

Xây dựng danh mục tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng tại Phòng khám Bác sĩ gia đình

Đỗ Thị Diệu Hằng^{1*}, Ngô Thị Kim Cúc^{2,3}, Trần Thị Ánh¹, Võ Đức Toàn¹, Nguyễn Minh Tâm¹

(1) Trung tâm Y học gia đình, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

(2) Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế

(3) Khoa Dược, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Nghiên cứu được tiến hành nhằm khảo sát thực trạng tương tác thuốc (TTT) trên đơn thuốc điều trị ngoại trú và xây dựng danh mục TTT có ý nghĩa lâm sàng tại Phòng khám Bác sĩ gia đình. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Danh sách TTT được xây dựng từ sự đồng thuận của bốn cơ sở dữ liệu. Sử dụng phương pháp mô tả cắt ngang, tiến hành rà soát trên 3208 đơn thuốc điều trị ngoại trú từ ngày 01/10/2019 đến 31/12/2019 tại Phòng khám Bác sĩ gia đình để phát hiện tương tác xuất hiện trong danh mục đã xây dựng. **Kết quả:** Nghiên cứu đã xây dựng được danh sách gồm 14 cặp TTT có ý nghĩa lâm sàng. Tỷ lệ xuất hiện các TTT trên đơn thuốc được khảo sát là 0,7%. Các thuốc liên quan đến TTT là amlodipin, simvastatin, prednisolon, metformin, cefuroxim và pantoprazol. Các yếu tố độ tuổi, số lượng bệnh mắc phải và số lượng thuốc được kê có liên quan đến khả năng xảy ra TTT. **Kết luận:** Nghiên cứu đã phát hiện được một số tương tác khuyến cáo không phối hợp. Hoạt động dược lâm sàng cần được đẩy mạnh để giảm thiểu các tương tác xuất hiện khi kê đơn và đảm bảo việc sử dụng thuốc hợp lý, an toàn, hiệu quả.

Từ khóa: Tương tác thuốc, dược lâm sàng, Phòng khám Bác sĩ gia đình

Abstract

Developing a list of potential clinically significant drug - drug interactions at Family Medicine Clinic

Do Thi Dieu Hang^{1*}, Ngo Thi Kim Cuc^{2,3}, Tran Thi Anh¹, Vo Duc Toan¹, Nguyen Minh Tam¹

(1) Family Medicine Center, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital

(3) Faculty of Pharmacy, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Objectives: To investigate the prevalence of potential DDIs in prescriptions of outpatients and to develop a list of potential clinically significant drug-drug interactions (DDIs) at Family Medicine Clinic. **Materials and Method:** The construction of the list was based on the consensus of four drug interaction compendia. A cross-sectional descriptive study method was used with 3208 outpatient prescriptions from October 1, 2019 to December 31, 2019 to detect the interactions which appeared on the developed list. **Results:** The list of 14 clinically important drug interactions was developed. The rate of occurrence of these interactions in the outpatient prescriptions is 0,7%. The drugs involved were amlodipine, simvastatin, prednisolone, metformin, cefuroxime và pantoprazole. Age, the number of diagnosed diseases and the number of drugs prescribed were associated with the risk of having potential drug-drug interactions. **Conclusion:** Analysis of prescription data found that some potential DDIs were identified. Clinical pharmacology should be enhanced to minimize these interactions and ensure proper, safe and effective drug use.

Key words: Drug interaction, clinical pharmacist, Family medicine clinic.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tương tác thuốc (TTT) là một loại biến cố bất lợi về thuốc, TTT xảy ra khi tác dụng của một thuốc bị thay đổi bởi sự hiện diện của một thuốc khác dẫn đến làm tăng độc tính hoặc giảm hiệu quả điều trị [1]. TTT là

một vấn đề thường gặp trong thực hành lâm sàng, làm ảnh hưởng đến sức khỏe của người bệnh và đồng thời làm tăng chi phí điều trị, tăng gánh nặng cho hệ thống y tế. Tương tác thuốc có thể dự đoán và phòng ngừa hơn các biến cố bất lợi khác của thuốc do đó đây là

Địa chỉ liên hệ: Đỗ Thị Diệu Hằng, email: dtdhang@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 28/9/2021; Ngày đồng ý đăng: 19/10/2021; Ngày xuất bản: 30/12/2021

