

PHÂN TÍCH TÌNH HÌNH SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ TRÊN BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO CẤP TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ TỪ 08/2010 ĐẾN 06/2011

Võ Thị Hà¹, Hoàng Thị Kim Huyền², Hoàng Khánh³

(1) Bộ môn Dược lâm sàng, Khoa Dược, Trường Đại học Y Dược Huế

(2) Bộ môn Dược lâm sàng, Trường Đại học Dược Hà Nội

(3) Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Nhồi máu não (NMN) cấp là một bệnh cảnh lâm sàng cấp cứu phức tạp và việc áp dụng các hướng dẫn điều trị tại mỗi đơn vị điều trị lại rất khác nhau. Đề tài được tiến hành với hai mục tiêu chính: (1) Tìm hiểu một số đặc điểm chính của mẫu nghiên cứu và (2) Phân tích tình hình sử dụng thuốc điều trị NMN cấp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu, mô tả trên 94 bệnh nhân NMN cấp điều trị nội trú tại Bệnh viện Trung Ương Huế từ 08/2010 đến 06/2011. **Kết quả:** Về đặc điểm bệnh nhân khi nhập viện: tuổi trung bình $68,6 \pm 15,5$; tỷ lệ bị tăng huyết áp khi nhập viện 73,4%; yếu tố nguy cơ phổ biến nhất là tiền sử tăng huyết áp (59,6%), mắc các bệnh lý tim mạch (28,7%) và tiền sử bị tai biến mạch máu não (TBMMN) hoặc TBMMN thoáng qua (TIA) (26,6%). Về tình hình sử dụng thuốc: Bốn nhóm thuốc được sử dụng nhiều nhất gồm: thuốc bảo vệ thần kinh (BVTK) (95,8%), kháng sinh (85,1%), vitamin – khoáng chất (84,0%), thuốc dự phòng loét dạ dày (74,5%). Ghi nhận ba ca gặp tác dụng có hại của thuốc. Tỷ lệ bệnh án có tương tác thuốc-thuốc là 86,2% và số tương tác trung bình trên mỗi bệnh án là $4,9 \pm 2,4$. **Kết luận:** Việc điều trị bệnh nhân NMN cấp rất phức tạp, thường phải phối hợp rất nhiều nhóm thuốc khác nhau, một số nhóm có khoảng điều trị hẹp, lại sử dụng trên bệnh nhân có nhiều bệnh lý mắc kèm nên nguy cơ gặp các vấn đề liên quan đến thuốc khá cao, do đó cần phải giám sát việc sử dụng thuốc chặt chẽ.

Từ khóa: tai biến mạch máu não, nhồi máu não, điều trị

Abstract

ANALYSIS OF MEDICATION FOR ACUTE CEREBRAL INFARCTION AT HUE CENTRAL HOSPITAL FROM AUGUST 2010 TO JUNE 2011

Võ Thị Hà, Hoàng Thị Kim Huyền, Hoàng Khanh

Background: The cerebral infarction is a complex clinical emergency and the application of guidelines of treatment in each health establishment varies. The study was conducted with two main objectives: (1) Identify the profile of patients and (2) Analyze the drug therapy in patients with acute cerebral infarction. **Materials and Methods:** A prospective, descriptive study of 94 in patients with acute cerebral infarction treated at the Hue Central Hospital from 08/2010 to 06/2011 was conducted; **Results:** the mean age was 68.6 ± 15.5 years (range 16-101), 73.4% had hypertension at admission, the most commonly risk factors included pre-existing

hypertensions (59.6%), cardiovascular diseases (28.7%) and a history of cerebral vascular accident or TIA (26.6%). Four groups of drugs used the most frequently were: neuroprotective drugs (95.8%), antibiotics (85.1%), vitamins - minerals (84.0%), drugs for peptic ulcer prophylaxis (74.5%). A total of three cases of ADR were reported. 86.2% of patients received potential drug-drug interaction pairs and the mean number of drug-drug interaction pairs per patient was 4.9 ± 2.4 . **Conclusions:** The treatment of patients with cerebral infarction was complex, often has to combine many different classes of drugs, some have narrow therapeutic ranges, which were indicated in patients with multiple pathologies that increased the risk of drug-related problems. It is necessary to monitor closely the drug therapeutics. **Keywords:** cerebral vascular accident, cerebral infarction, treatment, drug therapy

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tai biến mạch máu não (TBMMN) đang trở thành vấn đề y học toàn cầu. Ở các nước Âu, Mỹ và các nước phát triển, TBMMN là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng đầu trong các bệnh thần kinh và đứng hàng thứ 2 gây tử vong ở người trưởng thành trên thế giới chỉ sau bệnh mạch vành; 87% trường hợp tử vong do TBMMN xảy ra ở các nước có thu nhập thấp hoặc trung bình [3], trong đó có Việt Nam. Ngay cả khi thoát khỏi nguy hiểm đến tính mạng, bệnh cũng có thể để lại những di chứng nặng nề về tâm thần kinh, vận động, kinh tế.

