

TÌNH HÌNH KÊ ĐƠN OPIOID NGOẠI TRÚ CHO BỆNH NHÂN UNG THƯ TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

• Nguyễn Thị Ngọc Yến^{1*} • Nguyễn Như Hồ²

¹ Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng.

² Trường Đại học Y Dược TP.HCM.

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh nhân ung thư tiến triển cần được chăm sóc giảm nhẹ nhằm giảm đau và cải thiện chất lượng cuộc sống. Opioid mạnh thường được chỉ định trong các cơn đau nặng. Mục tiêu: Khảo sát tình hình kê đơn opioid mạnh cho bệnh nhân ung thư điều trị ngoại trú. Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu cắt ngang mô tả, hồi cứu toàn bộ đơn thuốc có chỉ định opioid mạnh trên bệnh nhân ung thư đến khám tại phòng khám Chăm sóc giảm nhẹ, bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM từ ngày 01/06/2021 đến 31/12/2021 được lựa chọn theo tiêu chí chọn mẫu. Kết quả: Trong 158 bệnh nhân chỉ định dùng opioid ngoại trú, có 80 bệnh nhân được kê đơn opioid mạnh, 51.2% bệnh nhân nữ; 56% bệnh nhân sống tại Thành phố Hồ Chí Minh và 48,8% bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên. Số đơn thuốc ≥ 7 thuốc chiếm 40%. Tất cả bệnh nhân đều được kê 1 loại opioid mạnh là morphin. Tỷ lệ bệnh nhân phối hợp thêm thuốc giảm đau khác là 52,5%. Tỷ lệ đơn thuốc có tương tác nghiêm trọng là 38,8%. Cặp thuốc tương tác nghiêm trọng chiếm tỷ lệ nhiều nhất là morphin và zopiclon (18,8%). Kết luận: Morphin là opioid mạnh được lựa chọn trong điều trị giảm đau ngoại trú. Cần chú ý khi phối hợp morphin với các thuốc khác có tương tác nghiêm trọng để đảm bảo an toàn.

Từ khóa: opioid, morphin, ung thư, kê đơn, ngoại trú

PATTERNS OF OUTPATIENT OPIOID PRESCRIPTION FOR CANCER PATIENTS AT UNIVERSITY MEDICAL CENTER OF HO CHI MINH CITY

• Nguyen Thi Ngoc Yen • Nguyen Nhu Ho

ABSTRACT

Background: Advanced cancer patients require palliative care to reduce pain and improve quality of life. Strong opioids are usually indicated for severe pain. Objective: To describe the situation of prescribing patterns of strong opioids for outpatients with cancer. Methods: The study retrospectively collected data from prescriptions with strong opioids indicated for cancer patients visiting Palliative Care Clinic, University Medical Center, Ho Chi Minh City from June 1st, 2021 to December 31st, 2021. Results: Of the 158 cancer outpatients with opioid prescription, 80 patients were prescribed strong opioids (50.6%). Female patients accounted for 51.2% and 48.8% of patients were male. 56% of patients live in Ho Chi Minh City and 43% of patients lived in other provinces. The patients over 65 years of age accounted for 48.8%. The prescriptions with ≥ 7 drugs or more accounted for 40%. All patients were prescribed morphine. The percentage of patients taking combined pain relievers was 52.5%. The proportion of prescriptions with major drug interaction was 38.8%.

* Tác giả liên hệ, Nguyễn Thị Ngọc Yến: yennn@hiu.vn

(Ngày nhận bài: 22/10/2022; Ngày nhận bản sửa: 08/11/2022; Ngày duyệt đăng: 16/11/2022)

Combined use of morphine and zopiclone accounted for 18.8% of major interactions. Conclusions: Morphine was the selected strong opioid to manage pain for outpatients with cancer. Care should be taken when combining oral morphine with other drugs to ensure safety of drug use.