DOI: 10.34071/jmp.2021.6.10

một vấn đề cần được chú trọng [1], [2], [3]. Tần suất xuất hiện các TTT được báo cáo trong các nghiên cứu rất khác nhau, phụ thuộc vào nhiều yếu tố như đối tượng nghiên cứu, cơ sở dữ liệu tra cứu tương tác thuốc, đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm sử dụng thuốc. Nghiên cứu trên 276.891 đơn thuốc ngoại trú tại các nhà thuốc cộng đồng ở Phần Lan cho thấy có 10,8% đơn thuốc xảy ra tương tác thuốc, trong đó tương tác có ý nghĩa lâm sàng mức độ D (nghiêm trọng, nên tránh phối hợp) và mức độ C (có ý nghĩa lâm sàng nhưng có thể kiểm soát) chiếm lần lượt 0,5% và 7,0% tổng số đơn thuốc [2]. Nghiên cứu của tác giả Kapp PA và cộng sự trên đơn thuốc của đối tượng bệnh nhân khám tại các phòng khám chăm sóc ban đầu ở Nam Phi cho thấy tỷ lệ tương tác nghiêm trọng là 5,3% và tương tác chống chỉ định là 0,5% [3]. Tỷ lệ đơn thuốc ngoại trú xuất hiện TTT tại Khoa khám bệnh Bệnh viện Bạch Mai là 3,5% [4]. Hiện nay, nguồn cơ sở dữ liệu phục vụ tra cứu tương tác thuốc vô cùng đa dạng và phong phú. Tuy nhiên việc tra cứu TTT trong các cơ sở dữ liệu gặp nhiều khó khăn do các cơ sở dữ liệu thường không đồng nhất trong việc liệt kê các cặp tương tác và phân loại mức độ nghiêm trọng của tương tác [4], [5]. Chính vì thế việc xây dựng một danh mục các TTT cần chú ý phù hợp với thực tế điều trị tại mỗi cơ sở khám chữa bệnh là rất cần thiết và có ý nghĩa quan trọng đối với cán bộ y tế và bệnh nhân. Một số bệnh viện đã xây dựng danh mục TTT có ý nghĩa lâm sàng như Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Lão khoa Trung ương, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế...[4], [6]. Để góp phần nâng cao tính an toàn, hợp lý trong sử dụng thuốc và giảm thiểu nguy cơ xuất hiện các biến cố bất lợi do TTT tại Phòng khám Bác sĩ gia đình, nghiên cứu được tiến hành với hai mục tiêu:

1. *Xây dựng danh mục tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng dựa trên danh mục thuốc sử dụng tại Phòng khám Bác sĩ gia đình.*

2. *Khảo sát thực trạng xuất hiện tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trên đơn thuốc điều trị ngoại trú tại Phòng khám Bác sĩ gia đình.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Mục tiêu 1: Danh mục thuốc sử dụng tại phòng khám Bác sĩ gia đình trong Quý IV năm 2019

- *Tiêu chuẩn lựa chọn*

+ Thuốc thuộc danh mục được sử dụng trong

Quý IV năm 2019 tại Phòng khám Bác sĩ gia đình.

+ Thuốc sử dụng đường uống.

- *Tiêu chuẩn loại trừ*

Thuốc có nguồn gốc dược liệu, thuốc bổ sung nước và điện giải, vitamin và khoáng chất.

2.1.2. Mục tiêu 2:

Đơn thuốc của bệnh nhân đến khám và điều trị ngoại trú

- Đơn thuốc điều trị ngoại trú của bệnh nhân đến khám tại Phòng khám Bác sĩ gia đình từ ngày 01/10/2019 đến ngày 31/12/2019 được lưu trữ tại bộ phận Dược.

- Đơn thuốc có ít nhất 2 thuốc thỏa mãn các tiêu chuẩn được quy định ở mục 2.1.1.

Lưu ý: Bệnh nhân có trên 2 đơn thuốc được cấp phát cùng thời điểm thì gộp tất cả các đơn thuốc thành 1 đơn thuốc.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

- Phương pháp tiến hành:

+ Xây dựng danh mục tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng dựa trên danh mục thuốc sử dụng tại Phòng khám Bác sĩ gia đình.

