

Tổng quan về các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng thường gặp trên bệnh nhân tim mạch

Võ Phát Đạt¹, Trần Phú Điền¹, Phạm Thị Hằng Nga²,
Phạm Thành Suôi³, Nguyễn Thiên Vũ³ và Trần Yên Hào^{3,*}

¹Trung tâm Y tế huyện Tam Nông, tỉnh Đồng Tháp

²Bệnh viện Thành phố Thủ Đức

³Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

TÓM TẮT

Tương tác thuốc trong điều trị bệnh lý tim mạch được quan tâm hơn khi các phác đồ điều trị ngày càng đa dạng và phức tạp. Những tương tác này, đôi khi tạo ra các tác dụng dược lý không thể đoán trước, không chỉ ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị mà còn có thể gây ra các biến cố bất lợi nghiêm trọng, thậm chí dẫn đến những tổn thương không hồi phục cho người bệnh. Vì vậy, việc đánh giá kỹ lưỡng về các tương tác thuốc trở nên cực kỳ quan trọng để đảm bảo an toàn và hiệu quả của thuốc. Bài tổng quan này tóm tắt các khái niệm, đặc điểm, đưa ra một số ví dụ minh họa về tương tác thuốc nói chung và tương tác thuốc trên bệnh nhân tim mạch nói riêng. Đồng thời, làm nổi bật các điểm quan trọng của tương tác thuốc giúp cán bộ y tế hiểu rõ hơn về các rủi ro tiềm ẩn, từ đó có thể chủ động phòng ngừa, kịp thời báo cáo và xử trí các biến cố bất lợi liên quan đến tương tác thuốc, góp phần cải thiện hiệu quả của liệu pháp điều trị.

Từ khóa: tương tác thuốc, thuốc tim mạch, dược lý lâm sàng, chăm sóc dược, phản ứng có hại của thuốc

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý đồng mắc (Multimorbidity) là tình trạng phổ biến ở bệnh nhân tim mạch, với tỷ lệ lên đến 91% ở người Anh và 95% ở người Trung Quốc [1]. Để kiểm soát nhiều bệnh lý đồng mắc, bệnh nhân thường phải sử dụng nhiều loại thuốc cùng lúc, trung bình từ 5 - 7 loại ở những người trên 65 tuổi [2, 3]. Điều này có thể tạo ra các tương tác thuốc tiềm ẩn liên quan trực tiếp đến sự an toàn và hiệu quả của phác đồ điều trị.

Tương tác thuốc là phản ứng xảy ra giữa một thuốc với một tác nhân thứ hai (thuốc, thực phẩm, hoá chất khác, ...) có thể làm thay đổi tác dụng dược lý hay độc tính [1]. Trong phạm vi nghiên cứu này, chúng tôi chỉ đề cập đến tương tác thuốc - thuốc. Tương tác thuốc - thuốc là một trong các vấn đề thường gặp trong thực hành lâm sàng, có thể gây ra hậu quả nghiêm trọng và ảnh hưởng đến kết quả điều trị trên bệnh nhân. Trong lâm sàng, thầy thuốc muốn phối hợp thuốc để làm tăng tác dụng điều trị, giảm tác dụng không mong muốn. Tuy nhiên, trong thực tế đôi lúc không đạt được kết quả mong muốn. Vì vậy, khi kê đơn có từ 2 thuốc trở lên, thầy thuốc rất cần hiểu rõ sự tương tác giữa các thuốc khi phối hợp [3]. Tỷ lệ các phản ứng có hại (ADR) 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 bệnh nhân dùng phối hợp 6 - 10 loại thuốc, nhưng tỷ lệ này sẽ là 40% khi dùng phối hợp 16 - 20 loại [4].

Trong thực tế, một tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng có thể dẫn đến kết quả có lợi hoặc có hại. Tuy nhiên, nếu một tương tác thuốc có hại không được nhận biết kịp thời có thể dẫn đến: Tăng nguy cơ các biến cố bất lợi liên quan đến thuốc; giảm sự tuân thủ; khiến người bệnh nhập viện, kéo dài thời gian nằm viện; gia tăng chi phí điều trị ...

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tương tác thuốc ở bệnh nhân tim mạch thường gặp và hậu quả lâm sàng của các tương tác này. Các cơ chế dược động - dược lực học dẫn đến tương tác thuốc và các phương án để hạn chế tương tác cũng được đề xuất.

Hiện nay, nhiều cơ sở dữ liệu tra cứu tương tác thuốc đã được xây dựng và phát triển trên thế giới. Đây là các công cụ hữu ích giúp cho các bác sĩ và dược sĩ lâm sàng trong việc phát hiện, ngăn ngừa và xử trí các tương tác thuốc bất lợi có thể xảy ra trên bệnh nhân từ lúc kê đơn điều trị.

Tác giả liên hệ: TS. Trần Yên Hào

Email: tyhao@ctump.edu.vn

Trước đây, các thông tin về tương tác thuốc có thể được tìm thấy trong các nguồn thông tin chung (hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất, chuyên luận thuốc ...). Tuy nhiên, những nguồn này chỉ cung cấp các thông tin ngắn gọn về tương tác thuốc và chỉ đề cập đến từng cặp riêng lẻ. Trong khi đó, nhiều cơ sở dữ liệu (CSDL) tra cứu tương tác thuốc điện tử cung cấp thông tin nhanh gọn và cho phép tra cứu đồng thời nhiều cặp tương tác như: Micromedex, British national formulary (Dược thư quốc gia Anh), Drugs.com, Medscape. Trong thực hành tại Việt Nam, hai cơ sở dữ liệu tra cứu tương tác thuốc miễn phí trực tuyến: Drugs.com và Medscape được sử dụng thông dụng cho nhân viên y tế [1].