TBMMN có hai thể chính là xuất huyết não và NMN. Trong đó, NMN chiếm khoảng 80-85% các trường hợp [11]. NMN là một bệnh cảnh lâm sàng cấp cứu phức tạp đồng thời mục tiêu và phương pháp điều trị còn nhiều điều chưa sáng tỏ. Mặt khác, dù nhiều hướng dẫn quốc tế được đưa ra để xử lý NMN cấp, song việc áp dụng tại mỗi quốc gia và đơn vị điều trị lại rất khác nhau phụ thuộc vào điều kiện và kinh nghiệm lâm sàng thực tế.

Bệnh viện Trung ương Huế là bệnh viện lớn nhất khu vực miền Trung – Tây Nguyên, nơi tiếp nhận hàng năm rất nhiều bệnh nhân nhồi máu não cấp. Với mong muốn góp phần giải quyết những vấn đề cấp thiết được đặt ra ở trên, chúng tôi tiến hành đề tài **“Phân tích tình hình sử dụng thuốc trong điều trị nhồi máu não cấp tại Bệnh viện Trung ương Huế”** nhằm hai mục tiêu:

1. *Tìm hiểu một số đặc điểm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu.*

2. *Phân tích tình hình sử dụng thuốc trong điều trị nhồi máu não cấp tại Bệnh viện Trung ương Huế từ 08/2010 đến 06/2011.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân đang điều trị nội trú tại Khoa Nội tổng hợp – Lão khoa, Khoa Nội tiết - Thần kinh - Hô hấp, Khoa Nội tim mạch và Khoa Hồi sức cấp cứu tại Bệnh viện Trung ương Huế trong khoảng thời gian từ 01/08/2010 đến 31/06/2011.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán là NMN: thời gian xuất hiện đột ngột, thiếu sót chức năng thần kinh khu trú, tồn tại quá 24 giờ hoặc gây tử vong trong 24 giờ, loại trừ nguyên nhân chấn thương và/hoặc kết quả CT scan/chụp cộng hưởng từ hạt nhân loại trừ thể xuất huyết não.

- Bệnh nhân nhập viện trong giai đoạn cấp (trong vòng 7 ngày từ khi khởi phát).

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bằng chứng chảy máu não trên CT-scan
- Triệu chứng gợi ý chảy máu não dù CT-scan là bình thường

- TBMMN thoáng qua (TIA)

- Nhồi máu não đến viện sau 7 ngày từ ngày khởi phát.

- Những trường hợp phối hợp xuất huyết não và NMN

- U não giảm tỷ trọng, migraine, xơ rải rác, bệnh nhân có rối loạn tâm thần kinh, các rối loạn về vận động, vận ngôn có từ trước...

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiền cứu, mô tả, không can thiệp. Dữ liệu thu thập dựa theo thông tin trong bệnh án, lời khai trực tiếp của bệnh nhân, người nhà bệnh nhân và bác sĩ điều trị. Dữ liệu được thu thập và điền vào Phiếu thông tin theo mẫu.

2.3. Xử lý kết quả nghiên cứu

Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học với sự trợ giúp của phần mềm SPSS 15.0 và Excel 2003.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

a. Tuổi và giới tính

- Độ tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là $68,6 \pm 15,5$ tuổi, bệnh nhân có tuổi thấp nhất là 16 tuổi, cao nhất là 101 tuổi.

- Tỷ lệ mắc NMN tăng theo tuổi, đặc biệt sau 45 tuổi và cao nhất ở độ tuổi 75-84 tuổi và thấp nhất là ở độ tuổi dưới 45.

- Tỷ lệ nam/nữ là 1,24. Tỷ lệ mắc NMN theo từng phân lớp tuổi của nam nhỏ hơn hoặc bằng nữ trừ lứa tuổi 55-64 và >85.

b. Phân độ huyết áp khi nhập viện

Bảng 1. Phân độ huyết áp khi nhập viện

Giai đoạn ¹	HATTh (mmHg)		HATTr (mmHg)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Không THA	130-139	Và/hoặc	85-89	25	26,6
THA độ 1	140-159	Và/hoặc	90-99	20	21,3
THA độ 2	160-179	Và/hoặc	100-109	28	29,8
THA độ 3	≥ 180	Và/hoặc	≥ 110	21	22,3
Tổng				94	100,0

THA: tăng huyết áp; HATTh: huyết áp tâm thu; HATTr: huyết áp tâm trương;

¹ Phân độ tăng huyết áp dựa theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của Bộ Y tế 2010.

Về chỉ số huyết áp khi nhập viện: 73,4% các bệnh nhân có THA ($\geq 140/90$ mmHg) khi nhập viện; 21,3% bị THA độ 1; 29,8% THA độ 2 và 22,3% các bệnh nhân bị THA độ 3.

c. Các yếu tố nguy cơ (YTNC)

Tăng huyết áp là YTNC phổ biến nhất chiếm tới 59,6%, trong đó chỉ có 42,9% bệnh nhân có điều trị tăng huyết áp trước đó. YTNC phổ biến tiếp theo là bị bệnh lý tim mạch (46,8%). Bệnh nhân có tiền sử bị đái tháo đường, hút thuốc lá và uống rượu chiếm tỷ lệ thấp (tương ứng là 8,5%; 3,2% và 3,2%).