Keywords: *opioid, morphin, cancer, prescription, outpatient*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nhân ung thư tiến triển cần được chăm sóc giảm nhẹ nhằm giảm đau và cải thiện chất lượng cuộc sống. Opioid mạnh thường được chỉ định trong các cơn đau nặng. Ngoài chỉ định dùng opioid giảm đau, bác sĩ có thể sử dụng thêm các thuốc khác để có thể kiểm soát tình trạng bệnh lý cũng như tăng hiệu quả giảm đau cho bệnh nhân. Sử dụng nhiều thuốc để điều trị những bệnh kèm khác nhau cùng với opioid cũng làm tăng khả năng tương tác thuốc, gây ra các phản ứng bất lợi đặc biệt là suy hô hấp và có thể dẫn đến tử vong [1]. Việc kê đơn opioid điều trị ngoại trú còn chưa phổ biến do các tác dụng bất lợi của thuốc gây ra, đặc biệt là tình trạng lệ thuộc thuốc hay rào cản về mặt quản lý opioid khiến cho việc cung ứng, sản xuất và cấp phát sử dụng opioid cũng bị hạn chế [2- 4]. Hiện nay, nghiên cứu về sử dụng opioid ngoại trú tại Việt Nam không nhiều do đó chúng tôi thực hiện đề tài khảo sát tình hình kê đơn opioid mạnh trên bệnh nhân ung thư đến khám tại phòng khám Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Đại học Y Dược TP HCM.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Đơn thuốc ngoại trú của bệnh nhân có chẩn đoán ung thư và có chỉ định dùng opioid mạnh tại phòng khám Chăm sóc giảm nhẹ, Khoa Lão - Chăm sóc giảm nhẹ - Bệnh viện Đại Học Y Dược TP HCM từ tháng 06/2021 đến 12/2021.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Đơn thuốc ngoại trú của bệnh nhân ≥ 18 tuổi, có chẩn đoán ung thư và có chỉ định dùng opioid mạnh.

Tiêu chuẩn loại trừ: Đơn thuốc của phụ nữ có thai và đang cho con bú.

Cỡ mẫu: Toàn bộ đơn thuốc thỏa tiêu chuẩn chọn lựa và không thuộc tiêu chuẩn loại trừ trong thời gian từ tháng 06/2021 đến 12/2021

Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang mô tả, hồi cứu dữ liệu.

Nội dung nghiên cứu:

Thu thập các thông tin trên đơn thuốc điện tử của bệnh nhân tại phòng khám Chăm sóc giảm nhẹ, Khoa Lão - Chăm sóc giảm nhẹ - Bệnh viện Đại học Y Dược TP HCM, bao gồm:

- Thông tin bệnh nhân: tuổi, giới (nam/nữ),...
- Thông tin về chẩn đoán bệnh...
- Thông tin về các thuốc được chỉ định...

Đánh giá tính hợp lý (có/không hợp lý) của opioid mạnh trong đơn thuốc dựa trên các nguồn tài liệu: (1) Hướng dẫn chăm sóc giảm nhẹ của Bộ Y tế năm 2022; (2) Dược Quốc gia Việt Nam 2018; (3) Tờ hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất. Các yếu tố được đánh giá bao gồm liều trong một lần dùng, số lần dùng nhiều hơn so với khuyến cáo sử dụng, tương tác thuốc chống chỉ định và tương tác nghiêm trọng xuất hiện trong đơn. Tương tác thuốc trong đơn được xác định dựa vào kết quả tra cứu bằng các phần mềm: tương tác thuốc của Bộ Y tế (tuongtacthuoc.ehealth.gov.vn), Drugs.com, Lexicomp.

Xử lý thống kê: Sử dụng phần mềm Excel 2010 và SPSS 25 để xử lý và phân tích số liệu. Các biến liên tục được trình bày bằng giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn (mean \pm SD) nếu phân phối chuẩn; trung vị và khoảng tứ phân vị (Q1 – Q3) nếu phân phối không chuẩn. Các biến phân loại

được mô tả theo tỷ lệ phần trăm.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng y đức Đại học Y Dược TP.HCM (số 582/HĐĐĐ-ĐHYD) và được sự đồng ý của Ban Giám đốc Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung và đặc điểm bệnh lý mẫu nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu (n = 80)

