

KHẢO SÁT CÁC TƯƠNG TÁC THUỐC TRONG ĐƠN THUỐC ĐIỀU TRỊ NGOẠI TRÚ TẠI BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ

Võ Thị Hồng Phương, Nguyễn Thị Hiền
Khoa Dược, Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Việc phối hợp thuốc trong điều trị là không thể tránh khỏi, nhất là trong tình trạng đa bệnh lý, đa triệu chứng. Đó chính là nguyên nhân làm cho tương tác thuốc bất lợi dễ xảy ra. **Mục tiêu:** (1) Xác định các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng xảy ra trong đơn thuốc điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, (2) Xây dựng hướng dẫn quản lý các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế. **Phương pháp và đối tượng nghiên cứu:** 5338 đơn thuốc điều trị ngoại trú lưu trữ tại Khoa Dược - Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ ngày 01/10/2017 đến ngày 31/10/2017, nghiên cứu mô tả cắt ngang. **Kết quả** và kết luận: Xác định được 20 cặp tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng và xây dựng hướng dẫn quản lý cho từng cặp tương tác. Tỷ lệ đơn thuốc xuất hiện tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng là 6,7%. Cặp tương tác thuốc xuất hiện với tần suất nhiều nhất là clopidogrel và thuốc ức chế bơm proton (1,59%). Độ tuổi của bệnh nhân càng cao, số lượng thuốc sử dụng càng nhiều thì nguy cơ xảy ra tương tác thuốc càng cao ($p < 0,05$).

Từ khóa: phối hợp thuốc, tương tác thuốc, ý nghĩa lâm sàng, đơn thuốc, ngoại trú.

Abstract

ASSESSMENT OF DRUG INTERACTIONS IN OUTPATIENT PRESCRIPTIONS IN HUE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY HOSPITAL

Vo Thi Hong Phuong, Nguyen Thi Hien
Faculty of Pharmacy, Hue University of Medicine and Pharmacy

Background: The combination of drugs in treatment is inevitable, especially in multiple diseases and multiple symptoms. This is the leading cause of occurrence of drug - drug interactions. **Objectives:** (1) To identify clinically significant drug interactions in outpatient prescriptions in Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital, (2) To build a management guideline of clinically significant drug interactions in Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital. **Materials and methods:** 5338 outpatient prescriptions were collected from Pharmacy Faculty – Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital from 1st to 31st October 2017, using cross-sectional descriptive study method. **Results and Conclusion:** The list of 20 clinically significant drug interaction pairs was identified and a management guideline for each interacting pair was built. The prevalence of prescriptions with drug interactions was 6.7%. The most commonly identified drug interaction pair was clopidogrel and proton pump inhibitor (1.59%). The occurrence of drug interactions increased with increase in the age of patients and the number of drugs prescribed ($p < 0.05$).

Key words: combination of drugs, drug interaction, clinically significant, prescription, outpatient.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Việc phối hợp thuốc trong điều trị là không thể tránh khỏi, nhất là trong tình trạng đa bệnh lý, đa triệu chứng. Đó chính là nguyên nhân làm cho tương tác thuốc (TTT) bất lợi dễ xảy ra. Tỷ lệ tương tác tăng theo cấp số nhân với số lượng thuốc phối hợp và tương tác thuốc là một trong những nguyên

nhân quan trọng gây ra các phản ứng có hại của thuốc [2]. Hậu quả của tương tác thuốc ảnh hưởng đến chất lượng điều trị và sức khỏe của người bệnh, thậm chí có thể dẫn đến tử vong. Xuất phát từ thực tế các vấn đề mà tương tác thuốc có thể gây ra cũng như yêu cầu triển khai hoạt động Dược lâm sàng tại bệnh viện, chúng tôi tiến hành đề tài: “**Khảo sát các**

Địa chỉ liên hệ: Võ Thị Hồng Phương, email: hongphuong1311@yahoo.com.vn
Ngày nhận bài: 29/9/2018, Ngày đồng ý đăng: 12/10/2018; Ngày xuất bản: 8/11/2018

tương tác thuốc trong đơn thuốc điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế” với các mục tiêu:

1. *Xác định các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng xảy ra trong đơn thuốc điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.*

2. *Xây dựng hướng dẫn quản lý các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Đơn thuốc điều trị ngoại trú

• *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Đơn thuốc điều trị ngoại trú lưu trữ tại Khoa Dược - Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế trong thời gian từ 01/10/2017 đến 31/10/2017.

• *Tiêu chuẩn loại trừ:* Đơn thuốc sử dụng nhỏ hơn 2 thuốc thỏa mãn các tiêu chuẩn được quy định ở mục 2.1.2.

Lưu ý: Bệnh nhân có trên 2 đơn thuốc được cấp phát trong cùng một ngày thì gộp tất cả các đơn thuốc lại thành 1 đơn thuốc.

2.1.2. Thuốc được kê trong đơn thuốc điều trị ngoại trú

• *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Thuốc có tác dụng toàn thân.

• *Tiêu chuẩn loại trừ:* Thuốc có nguồn gốc từ dược liệu, men vi sinh, dung dịch bù nước và điện giải (oresol).