3.2. Phân tích tình hình sử dụng thuốc

a. Các nhóm thuốc sử dụng

Bảng 2. Tỷ lệ sử dụng các nhóm thuốc trong điều trị NMN cấp

STT	Nhóm thuốc	Số BN	%
1	Bảo vệ thần kinh	90	95,8
2	Kháng sinh	80	85,1
3	Vitamin- khoáng chất	79	84,0
4	Dự phòng loét dạ dày	70	74,5
5	Chống ngưng tập tiểu cầu	68	72,3
6	Hạ lipid máu	65	69,1
7	Hạ huyết áp	62	66,0
8	Trợ tim mạch	41	43,6
9	An thần	26	27,7
10	Chống đông	18	19,2
11	Hạ sốt - giảm đau	17	18,1
12	Hạ đường huyết	10	10,6

Bốn nhóm thuốc được sử dụng nhiều nhất trong mẫu nghiên cứu là: thuốc bảo vệ thần kinh (95,8%), kháng sinh (85,1%), vitamin – khoáng chất (84,0%), thuốc dự phòng loét dạ dày (74,5%).

Tỷ lệ sử dụng nhóm thuốc chống ngưng tập tiểu cầu và thuốc chống đông và thuốc hạ huyết áp tương ứng là 72,3%; 19,2% và 66,0%.

c. Tương tác thuốc

b. Tác dụng không mong muốn

Trong quá trình điều trị các bệnh nhân thuộc nghiên cứu, ghi nhận 01 trường hợp xuất huyết tiêu hóa dưới do dùng thuốc chống đông và 02 trường hợp da nổi mẩn đỏ nghi ngờ do tác dụng không mong muốn của thuốc.

Bảng 3. Tương tác thuốc – thuốc

Phân loại mức độ tương tác ¹	Tỷ lệ bệnh án gặp tương tác		Tổng số tương tác	Số tương tác trung bình trên bệnh án
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %		Mean $\pm$ SD
Nặng	40	42,6	63	0,7 $\pm$ 0,9
Trung bình	76	80,9	317	3,4 $\pm$ 2,2
Nhẹ	51	54,3	77	0,8 $\pm$ 0,6
Có tương tác	81	86,2	$\Sigma = 457$	$\Sigma = 4,9 \pm 2,4$

Mean: giá trị trung bình; SD (standard deviation): độ lệch chuẩn;

¹ Phân loại mức độ tương tác dựa theo phần mềm kiểm tra tương tác thuốc online trên trang web http://www.drugs.com/drug_interactions.html.

- Trong 94 bệnh nhân điều trị, tỷ lệ bệnh án có tương tác thuốc-thuốc rất cao (chiếm 86,2%).

- 80,9% các bệnh án gặp tương tác mức trung bình; 42,6% và 54,3% các bệnh án tương ứng gặp tương tác mức nặng và nhẹ.

- Tổng số có 457 cặp tương tác gặp phải trên 94 bệnh án và số tương tác trung bình trên mỗi bệnh án là $4,9 \pm 2,4$. Trong đó, gặp phổ biến nhất là tương tác mức trung bình với số tương tác mức trung bình.

Quốc gia ($70,4 \pm 11,8$ tuổi) là gần xấp xỉ [9].

Trong nghiên cứu, tỷ lệ mắc NMN tăng theo tuổi, đặc biệt sau 45 tuổi và cao nhất ở độ tuổi 75-84 tuổi. Nghiên cứu Framingham đã cho thấy nguy cơ TBMMN tăng với tỷ lệ mới mắc trên 10.000 người tăng từ 22% đến 32% và đến 83% tương ứng trong các nhóm tuổi 45-55, 55-64 và 65-74 [4]. Tuổi càng lớn thì bệnh mạch máu càng nhiều, mà trước hết là xơ vữa động mạch. Tuổi càng lớn thì tích tụ càng nhiều yếu tố nguy cơ, làm gia tăng đáng kể nguy cơ bị TBMMN [11].

Tỷ lệ mắc bệnh của nam là 55,3% cao hơn của nữ 44,7%, nhưng sự khác nhau này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tương đồng với ghi nhận của y văn thế giới, NMN phổ biến ở nam hơn nữ giới dù nam giới ít bị bệnh mạch vành và động mạch ngoại vi hơn. Điều này được giải thích là do sự khác nhau về hormone sinh dục nội sinh cũng như nam giới có nhiều YTNC hơn nữ như hút thuốc, uống

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

4.1.1. Tuổi và giới tính

NMN là bệnh chủ yếu gặp ở người cao tuổi. Do đó, trong mẫu nghiên cứu, tuổi trung bình khá cao $68,6 \pm 15,5$. So sánh với độ tuổi trung bình của một nghiên cứu trên bệnh nhân NMN tại Khoa Thần Kinh – Viện Lão Khoa

rượu, sở thích ăn uống [11].

