	Antacid	- Nghiêm trọng
47	Levofloxacin, Moxifloxacin, Ciprofloxacin	Calci clorid	- Thận trọng
48	Linezolid	Levodopa	- Chống chỉ định
49	Linezolid	Tramadol	- Chống chỉ định
50	Linezolid	Fluvoxamin, Amitriptyllin	- Nghiêm trọng

51	Linezolid	Dopamin, adrenalin, noradrenalin	- Nghiêm trọng
52	Meropenem	Valproat	- Nghiêm trọng
53	Metoclopramid	Clorpromazin, haloperidol	- Chống chỉ định
54	Midazolam	Propofol	- Thận trọng
55	Midazolam	Morphin	- Thận trọng
56	Midazolam	Sevofluran	- Thận trọng
57	Midazolam	PPI (esomeprazol, omeprazol, pantoprazol)	- Thận trọng
58	NSAIDs	Heparin	- Thận trọng
59	NSAIDs	NSAIDs	- Chống chỉ định
60	NSAIDs	Corticosteroid	- Thận trọng
61	Phenobarbital	Thuốc chẹn kênh calci	- Thận trọng
62	Phenobarbital	Corticosteroid	- Thận trọng
63	Rivaroxaban	NSAIDs	- Thận trọng
64	Simvastatin	Amlodipin	- Nghiêm trọng
65	Simvastatin	Colchicin	- Nghiêm trọng
66	Simvastatin	Itraconazol	- Nghiêm trọng
67	Simvastatin	Fenofibrat	- Nghiêm trọng
68	Thuốc cản quang chứa iod: Iobitridol (xenetix), Iopromid (ultravist), Iohexol (omnipaque,...)	Metformin	- Chống chỉ định
69	Tramadol	Fluvoxamin, Amitriptyllin	- Thận trọng

* NSAIDs: Meloxicam, Celecoxib, Diclofenac, Tenoxicam, Paracetamol + ibuprofen, Ketorolac, Ketoprofen...

* Ban hành kèm theo:

- Phụ lục 1: Cơ chế và biện pháp xử lý các cặp tương tác tại Bệnh viện Đa khoa Bạc Liêu, là cơ sở pháp lý xây dựng phần mềm tương tác thuốc tại bệnh viện.

- Phụ lục 2: Danh mục các cặp tương tác bất lợi thường gặp, có ý nghĩa lâm sàng.

Đề nghị các khoa lâm sàng quán triệt cho các bác sĩ lưu ý trong quá trình kê đơn điều trị.

Nơi nhận:

- Như Kính gửi

- Lưu: ĐVTTT

P. CHỦ TỊCH HĐT & ĐT ĐV THÔNG TIN THUỐC

P. GIÁM ĐỐC
BS. Nguyễn Ích Tuấn

DS. Viên Cẩm Tú

1. Bộ Y Tế (2018), Dược Thư Quốc Gia Việt Nam, NXB Y học.
2. Bộ Y Tế (2015), Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định, NXB Y học

Phụ lục 1: CƠ CHẾ VÀ BIỆN PHÁP XỬ LÝ CÁC CẶP TƯƠNG TÁC TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA BẠC LIÊU

TT	Hoạt chất 1	Hoạt chất 2	Tác hại - Cơ chế xảy ra	Mức độ - Biện pháp xử trí
1	Captopril	Furosemid	<ul style="list-style-type: none"> - Hạ huyết áp tư thế khi sử dụng liều đầu Captopril, suy thận cấp. - Một số chất ức chế ACE có thể làm giảm sự bài tiết Natri niệu gây ra bởi một số thuốc lợi tiểu tuần hoàn. Một số bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là những người bị lọc máu hoặc hạn chế muối ăn kiêng, có thể bị giảm huyết áp cấp tính với chóng mặt sau khi nhận được liều đầu tiên của ACEI. - ACEI có thể gây suy thận hoặc suy thận cấp ở bệnh nhân suy giảm natri hoặc hẹp động mạch thận. 	<ul style="list-style-type: none"> - Thận trọng - Theo dõi + Dùng Furosemid 2 đến 3 ngày trước sử dụng Captopril, nếu huyết áp hoặc tình trạng suy tim không được kiểm soát bằng Captopril đơn độc, Furosemid có thể bắt đầu lại. <i>Nếu không thể dùng Furosemid:</i> + Bắt đầu liều thấp nhất Captopril, dùng buổi tối trước khi ngủ. Theo dõi chặt chẽ dấu hiệu của hạ huyết áp nặng trong vòng 4h sau liều đầu. + Theo dõi huyết áp khi hiệu chỉnh liều. + Khuyến bệnh nhân nằm xuống nếu chóng mặt, choáng đầu. + Furosemid 80mg/ngày hoặc nhiều hơn: theo dõi chặt chẽ, cân nhắc dùng lợi tiểu 24h trước bắt đầu Captopril, hoặc theo dõi trong vòng 2h hoặc cho đến khi huyết áp ổn định. + Nếu có tăng ure và creatinin huyết, cần giảm liều và/hoặc ngừng 1 hoặc cả 2 thuốc.
2	ƯCMC (Enalapril, captopril, lisinopril,...)	Spironolacton	<ul style="list-style-type: none"> - Tăng kali huyết. - ACEI làm giảm bài tiết aldosterone, có thể làm tăng kali huyết thanh có thể thêm vào do thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali. 	<ul style="list-style-type: none"> - Nghiêm trọng - Tránh phối hợp + Tương tác có thể Thận trọng ở hầu hết bệnh nhân có chức năng thận bình thường. + Tuy nhiên, tăng kali máu đe dọa đến mạng sống và gây tử vong đã được báo cáo là xảy ra trong vòng vài ngày tới vài tuần sau khi nhận được sự kết hợp ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như suy thận, đái tháo đường, tuổi già, suy tim nặng hoặc suy giảm và sử dụng cùng loại kali bổ sung thuốc tăng kali huyết thanh. + Tránh phối hợp trên bệnh nhân mức lọc cầu thận < 30ml/ phút. + Sử dụng liều Spironolacton thấp nhất có hiệu quả: 25mg/ngày. + Theo dõi chặt chẽ nồng độ kali máu & chức năng thận, đặc biệt bệnh nhân có một yếu tố nguy cơ trở lên. <i>*Tuy nhiên phối hợp có thể có lợi ích ở một số thể suy tim.</i>
3	Allopurinol	Vitamin C	<ul style="list-style-type: none"> - Dùng đều đặn acid ascorbic liều cao, có thể làm kết tủa urat ở thận. - Do làm acid hóa nước tiểu 	<ul style="list-style-type: none"> - Chống chỉ định + Với người bệnh goutte, cần tránh làm acid hóa nước tiểu, và khuyến nên tăng lượng nước tiểu bài tiết bằng đồ uống có tính kiềm, tạo điều kiện cho sự hòa tan các tinh thể urat.
4	Allopurinol	ƯCMC (Enalapril, captopril, lisinopril,...)	<ul style="list-style-type: none"> - Tăng nguy cơ phản ứng quá mẫn nặng, giảm bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu hạt và nhiễm trùng nặng. Phối hợp làm tăng nguy cơ phản ứng phản vệ và Hội chứng Stevens-Johnson. - Cơ chế chưa rõ ràng, suy giảm chức năng thận có thể là một nguyên nhân. Các ca lâm sàng được báo cáo, tuy hiếm, nhưng đều liên quan đến Captopril 	<ul style="list-style-type: none"> - Nghiêm trọng - Theo dõi chặt chẽ hoặc thay thế thuốc khác. + Theo dõi chặt chẽ các biểu hiện của phản ứng quá mẫn trên bệnh nhân (như các phản ứng dị ứng da) hoặc biểu hiện của số lượng bạch cầu trong máu giảm thấp (như đau họng, sốt), đặc biệt ở bệnh nhân suy thận.
5	Amikacin	Vancomycin	<ul style="list-style-type: none"> - Tăng nguy cơ độc thận và tổn thương thần kinh thính giác - Cộng độc tính trên thận và/ hoặc trên thính giác. 	<ul style="list-style-type: none"> - Nghiêm trọng - Tránh phối hợp. Nếu cần thiết phối hợp: + Kiểm tra, giám sát độc tính trên thận và thính giác. + Chính liều một trong hai thuốc nếu cần thiết. Duy trì nồng độ kháng