Mỗi cơ sở dữ liệu đều có ưu điểm riêng: Ưu điểm lớn nhất của Drugs.com là có liệt kê đầy đủ tài liệu tham khảo để có thể kiểm chứng đánh giá lại y văn; đồng thời, thông tin ở mục quản lý lâm sàng tương đối chi tiết hơn các cơ sở dữ liệu (Medscape và Epocrates) [1]. Cơ sở dữ liệu Medscape có độ bao phủ (khả năng trả lời các câu hỏi khác nhau về tương tác) tốt hơn. Cơ sở dữ liệu Micromedex có độ tin cậy và độ bao phủ cao hơn Drugs.com và Medscape, đồng thời cung cấp được nhiều thông tin hơn trong một chuyên luận tương tác, đặc biệt có cung cấp mức độ chứng cứ rất tốt, tốt, chưa rõ [1].

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp mô tả cắt ngang không đối chứng.

Chúng tôi xây dựng chiến lược tìm kiếm thông tin theo tiêu chí bám sát vào chủ đề tương tác thuốc ở bệnh nhân tim mạch qua 2 giai đoạn:

Giai đoạn 1: Tìm kiếm các thông tin liên quan đến tương tác thuốc bằng tiếng Việt. Chúng tôi sử dụng nguồn thông tin cấp 3 đó là các sách chuyên khảo về “Tương tác thuốc” [1] và Quyết định số 5948/2021/QĐ-BYT của Bộ Y tế về việc ban hành danh mục tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh [2]. Từ các tài liệu này, chúng tôi trích lọc những thông tin tổng quan về tương tác thuốc và về một số thuốc tim mạch thường gặp.

Giai đoạn 2: Để có cái nhìn toàn diện về các tương tác thuốc tim mạch, chúng tôi tiếp tục sử dụng Google Scholar để tìm kiếm thông tin liên quan bằng tiếng Anh. Chúng tôi sử dụng cụm từ khóa “drug interaction” AND (drug 1 OR drug 2 OR drug 3), với phần trong ngoặc đơn là tên của các nhóm thuốc tim mạch.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tương tác thuốc - thuốc

3.1.1. Phân loại và cơ chế tương tác thuốc

Dựa trên đặc tính dược lý, tương tác thuốc được

phân loại thành hai nhóm: Tương tác dược động học và tương tác dược lực học.

3.1.2. Tương tác dược động học

Tương tác dược động xảy ra trong suốt quá trình tuần hoàn của thuốc trong cơ thể, có thể xảy ra ở một hoặc nhiều giai đoạn như hấp thu - phân bố - chuyển hoá - thải trừ. Từ đó, dẫn đến sự thay đổi nồng độ của thuốc trong huyết tương và làm thay đổi tác dụng dược lý hoặc độc tính của thuốc [5].

3.1.2.1. Tương tác liên quan đến hấp thu thuốc

Một số cơ chế tương tác thuốc ở giai đoạn này được biết đến như: Thay đổi pH dịch vị, hấp phụ, tạo phức hay chelat hóa, thay đổi nhu động đường tiêu hoá, thay đổi hệ vi khuẩn đường ruột, thay đổi hoạt động của các protein vận chuyển, ... Ví dụ, các thuốc kháng axit dạ dày aluminium hydroxid có thể làm giảm sinh khả dụng của quinidin và captopril, hoặc làm tăng sinh khả dụng của metoprolol và atenolol khi dùng chung [6].

Đối với kiểu tương tác này nên chú ý đến các tương tác thuốc ảnh hưởng đến tốc độ hấp thu của các thuốc có thời gian bán thải ngắn hoặc thuốc cần đạt được nồng độ cao nhanh trong máu vì việc trì hoãn hấp thu sẽ làm chậm tác động của thuốc, như trường hợp rifampin làm giảm liều tải digoxin khi cần kiểm soát nhịp thất cho bệnh nhân rung nhĩ. Tương tác thuốc trong giai đoạn hấp thu cũng có thể xảy ra với các thuốc dùng theo đường tiêm bắp, dưới da. Ví dụ: Procain là thuốc tê, khi trộn với adrenalin là thuốc co mạch thì procain sẽ chậm bị hấp thu vào máu, do đó, thời gian gây tê sẽ được kéo dài [7].

3.1.2.2. Tương tác liên quan đến phân bố thuốc

Trong hệ tuần hoàn chung, thuốc có thể ở dạng tự do hoặc kết hợp với protein huyết tương và được vận chuyển nhanh chóng đến các nơi trong cơ thể. Thuốc có tính acid liên kết với albumin, còn thuốc có tính kiềm liên kết với acid α -1 glycoprotein, thuốc cũng có thể gắn kết ở các mô tế bào trong quá trình phân bố (như digoxin gắn vào $\text{Na}^+\text{K}^+/\text{ATPase}$ ở mô tim). Dạng tự do và dạng kết hợp của thuốc luôn ở trạng thái cân bằng động; chỉ có dạng thuốc ở dạng tự do mới có tác dụng dược lý trong khi dạng kết hợp với protein đóng vai trò dự trữ sẽ chuyển dần sang dạng tự do khi nồng độ dạng tự do bị giảm. Khi dùng chung với một thuốc khác có ái lực mạnh hơn với protein sẽ đẩy thuốc có ái lực yếu hơn ra khỏi liên kết này và làm tăng nồng độ thuốc ở dạng tự do trong máu và do đó làm tăng tác dụng. Tương tác loại này chỉ xảy ra với thuốc có tỷ lệ liên kết protein cao (trên 80%). Hậu quả sẽ nguy hiểm nếu thuốc bị đẩy ra là có khoảng trị liệu hẹp. Ví dụ, aspirin và warfarin được biết là cạnh tranh để có cùng một vị trí liên kết protein huyết

tương, khi dùng chung sẽ làm tăng nồng độ thuốc tự do, dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu. Ngoài ra, tương tác phân bố cũng có thể xảy ra do sự thay đổi tỷ lệ nước của dịch ngoại bào. Những thuốc phân bố nhiều trong nước như digoxin, theophyllin, kháng sinh nhóm aminoglycosid, ... rất nhạy cảm với sự mất dịch ngoại bào. Thuốc lợi tiểu là thuốc gây mất dịch ngoại bào mạnh, đặc biệt là furosemid sẽ dẫn đến tăng nồng độ các thuốc nêu trên [5, 7].