4.1.2. Phân độ huyết áp khi nhập viện

Về chỉ số huyết áp khi nhập viện: 73,4% các bệnh nhân bị THA ($\geq 140/90$ mmHg) khi nhập viện; 29,8% các bệnh nhân bị THA độ 2 ($\geq 150/100$ mmHg) và 22,3% các bệnh nhân có THA độ 3 ($\geq 180/110$ mmHg). Một nghiên cứu tại Bệnh viện 108 [14] và Bệnh viện Bạch Mai [18] cũng thu được kết quả tương tự (72,0-73,0% bệnh nhân có THA). Trong một nghiên cứu lớn về TBMMN trên thế giới (IST-International Stroke Trial) cũng ghi nhận các kết quả khá tương đồng (82% bệnh nhân có huyết áp tâm thu > 140 mmHg và 28% bệnh nhân có huyết áp tâm trương ≥ 180 mmHg trong 48 giờ đầu tiên nhập viện [3]).

4.1.3. Các yếu tố nguy cơ

So sánh với một nghiên cứu tương tự ở Bệnh viện 108 - Hà Nội nhận thấy có sự tương đồng về tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử THA, đái tháo đường và TBMMN giữa hai nghiên cứu, ngoại trừ tỷ lệ bệnh nhân bị bệnh lý tim mạch ở nghiên cứu tại Bệnh viện 108 rất cao 91,5% [17].

Bệnh nhân có tiền sử hút thuốc, uống rượu chiếm tỷ lệ thấp (tương ứng là 3,2% và 3,2%). Tổng hợp một số nghiên cứu trên bệnh nhân NMN điều trị tại các bệnh viện khác [5], [9], [13], [14], [17], [18] tỷ lệ hút thuốc là 4,6-12,1%, uống rượu là 3,7-15,3%. Như vậy, kết quả thu được từ nghiên cứu thấp hơn các nghiên cứu khác. Tuy nhiên, không giống với các yếu tố nguy cơ khác, việc định nghĩa các YTNC là khá rõ ràng, riêng định nghĩa hút thuốc và uống rượu như là một YTNC của NMN không giống nhau giữa các nghiên cứu. Đây cũng là một trong những lý do giải thích thêm cho sự khác nhau về kết quả thu được giữa các nghiên cứu.

4.2. Tình hình sử dụng thuốc

4.2.1. Các nhóm thuốc sử dụng

NMN cấp là một bệnh cảnh lâm sàng phức tạp, nghiêm trọng. Điều trị nội khoa NMN cấp bao gồm 3 vấn đề chính là (1) Xử lý cấp cứu

(2) Điều trị các nguyên nhân và yếu tố nguy cơ và (3) Phòng và điều trị các biến chứng [1]. Do đó, điều trị NMN cấp sử dụng rất nhiều nhóm thuốc khác nhau. Việc dùng thuốc phụ thuộc rất nhiều vào tình trạng của mỗi bệnh nhân. Tần suất cụ thể các nhóm thuốc được sử dụng trong nghiên cứu được thống kê tại Bảng 2.

Hiệu quả điều trị của việc dùng liệu pháp tiêu sợi huyết sớm (rtPA-recombinant tissue plasminogen activator: chất hoạt hóa plasminogen mô tái tổ hợp) đã được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm và được khuyến cáo sử dụng tại bệnh viện. Tuy nhiên, do cửa sổ điều trị hẹp, nguy cơ cao gây biến chứng chảy máu và đòi hỏi một ekip chuyên gia điều trị nên ở hầu hết các nước ngoài Bắc Mỹ và một số nước Châu Âu, rtPA hiếm khi được dùng, ngay tại Mỹ tỷ lệ bệnh nhân dùng liệu pháp này vẫn còn rất thấp ($< 4-5\%$) [3]. Trong nghiên cứu, không có bệnh nhân nào được chỉ định dùng thuốc tiêu sợi huyết. Ở Việt Nam, hiện nay, việc sử dụng thuốc tiêu sợi huyết cho bệnh nhân NMN cấp còn mang tính nghiên cứu, thử nghiệm chỉ ở một số ít các bệnh viện lớn như Bệnh viện Bạch Mai, chương trình nghiên cứu về ứng dụng rtPA tại bốn bệnh viện ở Thành phố Hồ Chí Minh [7].

Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu (CNTTC) là khá cao 72,3% trong khi thuốc chống đông là 19,2%. Điều này cũng dễ hiểu vì có nhiều bằng chứng mạnh mẽ ủng hộ việc sử dụng aspirin thường quy ở hầu hết các bệnh nhân NMN cấp-không-do-huyết-khỏi-từ-tim. Trong khi, thuốc chống đông chỉ được cân nhắc sử dụng trong các trường hợp đặc biệt như bệnh nhân NMN cấp-do-huyết-khỏi-từ-tim (rung nhĩ, nhồi máu cơ tim, bệnh van tim giả...) hoặc có nguy cơ cao bị huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi [4]. Trong thực tế tại khoa phòng, thuốc CNTTC được chỉ định cho hầu hết các bệnh nhân NMN cấp-không-do-huyết-khỏi-từ-tim. Trong khi, các bệnh nhân được chỉ định dùng

thuốc chống đông, khoảng phần nửa là các bệnh nhân với NMN-có-nguồn-gốc-huyết-khỏi-từ-tim không hoặc có kèm liệt người; các trường hợp khác thường có liệt, xét nghiệm hình ảnh thấy tắc động mạch chi dưới, tắc động mạch não hoặc có hội chứng tăng tiểu cầu... Hai thuốc CNTTTC được sử dụng gồm aspirin và clopidogrel; hai thuốc chống đông được sử dụng gồm enoxaparin và acenocoumarol.