Đặc điểm		Số lượng BN	Tỷ lệ (%)
Loại ung thư	Đường tiêu hóa	26	32.5
	Gan – mật – tụy	19	23.8
	Hệ sinh dục	10	12.5
	Da, xương, mô liên kết	3	3.8
	Đường tiết niệu	2	2.5
	Vùng đầu và cổ	2	2.5
	Vú	1	1.3
	Chưa rõ nguyên phát	1	1.3
Giai đoạn bệnh	Giai đoạn 1	0	0.0
	Giai đoạn 2	0	0.0
	Giai đoạn 3	3	3.8
	Giai đoạn 4	71	88.8
	Chưa rõ giai đoạn bệnh	6	7.5
Bệnh mạn tính mắc kèm	Có	46	57.5
	Không	34	30.0
Loại bệnh mạn tính mắc kèm	Tăng huyết áp	24	33.5
	Đái tháo đường	17	21.3
	Thiếu máu cơ tim	13	16.3
	Bệnh gan	10	12.5
	Bệnh thận	6	7.5
	Bệnh hen	1	1.3
Số lượng bệnh mắc kèm	Trung vị (Q1 – Q3)	4	(3– 5)

Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Hồi cứu đơn thuốc từ tháng 06/2021 đến tháng 12/2021, trong tổng số 158 đơn thuốc của bệnh nhân ung thư có sử dụng opioid điều trị ngoại trú tại phòng khám Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM, nhóm nghiên cứu ghi nhận 80 bệnh nhân được chỉ định opioid mạnh (50.6%). Tỷ lệ nữ giới (51.2%) cao hơn nam giới (48.8%). Tuổi trung bình của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là $63,1 \pm 12,4$. Tuổi cao nhất và thấp nhất lần lượt là 90 tuổi và 32 tuổi. Bệnh nhân sống

tại TPHCM chiếm 56.3%. Hơn một nửa số bệnh nhân (56.35%) không có việc làm. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 2. Đặc điểm bệnh lý của mẫu nghiên cứu (n = 80)

Đặc điểm		Số BN	Tỷ lệ (%)
Tuổi	Mean ± SD	63,1 ± 12,4	
Nhóm tuổi	< 45 tuổi	5	6.3
	45 – 64 tuổi	36	45.0
	≥ 65 tuổi	39	48.8
Giới tính	Nam	39	48.8
	Nữ	41	51.2
Nơi sống	TPHCM	45	56.3
	Tỉnh khác	35	43.7
Nghề nghiệp	Nông dân	7	8.8
	Công nhân – viên chức	7	8.8
	Kinh doanh – buôn bán	21	26.3
	Không có việc làm	45	56.3

Đặc điểm bệnh lý của mẫu nghiên cứu

Ung thư liên quan đến đường tiêu hóa (32.5%) là loại ung thư chiếm tỷ lệ cao nhất trong mẫu nghiên cứu. Hầu hết bệnh nhân ung thư ở giai đoạn 4 (88.8%). Số lượng bệnh mắc kèm có trung vị là 4 (3– 5). Bệnh mạn tính mắc kèm có tỷ lệ cao nhất là bệnh tăng huyết áp (30%) và thấp nhất là bệnh hen (1.3%). Đặc điểm bệnh lý của mẫu nghiên cứu được trình bày trong Bảng 2.

3.2. Tình hình sử dụng opioid mạnh cho bệnh nhân ung thư ngoại trú

Morphin là opioid mạnh duy nhất được chỉ định điều trị giảm đau ngoại trú, trong đó morphin đường uống chiếm 93.6% và tiêm tĩnh mạch chiếm 3.8%. Liều morphin trung vị là 7 (5 – 15)mg với liều thấp nhất là 2mg và cao nhất là 210mg. Tình hình sử dụng opioid mạnh được trình bày trong Bảng 3. Tất cả các thuốc chỉ định trong đơn được chỉ định với liều dùng và số lần dùng trong khoảng liều theo khuyến cáo.