Lưu ý: Đối với các thuốc ở dạng phối hợp, tách riêng từng thành phần hoạt chất và xem như là các thuốc khác nhau. Trong cùng một đơn thuốc, nếu 1 hoạt chất có mặt trong nhiều hơn 1 biệt dược thì chỉ được tính là 1 thuốc.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Mục tiêu 1: Xác định các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng (YNLS) xảy ra trong đơn thuốc điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Trường Đại học Y

Dược Huế

Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang, không can thiệp. Đánh giá tương tác thuốc bằng các cơ sở dữ liệu (CSDL) tra cứu tương tác thuốc.

2.2.1.1. Các cơ sở dữ liệu tra cứu tương tác thuốc

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng 5 CSDL tra cứu tương tác thuốc: 1) Bản điện tử của Phụ lục 1 – Dược thư Quốc gia Anh 74 (BNF) [6], 2) Bản điện tử của Stockley’s Drug Interactions Pocket Companion 2015 (SDI) [8], 3) Phần mềm tra cứu trực tuyến Drug Interactions Checker của Drugsite Trust truy cập tại địa chỉ www.drugs.com (DRUG), 4) Phần mềm tra cứu trực tuyến Multi-Drug Interaction Checker của Medscape LLC truy cập tại địa chỉ www.medscape.com (MED), 5) Phần mềm tra cứu trực tuyến Micromedex 2.0 Mobile App (MM). Chúng tôi lựa chọn 5 CSDL trên bởi vì đây đều là các CSDL tra cứu tương tác thuốc được sử dụng rộng rãi trên thế giới và tại Việt Nam. Đồng thời, 5 CSDL đều sẵn có trong khả năng chúng tôi có thể truy cập được.

2.2.1.2. Phương pháp đánh giá tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Bước 1: Quy ước mức độ đánh giá tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng ở các CSDL và xác định tiêu chuẩn lựa chọn các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng.

Theo hướng dẫn của Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA), tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng là tương tác thuốc dẫn đến hiệu quả điều trị và/hoặc độc tính của một thuốc bị thay đổi tới mức cần hiệu chỉnh liều hoặc có biện pháp can thiệp y khoa khác [10]. Dựa trên định nghĩa này và hệ thống phân loại mức độ nặng của tương tác thuốc trong các CSDL, chúng tôi quy ước mức độ đánh giá tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng ở các CSDL như sau:

Bảng 2.1. Bảng quy ước mức độ đánh giá tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng ở các cơ sở dữ liệu

Tên CSDL	DRUG	MM	MED	SDI	BNF
Mức độ tương tác thuốc có YNLS	Nghiêm trọng Trung bình	Chống chỉ định Nghiêm trọng Trung bình	Chống chỉ định Nghiêm trọng Theo dõi chặt chẽ	Đấu X Đấu !	Bảng Nghiêm trọng Trung bình

Nguyên tắc chung để lựa chọn TTT có YNLS là cặp tương tác thuốc phải được ghi nhận bởi tất cả các CSDL mà cặp tương tác đó có mặt.

Bước 2: Xác định các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng xảy ra trong đơn thuốc điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

Đối với mỗi đơn thuốc, tiến hành tra cứu tương tác thuốc trong 5 CSDL và ghi nhận tương tác thuốc có YNLS theo quy ước ở bước 1. Kết quả tra cứu tương tác thuốc được ghi nhận vào phiếu khảo sát

tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng. Mỗi cặp tương tác thuốc có YNLS được ghi nhận bằng một phiếu mô tả tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng.

2.2.2. Mục tiêu 2: Xây dựng hướng dẫn quản lý các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

Tổng hợp hướng dẫn quản lý các tương tác thuốc từ 5 CSDL và cập nhật các khuyến cáo về quản lý tương tác thuốc để đưa ra hướng dẫn quản lý cho từng cặp tương tác thuốc có YNLS xảy ra trong đơn

thuốc điều trị ngoại trú đã xác định được. Xây dựng một hướng dẫn quản lý chi tiết, cụ thể và có khả năng áp dụng vào thực tế điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

2.3. Nội dung nghiên cứu

2.3.1. Mục tiêu 1:

2.3.1.1. *Khảo sát đặc điểm của bệnh nhân và tình hình sử dụng thuốc trong mẫu nghiên cứu*

Đặc điểm của bệnh nhân (BN): Đặc điểm về tuổi, giới tính và tình trạng bệnh lý.

Đặc điểm về tình hình sử dụng thuốc: Đặc điểm về số thuốc được kê đơn trong đơn thuốc, đặc điểm về nhóm thuốc được kê đơn trong mẫu nghiên cứu.

2.3.1.2. *Xác định các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng xảy ra trong đơn thuốc điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế*

- Đặc điểm tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Mô tả đặc điểm tương tác thuốc có YNLS: Số đơn thuốc xảy ra tương tác thuốc có YNLS, tỷ lệ đơn thuốc xảy ra tương tác thuốc có YNLS, phân nhóm đơn thuốc theo số tương tác thuốc có YNLS trong đơn, tổng số lượt tương tác thuốc có YNLS, số tương tác thuốc có YNLS trung bình trong một đơn thuốc.

- Tần suất xuất hiện các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

• Cơ chế và hậu quả của các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Dựa vào nguồn thông tin từ 5 CSDL tra cứu tương tác thuốc sử dụng trong nghiên cứu, xác định cơ chế và hậu quả của các tương tác thuốc có YNLS đã xác định. Phân loại các tương tác thuốc có YNLS theo cơ chế tương tác.