Tỷ lệ sử dụng thuốc bảo vệ thần kinh (BVTk) trên bệnh nhân NMN cấp trong mẫu nghiên cứu khá cao (95,8%). Trong một số nghiên cứu khác của cộng sự, tỷ lệ bệnh nhân NMN dùng thuốc BVTk lên đến 96,7-100,0% [5], [13], [14] cho thấy khuynh hướng dùng thuốc BVTk hỗ trợ điều trị trên bệnh nhân NMN là rất phổ biến. Cho đến nay, chưa có một dược chất nào được khuyến cáo dùng điều trị NMN cấp theo hướng dẫn của AHA-Mỹ [1], Châu Âu [6] cũng như của Hội Tim mạch Việt Nam [8] vì nhiều thuốc BVTk đã cho thấy kết quả hứa hẹn trong nghiên cứu thực nghiệm trên động vật nhưng đa số các thử nghiệm lâm sàng lại cho ra các kết quả thất vọng [1]. Tuy nhiên, một số thuốc BVTk có tác dụng khả quan trong các thử nghiệm trên động vật và trên người (dù hầu hết các thiết kế thử nghiệm trên người có nhiều hạn chế như cỡ mẫu nhỏ, lựa chọn bệnh nhân kém khách quan), với mục đích cứu “vùng tranh sáng tranh tối” càng sớm càng tốt, nhiều nhà lâm sàng trên thế giới vẫn sử dụng rộng rãi một số thuốc BVTk trên bệnh nhân NMN như cao *Ginkgo biloba* được sử dụng rộng rãi trong điều trị TBMMN thiếu máu cấp tính ở Trung Quốc và thỉnh thoảng cũng được sử dụng ở Châu Âu [20], citicolin được dùng rộng rãi trong thực hành lâm sàng cho bệnh nhân TBMMN tại nhiều vùng trên thế giới [12]. Các thuốc BVTk được sử dụng phổ biến trong nghiên cứu bao gồm piracetam, cao *Ginkgo biloba* và glutathion, cholin alfoscerat, cerebrolysin và citicolin. Tại Việt Nam, các thuốc BVTk nói trên cũng đã và đang được sử dụng ở các

tuyến. Nhận xét bước đầu thấy độ an toàn của các loại đều cao, chưa thấy trường hợp nào bị tai biến do thuốc, nhiều trường hợp cho kết quả tốt nên các thuốc BVTk vẫn được chỉ định dùng song song với việc tiếp tục nghiên cứu. Việc đánh giá tác dụng trên người Việt Nam cần có nhiều công trình nghiên cứu đa trung tâm để rút ra kinh nghiệm trong chỉ định nhằm đạt hiệu quả cao và tiết kiệm cho người bệnh [7].

Tăng huyết áp thường xảy ra trong giai đoạn nhồi máu não cấp (khoảng 60% các bệnh nhân đột quỵ cấp có huyết áp tâm thu > 160 mmHg). Lý do của việc dùng thuốc để hạ huyết áp bao gồm làm giảm phù não, phòng sự phá hủy mạch máu và cơn đột quỵ tái phát sớm. Tuy nhiên, điều trị quá mức tăng huyết áp có thể gây hại bởi vì làm giảm tưới máu đến vùng thiếu máu, có thể tăng kích thước vùng NMN. Tỷ lệ dùng thuốc hạ HA trong mẫu nghiên cứu là 66,0% trong khi tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp là 59,6% và 73,4% bệnh nhân bị tăng huyết áp khi nhập viện. Khuyến cáo của AHA/ASA năm 2007 - Mỹ [1] và của châu Âu 2008 [6] là: cần dùng thuốc hạ áp trên bệnh nhân NMN có huyết áp >220/120mmHg và đối với các bệnh nhân bị các bệnh lý đi kèm như suy thận cấp, phù phổi cấp tính, suy tim hoặc hội chứng mạch vành cấp cần điều trị tích cực huyết áp. Thuốc hạ huyết áp nên được sử dụng lại trong vòng 24 giờ cho các bệnh nhân bị THA từ trước và có trạng thái thần kinh ổn định trừ khi có chống chỉ định khác. Bốn nhóm thuốc hạ huyết áp được sử dụng điều trị tăng huyết áp được sử dụng trong nghiên cứu bao gồm nhóm chẹn thụ thể angiotensin, nhóm lợi tiểu, nhóm chẹn kênh canxi và nhóm ức chế men chuyển.