				sinh ở mức bình thường.
6	Amikacin	Furosemid	- Tăng nguy cơ độc thận và tổn thương thần kinh thính giác - Tăng nồng độ amikacin trong máu và mô, cộng độc tính, trên thính giác và/ hoặc trên thận.	- Nghiêm trọng - Tránh phối hợp. Nếu cần thiết phối hợp: + Kiểm tra chức năng thính giác và chức năng thận trước khi dùng thuốc, định kỳ theo dõi. + Không dùng quá liều khuyến cáo. + Bệnh nhân suy thận: giảm liều 1 hoặc cả 2 thuốc.
7	Amikacin	Atracurium	- Tăng và/hoặc kéo dài sự phong tỏa thần kinh cơ, gây suy, liệt hô hấp. - Aminoglycosid ức chế sự phóng thích acetylcholine ở các nút thần kinh cơ và thần kinh bằng cách can thiệp vào kênh canxi. Chúng cũng làm giảm độ nhạy của màng sau phúc mạc đến acetylcholine. Sự tương tác này đã được quan sát thấy ở những đường dùng khác nhau của aminoglycoside bao gồm đường uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, thực quản, trong tử cung, bên trong, bên dưới da. Những bệnh nhân có nguy cơ cao bao gồm những người bị suy thận và / hoặc hạ kali huyết.	- Nghiêm trọng – Tránh phối hợp. Việc sử dụng aminoglycosides thường nên tránh trong và ngay sau khi phẫu thuật. + Nếu các thuốc này được sử dụng đồng thời, các dấu hiệu sống cần được theo dõi chặt chẽ và liều lượng thuốc điều chỉnh cho phù hợp. + Ngoài ra, cần phải có hỗ trợ hô hấp trong trường hợp ngừng thở
8	Amiodaron	Simvastatin/ Atorvastatin	- Làm tăng độc tính của simvastatin, tăng nguy cơ mắc bệnh cơ. - Cơ chế được đề xuất là ức chế amiodarone của CYP450 3A4 ở ruột và gan, dẫn đến tăng sinh khả dụng cũng như giảm độ thanh thải của simvastatin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó, axit simvastatin.	- Nghiêm trọng - Tránh phối hợp, nếu bắt buộc phối hợp cần: + Theo dõi độc tính trên cơ (đau, yếu cơ) và nồng độ Creatinin Kinase (CK), ngừng sử dụng statin nếu nồng độ CK tăng rõ rệt hoặc nghi ngờ tiêu cơ vân cấp + Dùng liều statin thấp nhất có hiệu quả. Liều dùng simvastatin không được vượt quá 20 mg mỗi ngày và liều lượng lovastatin không quá 40 mg mỗi ngày khi dùng kết hợp với amiodaron. + Xem xét chuyển sang dùng rosuvastatin/ fluvastatin/ pravastatin hoặc thay clarithromycin/ erythromycin bằng azithromycin để giảm bớt mức tương tác.
9	Amiodaron	Digoxin	- Độc tính Digoxin (buồn nôn, nôn, loạn nhịp tim), xoắn đỉnh. - Dùng chung với amiodarone làm tăng nồng độ Digoxin huyết thanh lên tới 100%, thường dẫn đến độc tính lâm sàng. Ở trẻ em, tỷ lệ này có thể cao hơn. Amiodaron đã được gợi ý làm tăng thời gian vận chuyển đường ruột, làm giảm độ thanh thải thận và thể tích phân bố, loại bỏ Digoxin khỏi các vị liên kết protein, cũng như gây ra chứng suy giáp, tất cả đều góp phần làm tăng mức Digoxin huyết thanh.	- Nghiêm trọng – Tránh phối hợp. Nếu cần thiết phối hợp: + Ngừng Digoxin hoặc giảm 30 – 50% liều khởi đầu; có thể tiếp tục giảm liều 1, 2 tuần sau đó. + Theo dõi chặt chẽ nồng độ Digoxin máu (bắt đầu hoặc kết thúc Amiodaron), các triệu chứng lâm sàng ngộ độc Digoxin. + Amiodaron có thời gian bán thải dài (50 ngày), tương tác có thể vẫn tồn tại một vài tuần sau ngừng thuốc.
10	Amiodaron	Diltiazem	- Làm tăng nồng độ diltiazem trong có thể gây chậm nhịp, ngừng xoang, bloc nhĩ thất - diltiazem sẽ làm tăng mức độ hoặc tác dụng của amiodaron bằng cách ảnh hưởng đến chuyển hóa men CYP3A4 ở gan / ruột	- Thận trọng - Theo dõi + Chống chỉ định trên bệnh nhân mắc hội chứng suy nút xoang hoặc bloc nhĩ thất một phần.
11	Amitriptyllin	Levofloxacin, moxifloxacin	- Có thể gây kéo dài khoảng QT - Dùng chung với các thuốc khác có thể kéo dài khoảng QT có thể dẫn đến các tác dụng phụ và tăng nguy cơ loạn nhịp thất bao gồm xoắn đỉnh và đột tử.	- Thận trọng - Theo dõi + Vì mức độ kéo dài QTc tăng lên khi nồng độ quinolon trong huyết tương tăng lên, không nên vượt quá liều lượng khuyến cáo
12	Aspirin	Các NSAID	- Làm tăng tác dụng phụ nghiêm trọng của NSAIDs trên đường tiêu hóa. - Tác dụng phụ hiệp đồng trên đường tiêu hóa	- Thận trọng - Theo dõi + Aspirin – ketorolac: chống chỉ định + Aspirin – các NSAID khác: nên tránh phối hợp này, bác sỹ cần lưu ý tương tác có thể xảy ra và có thể dẫn đến xuất huyết tiêu hóa.
13	Atracurium	Sevofluran	- Độc tính atracurium (suy, liệt hô hấp). - Thuốc mê dạng hít làm tăng độc tính của thuốc giãn cơ, cơ chế đang cập nhật.	- Thận trọng - Theo dõi + Liều dùng thuốc giãn cơ có thể cần được giảm khi gây mê bằng