Phân tích sự ảnh hưởng của một số yếu tố đến khả năng xảy ra tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Phân tích mối liên quan của các yếu tố (giới tính, tuổi, số thuốc trong đơn thuốc) và khả năng xảy ra tương tác thuốc có YNLS bằng kiểm định Chi – square.

2.3.2. **Mục tiêu 2:** Xây dựng bảng hướng dẫn quản lý cho từng cặp tương tác thuốc có YNLS xảy ra trong đơn thuốc điều trị ngoại trú đã xác định được tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

2.4. **Xử lý số liệu:** Số liệu được lưu trữ và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Xác định giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn (SD) nếu dữ liệu tuân theo phân bố chuẩn. Trong trường hợp dữ liệu không tuân theo phân bố chuẩn, xác định giá trị trung vị và tứ phân vị. Phân tích mối liên quan của các yếu tố (giới tính, tuổi, số thuốc trong đơn thuốc) và khả năng xảy ra tương tác thuốc có YNLS bằng kiểm định Chi – square. Mức liên quan có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm của bệnh nhân và tình hình sử dụng thuốc trong mẫu nghiên cứu

Chúng tôi chọn được 5338 đơn thuốc của 5338 BN đáp ứng tiêu chuẩn đã nêu vào mẫu nghiên cứu.

3.1.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Bảng 3.1. Phân bố giới tính và nhóm tuổi bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm		Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	2534	47,5
	Nữ	2804	52,5
	Tổng	5338	100,0
Tuổi	< 18 tuổi	373	7,0
	18 – 59 tuổi	2329	43,6
	≥ 60 tuổi	2636	49,4
	Tổng	5338	100,0
	Tuổi thấp nhất	1 (tháng)	
	Tuổi cao nhất	102	
	Tuổi trung bình ± SD	56,4 ± 22,7	

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân nữ trong mẫu nghiên cứu là 52,5%; tỷ lệ bệnh nhân nam là 47,5%. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 56,4 ± 22,7 với tuổi thấp nhất là 1 tháng tuổi và cao nhất là 102 tuổi. Nhóm bệnh nhân ≥ 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (49,4%).

Bảng 3.2. Phân bố nhóm bệnh trong mẫu nghiên cứu

Nhóm bệnh	Số lượt bệnh	Tỷ lệ (%)
Tim mạch	3336	41,3

Nội tiết	1232	15,2
Tiêu hóa	602	7,4
Hô hấp	597	7,4
Cơ xương khớp	493	6,1
Tiết niệu – Sinh dục	482	6,0
Thần kinh	412	5,1
Bệnh khác	931	11,5
Tổng	8085	100,0

Nhận xét: Trong 8085 lượt bệnh được thu thập trong mẫu nghiên cứu, nhóm bệnh tim mạch chiếm chủ yếu (41,3%), tiếp theo là nhóm bệnh nội tiết (15,2%), nhóm bệnh tiêu hóa (7,4%) và nhóm bệnh hô hấp (7,4%).

3.1.2. Đặc điểm về tình hình sử dụng thuốc trong mẫu nghiên cứu

Mẫu nghiên cứu gồm 5338 đơn thuốc với 22455 lượt thuốc được kê đơn cụ thể như sau:

Bảng 3.3. Đặc điểm về số thuốc được kê đơn trong đơn thuốc

Phân nhóm đơn thuốc theo số lượng thuốc trong đơn	Số đơn thuốc	Tỷ lệ (%)
2 - 4 thuốc	3132	58,7
5 - 7 thuốc	2029	38,0
8 - 12 thuốc	177	3,3
Tổng	5338	100,0
Số thuốc trung bình/đơn thuốc \pm SD	$4,2 \pm 1,7$	

Nhận xét: Số thuốc trung bình trong một đơn thuốc là $4,2 \pm 1,7$ với thấp nhất là 2 thuốc và cao nhất là 12 thuốc trong một đơn. Số đơn thuốc có 2 – 4 thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất (58,7%), số đơn thuốc có 8 – 12 thuốc chiếm tỷ lệ nhỏ (3,3%).

Bảng 3.4. Phân bố nhóm thuốc trong mẫu nghiên cứu

Nhóm thuốc	Số lượt kê đơn	Tỷ lệ (%)
Tim mạch	6881	30,6
Vitamin và khoáng chất	4819	21,5
Đái tháo đường	1706	7,6
Tiêu hóa	1669	7,4
Paracetamol và NSAID	1561	7,0
Kháng sinh	1370	6,1
Kháng histamin H ₁	641	2,9
Thần kinh	563	2,5
Corticosteroid	436	1,9
Các thuốc khác	2809	12,5
Tổng	22455	100,0

Nhận xét: Thuốc được sử dụng trong mẫu nghiên cứu rất đa dạng, trong đó nhóm thuốc tim mạch được kê đơn nhiều nhất (30,6%), tiếp theo là nhóm vitamin và khoáng chất (21,5%), nhóm thuốc điều trị đái tháo đường (7,6%) và nhóm thuốc điều trị các bệnh trên đường tiêu hóa (7,4%).

3.2. Xác định các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng xảy ra trong đơn thuốc điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

3.2.1. Đặc điểm tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Sau khi tra cứu tương tác thuốc trên 5338 đơn thuốc, chúng tôi ghi nhận được 355 đơn thuốc xuất hiện tương tác thuốc có YNLS, chiếm tỷ lệ 6,7% được trình bày ở Bảng 3.5.