Tỷ lệ dùng thuốc hạ lipid máu là 69,1%. Nhóm thuốc được sử dụng hầu như tuyệt đối là nhóm statin vì nhóm statin được khuyến dùng điều trị rối loạn lipid máu trên bệnh nhân NMN cấp vì ngoài tác dụng chống rối loạn lipid máu, nó còn có thể làm giảm nhẹ

huyết áp, cải thiện phản ứng vận mạch, ổn định các mảng vữa xơ, chống huyết khối, chống viêm và tác dụng BVTK [6]. Các statin sử dụng gồm rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, trong đó statin thế hệ 3-atorvastatin và statin mới-rosuvastatin được dùng nhiều nhất. Tuy cùng nhóm statin nhưng các thuốc khác nhau có đặc tính dược động học và dược lực học khác nhau. Phạm vi điều trị của rosuvastatin hẹp hơn các statin khác (liều tối đa rosuvastatin được Hiệp hội Quản lý thuốc và thực phẩm Mỹ - FDA phê duyệt là 40mg/ngày so với liều tối đa là 80mg/ngày của các statin khác) vì nguy cơ cao gây protein-niêu, huyết niệu, tiêu cơ vân ở liều 80mg/ngày. Mức độ làm giảm LDL-C phụ thuộc vào loại statin và liều dùng; tính theo khả năng làm giảm LDL-C theo mỗi mg của statin thì độ mạnh của các statin tăng dần như sau fluvastatin < simvastatin < atorvastatin < rosuvastatin [16]. Mặt khác, các thuốc statin khác nhau có đặc tính chuyển hóa khác nhau: simvastatin và atorvastatin được chuyển hóa bởi CYP3A4 (simvastatin acid còn bị chuyển hóa bởi CYP2C8); fluvastatin bị chuyển hóa bởi CYP2C9; rosuvastatin chuyển hóa ít qua CYP2C9 and CYP2C8 và được bài xuất chủ yếu dưới dạng không đổi [15]. Nắm được đặc điểm chuyển hóa trên của các statin khác nhau giúp góp phần lựa chọn thuốc thích hợp và quản lý tương tác thuốc tốt hơn. Trong nghiên cứu, các bệnh nhân thường dùng các statin liều duy nhất 10-20mg, uống vào buổi tối. Theo y văn, tổng hợp cholesterol ở gan mạnh nhất vào giữa thời điểm nửa đêm và 2 giờ sáng, vì vậy những statin có thời gian bán thải nhỏ hơn hoặc bằng 4 giờ (tất cả các statin ngoại trừ atorvastatin và rosuvastatin) nên được cho uống vào buổi tối [16].

Việc sử dụng thuốc phòng biến chứng xuất huyết tiêu hóa trên bệnh nhân TBMMN vẫn chưa có hướng dẫn chính thức [1], [6]. Có quan điểm cho rằng, thuốc đối kháng histamin 2 hoặc thuốc ức chế bơm proton được khuyến

dùng cho tất cả các bệnh nhân để phòng biến chứng loét/viêm dạ dày [19]. Tuy nhiên, cũng có chuyên gia nhận định, tỷ lệ được báo cáo bị xuất huyết tiêu hóa nghiêm trọng sau TBMMN cấp là thấp (<5%) vì vậy việc dùng thường quy liệu pháp phòng xuất huyết tiêu hóa là không được khuyến cáo. Lợi ích của liệu pháp dự phòng này đối với một vài dưới nhóm bệnh nhân như có dùng ống nuôi dưỡng qua dạ dày có mang lại lợi ích hay không vẫn chưa rõ [2]. Tỷ lệ sử dụng nhóm phòng loét dạ dày trong nghiên cứu là 74,5% cao hơn hai nghiên cứu khác trên bệnh nhân NMN (tỷ lệ này trong khoảng 35-40%) [9], [5].

Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng kháng sinh khá cao (85,1%). Thực tế, các kháng sinh được sử dụng trên bệnh nhân NMN cấp đa số được chỉ định để điều trị biến chứng nhiễm khuẩn sớm là viêm phổi, ít phổ biến hơn là để điều trị nhiễm khuẩn đường niệu, loét da do tỳ đè và một số ít trường hợp để điều trị các nhiễm khuẩn khác như viêm màng tim, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn mắt... Điều này phù hợp với dịch tễ các biến chứng nhiễm khuẩn trên bệnh nhân TBMMN [3]. Các xét nghiệm định danh vi khuẩn, kháng sinh đồ không được tiến hành thường xuyên mà chỉ tiến hành trên các bệnh nhân nặng như nghi ngờ có nhiễm khuẩn huyết. Do đó, trong thực hành lâm sàng điều trị kháng sinh chủ yếu theo kinh nghiệm tại bệnh viện thường sử dụng nhóm kháng sinh phổ rộng như aminoglycosid, nhóm penicilin phổ rộng (ampicilin, amoxcilin), nhóm cephalosporin (đặc biệt nhóm cephalosporin thế hệ 2-3-4), quinolon với mục tiêu điều trị bao vây. Phối hợp kháng sinh (chủ yếu là phối hợp nhóm cephalosporin và nhóm aminoglycosid hoặc phối hợp cephalosporin + quinolon) thường được chỉ định trên bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng, bệnh nhân thở máy, đặt sonde, có suy thận cấp, bệnh nhân lớn tuổi...