Dựa trên danh mục thuốc được sử dụng tại Phòng khám Bác sĩ gia đình trong thời gian từ 01/10/2019 đến ngày 31/12/2019 loại trừ các thuốc có nguồn gốc dược liệu, thuốc bổ sung nước và điện giải, vitamin và khoáng chất.

Khảo sát các TTT có thể xảy ra dựa trên các nguồn cơ sở dữ liệu (CSDL): Stockley's Drug Interactions, Drug Interaction Checker của Medscape, Lexicomp Drug Interactions của Uptodate và Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định. Đây là các cơ sở dữ liệu uy tín được khuyến cáo sử dụng và có sẵn tại Phòng khám Bác sĩ gia đình ở thời điểm thực hiện nghiên cứu [7],[8].

Xác định các cặp TTT có YNLS theo định nghĩa của Cơ quan quản lý Dược phẩm Châu Âu. Theo đó, một TTT được coi là có YNLS khi "tương tác làm thay đổi hiệu quả điều trị/độc tính của thuốc cần hiệu chỉnh liều, tăng cường giám sát bệnh nhân hoặc thậm chí chống chỉ định không phối hợp" [9]. Dựa trên định nghĩa này và hệ thống phân loại mức độ nặng của TTT trong các CSDL, các cặp TTT có YNLS được xác định theo bảng quy ước sau:

Bảng 1. Bảng quy ước phân nhóm mức độ tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trong các cơ sở dữ liệu

STT	Tên CSDL	Mức độ TTT có YNLS
1	Lexicomp Drug Interactions	Chống chỉ định Cần nhắc điều chỉnh
2	Stockley's Drug Interactions	Chống chỉ định Nghiêm trọng
3	Drug Interaction Checker	Chống chỉ định Nghiêm trọng
4	Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định	Phối hợp nguy hiểm Cần nhắc lợi ích/nguy cơ

Lựa chọn TTT có YNLS và có sự đồng thuận bởi từ 2 cơ sở dữ liệu trở lên.

+ *Khảo sát thực trạng xuất hiện tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trên đơn thuốc điều trị ngoại trú tại Phòng khám Bác sĩ gia đình.*

Tất cả các đơn thuốc điều trị ngoại trú trong thời gian từ ngày 01/10/2019 đến ngày 31/12/2019 được rà soát để kiểm tra sự xuất hiện các tương tác thuốc nằm trong danh sách tương tác thuốc có YNLS đã được xây dựng. Chỉ tiêu đánh giá là số đơn thuốc xuất hiện tương tác, các cặp TTT gặp trong mẫu nghiên cứu, tần suất xuất hiện các TTT và các yếu tố liên quan đến khả năng xảy ra TTT.

2.3. Xử lý số liệu

Dữ liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm Excel 2016 và SPSS 20.0. Sự khác biệt giữa các nhóm đặc điểm (giới tính, tuổi, số lượng bệnh được chẩn đoán, số lượng thuốc trong đơn) về khả năng xảy ra tương tác thuốc được tiến hành bằng kiểm định

Chi-square hoặc Fisher's exact. Giá trị được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ

3.1. Xây dựng danh mục tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng dựa trên danh mục thuốc sử dụng tại Phòng khám Bác sĩ gia đình

Danh mục gồm có 52 hoạt chất sử dụng tại Phòng khám Bác sĩ gia đình được đưa vào nghiên cứu. Nhóm nghiên cứu lần lượt tra cứu các tương tác thuốc có thể xảy ra của 52 hoạt chất dựa trên các CSDL: Lexicomp Drug Interactions của Uptodate, Stockley's Drug Interactions, Drug Interaction Checker của Medscape và Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định. Kết quả thu được tổng cộng 189 cặp tương tác thuốc, trong đó có 14 cặp tương tác thuốc có YNLS được đồng thuận bởi từ 2 đến 4 CSDL. Danh sách các cặp tương tác được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Danh sách 14 cặp tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