				đường thở, đặc biệt trong các quy trình dài hơn.
14	Atropin	Magnesi aspartat, kali aspartat	- Nguy cơ tổn thương đường tiêu hóa. - Tăng thời gian vận chuyển qua đường tiêu hóa do giảm nhu động của dạ dày và ruột bởi các tác nhân kháng cholinergic.	- Chống chỉ định phối hợp
15	Azithromycin	Colchicin	- Dùng chung với các chất ức chế P-glycoprotein (P-gp) có thể làm tăng đáng kể nồng độ colchicine trong huyết thanh. Cơ chế bao gồm tăng cường hấp thu cũng như giảm bài tiết colchicine do ức chế chất vận chuyển P-gp ở ruột, ống thận gần và gan. - Có thể tăng độc tính của colchicin	- Nghiêm trọng - Tránh phối hợp + Ngừng dùng hoặc giảm liều colchicin (tránh phối hợp trên bệnh nhân suy gan hoặc suy thận)
16	Beta-blocker (Carvedilol, Bisoprolol, Atenolol, Propranolol)	Lidocain	- Cơ chế được đề xuất là ức chế enzym và/hoặc giảm cung lượng tim và lưu lượng máu qua gan dẫn đến giảm chuyển hóa lidocain ở gan. Ngoài ra, thuốc chẹn beta và lidocain cũng có thể có tác dụng tăng co bóp tiêu cực trên tim. - Tăng ức chế cơ tim	- Thận trọng - Theo dõi. Nên cân nhắc khi phối hợp. + Bệnh nhân được điều trị đồng thời nên được theo dõi về tình trạng buồn ngủ, thay đổi trạng thái tâm thần, nhịp tim chậm và hạ huyết áp. Nồng độ Lidocain nên được lấy khi cần thiết về mặt lâm sàng. Nếu nghi ngờ có độc tính, nên giảm truyền lidocain càng tốt.
17	Beta-blocker (Carvedilol, Bisoprolol, Atenolol, Propranolol)	Adrenalin (epinephrin)	- Thuốc chẹn beta có thể đối kháng với tác dụng kích thích cơ tim của tác nhân tạo áp bằng cách ngăn chặn các thụ thể adrenergic beta-1 ở tim. - Tăng nguy cơ tăng huyết áp nặng và chậm nhịp tim nặng, giảm đáp ứng đối với adrenalin	- Thận trọng - Theo dõi. Nên cân nhắc khi phối hợp.
18	Beta-blocker (Carvedilol, Bisoprolol, Atenolol,)	Nifedipin	- cơ chế được đề xuất bao gồm làm chậm quá trình dẫn truyền nhĩ thất, giảm sức co bóp của tim thứ phát sau phong tỏa beta, và giảm sức cản mạch ngoại vi thứ phát sau phong tỏa kênh canxi. Ngoài ra, một số thuốc chẹn kênh canxi có thể ức chế chuyển hóa CYP450 của thuốc chẹn beta chuyển hóa qua gan, dẫn đến tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh. - Có thể gây hạ huyết áp nặng và suy tim	- Thận trọng - Theo dõi. Nên cân nhắc khi phối hợp. + Sự kết hợp này được dùng để điều trị huyết áp cao (tăng huyết áp) hoặc để ngăn chặn cơn đau ngực (đau thắt ngực).
19	Carbamazepin	Clarithromycin	- Tăng nồng độ/độc tính của carbamazepin. - Dosage ức chế sự chuyển hóa thuốc qua CYP450 3A4.	- Nghiêm trọng - Tránh phối hợp. Cân nhắc thay thế bằng macrolid khác (Azithromycin) hoặc ngừng một trong hai thuốc. Trường hợp cần phối hợp: Giảm liều Carbamazepin 30-50%. Giám sát nồng độ Carbamazepin trong 3-5 ngày. Báo cho bác sĩ nếu có các triệu chứng chóng mặt, nhìn đôi, mất điều hòa vận động, rối loạn tâm thần.
20	Ceftriaxon	Muối canxi IV (canxi clorid, canxi gluconat)	- Phát hiện tủa tại phổi và thận trẻ sơ sinh khi dùng phối hợp thuốc. - Dùng chung ceftriaxone với dung dịch chứa canxi, thậm chí qua các đường truyền khác nhau, có thể gây ra lượng muối ceftriaxone-calcium.	- Chống chỉ định - Cân nhắc thay thế kháng sinh + Không trộn lẫn 2 thuốc trong cùng một đường truyền, dùng lần lượt từng thuốc với điều kiện rửa sạch dây truyền bằng dung dịch thích hợp. + Trẻ sơ sinh (<28 ngày): chống chỉ định dùng đồng thời ceftriaxon và canxi cùng dùng đường tĩnh mạch. + Đối tượng khác: có thể dùng 2 thuốc theo 2 đường truyền khác nhau tại 2 vị trí truyền khác nhau.
21	Chẹn kênh canxi (diltiazem, nifedipin, felodipin)	Carbamazepin	- Tăng nguy cơ độc tính của carbamazepine (chóng mặt, nhìn đôi, mất điều hòa vận động, rối loạn tâm thần), giảm hiệu quả của các thuốc chẹn kênh canxi. - Cơ chế được đề xuất là carbamazepine cảm ứng chuyển hóa qua trung gian CYP450.	Nghiêm trọng -Tránh phối hợp. + Carbamazepin-diltiazem: nên tránh phối hợp. Nếu phối hợp: giảm liều carbamazepin xuống còn 1/2 liều thông thường và hiệu chỉnh liều theo đáp ứng lâm sàng. + Carbamazepin - nifedipin, felodipin: nên tránh phối hợp. Nếu phối

				<p>hợp: nên tăng liều nifedipin, felodipin và hiệu chỉnh liều theo đáp ứng lâm sàng.</p> <p>+ Theo dõi nguy cơ độc tính của carbamazepin và các dấu hiệu giảm hiệu quả điều trị của các thuốc chẹn kênh canxi.</p>
22	Chlorpromazin	Levofloxacin moxifloxacin	<p>- Có thể gây kéo dài khoảng QT.</p> <p>- Dùng chung với các thuốc khác có thể kéo dài khoảng QT có thể dẫn đến các tác dụng phụ và tăng nguy cơ loạn nhịp thất bao gồm xoắn đỉnh và đột tử.</p>	<p>- Thận trọng - Theo dõi</p> <p>+ Khuyến cáo nếu cần sử dụng đồng thời.</p>
23	Clarithromycin/ Erythromycin	Simvastatin/ lovastatin	<p>- Làm tăng độc tính của simvastatin, tăng nguy cơ mắc bệnh cơ. Tiêu cơ vân cũng hiếm khi xảy ra, có thể kèm theo suy thận cấp thứ phát sau myoglobin niệu và có thể dẫn đến tử vong.</p> <p>- Dùng chung với các chất ức chế mạnh CYP450 3A4 có thể làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương của simvastatin và lovastatin và các chất chuyển hóa axit có hoạt tính của chúng, tất cả đều được chuyển hóa chủ yếu bởi isoenzyme.</p>	<p>- Chống chỉ định</p> <p>+ Fluvastatin, pravastatin, pitavastatin và rosuvastatin có lẽ là những lựa chọn thay thế an toàn hơn, vì chúng không bị chuyển hóa bởi CYP450 3A4</p>
24	Clarithromycin/ Erythromycin	Midazolam	<p>- Clarithromycin ức chế chuyển hóa, làm tăng nồng độ Midazolam, tăng & kéo dài tác dụng an thần.</p> <p>- Do sự ức chế sự chuyển hóa thuốc qua CYP450 3A4 ở các Benzodiazepine.</p>	<p>- Nghiêm trọng - Tránh phối hợp.</p> <p>+ Midazolam đường uống: giảm liều 50 – 70% nếu xảy ra các tác dụng phụ (lơ mơ, mất trí nhớ). Dùng liều tiêm truyền tĩnh mạch nhanh đơn thể không cần hiệu chỉnh liều.</p> <p>+ Thay Clarithromycin bằng Azithromycin, Roxithromycin; hoặc thay Midazolam bằng Lorazepam, Oxazepam.</p> <p>- Theo dõi tình trạng kéo dài thời gian mê ở bệnh nhân</p>
25	Clarithromycin/ Erythromycin	Digoxin	<p>- Tăng nồng độ và tăng độc tính của Digoxin (buồn nôn, nôn, loạn nhịp tim).</p> <p>- Cơ chế đề xuất là sự ức chế clarithromycin của dòng chảy ruột qua trung gian của P-glycoprotein và / hoặc sự bài tiết Digoxin trong ống thận.</p>	<p>- Nghiêm trọng - Tránh phối hợp. Nếu cần thiết phối hợp: Tạm thời giảm liều Digoxin. Dùng Digoxin đường ngoài tiêu hóa. Theo dõi chặt chẽ nồng độ Digoxin, đặc biệt trên bệnh nhân có nồng độ Digoxin ở giới hạn trên. Theo dõi các tác dụng phụ của Digoxin (chậm nhịp tim).</p>
26	Clopidogrel	Fluconazol	<p>- Giảm hiệu quả của clopidogrel</p> <p>- Dùng chung với các chất ức chế mạnh CYP450 2C19 có thể làm giảm hiệu quả của clopidogrel, mà tác dụng chống kết tập tiểu cầu phụ thuộc một phần vào kích hoạt sinh học của isoenzyme thành chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý.</p>	<p>- Nghiêm trọng - Tránh phối hợp.</p> <p>+ Nếu phải dùng thuốc chống nấm: cân nhắc dùng itraconazol (tương tác không có ý nghĩa lâm sàng).</p>
27	Clopidogrel	PPI (esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol)	<p>- Dùng chung với thuốc ức chế bơm proton (PPI) có thể làm giảm tác dụng bảo vệ tim mạch của clopidogrel.</p> <p>- Cơ chế được đề xuất là PPI ức chế chuyển hóa clopidogrel qua trung gian CYP450 2C19 của.</p>	<p>- Thận trọng - Theo dõi</p> <p>+ Nếu cần dùng PPI, lansoprazole hoặc pantoprazole có thể là những lựa chọn thay thế an toàn hơn.</p> <p>+ Nếu không, thuốc đối kháng thụ thể H2 hoặc thuốc kháng axit nên được kê đơn bất cứ khi nào có thể.</p>
28	Clopidogrel	Celecoxib	<p>- Tăng nguy cơ biến chứng xuất huyết tiêu hóa.</p> <p>- Có sự ức chế cạnh tranh của isoenzyme CYP450 2C9, dẫn đến tăng nồng độ trong huyết tương của một hoặc cả hai loại thuốc.</p>	<p>- Thận trọng - Theo dõi</p> <p>+ Theo dõi tác dụng chống đông máu và các biến chứng chảy máu</p>
29	Clopidogrel	Aspirin	<p>- Tăng nguy cơ chảy máu, nguy cơ xuất huyết tiêu hóa (GI) có thể tăng lên.</p> <p>- Tăng cường khả năng ức chế kết tập tiểu cầu</p>	<p>- Thận trọng - Theo dõi</p> <p>+ Theo dõi tác dụng chống đông máu và các biến chứng chảy máu</p>
30	Digoxin	Canxi/ Magie	<p>- Tăng nguy cơ loạn nhịp, tiêm tĩnh mạch canxi và magie cùng lúc với các dẫn chất digitalis có thể gây tử vong.</p> <p>- Cơ chế có thể liên quan đến tác dụng hiệp đồng của các glycoside Canxi/ Magie trên cơ tim.</p>	<p>- Thận trọng - Theo dõi</p> <p>+ Chống chỉ định: Phối hợp canxi tiêm tĩnh mạch với dẫn chất digitalis</p> <p>+ Khi phối hợp canxi, magie bằng đường uống phải theo dõi lâm sàng và nếu cần phải theo dõi cả điện tâm đồ</p>