Bảng 3.5. Đặc điểm tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Phân nhóm đơn thuốc theo số tương tác thuốc trong đơn	Số đơn thuốc	Tỷ lệ (%)
Đơn thuốc có 1 tương tác	292	82,3
Đơn thuốc có 2 tương tác	36	10,1
Đơn thuốc có 3 tương tác	26	7,3
Đơn thuốc có 4 tương tác	1	0,3
Tổng số đơn thuốc có tương tác thuốc	355	100,0
Tổng số lượt tương tác thuốc	446	
Trung vị của số tương tác thuốc	1	

Nhận xét: Trung vị của số tương tác thuốc có YNLS tính theo số đơn thuốc có tương tác là 1. Số tương tác thuốc thấp nhất trong một đơn là 1 tương tác và cao nhất là 4 tương tác. Số đơn thuốc có 1 tương tác thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất (82,3%) và chỉ có một đơn thuốc có 4 tương tác được phát hiện (0,3%).

3.2.2. Tần suất xuất hiện các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Chúng tôi ghi nhận 20 cặp tương tác thuốc có YNLS được đồng thuận bởi các CSDL (phụ lục 1).

Nhận xét: Cặp tương tác thuốc xuất hiện với

tần suất nhiều nhất là clopidogrel và thuốc ức chế bơm proton (PPI) (1,59%), tiếp theo là tương tác giữa kháng sinh nhóm quinolon và thuốc kháng acid (1,39%), tương tác giữa fenofibrat và nhóm sulfonyleurea/insulin (1,16%). Có những cặp tương tác chỉ xuất hiện một lần như tương tác giữa kháng sinh doxycyclin và muối canxi (0,02%), tương tác giữa kháng sinh nhóm quinolon và sucralfat (0,02%).

3.2.3. Cơ chế và hậu quả của các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Tiến hành phân loại các tương tác thuốc có YNLS dựa theo cơ chế tương tác, kết quả như sau:

Bảng 3.6. Phân loại các tương tác có ý nghĩa lâm sàng theo cơ chế tương tác

Cơ chế tương tác	Số lượt TTT	Tỷ lệ (%)	Số cặp TTT	Tỷ lệ (%)
Dược động học	208	46,6	9	45,0
- Ảnh hưởng lên quá trình hấp thu	113	54,3	7	77,8
- Ảnh hưởng lên quá trình phân bố	0	0,0	0	0,0
- Ảnh hưởng lên quá trình chuyển hóa	95	45,7	2	22,2
- Ảnh hưởng lên quá trình thải trừ	0	0,0	0	0,0
Dược lực học	238	53,4	11	55,0
- Tương tác hiệp đồng	238	100,0	11	100,0
- Tương tác đối kháng	0	0,0	0	0,0
Tổng	446	100,0	20	100,0

Nhận xét: Số cặp tương tác theo cơ chế dược lực học (11 cặp tương tác, chiếm tỷ lệ 55,0%), cao hơn số cặp tương tác theo cơ chế dược động học (9 cặp tương tác, chiếm tỷ lệ 45,0%).

Trong nhóm tương tác theo cơ chế dược động học (DDLH), có 7 cặp tương tác trên quá trình hấp thu, 2 cặp tương tác trên quá trình chuyển hóa và không có cặp nào tương tác trên quá trình phân bố và thải trừ.

Trong nhóm tương tác theo cơ chế dược lực

học (DLH), tất cả 11 cặp tương tác đều theo cơ chế tương tác hiệp đồng và không có cặp nào tương tác đối kháng.

3.2.4. Phân tích sự ảnh hưởng của một số yếu tố đến khả năng xảy ra tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Sử dụng kiểm định Chi – square để phân tích mối liên quan của một số yếu tố (bao gồm giới tính, tuổi, số lượng thuốc trong đơn thuốc) và khả năng xảy ra tương tác thuốc có YNLS.

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của một số yếu tố đến khả năng xảy ra tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trong đơn thuốc ngoại trú

Các yếu tố ảnh hưởng		Số đơn có TTT	Tỷ lệ (%)	Số đơn không có TTT	Tỷ lệ (%)	p
Giới tính	Nam	167	6,6	2367	93,4	0,867
	Nữ	188	6,7	2616	93,3	
Tuổi	< 18 tuổi	4	1,1	369	98,9	0,000
	18 - 59 tuổi	141	6,1	2188	93,9	
	≥ 60 tuổi	210	8,0	2426	92,0	
Số lượng thuốc trong đơn thuốc	2 - 4 thuốc	126	4,0	3006	96,0	0,000
	5 - 7 thuốc	205	10,1	1824	89,9	
	8 - 11 thuốc	24	13,6	153	86,4	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa giới tính của bệnh nhân và khả năng xảy ra tương tác thuốc có YNLS ($p > 0,05$). Có mối liên quan giữa độ tuổi của bệnh nhân, số lượng thuốc trong đơn thuốc và khả năng xảy ra tương tác thuốc có YNLS có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Độ tuổi của bệnh nhân càng cao, số lượng thuốc sử dụng càng nhiều thì nguy cơ xảy ra tương tác thuốc càng cao.