STT	Cặp tương tác thuốc	Hậu quả và cơ chế	Biện pháp xử trí	Mức độ đồng thuận
1	Antacid (Magnesi hydroxyd, Nhôm hydroxyd) + Prednisolon	Thuốc kháng acid làm giảm sinh khả dụng của prednisolon	Tránh sử dụng đồng thời 2 thuốc, cách nhau tối thiểu 2 giờ	2/4
2	Antacid (Magnesi hydroxyd, Nhôm hydroxyd) + Doxycyclin	Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu doxycyclin, giảm hiệu quả	Tránh sử dụng đồng thời 2 thuốc, cách nhau tối thiểu 2 giờ	3/4
3	Antacid (Magnesi hydroxyd, Nhôm hydroxyd) + Gabapentin	Thuốc kháng acid có thể làm giảm nồng độ gabapentin trong huyết thanh, giảm hiệu quả	Nên dùng gabapentin ít nhất 2 giờ sau khi dùng thuốc kháng acid	2/4

STT	Cặp tương tác thuốc	Hậu quả và cơ chế	Biện pháp xử trí	Mức độ đồng thuận
4	Antacid (Magnesi hydroxyd, Nhôm hydroxyd) + Sulpirid	Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu sulpirid, giảm hiệu quả	Tránh sử dụng đồng thời 2 thuốc, cách nhau tối thiểu 2 giờ	2/4
5	Antacid (Magnesi hydroxyd, Nhôm hydroxyd) + Quinolon (Levofloxacin, Ciprofloxacin)	Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu quinolon, giảm hiệu quả	Levofloxacin nên được dùng ít nhất 2 giờ trước hoặc sau khi dùng thuốc kháng acid. Ciprofloxacin nên được dùng ít nhất 2 giờ trước hoặc 6 giờ sau khi dùng thuốc kháng acid.	2/4
6	Cefuroxim + PPIs (Omeprazol, Pantoprazol, Rabeprazol)	Các thuốc ức chế bơm proton (PPIs) làm giảm SKD của cefuroxim do giảm hấp thu	Chống chỉ định phối hợp, thay thuốc	2/4
7	Clarithromycin + Nifedipin	Clarithromycin ức chế CYP3A4, làm tăng nồng độ nifedipin trong máu, nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu, phù nề	Nifedipin nên bắt đầu ở liều thấp nhất, giám sát chặt chẽ	2/4
8	Clarithromycin + Atorvastatin	Tăng nồng độ atorvastatin, tăng nguy cơ tiêu cơ vân	Liều atorvastatin không quá 20 mg/ngày, theo dõi chặt chẽ	4/4
9	Clarithromycin + Simvastatin	Tăng nồng độ simvastatin, tăng nguy cơ tiêu cơ vân	Chống chỉ định phối hợp	4/4
10	Colchicin + Kháng sinh Macrolid (Azithromycin, Clarithromycin)	Azithromycin ức chế CYP3A4 và P-glycoprotein (P-gp) có thể làm tăng nồng độ colchicin trong máu và mô	Giảm liều colchicin, theo dõi chặt chẽ	3/4
11	Colchicin + Digoxin	Digoxin và colchicin cạnh tranh chất vận chuyển P-gp làm tăng nồng độ 2 thuốc trong máu, tăng nguy cơ nhiễm độc thuốc, tiêu cơ vân	Giám sát chặt chẽ tác dụng phụ của 2 thuốc	2/4
12	Digoxin + Kháng sinh Macrolid (Azithromycin, Clarithromycin)	Clarithromycin ức chế P-gp, làm tăng nồng độ digoxin trong máu, nguy cơ xuất hiện quá liều digoxin	Giảm liều digoxin, giám sát chặt chẽ	2/4
13	Prednisolon + Metformin	Prednisolon có nguy cơ gây tăng đường huyết, làm ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của metformin	Theo dõi đường huyết của bệnh nhân, điều chỉnh liều metformin	2/4
14	Simvastatin + Amlodipin	Amlodipin ức chế enzyme chuyển hóa CYP3A4 của simvastatin làm tăng nồng độ simvastatin, tăng nguy cơ tiêu cơ vân	Liều simvastatin không quá 20 mg/ngày, theo dõi chặt chẽ	3/4

3.2. Khảo sát thực trạng xuất hiện tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trên đơn thuốc điều trị ngoại trú