31	Diltiazem	Domperidon	- Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT - Dùng chung với các thuốc khác có thể kéo dài khoảng QT có thể dẫn đến các tác dụng phụ và tăng nguy cơ loạn nhịp thất bao gồm xoắn đỉnh và đột tử.	- Chống chỉ định phối hợp
32	Diltiazem	Clarithromycin/ Erythromycin	- Tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc là chất nền của isoenzyme CYP450 3A4. - Cơ chế là giảm độ thanh thải do ức chế hoạt động của CYP450 3A4 bởi diltiazem.	- Thận trọng - Theo dõi + Theo dõi khoảng QT tại thời điểm ban đầu và trong suốt quá trình dùng đồng thời 2 thuốc này. + Hiệu chỉnh liều diltiazem, nếu cần thiết.
33	Fentanyl	Thuốc ức chế TKTU' (Isofluran, Midazolam, Morphin, Propofol)	- Tăng nguy cơ ức chế TKTU' (suy hô hấp, hạ huyết áp, tăng tác dụng an thần, có nguy cơ dẫn đến hôn mê và tử vong) - Cơ chế Tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương và / hoặc hô hấp có thể tăng thêm hoặc hiệp đồng ở những bệnh nhân dùng nhiều loại thuốc gây ra những tác dụng này, đặc biệt ở những bệnh nhân cao tuổi hoặc suy nhược.	- Nghiêm trọng - Tránh phối hợp. Nếu cần thiết phối hợp: + Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân, giảm liều 1 hoặc cả 2 thuốc. Tương tác thuốc có thể ảnh hưởng đến sự tỉnh táo của bệnh nhân, dễ dẫn đến tai nạn.
34	Fluconazol	Simvastatin/ Atorvastatin	- tăng nguy cơ nhiễm độc cơ xương. Tiêu cơ vân cũng hiếm khi xảy ra, có thể kèm theo suy thận cấp thứ phát sau myoglobin niệu và có thể dẫn đến tử vong. - Dùng chung với các chất ức chế mạnh CYP450 3A4 bao gồm các chất chống nấm azole có thể làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương của các chất ức chế HMG-CoA reductase (statin). - Trong nhóm azole, ketoconazole và itraconazole được coi là chất ức chế mạnh nhất, trong khi fluconazole tương đối yếu và thường gây ra các tương tác có ý nghĩa lâm sàng với chất nền CYP450 3A4 chỉ ở liều 200 mg / ngày hoặc hơn.	- Nghiêm trọng -Tránh phối hợp. + Theo dõi chặt chẽ độc tính cơ xương được khuyến cáo, đặc biệt là trong những tháng đầu điều trị và sau khi tăng liều lượng của một trong hai loại thuốc. Pitavastatin, pravastatin và rosuvastatin có thể là những lựa chọn thay thế an toàn hơn, vì chúng không bị chuyển hóa bởi CYP450 3A4.
35	Fluconazol	Levofloxacin, moxifloxacin	- Có thể gây kéo dài khoảng QT - Dùng chung với các thuốc khác có thể kéo dài khoảng QT có thể dẫn đến các tác dụng phụ và tăng nguy cơ loạn nhịp thất bao gồm xoắn đỉnh và đột tử.	- Thận trọng - Theo dõi + Vì mức độ kéo dài QTc tăng lên khi nồng độ quinolon trong huyết tương tăng lên, không nên vượt quá liều lượng khuyến cáo
36	Furosemid	Lidocain	- Giảm kali huyết gây ra bởi thuốc lợi tiểu quai đối kháng tác dụng của lidocain	- Nghiêm trọng - Tránh phối hợp. Nên cân nhắc khi phối hợp.
37	Furosemid	Salbutamol	- Gây ra các thay đổi trong điện tâm đồ, hạ kali huyết. - Kéo dài đoạn QT là một tác dụng phụ có thể có của các thuốc chủ vận beta-2, tăng nguy cơ có cơn hạ kali máu có thể làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim nghiêm trọng.	- Thận trọng - Theo dõi + Theo dõi nồng độ kali máu, đặc biệt khi dùng Salbutamol liều cao như bệnh nhân hen nặng. - Sử dụng thuốc lợi tiểu giữ kali (Spironolacton, Triateren).
38	Glimepirid	Levofloxacin, moxifloxacin	-Hạ đường huyết nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng quinolon dẫn đến hôn mê, tử vong hoặc thương tật vĩnh viễn và tàn tật, chủ yếu ở bệnh nhân cao tuổi và tiểu đường bị suy thận và/hoặc nhiễm trùng phức tạp. - Về mặt dược động học, ciprofloxacin cũng là một chất ức chế CYP450 1A2 và 3A4 và có thể ức chế chuyển hóa glyburide ở gan.	- Thận trọng-Theo dõi + Thận trọng đặc biệt ở bệnh nhân tuổi cao, suy thận nặng + Theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của hạ đường huyết (ví dụ, đau đầu, chóng mặt, buồn ngủ, buồn nôn, đói, run, suy nhược, đổ mồ hôi, đánh trống ngực), + Thuốc kháng sinh thay thế có thể cần được xem xét.
39	Glimepirid, Glilazid	Aspirin	- Tác dụng hạ đường huyết của các chất kích thích tiết insulin, tăng nguy cơ hạ đường huyết trên lâm sàng. - Làm tăng nồng độ chất kích thích tiết insulin trong huyết tương bằng cách đẩy lên chúng khỏi các vị trí liên kết với protein huyết tương .	- Thận trọng - Theo dõi + Thận trọng đặc biệt ở bệnh nhân tuổi cao, suy thận nặng + Theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của hạ đường huyết (ví dụ, đau đầu, chóng mặt, buồn ngủ, buồn nôn, đói, run, suy nhược, đổ mồ hôi, đánh trống ngực),
40	Itraconazol	Midazolam	- Tăng nồng độ Midazolam, tăng độc tính Midazolam (suy hô hấp, tăng tác dụng an thần quá mức, mất trí, tăng kéo dài tác dụng ức chế thần kinh trung ương, rối loạn tâm thần vận động). Các phản ứng bất lợi này có thể kéo dài vài ngày sau khi ngừng thuốc chống nấm.	- Chống chỉ định. + Midazolam đường IV có thể làm giảm mức độ tương tác, liều tiêm truyền tĩnh mạch nhanh có thể không cần hiệu chỉnh. + Midazolam đường uống: giảm liều tới 75% hoặc hơn, cảnh báo bệnh