Bảng 3. Tình hình sử dụng opioid mạnh ngoại trú (n = 80)

Đặc điểm		Số lượng BN	Tỷ lệ (%)
Opioid mạnh	Morphin (PO)	77	96.2
	Morphin (IV)	3	3.8
Liều morphin (mg) ^c	Trung vị (Q1 – Q3)	7 (5 – 15)	
Tổng liều morphin trong ngày (mg) ^c	Trung vị (Q1 – Q3)	42 (30– 90)	
Liều cứu hộ (mg) ^{*c}	Trung vị (Q1 – Q3)	4 (2 – 6)	

Số thuốc trong đơn	Trung vị (Q1 – Q3)	5,5 (3,3 – 8,0)		
	≥ 7	32		40,0
	< 7	48		60,0
Phối hợp giảm đau khác	Trung vị (Q1 – Q3)	1 (0 – 2)		
	Có	42		52,5
	Không	38		47,5

PO: đường uống

IV: đường tiêm tĩnh mạch

^c Liều opioid được quy đổi thành liều tương đương của morphin đường uống

* Mười hai trường hợp không có chỉ định liều cứu hộ trong quá trình khảo sát

Tương tác opioid mạnh và các thuốc khác trong đơn

Không có tương tác chống chỉ định giữa opioid mạnh và các thuốc khác trong đơn. Có 38,8% (31/80) đơn thuốc có cặp tương tác nghiêm trọng. Cặp tương tác nghiêm trọng thường gặp nhất là morphin và zopiclon (18,8%). Tương tác giữa opioid mạnh và các thuốc trong đơn được trình bày trong Bảng 5.

Bảng 4. Tương tác thuốc nghiêm trọng giữa opioid mạnh và các thuốc trong đơn (n = 80)

Thuốc tương tác với morphin	Số BN	Tỷ lệ (%)
Zopiclon	15	18,8
Gabapentin	12	15,0
Pregabalin	9	11,3
Amitriptylin	2	2,5
Mirtazapin	6	7,5
Haloperidol	1	1,3

4. BÀN LUẬN

Hồi cứu đơn thuốc từ tháng 06/2021 đến tháng 12/2021, nhóm nghiên cứu ghi nhận 80 bệnh nhân ung thư được chỉ định opioid mạnh điều trị ngoại trú tại phòng khám Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM. Tỷ lệ nữ giới cao hơn nam giới. Kết quả này phù hợp với thống kê GLOBOCAN 2020, dân số nữ mắc bệnh ung thư nói chung tại Việt Nam nhiều hơn dân số nam [5]. Tuổi trung bình của BN trong mẫu nghiên cứu là $63,1 \pm 13,0$. Trong nghiên cứu của chúng tôi đối tượng đa phần là người lớn tuổi. Khi tuổi càng tăng, tỷ lệ mắc các bệnh mạn tính cũng tăng [6]. Ở bệnh nhân mắc nhiều bệnh cùng lúc nguy cơ xảy ra tác dụng bất lợi của thuốc cao hơn, đồng thời tăng nguy cơ tàn tật và tử vong [7]. Bệnh nhân không có việc làm chiếm tỷ lệ cao nhất. Tuổi trong nghiên cứu đa phần là độ tuổi về hưu nên tỷ lệ không có việc làm cao. Tỷ lệ bệnh nhân sống tại TPHCM cao hơn tỷ lệ bệnh nhân sống tại khu vực các tỉnh khác có thể là do mẫu được lấy tại Khoa Chăm sóc giảm nhẹ của bệnh viện khu vực TPHCM.

Ung thư liên quan đến đường tiêu hóa là loại ung thư chiếm tỷ lệ cao nhất trong mẫu nghiên cứu