3.3. Xây dựng hướng dẫn quản lý các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

Chúng tôi đã xây dựng hướng dẫn quản lý tương tác thuốc cho 20 cặp tương tác thuốc có YNLS, thông tin được lấy từ 5 CSDL và đồng thời cập nhật các khuyến cáo từ các nguồn tài liệu khác như nhà sản xuất, các tổ chức y học có uy tín trên thế giới. Hướng dẫn quản lý tương tác thuốc được trình bày ở Phụ lục 1.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của bệnh nhân và tình hình sử dụng thuốc trong mẫu nghiên cứu

Nhóm bệnh nhân ≥ 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (49,4%). Điều này có thể giải thích do đây là đối tượng có nguy cơ cao mắc phải các bệnh mạn tính, cần phải tái khám và điều trị định kỳ.

Trong đó nhóm bệnh tim mạch chiếm chủ yếu (41,3%), tiếp theo là nhóm bệnh nội tiết (15,2%) với đái tháo đường type 2 là bệnh chủ yếu; nhóm bệnh tiêu hóa (7,4%) và nhóm bệnh hô hấp (7,4%). Với phân bố nhóm bệnh như trên dẫn đến sự tương đồng trong phân bố nhóm thuốc điều trị, số lượt thuốc được kê đơn cho nhóm bệnh tim mạch chiếm tỷ lệ cao nhất (30,6%). Số thuốc trung bình trong một đơn thuốc là $4,2 \pm 1,7$; số đơn thuốc có 2 – 4 thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất (58,7%), số đơn thuốc có 8 - 12 thuốc chiếm tỷ lệ nhỏ (3,3%). Nghiên cứu của

Trịnh Thị Vân Anh trên đơn thuốc điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương cho thấy, số thuốc trung bình trong một đơn thuốc là $4,7 \pm 1,6$; số đơn thuốc có 4 – 6 thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất (64,5%) [1]. Như vậy, kết quả của nghiên cứu trên cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, điều này được giải thích do nghiên cứu trên được tiến hành tại Bệnh viện Nội tiết, một bệnh viện với đặc thù là đối tượng bệnh nhân chủ yếu là người lớn, mắc bệnh mạn tính và/hoặc mắc đồng thời nhiều bệnh, do đó số lượng thuốc trong đơn thuốc cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi.

4.2. Xác định các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng xảy ra trong đơn thuốc điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

Về đặc điểm tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Tỷ lệ đơn thuốc xuất hiện tương tác thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi là 6,7%. Tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của Trịnh Thị Vân Anh trên 1800 đơn thuốc điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương, tỷ lệ đơn thuốc có tương tác thuốc ở mức độ nghiêm trọng và trung bình là 29,4% [1]. Tỷ lệ tương tác thuốc của nghiên cứu trên cao hơn có thể do nghiên cứu sử dụng duy nhất 1 CSDL tra cứu (phần mềm Facts & Comparisons 4.0) và đối tượng nghiên cứu là đơn thuốc ngoại trú của các bệnh nhân phần lớn mắc kèm nhiều bệnh (90,6%) nên số lượng thuốc sử dụng nhiều hơn, khả năng gặp tương tác thuốc sẽ cao hơn. Trung vị của số tương tác thuốc có YNLS tính theo số đơn thuốc có tương tác là 1 (khoảng dao động 1 – 4 tương tác thuốc trong một đơn). Số đơn có 1 tương tác thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất (82,3%) và chỉ có một đơn có 4 tương tác thuốc (0,3%). Kết quả của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc trên đơn thuốc ngoại trú tại Bệnh viện Nhi Trung ương, số đơn có 1

tương tác thuốc chiếm 82,6%; số đơn có 3 tương tác thuốc chiếm tỷ lệ nhỏ 0,7% [3].

Về tần suất xuất hiện các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Danh sách 20 cặp tương tác thuốc mà chúng tôi ghi nhận được có liên quan đến 24 loại thuốc; trong đó có 9 loại thuốc thuộc nhóm thuốc tim mạch. Cụ thể có đến 12/20 (60,0%) cặp tương tác chứa các thuốc thuộc nhóm tim mạch và các thuốc này chịu trách nhiệm cho 288/446 (64,6%) tổng số lượt tương tác. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy, các thuốc tim mạch thường liên quan hơn đến khả năng xảy ra tương tác thuốc tiềm ẩn, đồng thời bệnh nhân mắc bệnh tim mạch dễ gặp tương tác thuốc hơn so với các bệnh nhân khác [9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 3 cặp tương tác thuốc có YNLS xuất hiện với tần suất nhiều nhất là clopidogrel và PPI (1,59%), tiếp theo là tương tác giữa kháng sinh nhóm quinolon và thuốc kháng acid (1,39%), tương tác giữa fenofibrat và nhóm sulfonyleurea/insulin (1,16%). Nghiên cứu của Toivo và cộng sự trên bệnh nhân ngoại trú cho thấy, 4 cặp tương tác có YNLS phổ biến nhất đó là methotrexate và NSAID, wafarin và NSAID, kháng sinh nhóm quinolon và các cation kim loại (sắt, canxi), spironolacton và muối kali [11]. Một số nghiên cứu cho thấy hiệu quả chống ngưng tập tiểu cầu của clopidogrel bị giảm khi sử dụng đồng thời với PPI. Tương tác này xảy ra do PPI là chất ức chế enzym CYP2C19 – là enzym đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa clopidogrel thành chất chuyển hóa có hoạt tính. Tuy nhiên, các PPI ức chế enzym này ở các mức độ khác nhau, trong đó omeprazol và esomeprazol mạnh nhất, lansoprazol và dexlansoprazol ức chế enzym yếu và ít ảnh hưởng đến chuyển hóa của clopidogrel [5]. Từ các kết quả trên, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã đưa ra khuyến cáo tránh sử dụng omeprazol hoặc esomeprazol với clopidogrel; còn dexlansoprazol, lansoprazol và pantoprazol ít ảnh hưởng lên tác dụng của clopidogrel [4]. Tương tác giữa kháng sinh nhóm quinolon (levofloxacin, ofloxacin) và thuốc kháng acid là một tương tác theo cơ chế dược động học do ảnh hưởng lên quá trình hấp thu trên đường tiêu hóa theo cơ chế tạo phức chất khó hấp thu. Để tránh tương tác thuốc, kháng sinh nhóm quinolon nên được uống 2 - 4 giờ trước hoặc 4 - 6 giờ sau khi uống thuốc kháng acid [8].