			- Do ảnh hưởng đến sự chuyển hóa thuốc qua CYP450 3A4.	nhân nguy cơ an thần quá mức kéo dài, không nên làm các việc đòi hỏi tinh táo (lái xe) cho đến khi hồi phục. Dùng Midazolam liều cao kéo dài cần được hiệu chỉnh liều cẩn thận.
41	Ivabradin	Thuốc ức chế CYP3A4 (diltiazem, clarithromycin, erythromycin, itraconazol)	- Nồng độ ivabradine trong huyết tương tăng cao có thể làm tăng nguy cơ nhịp tim chậm quá mức và rối loạn dẫn truyền. - Các tác nhân kháng nấm azole ức chế CYP450 3A4, ivabradine được chuyển hóa chủ yếu bởi isoenzyme.	- Chống chỉ định phối hợp ivabradin với clarithromycin, erythromycin uống, itraconazol, diltiazem. + Có thể phối hợp ivabradin với fluconazol nhưng cần dùng ivabradin ở liều khởi đầu thấp 2,5 mg x 2 lần/ngày và theo dõi nhịp tim của bệnh nhân.
42	Kali clorid	Thuốc ức chế men chuyển	- Nguy cơ làm tăng kali máu, rối loạn dẫn truyền tim. Trường hợp nghiêm trọng có thể dẫn đến suy thận, liệt cơ, nhịp tim không đều, ngừng tim - Kết hợp các loại thuốc này có thể làm tăng đáng kể nồng độ kali trong máu.	- Nghiêm trọng -Tránh phối hợp. + Tránh kê đơn đồng thời hai thuốc này, đặc biệt với người bệnh cao tuổi, suy thận và suy tim
43	Kali clorid	Spiroinolacton	- Nguy cơ làm tăng kali máu, rối loạn dẫn truyền tim. Trường hợp nghiêm trọng có thể dẫn đến suy thận, liệt cơ, nhịp tim không đều, ngừng tim - Kết hợp các loại thuốc này có thể làm tăng đáng kể nồng độ kali trong máu.	- Nghiêm trọng -Tránh phối hợp. + Chỉ phối hợp hai thuốc này trong trường hợp bệnh nhân hạ kali máu nghiêm trọng không đáp ứng với một trong hai thuốc khi dùng đơn độc. + Nếu phối hợp, theo dõi chặt chẽ nồng độ kali trong huyết thanh và biểu hiện tăng kali máu trên bệnh nhân (yếu cơ, mệt mỏi, dị cảm, nhịp tim chậm, sốc và điện tâm đồ bất thường), đồng thời khuyến cáo bệnh nhân về chế độ ăn hợp lý, tránh dùng thức ăn giàu kali.
44	Ciprofloxacin	Sucralfat	- Giảm hấp thu đã được mô tả với Ciprofloxacin, Norfloxacin và Lomefloxacin khi phối hợp với Sucralfat - Sự hấp thụ cũng có thể bị giảm bởi sucralfat, có chứa nhôm, cũng như các cation đa hóa trị khác như sắt và kẽm. Cơ chế là chelation của quinolon bởi các cation đa hóa trị, tạo thành một phức hợp kém hấp thu qua đường tiêu hóa.	- Chống chỉ định - Cẩn nhắc thay thế kháng sinh. + Khuyến người bệnh tôn trọng khoảng cách 2 giờ giữa các lần uống hai thuốc
45	Ciprofloxacin	Theophyllin	- Làm tăng độc tính của theophyllin - Cơ chế là ciprofloxacin ức chế chuyển hóa theophyllin qua CYP450 1A2.	- Nghiêm trọng -Tránh phối hợp. Nếu phối hợp: Giảm 30-50% liều theophyllin khi bắt đầu dùng ciprofloxacin. Theo dõi nồng độ và các dấu hiệu độc tính của theophyllin: đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, buồn nôn, run,.. + Xem xét thay kháng sinh khác
46	Quinolon	Antacid	- Giảm nồng độ kháng sinh Quinolon - cách ức chế hấp thu của quinolon bởi các cation đa hóa trị, tạo thành một phức hợp kém hấp thu qua đường tiêu hóa.	- Nghiêm trọng - Tránh phối hợp + Thay thế kháng sinh khác, hoặc uống cách nhau 2 giờ.
47	Ciprofloxacin	Calci clorid	- Giảm hấp thu kháng sinh. - Tạo phức chelat hóa.Các quinolon nói chung và các fluoroquinolon nói riêng dùng đường uống, tạo phức với các cation hóa trị 2 hay 3 như nhôm, magnesi, calci, sắt và kẽm.	- Thận trọng - Theo dõi + Cẩn nhắc thay thế kháng sinh.
48	Linezolid	Levodopa	- Tăng huyết áp nghiêm trọng - Cơ chế là tăng cường tính khả dụng của catecholamine ngoại vi do giảm thoái hóa (hoạt động MAOI) và tăng tổng hợp (tác dụng levodopa) của dopamine và có lẽ cả norepinephrine.	- Chống chỉ định phối hợp + Ít nhất 14 ngày sau khi ngừng điều trị MAOI, mới bắt đầu điều trị bằng tramadol.
49	Linezolid	Tramadol	- Bệnh nhân dùng phối hợp thuốc này cũng có thể bị tăng nguy cơ co giật do giảm ngưỡng co giật do tăng cường hoạt động serotonergic của tramadol và làm tăng nguy cơ mắc hội chứng serotonin. - Cơ chế là một tác dụng dược lực học cộng thêm do ức chế MAOI chuyển hóa	- Chống chỉ định + Ít nhất 14 ngày sau khi ngừng điều trị MAOI, mới bắt đầu điều trị bằng tramadol.