3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Bảng 3. Đặc điểm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm (n = 3208)		Số lượt kê đơn (n)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	1136	35,4
	Nữ	2072	64,6
Tuổi	< 18	79	2,5
	18-59	2380	74,3
	≥ 60	749	23,2
	Trung bình (SD)	42,6 (18,7)	
Bệnh được chẩn đoán	1	971	30,3
	2-3	1919	59,8
	> 3	318	9,9
	Trung bình (SD)	2,1 (0,8)	
Phân loại bệnh theo mã ICD-10	Bệnh hệ hô hấp	1109	16,2
	Bệnh hệ cơ, xương, khớp và mô liên kết	1073	15,7
	Bệnh hệ tiêu hoá	992	14,5
	Bệnh nội tiết, dinh dưỡng và chuyển hoá	922	13,5
	Bệnh hệ tuần hoàn	754	11,0
	Các triệu chứng và bất thường về lâm sàng, cận lâm sàng không phân loại nơi khác	648	9,5
	Bệnh nhiễm trùng và ký sinh trùng	232	3,4
	Khác	1110	16,2

Nhận xét: Nữ giới chiếm khoảng 2/3 đối tượng bệnh nhân nghiên cứu. Tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là 42,6 tuổi, trong đó phần lớn bệnh nhân thuộc nhóm tuổi 18-59 tuổi, chiếm 74,3%. Bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu được chẩn đoán mắc trung bình 2,1 bệnh. Dựa trên phân loại bệnh theo mã ICD-10, 5 nhóm bệnh chủ yếu của bệnh nhân là bệnh hệ hô hấp (16,2%), bệnh hệ cơ, xương, khớp và mô liên kết (15,7%), bệnh hệ tiêu hóa (14,5%), bệnh hệ nội tiết, dinh dưỡng và chuyển hóa (13,5%) và bệnh hệ tuần hoàn (11,0%).

3.2.2. Đặc điểm về thuốc được kê trong mẫu nghiên cứu

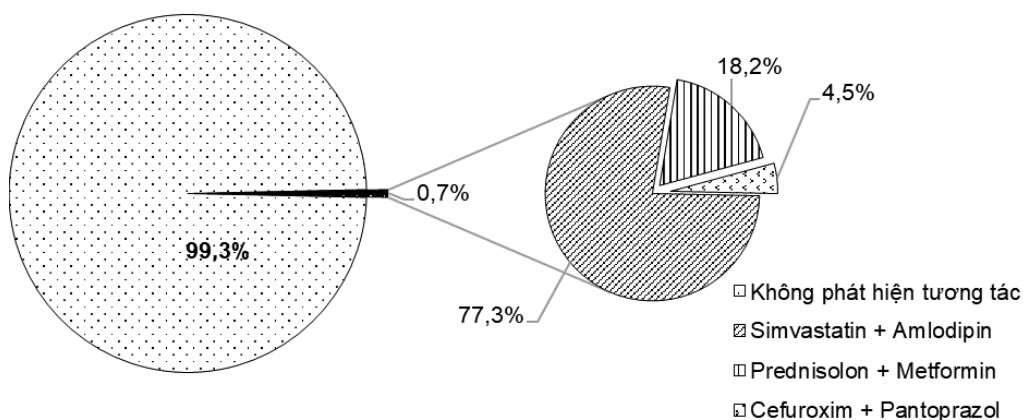
Bảng 4. Đặc điểm về thuốc được kê đơn trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm (n=9053)	Số lượt kê đơn (n)	Tỷ lệ (%)
Số thuốc trong đơn		
Trung bình (SD)	2,8 (0,9)	
Ít nhất - Nhiều nhất	2 - 8	
Nhóm thuốc được kê		
Thuốc giảm đau, hạ sốt; chống viêm không steroid; thuốc điều trị gout và các bệnh xương khớp	2537	28,0
Thuốc điều trị ký sinh trùng, chống nhiễm khuẩn	1557	17,2
Hormon và các thuốc tác động vào hệ nội tiết	1251	13,8
Thuốc tim mạch	692	7,6
Thuốc đường tiêu hóa	690	7,6

Thuốc chống dị ứng và dùng trong các trường hợp quá mẫn	631	7,0
Khoáng chất và vitamin	602	6,6
Thuốc chống rối loạn tâm thần và thuốc tác động lên hệ thần kinh	432	4,8
Thuốc tác dụng lên đường hô hấp	150	1,7
Thuốc chống co giật, chống động kinh	126	1,4
Khác	385	4,3