(32.5%). Tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của Vũ Văn Vũ (2010) tại bệnh viện Chợ Rẫy – 20.3% và nghiên cứu năm 2020 tại Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM của tác giả Nguyễn Văn Tú [8 – 9]. Sự khác biệt này là do sự phân bố ung thư ở từng khu vực, theo từng giới tính. Theo báo cáo GLOBOCAN năm 2020, ung thư gan là ung thư phổ biến nhất ở nam giới tại Việt Nam, Lào, Campuchia, Thái Lan, trong khi đó, ung thư tuyến tiền liệt lại phổ biến nhất ở các nước Bắc Âu và châu Mỹ[5]. Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi, BN được chỉ định opioid mạnh điều trị ngoại trú vì đa phần BN đều ở giai đoạn cuối. Số lượng bệnh mắc kèm có trung vị là 4 (3– 5). Bệnh mạn tính mắc kèm có tỷ lệ cao nhất là bệnh tăng huyết áp và thấp nhất là bệnh hen. Bệnh nhân có nhiều bệnh mạn tính kèm theo khi dùng thuốc càng làm tăng tương tác thuốc, tăng tác dụng phụ của thuốc. Nghiên cứu đã cho thấy bệnh nhân có các bệnh nền như bệnh tim, suy gan, suy thận hay các bệnh về đường hô hấp làm tăng ADR khi sử dụng, đặc biệt là ức chế hô hấp do opioid [10].

Trong 80 đơn thuốc được khảo sát, morphin là opioid mạnh duy nhất được chỉ định điều trị giảm đau ngoại trú, trong đó có 3 bệnh nhân dùng morphin đường tiêm (IV). Ba bệnh nhân được chỉ định dùng morphin tiêm là bệnh nhân bị ung thư thực quản, tắc tá tràng ruột hay u đầu tụy đã đặt stent đường mật và dẫn lưu đường mật xuyên gan qua da. Đây là những bệnh nhân không thể sử dụng được thuốc đường uống. Thống kê lượng sử dụng opioid mạnh ở Malaysia và các nước Đông Nam Á của tác giả Zin (2020), tại Việt Nam morphin là thuốc giảm đau opioid mạnh được sử dụng phổ biến nhất[11]. Theo khuyến cáo của Bộ Y tế morphin uống phóng thích nhanh là opioid mạnh cần thiết nhất và là thuốc thiết yếu nên được ưu tiên sử dụng tại Việt Nam [12]. Morphine uống phóng thích kéo dài giúp giảm bớt số lần dùng thuốc trong ngày nhưng lại có giá thành cao và không tốt hơn morphin uống phóng thích nhanh về mặt hiệu quả giảm đau. Morphine tiêm dùng khi bệnh nhân không thể dùng thuốc bằng đường uống và cho các cơn đau nặng [12].

Khi xét về liều sử dụng và số lần dùng của các thuốc giảm đau trong đơn, 100% các thuốc được chỉ định với khoảng liều và số lần cho phép. Theo khuyến cáo của Bộ Y tế, liều khởi đầu điều trị giảm đau của morphin dạng phóng thích nhanh đường uống là 5mg. Tuy nhiên vẫn có thể dùng liều thấp nhất có thể có tác dụng giảm đau và ít lặp lại để tránh nghiện thuốc [4]. Hay có thể lặp lại liều vừa dùng hoặc tăng liều đơn lên 1,5 đến 2 lần nếu cơn đau không thuyên giảm sau 60 phút [12]. Bệnh nhân điều trị ngoại trú có thể bổ sung liều cứu hộ hàng ngày để kiểm soát cơn đau đột xuất. Liều cứu hộ thường bằng khoảng 10% tổng liều opioid hàng ngày [12]. Tổng liều morphin (mg) dùng hàng ngày trong nghiên cứu trung bình là 42 (30 – 90) và liều cứu hộ trung bình 4 (2 – 6) là phù hợp theo khuyến cáo.