			serotonin.	
50	Linezolid	SSRI (Fluvoxamin, Amitriptyllin)	- Dùng đồng thời linezolid với các tác nhân serotonergic có thể làm tăng nguy cơ mắc hội chứng serotonin. - Linezolid là một chất ức chế monoamine oxidase, không chọn lọc (MAOI). Do đó, nó có thể tăng cường tác dụng serotonergic bằng cách ức chế chuyển hóa serotonin.	- Nghiêm trọng - Tránh phối hợp + Chỉ sử dụng khi không có lựa chọn thay thế nào và theo dõi chặt chẽ dấu hiệu của hội chứng serotonin.
51	Linezolid	Thuốc kích thích thần kinh giao cảm (dopamin, adrenalin, noradrenalin)	- Tăng huyết áp - Linezolid có thể tăng cường phản ứng của cơ thể với các tác nhân giống giao cảm.	- Nghiêm trọng - Tránh phối hợp + Theo dõi chặt chẽ huyết áp + Nếu sự kết hợp được sử dụng, thì nên dùng liều ban đầu thấp hơn của các tác nhân adrenergic như dopamine hoặc epinephrine.
52	Meropenem	Valproat	- Giảm nồng độ trong máu của acid valproic, mất tác dụng chống co giật. - Cơ chế tương tác đang cập nhật. Các nghiên cứu trong ống nghiệm và động vật cho thấy carbapenems có thể làm tăng chuyển hóa của VPA tới VPA glucuronide; ức chế sự thủy phân của VPA glucuronide trong gan; làm tăng độ thanh thải của VPA glucuronide; và ức chế sự hấp thu của VPA trong ruột.	- Nghiêm trọng - Tránh phối hợp. Có thể thay kháng sinh khác không ảnh hưởng đến nồng độ valproat. Trường hợp cần phối hợp: + Theo dõi nồng độ valproat khi bắt đầu dùng meropenem. + Kết hợp các thuốc chống co giật khác. + Giảm liều valproat khi ngừng meropenem.
53	Metoclopramid	Các thuốc điều trị loạn thần	- Tăng nguy cơ các phản ứng ngoại tháp hoặc hội chứng thần kinh ác tính - Tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương và / hoặc hô hấp có thể tăng thêm hoặc hiệp đồng ở những bệnh nhân dùng nhiều loại thuốc gây ra những tác dụng này, đặc biệt ở những bệnh nhân cao tuổi hoặc suy nhược.	- Chống chỉ định + Nếu phải phối hợp cần theo dõi chặt chẽ biểu hiện ngoại tháp hoặc hội chứng thần kinh ác tính (co cứng cơ, sốt, đổ mồ hôi, nhảm lẫn)
54	Midazolam	Propofol	- Tác dụng gia tăng về hô hấp, nhịp tim, huyết áp và an thần. - Cộng hưởng tác dụng gây mê, gây ngủ. Cộng tác dụng trên tim phổi	- Thận trọng - Theo dõi + Phối hợp này được sử dụng trong việc dẫn mê giúp giảm liều 1 hoặc cả 2 thuốc. Tuy nhiên cần theo dõi dấu hiệu ức chế tim phổi.
55	Midazolam	Morphin	- Tăng các phản ứng phụ như chóng mặt, buồn ngủ, nhảm lẫn và khó tập trung. Một số người, đặc biệt là người cao tuổi, cũng có thể bị suy giảm trong suy nghĩ, phán đoán. - Cộng hưởng tác dụng an thần, giảm đau và cộng nguy cơ suy hô hấp	- Thận trọng - Theo dõi + Trường hợp phối hợp: Theo dõi tình trạng hô hấp, cân nhắc giảm liều một hoặc cả hai thuốc. Khuyến cáo bệnh nhân về tác dụng gây buồn ngủ hoặc suy giảm hô hấp, không lái xe, vận hành máy móc
56	Midazolam	Sevofluran	- Tăng tác dụng gây mê của sevofluran. - Tương tác làm giảm nồng độ phế nang tối thiểu (MAC) của sevofluran	- Thận trọng - Theo dõi + Bắt đầu với liều thấp sevofluran, tăng liều dần cho đến khi đạt được tác dụng mong muốn. Theo dõi chặt chẽ dấu hiệu ức chế tim phổi.
57	Midazolam	Omeprazol	- Độc tính Benzodiazepin (an thần gây ngủ, nói khó, mất điều hòa, ngủ lịm). - Omeprazole có thể làm tăng tác dụng dược lý và nồng độ huyết thanh của một số loại thuốc chống loạn thần thông qua ức chế men gan.	- Thận trọng - Theo dõi. Trường hợp cần phối hợp: + Theo dõi dấu hiệu ức chế TKTU (an thần gây ngủ, nói khó), và chỉnh liều theo các dấu hiệu này. + Chuyển sang một Benzodiazepin thải trừ qua con đường glucuronid hóa (Lorazepam, Oxazepam, Temazepam)
58	NSAID	Heparin	- Tăng nguy cơ chảy máu	- Thận trọng - Theo dõi. nếu phối hợp: + Tạm ngừng NSAID trước khi bắt đầu sử dụng heparin nếu có thể. + Theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu chảy máu trên lâm sàng (đặc biệt là chảy máu đường tiêu hóa) và các chỉ số xét nghiệm thích hợp trên bệnh nhân.
59	NSAIDs	NSAIDs	- Tác dụng phụ trên đường tiêu hóa nghiêm trọng bao gồm viêm, chảy máu, loét và thủng. Nguy cơ phụ thuộc vào cả liều lượng và thời gian điều trị.	- Chống chỉ định. + Cùng cơ chế tác động, không tăng tác dụng điều trị, tăng tác dụng

			-Hiệp đồng tác dụng phụ.	phụ, nguy cơ loét dạ dày.
60	NSAIDs (Meloxicam, Celecoxib, Diclofenac, Tenoxicam, Paracetamol + ibuprofen)	Corticosteroid	- Tăng tác dụng phụ của NSAIDs bao gồm viêm, chảy máu, loét và thủng. -Cơ chế: cả hai loại tác nhân đều gây loét và có tác dụng phụ trên niêm mạc đường tiêu hóa trong quá trình dùng chung.	- Thận trọng – Theo dõi + Nên thận trọng nếu sử dụng corticosteroid và NSAID cùng với nhau, đặc biệt ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh loét dạ dày tá tràng hoặc xuất huyết tiêu hóa và ở những bệnh nhân cao tuổi và suy nhược - Tránh phối hợp, nếu bắt buộc phối hợp nên dùng kèm với thuốc bảo vệ dạ dày
61	Phenobarbital	Thuốc chẹn kênh calci	- Giảm tác dụng của thuốc chẹn kênh calci	- Nên cân nhắc khi phối hợp. + Phenobarbital làm tăng chuyển hóa ở gan của các thuốc chẹn kênh calci dihydropyridin do cảm ứng enzyme CYP 3A4 + Nếu phải dùng đồng thời với nifenipin, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ những thay đổi trong tác dụng dược lý bất cứ khi nào barbiturate được bắt đầu, ngừng hoặc điều chỉnh liều lượng của nó. + Tăng liều các thuốc chẹn kênh calci có thể cần thiết.
62	Phenobarbital	Corticosteroid	- Phenobarbital có thể làm giảm nồng độ trong huyết tương và tác dụng toàn thân của cả corticosteroid nội sinh và ngoại sinh. - Cơ chế là tăng tốc độ chuyển hóa corticosteroid do cảm ứng con đường enzym CYP450 3A4 bởi barbiturat.	- Thận trọng – Theo dõi + Bệnh nhân được điều trị đồng thời với barbiturat có thể yêu cầu liều lượng cao hơn của corticosteroid và điều chỉnh liều lượng được điều chỉnh khi cần thiết.
63	Rivaroxaban	Piroxicam meloxicam,, aspirin	- Tăng nguy cơ chảy máu. - Hiệp đồng tác dụng phụ.	- Thận trọng - Theo dõi + Theo dõi tác dụng chống đông máu và các biến chứng chảy máu
64	Simvastatin	Amlodipin	- Amlodipine có thể ức chế chuyển hóa của simvastatin bởi CYP P-450-3A4 dẫn đến tăng nồng độ của simvastatin làm tăng nguy cơ bệnh cơ, tiêu cơ vân trên bệnh nhân sử dụng đồng thời hai thuốc này. - Có thể tăng nguy cơ bệnh cơ	- Nghiêm trọng - Tránh phối hợp. Nếu cần thiết phối hợp: + Đổi liều lượng hoặc tần suất sử dụng một hoặc cả hai loại thuốc, không dùng quá 20mg simvastatin/ngày khi phối hợp. Fluvastatin, pravastatin và rosuvastatin có lẽ là những lựa chọn thay thế an toàn hơn ở những bệnh nhân dùng amlodipine, vì chúng không bị chuyển hóa bởi CYP450 3A4. + Theo dõi sát bệnh nhân về các dấu hiệu của hội chứng tiêu cơ vân: đau cơ, yếu cơ...
65	Simvastatin	Colchicin	- Dùng đồng thời colchicine và các chất ức chế HMG-CoA reductase có thể làm tăng nguy cơ bệnh cơ do sự kết hợp của các tác dụng dược lực học và dược động học. Các tác nhân này gây độc cho cơ riêng lẻ và có thể có tác dụng cộng hưởng hoặc hiệp đồng khi được sử dụng cùng nhau. Ngoài ra, colchicine và một số chất ức chế HMG-CoA reductase là chất nền của isoenzyme CYP450 3A4 và chất vận chuyển P-glycoprotein, do đó có thể xảy ra ức chế cạnh tranh dẫn đến tăng hấp thu thuốc và giảm bài tiết. - Làm tăng độc tính của simvastatin, Có thể tăng nguy cơ bệnh cơ.	- Nghiêm trọng - Tránh phối hợp. Nếu cần thiết phối hợp: + Theo dõi độc tính trên cơ (đau, yếu cơ) và nồng độ Creatinin Kinase (CK), ngừng sử dụng statin nếu nồng độ CK tăng rõ rệt hoặc nghi ngờ tiêu cơ vân cấp + Dùng liều statin thấp nhất có hiệu quả. + đặc biệt ở người cao tuổi và bệnh nhân suy gan hoặc thận.
66	Statin (atorvastatin, simvastatin)	Itraconazol	- Tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp (đau cơ, mỏi cơ, yếu cơ). - Dùng chung với các chất ức chế mạnh CYP450 3A4 bao gồm các chất chống nấm azole có thể làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương của các chất ức chế HMG-CoA reductase (statin) là cơ chất của isoenzyme.	- Nghiêm trọng -Tránh phối hợp. + Itraconazol - simvastatin: chống chỉ định phối hợp. + Itraconazol - atorvastatin: nên tránh phối hợp. + Nếu phối hợp: liều atorvastatin không vượt quá 20mg/ngày. Theo dõi nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp. Thay atorvastatin, simvastatin bằng fluvastatin, rosuvastatin. Thận trọng với fluconazol.