Tuy nhiên, cũng cần lưu ý rằng nồng độ thuốc tại vị trí mục tiêu quyết định hiệu quả và độc tính của thuốc, mà nồng độ thuốc trong huyết tương không phải lúc nào cũng phản ánh nồng độ thuốc ở mô, nên việc đo lường hoặc dự đoán chính xác nồng độ thuốc tại vị trí mục tiêu là cần thiết để đánh giá tương tác thuốc. Chẳng hạn, metformin phân bố vào tế bào gan được điều chỉnh thông qua OCT1 (chất vận chuyển cation hữu cơ 1) và sự vận chuyển đó bị ức chế mạnh mẽ bởi verapamil. Khi dùng đồng thời, verapamil làm giảm đáng kể tác dụng giảm glucose máu của metformin, mặc dù verapamil không làm thay đổi đáng kể C_{max} và AUC của metformin, cũng như độ thanh thải của thận [7].

3.1.2.3. Tương tác liên quan đến chuyển hoá thuốc

Một số thuốc từ lúc được hấp thu đến khi được đào thải ra khỏi cơ thể luôn ở dạng nguyên vẹn không qua chuyển hoá như một số kháng sinh nhóm aminoglycosid. Nhưng phần lớn các thuốc đều được chuyển hoá thành một chất có tính phân cực cao, ít tan trong lipid, dễ tan trong nước và dễ đào thải hơn. Sự chuyển hoá thuốc có thể xảy ra trong máu, thận, da, ruột, dịch cơ thể như hydrolase và esterase ở huyết tương, ... nhưng có thể nói, gan giữ vai trò quan trọng nhất trong chuyển hoá thuốc bởi tác động của những enzym nằm ở màng lưới nội sinh chất không hạt của tế bào gan [4, 6, 8].

Sự chuyển hoá thuốc thường trải qua 2 pha. Phản ứng pha I liên quan đến sự hình thành của một nhóm chức mới, hoặc thay đổi, hoặc phân cắt (oxy hóa, khử, thủy phân). Hệ enzym tham gia chính trong chuyển hoá thuốc ở pha I là cytochrome P450. Đây là các protein đa hình liên kết với màng tế bào và chứa sắc tố heme, khi liên kết với carbon monoxide, các protein này tạo ra quang phổ có bước sóng 450 nm. Các enzym CYP có mặt ở khắp mọi nơi, tuy nhiên, chúng chủ yếu được biểu hiện trong gan và ruột non, chịu trách nhiệm chuyển hóa 90% thuốc là các dạng đồng hình như CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 và CYP3A5, quan trọng nhất là CYP3A4 và CYP2D6. Phản ứng pha II liên quan đến các phản ứng liên hợp (ví dụ: acid glucuronic, sulfat, glycin). Các chất được hình thành trong các phản ứng liên hợp có tính phân cực hơn và do đó dễ dàng thải trừ qua thận (trong nước tiểu) và gan (trong

mật). Một số loại thuốc chỉ trải qua các phản ứng chuyển hóa ở pha I hoặc pha II [5, 7].

Tương tác thuốc trong giai đoạn chuyển hóa chủ yếu xảy ra ở pha I bao gồm tương tác do ức chế hoặc do cảm ứng enzym CYP450. Ức chế enzym phổ biến hơn cảm ứng enzym, xảy ra khi một thuốc tác động làm giảm quá trình tổng hợp enzym ở gan hoặc làm tăng phân hủy enzym gan, tranh chấp vị trí liên kết của enzym làm mất hoạt tính của enzym. Hậu quả là làm giảm quá trình chuyển hóa của thuốc còn lại, gây tích lũy và tăng nồng độ thuốc trong cơ thể dẫn đến tăng tác dụng, tăng độc tính của các thuốc chịu ảnh hưởng [5]. Ví dụ, khi dùng đồng thời tadalafil với ticagrelor làm tăng AUC của tadalafil khoảng 61% và giảm độ thanh thải tadalafil xuống 37%. Do đó, bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành cần được theo dõi chặt chẽ khi dùng chung ticagrelor và tadalafil, có thể cần kiểm soát liều lượng hoặc thay thế thuốc khác để tránh tác dụng phụ từ tương tác thuốc - thuốc [4]. Hoặc khi dùng amiodarone hoặc ciprofloxacin do tác dụng ức chế CYP3A4 làm tăng nồng độ atorvastatin, dẫn đến tăng nguy cơ đau và tiêu cơ vân. Thuốc kháng nấm miconazole ức chế một số enzym trong hệ thống CYP450 (chuyển hóa thuốc), đặc biệt là CYP2C9, làm tăng tác dụng chống đông máu của warfarin và các biến chứng chảy máu sau đó. Một số trường hợp ức chế enzym lại dẫn đến giảm tác dụng của thuốc; chẳng hạn omeprazol ức chế CYP2C19 dẫn đến ức chế sự chuyển hóa của clopidogrel từ dạng tiền dược thành dạng có hoạt tính, vì vậy, có thể làm giảm tác dụng chống kết tập tiểu cầu của clopidogrel [5].

Cảm ứng enzym là hiện tượng tăng cường mức độ enzym chuyển hóa dưới ảnh hưởng của một thuốc hoặc một chất nào đó. Các chất khác nhau có thể gây cảm ứng đối với những hệ enzym khác nhau. Hậu quả của cảm ứng enzym là tăng cường sinh tổng hợp enzym gan nên làm tăng chuyển hóa, rút ngắn thời gian bán thải, thời gian tiềm tàng của thuốc chuyển hóa qua enzym bị cảm ứng và do đó ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc. Phần lớn các thuốc bị giảm hoặc mất tác dụng khi xảy ra tương tác cảm ứng enzym. Đối với một số thuốc dạng tiền dược (chỉ có chất chuyển hóa mới có tác dụng) thì cảm ứng enzym làm tăng tác dụng hoặc tăng độc tính của thuốc. Một số thuốc sau khi dùng lặp lại sẽ gây cảm ứng enzym chuyển hóa chính nó, đó là hiện tượng quen thuốc do cảm ứng enzym. Chẳng hạn phenytoin, meprobamat, carbamazepin gây cảm ứng làm tăng chuyển hóa các thuốc tim mạch như warfarin, statin và một số thuốc chống loạn nhịp như amiodaron, ... [5].