Về cơ chế và hậu quả của các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Trong 9 tương tác thuốc theo cơ chế dược động học, có 7 tương tác do ảnh hưởng lên quá trình hấp thu thuốc và chỉ có 2 tương tác do ảnh hưởng lên quá trình chuyển hóa thuốc. Hậu quả của các

tương tác theo cơ chế dược lực học khá đa dạng, bao gồm làm tăng nồng độ kali máu (thuốc ức chế men chuyển/thuốc ức chế thụ thể AT1 và muối kali/spironolacton, spironolacton và kali, ciclosporin và perindopril), tăng độc tính trên hệ thần kinh trung ương (kháng sinh nhóm quinolon và NSAID), tăng nguy cơ hạ đường huyết (fenofibrat và nhóm sulfonyleurea/insulin), tăng nguy cơ xuất huyết (aspirin và cilostazol), tăng độc tính trên cơ (bệnh cơ niệu, tiêu cơ vân) (fenofibrat và nhóm statin)... Như vậy, tương tác dược lực học chủ yếu làm tăng tác dụng của thuốc, tăng tác dụng phụ hoặc độc tính của thuốc.

Về ảnh hưởng của một số yếu tố đến khả năng xuất hiện tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Sử dụng kiểm định Chi – square để phân tích mối liên quan của một số yếu tố (giới tính, tuổi, số lượng thuốc trong đơn thuốc) và khả năng xảy ra tương tác thuốc có YNLS. Kết quả chúng tôi thu được không có mối liên quan giữa giới tính của bệnh nhân và khả năng xảy ra tương tác thuốc, nhưng có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tuổi của bệnh nhân, số lượng thuốc trong đơn thuốc bệnh nhân sử dụng đến khả năng xảy ra tương tác thuốc. Khảo sát tương tác trên bệnh nhân tim mạch nội trú, Murtaza G. và cộng sự cho thấy, bệnh nhân ≥ 60 tuổi có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với biến cố tương tác thuốc ($p \leq 0,001$), thời gian nằm viện ≥ 7 ngày ($p \leq 0,001$) và bệnh nhân sử dụng ≥ 7 thuốc ($p \leq 0,01$) cũng có liên quan có ý nghĩa thống kê với khả năng xảy ra tương tác thuốc [7].

4.3. Xây dựng hướng dẫn quản lý các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

Chúng tôi xây dựng hướng dẫn quản lý cho 20 cặp tương tác thuốc đã ghi nhận được, đây chính là các tương tác đã thực sự xảy ra trong thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, không thể loại trừ khả năng các tương tác thuốc có YNLS chưa được phát hiện do 2 thuốc chưa được sử dụng đồng thời với nhau trong mẫu nghiên cứu. Do vậy, bệnh viện có thể tiến hành thêm các nghiên cứu để xây dựng một danh mục các tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng, trong cả điều trị ngoại trú cũng như điều trị nội trú dựa trên danh mục thuốc của bệnh viện.

5. KẾT LUẬN

5.1. Đặc điểm của bệnh nhân và tình hình sử dụng thuốc trong mẫu nghiên cứu

- Đặc điểm của bệnh nhân: Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là $56,4 \pm 22,7$. Tỷ lệ bệnh nhân nữ là 52,5%; tỷ lệ bệnh nhân nam là 47,5%. Các nhóm bệnh thường gặp nhất là nhóm bệnh tim mạch

(41,3%), nhóm bệnh nội tiết (15,2%), nhóm bệnh tiêu hóa (7,4%) và nhóm bệnh hô hấp (7,4%).

- Đặc điểm tình hình sử dụng thuốc: Số lượt thuốc được kê đơn là 22455, số thuốc trung bình trong một đơn thuốc là $4,2 \pm 1,7$. Số đơn thuốc có 2 – 4 thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất (58,7%), số đơn thuốc có 8 – 12 thuốc chiếm tỷ lệ nhỏ (3,3%). Các nhóm thuốc được kê đơn nhiều nhất là nhóm thuốc tim mạch (30,6%), nhóm vitamin và khoáng chất (21,5%), nhóm thuốc điều trị đái tháo đường (7,6%) và nhóm thuốc điều trị các bệnh trên đường tiêu hóa (7,4%).

5.2. Xác định các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng xảy ra trong đơn thuốc điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

- Ghi nhận được 20 cặp tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng được đồng thuận bởi các cơ sở dữ liệu sử dụng trong nghiên cứu.