67	Atorvastatin/ simvastatin	Fenofibrat	- Tăng nguy cơ viêm cơ, đặc biệt với Gemfibrozil. Theo dõi nồng độ creatinin phosphokinase trong huyết thanh. - Do hai thuốc có cùng tính chất trị liệu và sinh học, gây tăng nguy cơ xảy ra và mức độ tác dụng phụ.	- Nghiêm trọng - Tránh phối hợp các thuốc có thể có cùng tính chất trị liệu và sinh học. Tăng tác dụng phụ và có nguy cơ tiêu cơ vân, nên có chiến lược điều trị khác.
68	Thuốc cản quang chứa i- iod (Iobitridol- Xenetix, Iopromid - Ultravist,...)	Metformin	- Tích lũy metformin, dẫn đến nhiễm toan lactic, suy thận cấp. - Chất cản quang có i-ốt có thể gây ra những thay đổi cấp tính trong chức năng thận, bao gồm cả suy thận cấp, là một yếu tố nguy cơ của nhiễm toan lactic do biguanide.	- Chống chỉ định + Trong trường hợp bệnh nhân phải sử dụng thuốc cản quang có iod, phải dừng điều trị với metformin trước 48 giờ và chỉ sử dụng trở lại sau 48 giờ để tránh nguy cơ suy thận
69	Tramadol	SSRI (Fluvoxamin, Amitriptyllin)	- Nguy cơ co giật có thể tăng lên khi dùng chung tramadol - tăng nhạy cảm, giảm ngưỡng co giật.	- Thận trọng - Theo dõi + Thận trọng ở bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân bị động kinh, tiền sử co giật hoặc các yếu tố nguy cơ khác gây co giật.

Tài liệu tham khảo:

1. Dược thư quốc gia Việt Nam 2019, Bộ Y tế
2. Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định 2015, Bộ Y tế
3. British National Formulary 81
4. AHFS drugs information
5. Stockley's Drug Interactions Pocket Companion 2010
6. Drug Interactions (<http://www.micromedexsolutions.com>)
7. Drug Interactions Checker (<http://www.drugs.com>)
8. Drug Interaction Checker (<http://www.medscape.com>)

Phụ lục 2: Danh mục các cặp tương tác bất lợi cần chú ý và biện pháp xử lý

TT	Thuốc 1	Thuốc 2	Ảnh hưởng của tương tác	Biện pháp xử trí
1	Adrenalin	Propranolol	Nguy cơ gây tăng huyết áp và chậm nhịp tim, có thể dẫn đến sốc tim -Propranolol làm giảm tác dụng của adrenalin	- Nếu cần thiết phải dùng thuốc chẹn beta nên thay propranolol bằng thuốc chẹn beta chọn lọc (như metoprolol) ít nguy cơ gây tăng huyết áp và chậm nhịp tim hơn - Theo dõi chặt chẽ huyết áp của bệnh nhân - Nếu propranolol đối kháng tác dụng của adrenalin trong xử lý sốc phản vệ, sử dụng glucagon có thể có hiệu quả
2	Amikacin	Furosemid	Tăng độc tính trên thận và thính giác	- Tránh phối hợp, nếu bắt buộc phối hợp nên: - Kiểm tra chức năng thận, thính giác trước khi dùng thuốc, định kỳ theo dõi - Không dùng quá liều khuyến cáo - Giảm 1 hoặc cả 2 thuốc trên bệnh nhân suy thận
3	Amiodaron	Digoxin	Làm tăng nồng độ digoxin trong máu, có thể gây ngộ độc	- Giảm 1/2 đến 1/3 liều digoxin khi bắt đầu dùng amiodaron và tiếp tục hiệu chỉnh liều sau 1 hoặc 2 tuần, có thể sau 1 tháng từ khi ngừng dùng amiodaron, lưu ý đặc biệt trên bệnh nhi. - Theo dõi biểu hiện độc tính của Digoxin
4	Amiodaron	Diltiazem	Làm tăng nồng độ diltiazem trong có thể gây chậm nhịp, ngừng xoang, block nhĩ thất	- Chống chỉ định trên bệnh nhân mắc hội chứng suy nút xoang hoặc block nhĩ thất một phần. - Theo dõi biểu hiện bất thường trên tim mạch của bệnh nhân, đặc biệt trong giai đoạn dùng liều tấn công amiodaron
5	Amiodaron	Simvastatin/ Atorvastatin	Làm tăng độc tính của simvastatin	- Tránh phối hợp, nếu bắt buộc phối hợp cần: - Theo dõi độc tính trên cơ (đau, yếu cơ) và nồng độ Creatinin Kinase (CK), ngừng sử dụng statin nếu nồng độ CK tăng rõ rệt hoặc nghi ngờ tiêu cơ vân cấp - Dùng liều statin thấp nhất có hiệu quả. - Xem xét chuyển sang dùng rosuvastatin/ fluvastatin/ pravastatin hoặc thay clarithromycin/ erythromycin bằng azithromycin để giảm bớt mức tương tác.
6	Clarithromycin / Erythromycin			
7	Aspirin	diclofenac, ketorolac, ibuprofen, meloxicam,..)	Làm tăng tác dụng phụ nghiêm trọng của NSAIDs	- Aspirin – ketorolac: chống chỉ định - Aspirin – các NSAID khác: nên tránh phối hợp này, bác sỹ cần lưu ý tương tác có thể xảy ra và có thể dẫn đến xuất huyết tiêu hóa.