Nhận xét: Trong 3208 đơn thuốc ngoại trú được thu thập vào nghiên cứu, có tổng cộng 9053 lượt thuốc được kê đơn. Số thuốc trung bình trong 1 đơn là 2,8 (0,9) thuốc. Trong số đó 5 nhóm thuốc được kê nhiều nhất là nhóm thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm không steroid, thuốc điều trị gout và các bệnh xương khớp (28,0%), nhóm thuốc điều trị ký sinh trùng, chống nhiễm khuẩn (17,2%), nhóm hormon và các thuốc tác động vào hệ nội tiết (13,8%), nhóm thuốc tim mạch (7,6%), và nhóm thuốc đường tiêu hóa (7,6%).

3.2.3. Đặc điểm tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng xảy ra trong đơn thuốc



Biểu đồ 1. Đặc điểm tương tác thuốc có YNLS xảy ra trong đơn thuốc

Nhận xét: Trong 3208 đơn thuốc được khảo sát có 22 đơn thuốc xảy ra tương tác có YNLS chiếm tỷ lệ 0,7%. Tất cả các đơn thuốc xảy ra tương tác đều có 1 cặp tương tác thuốc được ghi nhận. Cặp tương tác thuốc xuất hiện với tần suất nhiều nhất là thuốc amlodipin và simvastatin (77,3%) tiếp theo là prednisolone và metformin (18,2%).

3.2.4. Một số yếu tố liên quan đến khả năng xảy ra tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Bảng 5. Một số yếu tố liên quan đến khả năng xảy ra tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng (n= 3208)

Các yếu tố		Tương tác thuốc trong đơn				OR (95% CI)	p
		Có (n=22)		Không (n= 3186)			
		Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ		
Giới tính	Nam	9	40,9	1127	35,4	0,79 (0,34-1,86)	0,751
	Nữ	13	59,1	2059	64,6		
Tuổi	< 60	11	50,0	2448	76,8	3,32 (1,43-7,67)	0,007
	≥ 60	11	50,0	738	23,2		
Số lượng bệnh được chẩn đoán	≤ 3	15	68,2	2875	90,2	4,31 (1,75-10,7)	0,002
	> 3	7	31,8	311	9,8		
Số lượng thuốc	< 4	12	54,5	2559	80,3	3,40 (1,46-7,91)	0,006
	≥ 4	10	45,5	627	19,7		

Nhận xét: Độ tuổi của bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên (OR = 3,32 [95% CI 1,43-7,67]), số lượng bệnh được chẩn đoán nhiều hơn 3 bệnh (OR = 4,31 [95% CI 1,75-10,7]), số lượng thuốc trong đơn từ 4 thuốc trở lên (OR = 3,40 [95% CI 1,46-7,91]) được ghi nhận có liên quan đến khả năng xảy ra tương tác thuốc với $p < 0,01$. Độ tuổi của bệnh nhân càng cao, số lượng bệnh được chẩn đoán và số lượng thuốc sử dụng càng nhiều thì nguy cơ xảy ra tương tác thuốc càng cao. Giới tính của bệnh nhân không có mối liên quan đến khả năng xảy ra tương tác thuốc ($p = 0,751$).

4. BÀN LUẬN

4.1. Về xây dựng danh mục tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng dựa trên danh mục thuốc sử dụng tại Phòng khám Bác sĩ gia đình

Các cơ sở dữ liệu bao gồm phần mềm điện tử và sách tra cứu tương tác thuốc đóng vai trò quan trọng trong việc phát hiện và quản lý tương tác thuốc. Tuy nhiên, sự không đồng thuận giữa các cơ sở dữ liệu trong việc phát hiện và phân loại mức độ tương tác gây khó khăn trong quá trình tra cứu tương tác thuốc [4], [5]. Điều này khiến các cán bộ y tế mất nhiều thời gian tra cứu các cơ sở dữ liệu khác nhau và không phù hợp với yêu cầu cần xử lý thông tin nhanh chóng trên thực tế điều trị. Vì vậy việc xây dựng một danh mục tương tác thuốc cần chú ý trên thực hành lâm sàng là rất cần thiết đối với mỗi cơ sở y tế. Nghiên cứu này sử dụng bốn cơ sở dữ liệu gồm Lexicomp Drug Interactions của Uptodate, Stockley's Drug Interactions, Drug Interaction Checker của Medscape và Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định, đây là các cơ sở dữ liệu uy tín, được sử dụng rộng rãi và có sẵn tại Phòng khám Bác sĩ gia đình ở thời điểm thực hiện nghiên cứu [7], [8].