- Tỷ lệ đơn thuốc xuất hiện tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng là 6,7% (355/5338 đơn thuốc). Số đơn có 1 tương tác thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất

(82,3%), chỉ có một đơn có 4 tương tác thuốc (0,3%).

- Cặp tương tác thuốc xuất hiện với tần suất nhiều nhất là clopidogrel và thuốc ức chế bơm proton (1,59%), tiếp theo là tương tác giữa kháng sinh nhóm quinolon và thuốc kháng acid (1,39%), tương tác giữa fenofibrat và nhóm sulfonylurea/ insulin (1,16%).

- Số cặp tương tác theo cơ chế dược lực học (11 cặp tương tác, chiếm tỷ lệ 55,0%), nhiều hơn số cặp tương tác theo cơ chế dược động học (9 cặp tương tác, chiếm tỷ lệ 45,0%).

- Không có mối liên quan giữa giới tính của bệnh nhân và khả năng xảy ra tương tác thuốc ($p > 0,05$) nhưng có mối liên quan giữa độ tuổi của bệnh nhân, số lượng thuốc sử dụng trong đơn thuốc và khả năng xảy ra tương tác thuốc có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

5.3. Xây dựng hướng dẫn quản lý cho 20 cặp tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế được trình bày ở Phụ lục 1.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trịnh Thị Vân Anh (2016), *Phân tích thực trạng kê đơn thuốc ngoại trú tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương*, Luận văn tốt nghiệp Dược sĩ Đại học, Trường Đại học Dược Hà Nội.
2. Bộ Y tế (2006), *Dược lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. Nguyễn Thị Ngọc (2015), *Khảo sát tình hình tương tác thuốc trên đơn ngoại trú tại Bệnh viện Nhi Trung Ương*, Luận văn tốt nghiệp dược sĩ Đại học, Đại học Dược Hà Nội.
4. Bristol Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership (2017), *Plavix (clopidogrel bisulfate), Full prescribing information*.
5. Frelinger AL, Mulford DJ, Lee RD et al. (2012), "A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dexlansoprazole, lansoprazole, esomeprazole, and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers", *Journal of the American College Cardiology*. 59(14), pp.1304-1311.
6. Joint Formulary Committee (2018), "Appendix 1: Interactions", *British National Formulary 74*, British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, pp.1262-1419.
7. Murtaza G., Azhar S., Khan M.Y.G., Khan S.A., Khan T.M. (2016), "Assessment of potential drug-drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients", *Saudi Pharmaceutical Journal*. 24(2), pp.220-5.
8. Preston C.L. (2015), *Stockley's Drug Interactions Pocket Companion*, The Pharmaceutical Press, London.
9. Straubhaar B, Schlienger RG, Krähenbühl S (2006), "The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge", *Drug Safety*. 29(1), pp.79-90.
10. The European Agency for the Evaluation of Medicinal products (1995), *Note for guidance on the investigation of drug interactions*, chủ biên.
11. Toivo TM và Laine K Mikkola JA, Airaksinen M (2016), "Identifying high risk medications causing potential drug-drug interactions in outpatients: A prescription database study based on an online surveillance system", *Research in Social & Administrative Pharmacy: RSAP*. 12(4), pp.559-68.

Phụ lục 1: CÁC TƯƠNG TÁC THUỐC CÓ Ý NGHĨA LÂM SÀNG XẢY RA TRONG ĐƠN THUỐC NGOẠI TRÚ

STT	Cặp tương tác	Số đơn xuất hiện tương tác	Tần suất (%)	Cơ chế tương tác	Hậu quả tương tác	Quản lý tương tác
1	Clopidogrel – Thuốc ức chế bơm proton (omeprazol, esomeprazol)	85	1,59	ĐDH	Giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel	- Tránh sử dụng phối hợp. - Thay thế omeprazol/esomeprazol bằng: + Pantoprazol, rabeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol. + Thuốc kháng histmin H ₂ + Thuốc kháng acid
2	Kháng sinh nhóm quinolon (levofloxacin, ofloxacin) – Thuốc kháng acid	74	1,39	ĐDH	Giảm sự hấp thu kháng sinh nhóm quinolon	- Uống kháng sinh quinolon 2 - 4 giờ trước hoặc 4 - 6 giờ sau thuốc kháng acid - Thay thế thuốc kháng acid bằng các thuốc khác: thuốc kháng histamin H ₂ hoặc thuốc ức chế bơm proton.
3	Fenofibrat – Nhóm sulfonyleurea (gliclazid, glimepirid)/ insulin	62	1,16	DLH	Tăng nguy cơ hạ đường huyết	- Theo dõi chặt chẽ dấu hiệu hạ đường huyết khi sử dụng đồng thời. - Điều chỉnh liều của sulfonyleurea/ insulin.
4	Kháng sinh nhóm quinolon (levofloxacin, ofloxacin) – NSAID	41	0,77	DLH	Tăng tác dụng phụ trên hệ thần kinh trung ương	- Tránh sử dụng phối hợp hoặc theo dõi chặt chẽ ở bệnh nhân có tiền sử động kinh, co giật.
5	Thuốc ức chế thụ thể AT1 (irbesartan, losartan) - Spironolacton	28	0,52	DLH	Tăng nồng độ kali máu	- Theo dõi chặt chẽ nồng độ kali máu và chức năng thận, đặc biệt khi bệnh nhân có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ. - Liều khuyến cáo của spironolacton: không quá 25 mg/ngày. - Tránh sử dụng phối hợp nếu tốc độ lọc cầu thận < 30 mL/phút.
6	Thuốc ức chế men chuyển (benazepril, captopril, imidapril, lisinopril, perindopril) – Spironolacton	27	0,51	DLH	Tăng nồng độ kali máu	- Theo dõi chặt chẽ nồng độ kali máu và chức năng thận, đặc biệt khi bệnh nhân có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ. - Liều khuyến cáo của spironolacton: không quá 25 mg/ngày. - Tránh sử dụng phối hợp nếu tốc độ lọc cầu thận < 30 mL/phút.