8	Aspirin	enoxaparin	Tăng nguy cơ chảy máu	<ul style="list-style-type: none"> - Nên tránh phối hợp hai thuốc trừ một số trường hợp đặc biệt như dự phòng biến chứng thiếu máu cục bộ ở bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định - Khi cần thiết phối hợp hai thuốc, cần theo dõi chặt chẽ các chỉ số xét nghiệm đông máu thích hợp và biểu hiện xuất huyết trên bệnh nhân. Điều trị triệu chứng xuất huyết nếu xảy ra.
9	Các NSAID	enoxaparin	Tăng nguy cơ chảy máu	<ul style="list-style-type: none"> - Tạm ngừng NSAID trước khi bắt đầu sử dụng heparin hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp, nếu có thể. - Theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu chảy máu trên lâm sàng (đặc biệt là chảy máu đường tiêu hóa) và các chỉ số xét nghiệm thích hợp trên bệnh nhân.
10	Ceftriaxon	Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch chứa Calci (calci clorid, Ringer lactat)	Tạo tủa ceftriaxon - calci (đã phát hiện tạo tủa tại phổi và thận trẻ sơ sinh)	<ul style="list-style-type: none"> - Không trộn lẫn 2 thuốc cùng 1 đường truyền - Trẻ sơ sinh (<28 ngày): chống chỉ định dùng đồng thời - Đối tượng khác: nếu cần thiết phải dùng nên 2 đường truyền khác nhau tại 2 vị trí truyền khác nhau.
11	Ciprofloxacin	Theophyllin	Làm tăng độc tính của theophyllin	<p>Nếu phối hợp:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Giảm 30-50% liều theophyllin khi bắt đầu dùng ciprofloxacin - Theo dõi nồng độ và các dấu hiệu độc tính của theophyllin: đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, buồn nôn, run,.. - Xem xét thay ciprofloxacin bằng quinolon khác (moxifloxacin)
12	Corticoid	NSAIDs	Tăng tác dụng phụ lên đường tiêu hóa	Tránh phối hợp, nếu bắt buộc phối hợp nên dùng kèm với thuốc bảo vệ dạ dày
13	Digoxin	Canxi/ Magie	Tăng nguy cơ loạn nhịp, tiêm tĩnh mạch canxi và magie cùng lúc với các dẫn chất digitalis có thể gây tử vong	<ul style="list-style-type: none"> - Chống chỉ định: Phối hợp canxi tiêm tĩnh mạch với dẫn chất digitalis - Khi phối hợp canxi, magie bằng đường uống phải theo dõi lâm sàng và nếu cần phải theo dõi cả điện tâm đồ
14	Diltiazem	Clarithromycin/ Erythromycin	Làm tăng nguy cơ nhịp tim bất thường, có thể gây tử vong.	<p>Tránh phối hợp, nếu phối hợp:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Theo dõi khoảng QT tại thời điểm ban đầu và trong suốt quá trình dùng đồng thời 2 thuốc này. - Hiệu chỉnh liều diltiazem, nếu cần thiết.

15	Diltiazem	Domperidon	- Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT	- Chống chỉ định phối hợp
16	Ivabradin	diltiazem, clarithromycin, erythromycin, itraconazol	Làm tăng nồng độ ivabradin trong máu, nguy cơ gây chậm nhịp tim, rối loạn dẫn truyền	- Chống chỉ định phối hợp ivabradin với clarithromycin, erythromycin uống, itraconazol, diltiazem. - Có thể phối hợp ivabradin với fluconazol nhưng cần dùng ivabradin ở liều khởi đầu thấp 2,5 mg x 2 lần/ngày và theo dõi nhịp tim của bệnh nhân.
17	Kali clorid	Thuốc ức chế men chuyển	Nguy cơ làm tăng kali máu, rối loạn dẫn truyền tim	Tránh kê đơn đồng thời hai thuốc này, đặc biệt với người bệnh cao tuổi, suy thận và suy tim
18	Kali clorid	Spironolacton	Làm tăng kali máu, trường hợp nghiêm trọng có thể dẫn đến suy thận, liệt cơ, nhịp tim không đều, ngừng tim	- Chỉ phối hợp hai thuốc này trong trường hợp bệnh nhân hạ kali máu nghiêm trọng không đáp ứng với một trong hai thuốc khi dùng đơn độc. Đặc biệt thận trọng ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ (như bệnh nhân cao tuổi, mắc đái tháo đường hoặc suy thận) - Nếu phối hợp, theo dõi chặt chẽ nồng độ kali trong huyết thanh và biểu hiện tăng kali máu trên bệnh nhân (yếu cơ, mệt mỏi, dị cảm, nhịp tim chậm, sốc và điện tâm đồ bất thường), đồng thời khuyến cáo bệnh nhân về chế độ ăn hợp lý, tránh dùng thức ăn giàu kali.
19	Linezolid	Levodopa	- Tăng huyết áp nghiêm trọng	- Chống chỉ định phối hợp - Ít nhất 14 ngày sau khi ngừng điều trị MAOI, mới bắt đầu điều trị bằng tramadol.
20	Linezolid	Tramadol	- Tăng nguy cơ co giật do giảm ngưỡng co giật và làm tăng nguy cơ mắc hội chứng serotonin.	- Chống chỉ định - Ít nhất 14 ngày sau khi ngừng điều trị MAOI, mới bắt đầu điều trị bằng tramadol.
21	Spironolacton	Thuốc ức chế men chuyển (Enalapril, captopril, lisinopril,..)	Nguy cơ làm tăng kali máu, trường hợp nghiêm trọng đe dọa tính mạng, đặc biệt người suy thận.	- Không nên sử dụng cặp phối hợp này ở những bệnh nhân có $Cl_{cr} < 30\text{ml/ph}$. - Theo dõi thường xuyên chức năng thận và nồng độ kali trong huyết thanh của bệnh nhân, đặc biệt ở những bệnh nhân có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ - Sử dụng spironolacton ở liều thấp nhất có hiệu quả. Liều khuyến cáo cho đa số bệnh nhân là 25mg/ngày.

22	Metoclopramid	Các thuốc điều trị loạn thần (amitriptylin, clopromazin, olanzapin, risperidol, sulpirid)	Tăng nguy cơ các phản ứng ngoại tháp hoặc hội chứng thần kinh ác tính	- Tránh phối hợp, nếu phải phối hợp cần theo dõi chặt chẽ biểu hiện ngoại tháp hoặc hội chứng tk ác tính (co cứng cơ, sốt, đổ mồ hôi, nhầm lẫn)
23	Quinolon (levofloxacin, moxifloxacin)	- Macrolid: azithromycin, clarithromycin - Fluconazol - Amiodaron - Các thuốc điều trị loạn thần	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh	Tránh phối hợp các thuốc này, nếu bắt buộc phối hợp, cần thận trọng và theo dõi chặt chẽ điện tâm đồ, đặc biệt là bệnh nhân có yếu tố nguy cơ xoắn đỉnh (QT kéo dài, hạ kali máu chưa điều trị)
24	Thuốc cản quang chứa iod: Iobitridol (Xenetix®), Iopromid (Ultravist®), Iohexol (ommipaque®)	Metformin	Tích lũy metformin, nhiễm toan lactic, suy thận cấp	- Trong trường hợp bn phải sd thuốc cản quang có iod, phải dừng điều trị với metformin trước 48 giờ và chỉ sd trở lại sau 48 giờ để tránh nguy cơ suy thận, dẫn đến tăng tồn lưu metformin trong cơ thể (quá liều) với hậu quả nhiễm toan lactic