Có 52.5% bệnh nhân được chỉ định phối hợp thêm thuốc giảm đau khác. Việc phối hợp thêm thuốc giảm đau như paracetamol, NSAID cùng với opioid nhằm mục đích đạt được hiệu quả giảm đau tối ưu, giảm liều opioid và giảm tác dụng phụ opioid [13 – 15]. Về tương tác thuốc giữa morphin và các thuốc trong đơn thuốc, không có tương tác chống chỉ định và 38.8% trường hợp có tương tác nghiêm trọng. Trong đó, chủ yếu là tương tác giữa opioid và các thuốc hỗ trợ giảm đau khác hay thuốc an thần như gabapentin, pregabalin, amitriptylin, mirtazapin, haloperidol, hay zopiclon. Cặp tương tác thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất là morphin và zopiclon. Cặp tương tác thuốc có tỷ lệ ít nhất là morphin và haloperidol. Việc phối hợp các nhóm thuốc hỗ trợ giảm đau như gabapentin, pregabalin, amitriptylin có một số ưu điểm nhất định như có thể tăng cường tác dụng giảm đau và giúp giảm liều thuốc opioid [12]. Tuy nhiên, các phản ứng có hại và nguy cơ tử vong có thể xảy ra khi phối hợp opioid với các nhóm thuốc này. Nghiên cứu đã cho thấy những BN được điều trị bằng opioid có nguy cơ tử vong cao hơn đáng kể ở những BN điều trị đồng thời với gabapentin trong vòng 120 ngày do nồng độ opioid tăng lên so với chỉ dùng đơn trị opioid (OR 1,99; 95%CI [1,61-2,4]; $p < 0,001$) [16]. Nguy cơ tử vong tăng không chỉ khi phối hợp với nhóm thuốc gabapentinoid mà

ngay cả với nhóm thuốc an thần (zopiclon, zolpidem, zaleplon). Nghiên cứu đoàn hệ của Tove Abrahamsson và cộng sự (2017) khi nghiên cứu về việc kê đơn các thuốc như zopiclon, zolpidem hay zaleplon với opioid cho thấy nguy cơ tử vong liên quan đến quá liều opioid tăng lên đáng kể (HR 1,60; 95%CI 1,07 - 2,39) [17].

Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư thường gặp phải nhiều vấn đề về tâm lý như trầm cảm, lo lắng, hay rơi vào tình trạng khủng hoảng [18 – 19]. Tình trạng lo lắng và trầm cảm tăng từ đó có thể làm trầm trọng hơn cơn đau và khó kiểm soát cơn đau hơn [20]. Ngoài chỉ định dùng opioid mạnh để giảm đau, bác sĩ có thể sử dụng thêm các thuốc hỗ trợ giảm đau như thuốc ức chế thần kinh trung ương, thuốc giãn cơ vân, chống co thắt cơ trơn, chống trầm cảm và chống động kinh để điều trị. Tuy nhiên nên tránh sử dụng đồng thời opioid và các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác khi có thể, chỉ nên được kết hợp nếu các lựa chọn điều trị thay thế khác không phù hợp. Trường hợp nếu kết hợp, nên giới hạn liều lượng và thời gian dùng của mỗi loại thuốc đến mức tối thiểu có thể mà vẫn đạt được hiệu quả lâm sàng mong muốn. Bên cạnh đó, nên cân nhắc giảm liều opioid hoặc thuốc ức chế thần kinh trung ương khi phối hợp. Theo dõi tình trạng bệnh của bệnh nhân để nhận biết sớm các dấu hiệu và triệu chứng của suy hô hấp và an thần.

5. KẾT LUẬN

Morphin là opioid mạnh được lựa chọn trong điều trị giảm đau ngoại trú. Cần chú ý khi phối hợp morphin với các thuốc khác có tương tác nghiêm trọng để đảm bảo an toàn.