Phản ứng chuyển hóa giai đoạn II cũng có thể liên quan đến tương tác thuốc - thuốc, đặc biệt là glucuronid hóa. Việc chuyển các nhóm axit glucuronid sang các phân tử thuốc được thực hiện bởi uridine

diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) có thể bị ức chế hoặc cảm ứng. Ví dụ, axit valproic ức chế UGT2B7 làm tăng AUC của lamotrigine lên 309%, có khả năng giải thích nguy cơ phát ban tăng lên khi dùng đồng thời hai loại thuốc này. Ngược lại, rifampin gây cảm ứng quá trình glucuronid hóa làm giảm AUC của lamotrigine và zidovudine lần lượt là 44 và 47%, có khả năng dẫn đến thất bại điều trị [9]. Một ví dụ khác là aspirin (thuốc chống kết tập tiểu cầu) được chuyển hóa ở gan thông qua liên hợp với glycin hoặc axit glucuronid; khi sử dụng chung với ritonavir về mặt lý thuyết có thể tăng chuyển hóa aspirin do tác dụng cảm ứng của ritonavir lên quá trình glucuronid hóa [6].

3.1.2.4. Tương tác liên quan đến thải trừ thuốc

Thông thường thuốc được thải trừ qua mật hoặc nước tiểu. Quá trình đào thải thuốc qua thận gồm lọc qua cầu thận, bài tiết chủ động và tái hấp thu chủ động ở ống thận. Tương tác thuốc có thể xảy ra do sự thay đổi pH nước tiểu, hệ thống bài tiết chủ động, hoặc lưu lượng máu đến thận. Tương tự giai đoạn hấp thu, các thuốc ở dạng không ion hoá, thân dầu, có khả năng xuyên qua màng tế bào ống thận sẽ được tái hấp thu chủ động, do đó việc điều chỉnh pH của nước tiểu có thể làm thay đổi quá trình này. Khi kiềm hóa nước tiểu (do thuốc lợi tiểu thiazide, natri bicarbonate), các acid yếu có pKa trong khoảng từ 3 đến 7.5 như acid barbituric hoặc aspirin sẽ ở dạng ion hoá thân nước, không thể đi qua lớp lipid kép của màng tế bào và do đó được đào thải qua nước tiểu. Ngược lại, các thuốc base yếu có pKa từ 7.5 đến 10 như amphetamine sẽ được thanh thải nhiều hơn khi acid hoá nước tiểu (do salicylate, acid ascorbic). Các acid mạnh và base mạnh hầu như được ion hoá hoàn toàn trong điều kiện sinh lý của pH nước tiểu và sự thanh thải không bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi pH [7].

Các thuốc cạnh tranh cùng một hệ thống vận chuyển tại ống thận có thể làm giảm quá trình đào thải của nhau. Ví dụ, kết hợp digoxin và quinidin có thể làm tăng đáng kể nồng độ trong máu và tác dụng của digoxin [7].

Ngoài ra, tương tác trong quá trình đào thải thuốc có thể xảy ra do các thuốc làm thay đổi lưu lượng máu đến thận hoặc chu trình gan - ruột (đối với các thuốc bài tiết qua mật) [4, 7].

3.1.3. Tương tác dược lực học

Tương tác dược lực học liên quan đến sự thay đổi tác dụng dược lý của một thuốc khi có sự hiện diện của một thuốc khác ở vị trí tác động, có thể qua thụ thể hoặc không qua thụ thể. Tương tác dược lực học có thể là đối kháng, xảy ra khi hai thuốc có cùng đích tác động trên một receptor (naloxon trên thụ thể opioid để giải độc các thuốc thuộc nhóm

opioid) hoặc đối kháng về tác dụng dược lý (thuốc chống đông và vitamin K). Tương tác dược lực cũng có thể là tương tác hiệp đồng, cộng gộp. Mặc dù đây không bộc lộ đầy đủ là một tương tác nhưng thường dẫn đến những tác dụng phụ nguy hiểm. Ví dụ: Khi dùng chung amiodaron với ciprofloxacin dẫn đến hiệp đồng tác dụng, làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh. Tương tác giữa các thuốc NSAID và warfarin hay clopidogrel làm tăng nguy cơ xuất huyết. Hay giữa thuốc propranolol hiệp đồng trực tiếp cùng quinidine chống loạn nhịp, nhưng khác thụ thể: Propranolol phong bế beta, thuốc kia làm ổn định màng tế bào cơ tim [6, 7].

3.1.4. Ý nghĩa lâm sàng của tương tác thuốc

Tương tác thuốc trên bệnh nhân sẽ có nhiều mức độ, có thể có lợi hoặc gây hại: Từ mức nhẹ không cần can thiệp đến mức nghiêm trọng, thậm chí tử vong. Điều này có nghĩa rằng không phải tương tác nào cũng nghiêm trọng và có ý nghĩa lâm sàng. Chỉ khi mức độ ảnh hưởng đủ lớn làm thay đổi tác dụng điều trị hay độc tính của thuốc, cần thiết phải có những can thiệp y khoa hoặc hiệu chỉnh liều thì tương tác thuốc mới có ý nghĩa trên lâm sàng. Đối với một loại thuốc có cửa sổ điều trị hẹp, chỉ một thay đổi nhỏ trong đáp ứng cũng có thể gây ra tương tác có ý nghĩa lâm sàng, trong khi đối với một loại thuốc có biên độ an toàn rộng, những thay đổi lớn về dược động học có thể không gây ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng. Ngoài ra, một số tương tác là có chủ ý, được thiết kế vì lợi ích, thường là phát sinh trong các phác đồ phối hợp thuốc. Vì vậy, hậu quả tương tác, hiệu quả điều trị trên bệnh nhân và khả năng sử dụng kết hợp thuốc sẽ quyết định mức độ ý nghĩa lâm sàng của một tương tác thuốc [1].