7	Thuốc ức chế men chuyển (benazepril, captopril, ramipril, imidapril, perindopril) – Muối kali	26	0,49	DLH	Tăng nồng độ kali máu	- Theo dõi chặt chẽ nồng độ kali máu và chức năng thận, đặc biệt khi bệnh nhân có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ.
8	Spironolacton – Muối kali	23	0,43	DLH	Tăng nồng độ kali máu	- Sử dụng đồng thời spironolacton và muối kali thường không được khuyến cáo. - Theo dõi chặt chẽ nồng độ kali máu và chức năng thận, đặc biệt khi bệnh nhân có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ.
9	Levothyroxin – Muối canxi	21	0,39	DĐH	Giảm sự hấp thu của cả hai thuốc	- Uống 2 thuốc cách nhau ít nhất 4 giờ. - Theo dõi chức năng tuyến giáp và điều chỉnh liều của levothyroxin.
10	Thuốc ức chế thụ thể AT1 (irbesartan, losartan) – Muối kali	15	0,28	DLH	Tăng nồng độ kali máu	- Theo dõi chặt chẽ nồng độ kali máu và chức năng thận, đặc biệt khi bệnh nhân có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ.
11	Cilostazol - Omeprazol	10	0,19	DĐH	Tăng nồng độ trong máu của cilostazol và chất chuyển hóa có hoạt tính của cilostazol	- Nếu sử dụng đồng thời, nên giảm 50% liều của cilostazol.
12	Risedronat – Muối canxi	7	0,13	DĐH	Giảm sự hấp thu của cả hai thuốc	Risedronate nên được uống trước các chế phẩm chứa canxi ít nhất từ 30 phút đến 1 giờ.
13	Fenofibrat – Nhóm statin (rosuvastatin, atorvastatin)	6	0,11	DLH	Tăng nguy cơ độc tính trên cơ: bệnh cơ (đau cơ và/hoặc yếu cơ), tiêu cơ vân	- Chỉ phối hợp nếu lợi ích điều trị vượt trội nguy cơ, đồng thời sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả. - Giáo dục bệnh nhân các triệu chứng của bệnh cơ (đau cơ không rõ nguyên nhân, mềm cơ, yếu cơ). - Khi sử dụng phối hợp statin và fibrat: • Atorvastatin: liều khởi đầu 10 mg/ngày. • Rosuvastatin: liều khởi đầu 5 mg/ngày. Chống chỉ định liều trên 40 mg/ngày. - Ngừng dùng liệu pháp nếu bệnh nhân được chẩn đoán/ nghi ngờ bệnh cơ hoặc nếu nồng độ creatinin kinase tăng.

14	Rosuvastatin – Nhôm hydroxyd	6	0,11	ĐĐH	Giảm sự hấp thu của rosuvastatin	Uống 2 thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ.
15	Amiodaron - Bisoprolol	4	0,07	DLH	Chậm nhịp tim, hạ huyết áp, ngừng xoang, block nhĩ thất	- Phối hợp thận trọng trong rối loạn chức năng của nút xoang hoặc block nhĩ thất một phần. Theo dõi nhịp tim khi sử dụng phối hợp. - Điều chỉnh liều hoặc ngừng một trong hai thuốc nếu nhịp tim quá chậm.
16	Aspirin - Cilostazol	3	0,06	DLH	Tăng nguy cơ chảy máu	Thận trọng khi sử dụng đồng thời 2 thuốc trên, đặc biệt ở bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao (loét đường tiêu hóa).
17	Ciclosporin – Perindopril	3	0,06	DLH	Tăng nồng độ kali máu	- Theo dõi chặt chẽ nồng độ kali máu và chức năng thận, đặc biệt khi bệnh nhân có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ.
18	Kháng sinh nhóm quinolon (levofloxacin, ofloxacin) – Muối sắt	3	0,06	ĐĐH	Giảm sự hấp thu của cả hai thuốc	Các kháng sinh nhóm quinolon nên được uống 2 - 4 giờ trước hoặc 4 - 6 giờ sau khi uống các chế phẩm chứa sắt.
19	Doxycyclin – Muối canxi	1	0,02	ĐĐH	Giảm sự hấp thu của cả hai thuốc	Uống 2 thuốc cách nhau 2 - 3 giờ.
20	Kháng sinh nhóm quinolon (levofloxacin, ofloxacin) - Sucralfat	1	0,02	ĐĐH	Giảm sự hấp thu của kháng sinh nhóm quinolon	- Các kháng sinh nhóm quinolon nên được uống 2 - 4 giờ trước hoặc 4 - 6 giờ sau khi uống sucralfat. - Thay thế bằng: thuốc kháng histamin H ₂ hoặc thuốc ức chế bơm proton.