LỜI CẢM ƠN

Xin chân thành cảm ơn Ban giám đốc bệnh viện và tập thể bác sĩ cùng nhân viên y tế Khoa Lão – Chăm sóc giảm nhẹ của Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM đã tạo điều kiện và giúp đỡ chúng tôi thực hiện nghiên cứu này. Nghiên cứu được thực hiện dưới sự tài trợ của Đại học Y Dược TPHCM số 182/2022/HĐ- ĐHYD.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Corli O, Roberto A, Bennett MI, et al. Nonresponsiveness and Susceptibility of Opioid Side Effects Related to Cancer Patients' Clinical Characteristics: A Post-Hoc Analysis. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain*. Jul 2018;18(6):748-757. doi:10.1111/papr.12669
- [2] Bộ y tế. Luật Dược. Luật số 105/2016/QH13. 2016:3-10.
- [3] Bộ y tế. Quy định về đơn thuốc và việc kê đơn thuốc hoá dược, sinh phẩm trong điều trị ngoại trú. Thông tư 52/2017/TT-BYT. 2017:3-10.
- [4] Bộ y tế. Dược Thư Quốc Gia Việt Nam. Quyết định 5539/QĐ-BYT. 2018:1005-1010.
- [5] GLOBOCAN. Cancer Today. March, 2021. Accessed Jun, 10, 2022. <https://gco.iarc.fr/>
- [6] Wang LM, Chen ZH, Zhang M, et al. [Study of the prevalence and disease burden of chronic disease in the elderly in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. Mar 10 2019;40(3):277-283. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.03.005
- [7] Salive ME. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev*. 2013;35:75-83. doi:10.1093/epirev/mxs009
- [8] Vũ Văn Vũ, Võ Thị Xuân Hạnh, Phạm Thị Thanh Giang, cs. Khảo sát tình trạng đau và chất lượng sống bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến xa tại Bệnh viện Ung Bướu TPHCM 7/2009 - 7/2010. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2010: 811 - 822.
- [9] Nguyễn Văn Tú, Trịnh Thị Bích Hà, Thân Hà Ngọc Thê. Đặc điểm về tình trạng đau, điều trị đau và chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư cao tuổi. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2020: 76 - 80.

- [10] Uptodate. Morphine: Drug information. Accessed Sep, 2022. https://www.uptodate.com/contents/morphine-drug-information?search=morphin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
- [11] Zin CS. Ten Years of Strong Opioid Analgesics Consumption in Malaysia and Other Southeast Asian Countries. *J Pharm Bioallied Sci*. Nov 2020;12(Suppl 2):S846-S851. doi:10.4103/jpbs.JPBS_252_19
- [12] Bộ y tế. Hướng dẫn chăm sóc giảm nhẹ. Quyết định 183/QĐ-BYT. 2022:1-14.
- [13] Gay-Escoda C, Hanna M, Montero A, et al. Tramadol/dexketoprofen (TRAM/DKP) compared with tramadol/paracetamol in moderate to severe acute pain: results of a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel group trial in the impacted third molar extraction pain model (DAVID study). *BMJ open*. Feb 19 2019;9(2):e023715. doi:10.1136/bmjopen-2018-023715
- [14] Lopez-Cedrun J, Videla S, Burgueno M, et al. Co-crystal of Tramadol-Celecoxib in Patients with Moderate to Severe Acute Post-surgical Oral Pain: A Dose-Finding, Randomised, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Multicentre, Phase II Trial. *Drugs in R&D*. Jun 2018;18(2):137-148. doi:10.1007/s40268-018-0235-y
- [15] Shah DD, Sorathia ZH. Tramadol/Diclofenac Fixed-Dose Combination: A Review of Its Use in Severe Acute Pain. *Pain and therapy*. Jun 2020;9(1):113-128. doi:10.1007/s40122-020-00155-7
- [16] Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, van den Brink W. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. *PLoS Med*. Oct 2017;14(10):e1002396. doi:10.1371/journal.pmed.1002396
- [17] Abrahamsson T, Berge J, Ojehagen A, Hakansson A. Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment-A nation-wide register-based open cohort study. *Drug Alcohol Depend*. May 1 2017;174:58-64. doi:10.1016/j.drugalcdep.2017.01.013
- [18] Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V, Saul J, Duffy A, Eves R. Efficacy of a Cancer Research UK communication skills training model for oncologists: a randomised controlled trial. *Lancet*. Feb 23 2002;359(9307):650-6. doi:10.1016/S0140-6736(02)07810-8
- [19] Tighe M, Molassiotis A, Morris J, Richardson J. Coping, meaning and symptom experience: a narrative approach to the overwhelming impacts of breast cancer in the first year following diagnosis. *Eur J Oncol Nurs*. Jul 2011;15(3):226-32. doi:10.1016/j.ejon.2011.03.004
- [20] Cancer Pain (PDQ(R)): Patient Version. *PDQ Cancer Information Summaries*. 2002.