3.2. Tương tác thuốc - bệnh

3.2.1. Khái niệm tương tác thuốc - bệnh

Tương tác thuốc - bệnh xảy ra khi một loại thuốc được sử dụng để điều trị bệnh lại gây ra một số tác dụng đối với bệnh, tình trạng, hội chứng khác của người bệnh hoặc ngược lại, một số loại bệnh lý làm thay đổi dược động học, dược lực học của thuốc [1].

Khi tương tác thuốc - bệnh gây tác động tiêu cực đến các bệnh đi kèm của bệnh nhân. Trong những trường hợp này, có thể cần phải tránh loại thuốc đó, điều chỉnh liều lượng hoặc theo dõi kỹ. Ví dụ, một số thuốc chẹn beta được dùng để điều trị bệnh tim mạch có thể làm trầm trọng thêm bệnh hen suyễn và che giấu biểu hiện của việc hạ glucose máu trên bệnh nhân đái tháo đường [1].

Hoặc tương tác thuốc - bệnh cũng có thể mang lại lợi ích như thuốc ức chế DPP4 đã được chứng minh là có tác dụng bảo vệ thận và tim thông qua việc ức

chế stress oxy hóa, viêm và cải thiện chức năng nội mô. Hơn nữa, có bằng chứng cho thấy thuốc có thể làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh cúm do vi-rút SARS-CoV-2 thông qua nhiều cơ chế như gia tăng DPP4 hòa tan có thể liên kết với SARS-CoV-2 trong huyết tương, làm giảm lượng vi-rút có thể lây nhiễm vào tế bào, ức chế protease vi-rút, giảm các yếu tố gây viêm. Cũng có giả thuyết rằng chất ức chế DPP4 có thể làm giảm tổn thương tim mạch liên quan đến COVID-19 bao gồm loạn nhịp tim, hội chứng mạch vành cấp và suy tim [3].

Nhiều bệnh ảnh hưởng đến thuốc thông qua mối liên hệ của chúng với tình trạng viêm. Tác dụng của viêm không chỉ làm thay đổi dược động học mà còn ảnh hưởng đến dược lực học của thuốc. Mối quan hệ mặc dù không mới, nhưng thường bị bỏ qua. Ví dụ, một số loại thuốc tim mạch (verapamil, propranolol, sotalol) giảm hiệu quả khi bệnh nhân mắc các tình trạng viêm như viêm khớp dạng thấp (khi bệnh đang ở giai đoạn hoạt động), bệnh Crohn, mặc dù nồng độ tăng sau khi độ thanh thải

giảm. Điều này được cho là do sự giảm đồng thời trong biểu hiện của các protein thụ thể đích như kênh canxi và kali, thụ thể β -adrenergic cũng như các enzym chuyển hóa [8].

3.2.2. Mức độ tương tác thuốc - bệnh

Trong một số tài liệu, tương tác thuốc - bệnh được phân loại dựa vào việc quản lý tương tác trên lâm sàng, cao nhất là chống chỉ định, sau đó là cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng (cần nhắc nguy cơ/ lợi ích khi phối hợp, chỉ sử dụng trong trường hợp đặc biệt), cảnh báo và phòng ngừa (đánh giá rủi ro và thực hiện một hoặc nhiều biện pháp giảm thiểu rủi ro). Đối với các tương tác thuốc mà rủi ro luôn lớn hơn lợi ích thì nên chống chỉ định và chọn một phương án thay thế khác không gây tương tác. Nhưng trong một vài trường hợp đặc biệt cũng có thể sử dụng thuốc tương tác một cách an toàn miễn là liều lượng thuốc được điều chỉnh phù hợp. Những phát hiện gợi ý về sự tương tác giữa thuốc - bệnh được trình bày trong bảng sau [10]:

Bảng 1. Ví dụ minh họa tương tác giữa thuốc - bệnh

Tương tác	Ví dụ
Thuốc X làm trầm trọng thêm bệnh Y	Trầm trọng thêm bệnh vảy nến do thuốc chẹn beta
Thuốc X gây ra các triệu chứng liên quan đến bệnh Y	Các triệu chứng hưng cảm do corticosteroid gây ra
Thuốc X làm tăng nguy cơ phát triển bệnh Y	Tần suất đột quỵ do thiếu máu cục bộ cao hơn ở bệnh nhân sử dụng thuốc tránh thai đường uống kết hợp
Một mối quan hệ trên lý thuyết giữa các đặc tính dược lý của thuốc X và sinh lý bệnh của bệnh Y	Các chất chủ vận dopamine kích thích thụ thể dopamine D2 làm trầm trọng thêm triệu chứng của tâm thần phân liệt

Việc phân độ chỉ có tính tương đối vì hậu quả xảy ra khác nhau rất nhiều giữa các bệnh nhân do ảnh hưởng của lứa tuổi, cơ địa, bệnh mắc kèm, thuốc sử dụng đồng thời, đặc biệt là chức năng gan và thận, và đôi khi, ngay cả khi phát hiện các nguy cơ tiềm ẩn vẫn rất khó để chứng minh mối quan hệ nhân quả. Do đó, cần thiết phải có những hướng dẫn về mức độ liên quan lâm sàng của tương tác thuốc - bệnh và các hành động cụ thể được đề xuất để quản lý tương tác [6, 7].

3.3. Các yếu tố nguy cơ gây biến cố bất lợi liên quan đến tương tác thuốc ở bệnh nhân tim mạch

Nghiên cứu năm 2021 của tác giả Zarka Akbar và cộng sự báo cáo rằng trung bình có 8.5 tương tác thuốc xảy ra trên mỗi bệnh nhân có bệnh lý tim mạch và tất cả các bệnh nhân đều gặp tương tác thuốc. Tổng số tương tác thuốc ghi nhận là 2.787, trong đó có 74.06% là tương tác mức độ trung bình và 17.33% là nghiêm trọng [2]. Điều này lần nữa cho thấy rằng, tỷ lệ tương tác thuốc trên bệnh nhân có bệnh lý tim mạch hiện vẫn đang rất cao. Có thể xem xét một số yếu tố nguy cơ dẫn đến tình trạng này như:

- **Số lượng thuốc bệnh nhân sử dụng:** Dùng nhiều

thuốc đồng thời (polypharmacy) được xác định là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất gây nên tương tác thuốc. Tỷ lệ tương tác thuốc tiềm ẩn liên quan đến CYP3A4 cao hơn đáng kể khi đơn thuốc có từ 6 thuốc trở lên. Và nhóm thuốc điều trị liên quan cao nhất đến sự gia tăng nguy cơ này là các thuốc tim mạch gồm amLodipine besilate, rosuvastatin calcium, nifedipine, bisoprolol fumarat, atorvastatin, calcium hydrat [1].