4.2.2. Tác dụng không mong muốn

Trên đối tượng bệnh nhân NMN cấp có nhiều yếu tố nguy cơ phát sinh phản ứng bất

lợi của thuốc (ADR-adverse drug reaction) như tuổi cao, nhiều bệnh mắc kèm, dùng nhiều thuốc và liệu trình điều trị kéo dài [10], dùng nhiều thuốc có ADR nghiêm trọng như thuốc chống huyết khối, thuốc chống ngưng tập tiểu cầu.... Do đó, nguy cơ gặp ADR trên bệnh nhân NMN cấp là cao hơn các đối tượng khác. Tuy nhiên, công tác ghi nhận ADR trên bệnh nhân nói chung và bệnh nhân NMN cấp nói riêng tại Bệnh viện Trung ương Huế còn chưa được chú trọng. Đây cũng là tình hình chung của các bệnh viện khi công tác cảnh giác được chỉ mới được triển khai trong những năm gần đây. Do đó, các ADR ghi nhận được rất ít và đều là các ADR dễ nhận biết, đặc trưng (01 bệnh nhân bị xuất huyết tiêu hóa dưới do dùng thuốc chống đông và 02 bệnh nhân bị phản ứng bất lợi trên da).

4.2.3. Tương tác thuốc

Bệnh cảnh NMN cấp rất phức tạp với đa triệu chứng, đa bệnh lý mắc kèm do đó cần phối hợp nhiều hoạt chất khác nhau để điều trị đồng thời. Qua khảo sát sơ bộ, số hoạt chất trung bình điều trị trên mỗi bệnh nhân là $12,6 \pm 0,4$ thuốc. Do đó, nguy cơ gặp tương tác thuốc – thuốc là rất cao. Thực tế, tỷ lệ bệnh án có tương tác thuốc-thuốc là 86,2%; 80,9% các bệnh án gặp tương tác mức trung bình; 42,6% và 54,3% các bệnh án tương ứng gặp tương tác mức nặng và nhẹ. Tổng số có 457 cặp tương tác gặp phải trên 94 bệnh án và số tương tác trung bình trên mỗi bệnh án là $4,9 \pm 2,4$. Một số nghiên cứu khác về tương tác thuốc – thuốc trên bệnh nhân NMN tỷ lệ này biến thiên trong khoảng 34,4-91,7% [5], [14]. Trên đây là những con số thống kê đơn thuần về tương tác thuốc – thuốc lý thuyết (tra dựa theo phần mềm tra tương tác) chưa xem xét đến đặc điểm bệnh lý cụ thể trên từng bệnh nhân cũng như lượng giá ý nghĩa lâm sàng của từng tương tác trên từng bệnh nhân cụ thể. Các tương tác mức nặng thường là các phối hợp tăng độc tính trên thận (furosemid + aminoglycosid), làm tăng nồng độ kali máu (phối hợp KCl, thuốc lợi

tiểu giữ kali spiro-lacton, thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II), làm tăng nguy cơ xuất huyết (phối hợp nhóm chống đông, nhóm CNTTTC), giảm tác dụng của clopidogrel (clopidogrel + nhóm ức chế bơm proton)... Việc cá thể hóa khi đánh giá ý nghĩa của từng tương tác cần phải cân nhắc đến các yếu tố như liều và thời gian dùng của mỗi thuốc, khoảng thời gian xảy ra tương tác, các bệnh lý của bệnh nhân, các thuốc khác dùng kèm, các tương tác khác, hậu quả của tương tác, các biện pháp quản lý tương tác đã tiến hành...[15]. Trong thực tế điều trị, nhiều phối hợp thuốc - thuốc là bất lợi về mặt lý thuyết nhưng lại được cân nhắc sử dụng trên lâm sàng vì lợi ích khi phối hợp vượt trội hơn hẳn so với nguy cơ của nó ví dụ như phối hợp thuốc chống đông và chống CNTTTC hay hai thuốc CNTTTC với nhau trong một vài trường hợp bệnh lý cụ thể như rung nhĩ, huyết khối từ tim.... Một số tương tác *bất lợi* lại được tận dụng để xử lý một rối loạn bệnh lý và trở thành tương tác *có lợi* như phối hợp thuốc lợi tiểu giữ kali spironolacton và KCl hay spironolacton và thuốc ức chế men chuyển trên bệnh nhân có hạ kali máu có kèm theo rối loạn nồng độ kali máu. Do đó, việc thống kê sơ bộ các tương tác thuốc – thuốc có thể xảy ra trong mẫu nghiên cứu chỉ có ý nghĩa tham khảo cũng như phản ánh nguy cơ gặp tương tác thuốc – thuốc trên bệnh nhân NMN cấp là rất cao và trên lâm sàng cần tăng cường phát hiện, đánh giá và quản lý tương tác thuốc – thuốc theo chiều hướng có lợi cho bệnh nhân.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 94 bệnh nhân NMN cấp điều trị tại Khoa Nội tổng hợp – Lão khoa, Khoa Nội tiết - Thần kinh - Hô hấp, Khoa Nội tim mạch và Khoa Hồi sức cấp cứu tại Bệnh viện Trung ương Huế nhập viện từ tháng 8/2010 đến tháng 06/2011, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Về đặc điểm bệnh nhân

- Độ tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là $68,6 \pm 15,5$. Tỷ lệ mắc bệnh của nam là 55,3% và nữ 44,7%.