- **Thuốc có khoảng điều trị hẹp:** Bệnh tim mạch là nhóm các rối loạn xảy ra ở tim và hệ thống mạch máu bao gồm rối loạn nhịp tim, hội chứng động mạch vành mạn, hội chứng động mạch vành cấp (nhồi máu cơ tim), tăng huyết áp, đau thắt ngực, ... Do đó, bệnh nhân thường sử dụng nhiều loại thuốc tim mạch cùng lúc, như glycosid tim (digoxin, digitoxin và deslanosid), thuốc chống loạn nhịp tim (quinidin, procainamid và lidocain) và thuốc hạ lipid máu (atorvastatin). Đối với những thuốc có khoảng trị liệu hẹp như trường hợp các glycosid tim, nếu có tương tác thuốc làm thay đổi nhỏ về nồng độ thuốc cũng có thể gây ra tác dụng có hại [1].

Bảng 2. Khoảng trị liệu của một số thuốc tim mạch

STT	Thuốc	Nhóm	Khoảng trị liệu (ng/mL)
1	Procainamid	Chẹn kênh Natri	4000 - 8000
2	Lidocain	Chẹn kênh Natri	500 - 5000
3	Quinidin	Chẹn kênh Natri	2000 - 6000
4	Deslanosid	Glycosid tim	0.8 - 2.4
5	Digoxin	Glycosid tim	0.5 - 2
6	Atorvastatin	Statin	3 - 150
7	Digitoxin	Glycosid tim	10 - 30

- **Gia tăng tương tác thuốc liên quan Gen:** Tương tác thuốc - gen xảy ra khi kiểu gen của một cá nhân thể hiện thành kiểu hình ảnh hưởng đến dược động học và/ hoặc dược lực học của thuốc. Báo cáo của Hiệp hội dược di truyền Mỹ mô tả một số tương tác thuốc - gen liên quan đến các enzym chuyển hóa và protein vận chuyển thuốc tim mạch như CYP2C19 (clopidogrel), CYP2D6 (propafenon, flecainid, metoprolol, carvedilol, nebivolol, propranolol), VKORC1 (acenocoumarol, warfarin, phenprocoumon), CYP2C9 và CYP4F2 (warfarin), SLCO1B1 (simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin) [1].

- **Tuổi tác:** Các đánh giá được công bố về người cao tuổi sống trong cộng đồng đã phát hiện tỷ lệ tương tác giữa thuốc và bệnh dao động từ 6% đến 30% [8]. Chức năng sinh lý suy giảm theo tuổi tác, bên cạnh những thay đổi đột ngột về tình trạng sinh lý, giảm tổng lượng protein trong máu, mất nước, ... nên tốc độ thanh thải thuốc ở người cao tuổi thấp hơn so với ở người trẻ, dẫn đến nồng độ thuốc trong máu có thể cao. Theo đó, khi bệnh nhân cao tuổi được điều trị bằng thuốc chống loạn nhịp được đào thải chủ yếu qua thận, liều ban đầu nên được thiết lập cẩn thận [3].

3.4. Vai trò của dược sĩ lâm sàng trong quản lý tương tác thuốc trên bệnh nhân tim mạch

- Dược sĩ đóng vai trò then chốt trong việc quản lý tương tác thuốc cho bệnh nhân tim mạch. Vai trò này ngày càng trở nên quan trọng do tính chất phối hợp thuốc phức tạp của các phác đồ điều trị tim mạch và nguy cơ tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng xảy ra cao ở nhóm bệnh nhân này. Nhiều báo cáo cho thấy việc áp dụng hoạt động can thiệp của dược sĩ lâm sàng trong quản lý tương tác thuốc - bệnh góp phần nâng cao an toàn điều trị và tiết kiệm chi phí [3]. Các can thiệp có thể kể đến như:

- **Đánh giá và sàng lọc tương tác thuốc:** Dược sĩ sử dụng kiến thức, kinh nghiệm lâm sàng và sự hỗ trợ của các công cụ (như phần mềm Navicat), các cơ sở dữ liệu chuyên môn (DrugBank, Drug Repurposing Knowledge Graph (DRKG), Kyoto Encyclopedia of

Genes and Genomes (KEGG), Bio2RDF, TWOSIDES, SIDER, PubChem, DrugCentral) để thực hiện việc rà soát toàn diện đơn thuốc, lịch sử dùng thuốc của bệnh nhân, giúp nhận diện các tương tác thuốc tiềm ẩn, đồng thời phân tích mức độ nghiêm trọng của từng tương tác.

- **Theo dõi và quản lý ADR:** Trong một số trường hợp, khi cần phải dùng phối hợp thuốc có tương tác, tương tác có thể được kiểm soát thông qua theo dõi chặt chẽ các xét nghiệm cận lâm sàng hoặc dấu hiệu lâm sàng để tìm bằng chứng về tương tác. Cung cấp thông tin về các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân làm tăng khả năng xảy ra kết quả bất lợi. Thí dụ nguy cơ chảy máu tăng lên khi kết hợp warfarin và NSAID, trường hợp cần thiết phối hợp nên chọn sử dụng chất ức chế chọn lọc cyclooxygenase - 2 hoặc acetaminophen và theo dõi INR [1].

- **Truyền thông, giáo dục sức khỏe cho bệnh nhân và người nhà bệnh nhân:** Một phần quan trọng trong vai trò của dược sĩ lâm sàng là giáo dục bệnh nhân về cách sử dụng thuốc an toàn. Cung cấp hướng dẫn chi tiết về thời điểm uống thuốc (như thuốc ức chế bơm proton uống trước ăn sáng 30 phút hay digoxin uống lúc no), khoảng cách dùng thuốc (đối với một số tương tác thuốc liên quan đến sự hấp thu đường tiêu hóa, các thuốc nên uống cách xa nhau từ 2 giờ đến 4. Theo cách này, thuốc có thể được hấp thu vào tuần hoàn trước khi xảy ra tương tác như trường hợp amiodarone và cholestyramine), tương tác giữa thuốc với thức ăn (bữa ăn có nhiều bột cám có thể ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị do làm giảm nồng độ digoxin trong máu) [1].

- **Xây dựng quy trình hệ thống và thường xuyên đánh giá, cải thiện chất lượng như xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng, sau đó tích hợp vào phần mềm bệnh án điện tử.** Hệ thống này sẽ tự động sàng lọc và cảnh báo tương tác thuốc - bệnh khi kê đơn, đồng thời kết hợp với sự tư vấn chuyên môn của dược sĩ lâm sàng. Phương pháp này cho phép đánh giá chi tiết đáp ứng của từng bệnh nhân đối với thuốc và các tương tác có thể xảy ra trên từng thuốc cụ thể. Điền

hình như trong trường hợp nhóm thuốc Statin, sự khác biệt về con đường chuyển hóa giữa các thuốc trong nhóm dẫn đến có sự khác nhau về tương tác thuốc. Cụ thể, simvastatin và lovastatin được chuyển hóa mạnh bởi CYP3A4, trong khi atorvastatin được chuyển hóa vừa phải, fluvastatin lại được chuyển hóa bởi CYP2C9, còn pravastatin và rosuvastatin không được chuyển hóa bởi các isozyme cytochrome P450. Do đó, rủi ro tương tác chủ yếu xảy ra ở lovastatin, simvastatin, mức độ thấp hơn là atorvastatin. Việc xem xét riêng lẻ từng thuốc hỗ trợ cho các bác sĩ có sự lựa chọn thuốc phù hợp trong cùng nhóm điều trị để phối hợp, tránh các tương tác thuốc bất lợi có khả năng ảnh hưởng xấu đến kết quả điều trị [1].

3.5. Triển vọng nghiên cứu về quản lý tương tác thuốc ở bệnh nhân tim mạch

Những tiến bộ khoa học kỹ thuật trong lĩnh vực dược lý học giúp giảm tỷ lệ tương tác thuốc bất lợi, tuy nhiên vẫn còn ở mức báo động và những khoảng trống kiến thức trong quản lý tương tác thuốc tim mạch vẫn cần được làm rõ, từ đó cung cấp những giải pháp mang tính hệ thống và khoa học nhằm đảm bảo an toàn và hiệu quả điều trị cho người bệnh [8].

3.5.1. Phân tích sâu về tương tác thuốc

Nghiên cứu này tập trung vào hai mục tiêu chính: một là, đánh giá một cách định lượng mức độ nghiêm trọng của các tương tác thuốc thường gặp, nhằm cung cấp cái nhìn sâu sắc về những rủi ro tiềm ẩn khi sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc. Hai là, xây dựng một mô hình dự báo nguy cơ tương tác dựa trên đặc điểm cụ thể của từng bệnh nhân, từ đó giúp các bác sĩ có thể đưa ra quyết định kê đơn an toàn và hiệu quả hơn [4].

3.5.2. Giải pháp quản lý tương tác thuốc

Để nâng cao hiệu quả và an toàn trong điều trị, nghiên cứu này tập trung vào hai hướng chính. Thứ nhất, phát triển một hệ thống cảnh báo điện tử tự động, giúp nhân viên y tế nhanh chóng nhận biết và xử lý các nguy cơ tương tác thuốc tiềm ẩn. Thứ hai, thiết kế các quy trình kiểm soát tương tác thuốc chuyên biệt, được điều chỉnh phù hợp với từng nhóm bệnh nhân tim mạch, nhằm tối ưu hóa phác đồ điều trị và giảm thiểu tác dụng phụ [4].

3.5.3. Nghiên cứu can thiệp lâm sàng

Nghiên cứu này tập trung vào việc đánh giá hiệu quả của các chiến lược can thiệp nhằm giảm thiểu tương tác thuốc, từ đó tối ưu hóa quá trình điều trị. Đồng thời, nghiên cứu cũng tiến hành theo dõi dài hạn ảnh hưởng của các can thiệp này, nhằm đảm bảo tính bền vững và hiệu quả trong việc giảm thiểu rủi ro cho bệnh nhân [5].

3.5.4. Nghiên cứu dược lý học phân tử

Nghiên cứu này tập trung vào hai hướng tiếp cận quan trọng để cải thiện tính an toàn của thuốc. Thứ nhất, đi sâu vào nghiên cứu cơ chế phân tử của các tương tác thuốc, đặc biệt là tương tác thuốc-gen và tương tác thuốc với các chất vận chuyển quan trọng như P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 và MATE2-K. Việc làm sáng tỏ cơ chế này sẽ giúp chúng ta hiểu rõ hơn về cách các loại thuốc tương tác với nhau và với cơ thể ở cấp độ phân tử. Thứ hai, dựa trên những hiểu biết này, nghiên cứu hướng đến việc phát triển các loại thuốc mới có ít tương tác hơn, từ đó giảm thiểu nguy cơ tác dụng phụ và nâng cao hiệu quả điều trị cho bệnh nhân [9].

3.5.5. Nghiên cứu thực trạng

Nghiên cứu này tiến hành khảo sát toàn diện nhằm xác định tỷ lệ và đặc điểm của các tương tác thuốc xuất hiện tại các cơ sở y tế khác nhau. Đồng thời, kết quả thu được sẽ được so sánh giữa các vùng miền và loại hình bệnh viện khác nhau, nhằm đánh giá sự khác biệt và tìm ra những yếu tố ảnh hưởng đến tương tác thuốc trong thực tiễn lâm sàng [11].

4. KẾT LUẬN

Hiểu rõ và quản lý tốt các tương tác thuốc ở bệnh nhân tim mạch, đặc biệt là bệnh nhân ngoại trú, đóng vai trò then chốt trong việc nâng cao chất lượng theo dõi các phản ứng có hại của thuốc (ADR). Điều này không chỉ giúp phát hiện sớm các tín hiệu ADR mà còn ngăn ngừa những ADR nghiêm trọng, từ đó bảo vệ sức khỏe và tính mạng của người bệnh.