- 73,4% các bệnh nhân bị tăng huyết áp khi nhập viện.

- Về YTNC: phổ biến nhất là tăng huyết áp (59,6%), trong đó có 42,9% bệnh nhân có điều trị THA trước đó; mắc các bệnh lý tim mạch (28,7%) và tiền sử bị TBMMN hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua (26,6%); tiền sử bị đái tháo đường (8,5%), hút thuốc lá

(3,2%) và uống rượu (3,2%).

2. Về đặc điểm sử dụng thuốc

- Bốn nhóm thuốc được sử dụng nhiều nhất trong mẫu nghiên cứu là: thuốc bảo vệ thần kinh (95,8%), kháng sinh (85,1%), vitamin – khoáng chất (84,0%), thuốc dự phòng loét dạ dày (74,5%).

- Ghi nhận ba ca lâm sàng gặp tác dụng không mong muốn của thuốc. Tỷ lệ bệnh án có tương tác thuốc-thuốc là 86,2% và số tương tác trung bình trên mỗi bệnh án là $4,9 \pm 2,4$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adams P.H. et al. (2007), "Guidelines for the Early Management of Adults with Ischemic Stroke: Guideline From the American Heart Association/ American Stroke Association, Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Cardiovascular Radiology and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists", *Stroke*, 2007;38:1655-1711.
2. Bogousslavsky J. (2003), *Acute Stroke Treatment 2th*, Martin Dunitz, London, UK, pp. 38, 58, 118-23, 131, 210.
3. Brainin M., Heiss W.D., and Heiss S. (2010), *Textbook of Stroke Medicine*, Cambridge University Press, pp.77-88, 230-82.
4. Caplan R.L., *Caplan's Stroke: A Clinical Approach 4th*, Saunders Elsevier, Philadelphia, U.S.A, pp.22-62, 581-604. 2009.
5. Lê Thị Phương Chi (2006), *Đánh giá tình hình sử dụng thuốc trong điều trị tai biến mạch máu não tại 2 khoa cấp cứu và thần kinh Bệnh viện Bạch Mai*, Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ, Bộ môn Dược lâm sàng, Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
6. European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee (2008), "Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008", *Cerebrovascular Diseases*, 2008;25(5): 457-507.
7. Lê Đức Hình và nhóm chuyên gia (2009), *Tai biến mạch máu não- Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí*, NXB Y học, tr. 84-107, 217-24, 294-318, 333-41, 403-19, 442-63, 645-54.
8. Hội tim mạch Việt Nam (2008), *Khuyến cáo 2008 về các bệnh lý tim mạch & chuyển hóa - Khuyến cáo của Hội Tim mạch học Việt Nam về Chẩn đoán và điều trị nhồi máu não cấp (đột quỵ thiếu máu não)*, NXB Y học, tr. 40-51.
9. Vũ Lan Hương (2009), *Khảo sát tình hình sử dụng thuốc trong điều trị nhồi máu não tại Khoa Thần kinh - Viện lão khoa quốc gia*, Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ, Bộ môn Dược lâm sàng, Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
10. Hoàng Thị Kim Huyền (2006), *Dược lâm sàng*, NXB Y học, tr.66-80, 87-102.
11. Hoàng Khánh (2009), *Tai biến mạch máu não - Từ yếu tố nguy cơ đến dự phòng (chuyên khảo)*, NXB Đại học Huế, tr. 21-40, 251.

12. Lee M., Towfighi A., and Saver L.J. (2010), "Choline precursors for acute and subacute ischemic and hemorrhagic stroke (Protocol)", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010(3).
13. Nguyễn Thị Hồng Lê (2010), *Khảo sát tình hình sử dụng các nhóm thuốc và đánh giá hiệu quả của nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp trên bệnh nhân tai biến mạch máu não tại Bệnh viện Trung Ương Huế*, Khóa luận tốt nghiệp dược sĩ, Bộ môn Dược lâm sàng, Đại học Y Dược Huế, Huế.
14. Đỗ Thị Mỹ Linh (2009), *Khảo sát tình hình sử dụng thuốc điều trị đột quỵ nhồi máu não tại Trung tâm đột quỵ não Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*, Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ, Bộ môn Dược lâm sàng, Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
15. Neuvonen J.P. et al. (2006), "Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance", *Clin Pharmacol Ther*, 2006 Dec;80(6):565-81.
16. Ritter M.J. et al. (2008), *A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics 5th*, Hodder Arnold, pp.185-93, 204-9.
17. Nguyễn Văn Thông và CS. (2004), *Nhận xét đặc điểm, tính chất, cơ cấu bệnh tại Trung tâm đột quỵ não Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ 1/2003-6/2004*, Tạp chí Y học Việt Nam, 2004(301): tr. 3-11.
18. Ngô Đăng Thục (2002), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng nhồi máu não ở người cao tuổi", *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, Phụ bản 20(4)-2002: tr. 128-32.
19. Uchino K., Pary K.J., and Grotta C.J. (2007), *Acute Stroke Care - A Manual from the University of Texas-Houston Stroke Team*, Cambridge University Press, New York, U.S.A., pp.13-33.
20. Zeng X., et al. (2005), "Ginkgo biloba for acute ischaemic stroke", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005(4).