Thực tế lâm sàng cho thấy, tỷ lệ tương tác thuốc ở mức nghiêm trọng trong đơn thuốc của bệnh nhân tim mạch là đáng báo động. Trong số đó, các cặp tương tác giữa một số thuốc ức chế bơm proton (PPIs) và clopidogrel được ghi nhận là phổ biến nhất và có nguy cơ cao nhất. Sự kết hợp này có thể làm giảm hiệu quả chống kết tập tiểu cầu của clopidogrel, dẫn đến tăng nguy cơ biến cố tim mạch. Do đó, các bác sĩ cần đặc biệt lưu ý đến những cặp tương tác này khi kê đơn cho bệnh nhân tim mạch để tránh những ảnh hưởng tiêu cực đến quá trình điều trị.

Ngoài ra, việc sử dụng từ 5 loại thuốc trở lên trong một đơn thuốc cũng làm tăng đáng kể nguy cơ xảy ra tương tác thuốc mức nghiêm trọng. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc kê đơn hợp lý, tuân thủ các hướng dẫn điều trị hiện hành và giảm thiểu số lượng thuốc không cần thiết trong đơn. Bằng cách này, bác sĩ có thể tối ưu hóa hiệu quả điều trị, giảm thiểu tác dụng phụ và đảm bảo an toàn cho bệnh nhân.

Tóm lại, việc quản lý tương tác thuốc hiệu quả đòi hỏi sự phối hợp chặt chẽ giữa bác sĩ, dược sĩ và bệnh nhân. Bác sĩ cần nắm vững kiến thức về tương tác thuốc, cân nhắc kỹ lưỡng lợi ích và nguy cơ khi

kê đơn, đồng thời theo dõi sát sao tình trạng bệnh nhân. Dược sĩ cần tư vấn cho bác sĩ và bệnh nhân về các tương tác thuốc tiềm ẩn, cung cấp thông tin về cách sử dụng thuốc an toàn và hiệu quả. Bệnh nhân

cần tuân thủ đúng chỉ định của bác sĩ, thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ nếu gặp bất kỳ tác dụng phụ nào và không tự ý thay đổi liều lượng hoặc ngừng thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] P. T. Suôi & N. M. Phương. *Dược lâm sàng 1. In Dược lâm sàng đại cương*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học, 2022.

[2] Quyết định số 5948/2021/QĐ-BYT của Bộ Y tế về việc ban hành danh mục tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh [Ngày truy cập:]

[3] Abraham, S., Nohria, A., Neilan, T. G., Asnani, A., Saji, A. M., Shah, J., et al. "Cardiovascular Drug Interactions With Nirmatrelvir/Ritonavir in Patients With COVID-19: JACC Review Topic of the Week," *J Am Coll Cardiol*, 80(20), 1912-1924, 2022.

[4] Akbar, Z., Rehman, S., Khan, A., Khan, A., Atif, M. & Ahmad, N., "Potential drug-drug interactions in patients with cardiovascular diseases: Findings from a prospective observational study," *J Pharm Policy Pract*, 14(1), 63, 2021

[5] Choi, Y. H., "Interpretation of Drug Interaction Using Systemic and Local Tissue Exposure Changes," *Pharmaceutics*, 12, 417, 2020.

[6] Van Tongeren, J. M. Z., Harkes-Idzinga, S. F., van der Sijs, H., Atiqi, R., van den Bemt, B. J. F., Draijer, L. W., et al., "The Development of Practice Recommendations for Drug-Disease Interactions

by Literature Review and Expert Opinion," *Front Pharmacol*, 11, 707, 2020.

[7] Verena Schoning & Felix Hamann, "Drug-Disease Severity and Target-Disease Severity Interaction Networks in COVID-19 Patients," *Pharmaceutics*, 14(9), 2022.

[8] Asiimwe, I. G. & Pirmohamed, M., "Drug-Drug-Gene Interactions in Cardiovascular Medicine," *Pharmgenomics Pers Med*, 15, 879-911, 2022.

[9] Mosisa, B., Negeri, B., Bayisa, G., Sado, E., Fekadu, G., Gebre, M., et al., "Assessment of Intravenous Drugs Admixtures Incompatibilities at Nekemte Referral Hospital, West Ethiopia," *American Journal of Health Research*, 8(5), 2020.

[10] Matsuoka, R., Akagi, S., Konishi, T., Kondo, M., Matsubara, H., Yamamoto, S., et al., "Characteristics of CYP3A4-related potential drug-drug interactions in outpatients receiving prescriptions from multiple clinical departments," *J Pharm Health Care Sci*, 10(1), 48, 2024.

[11] Sadowski, D. C., "Drug interactions with antacids. Mechanisms and clinical significance," *Drug Saf*, 11(6), 395-407, 1994.

Overview of common clinically significant drug interactions in cardiovascular patients

Vo Phat Dat, Tran Phu Dien, Pham Thi Hang Nga, Pham Thanh Suoi, Nguyen Thien Vu and Tran Yen Hao

ABSTRACT

Drug interactions in cardiovascular disease treatment have garnered increasing attention as treatment protocols become more diverse and complex. These interactions, which can sometimes produce unpredictable pharmacological effects, not only affect treatment outcomes but may also lead to serious adverse events, potentially causing irreversible damage to patients. Therefore, careful evaluation of drug interactions has become critically important to ensure both the safety and the effectiveness of medications. This review summarizes the concepts, and characteristics, and provides some illustrative examples of drug interactions in general and drug interactions in cardiovascular patients in particular. At the same time, it highlights important points of drug interactions to help healthcare professionals better understand potential risks, thereby being able to proactively prevent, promptly report, and handle adverse events related to drug interactions, contributing to improving the effectiveness of treatment.

Keywords: drug interactions, cardiovascular drugs, clinical pharmacology, pharmaceutical care, adverse drug reactions

Received: 17/01/2025

Revised: 14/3/2025

Accepted for publication: 18/3/2025