Danh mục 14 cặp tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng được nhóm nghiên cứu xây dựng có liên quan đến 20 thuốc, chủ yếu là nhóm thuốc kháng sinh, thuốc kháng acid, hạ lipid máu và thuốc ức chế bơm proton. Trong đó clarithromycin và thuốc kháng acid là hai thuốc liên quan đến nhiều cặp tương tác nhất, cả 2 thuốc đều xuất hiện trong 5 cặp tương tác (chiếm 35,7%). Clarithromycin là chất ức chế CYP3A4 đồng thời còn ức chế P-glycoprotein dẫn đến nguy cơ cao xảy ra tương tác với các thuốc khác. Các tương tác này thường làm tăng nồng độ của thuốc dùng phối hợp với clarithromycin dẫn đến tăng nguy cơ độc tính. [10]. Đối với thuốc kháng acid khi dùng đồng thời với các thuốc khác thường làm giảm sự hấp thu, làm giảm hiệu quả điều trị. Các kim loại đa hóa trị như Al, Mg...có thể tạo phức chelat làm giảm hấp thu các thuốc nhóm tetracyclin và quino-

lon. Các thuốc kháng acid (nhôm hydroxyd, magnesi hydroxyd) đã được báo cáo làm giảm sinh khả dụng của doxycyclin (80%), ciprofloxacin (87%) và levofloxacin (45%) [11].

Danh sách các cặp tương tác thuốc gồm có 13 tương tác dược động học và 1 tương tác dược lực học. Trong nhóm tương tác dược động học có 6 cặp tương tác trên quá trình hấp thu, 7 cặp tương tác trên quá trình chuyển hóa và không có cặp nào tương tác trên quá trình phân bố và thải trừ. Hậu quả của tương tác thuốc xảy ra trong quá trình hấp thu chủ yếu liên quan đến nhóm kháng acid. Cơ chế tạo phức chelat làm giảm hấp thu các thuốc dùng phối hợp, những tương tác này có thể tránh được khi sử dụng các thuốc này cách nhau khoảng 2 -6 giờ. Đối với các tương tác thuốc xảy ra trên quá trình chuyển hóa chủ yếu liên quan đến enzyme CYP3A4 thuộc nhóm enzyme CYP P450 là enzyme chịu trách nhiệm chuyển hóa phần lớn các thuốc [12]. Simvastatin và atorvastatin là hai thuốc được chuyển hóa bởi enzyme CYP3A4, do vậy việc sử dụng đồng thời một chất ức chế CYP3A4 như kháng sinh macrolid, amlodipine... có thể làm tăng nồng độ statin trong huyết thanh, tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng có hại như bệnh về cơ, tiêu cơ vân. Atorvastatin được chuyển hóa bởi CYP3A4 thành một chất có hoạt tính yếu hơn simvastatin. Mặc dù không có chống chỉ định sử dụng các thuốc ức chế CYP3A4 với atorvastatin nhưng cũng nên tránh phối hợp này nếu có thể. Chuyển hóa qua CYP3A4 không phải là con đường chuyển hóa chính của fluvastatin, pravastatin và rosuvastatin nên có thể cân nhắc sử dụng các thuốc này cho bệnh nhân được điều trị lâu dài bằng statin và cần sử dụng các thuốc có khả năng ức chế CYP3A4 [13].

Danh mục gồm 14 cặp TTT có YNLS tại Phòng khám Bác sĩ gia đình được xây dựng ít hơn so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Huế (74 cặp TTT) do số lượng các hoạt chất được sử dụng tại Khoa khám bệnh, Bệnh viện Bạch Mai lên tới gần 700 hoạt chất cao hơn đáng kể so với số lượng hoạt chất được kê trong mẫu nghiên cứu. Danh mục TTT tại Bệnh viện Bạch Mai được xây dựng vừa dựa trên dữ liệu y văn lẫn khảo sát thực tế đơn thuốc tại Bệnh viện còn danh mục 14 cặp TTT trong nghiên cứu này được xây dựng dựa trên lý thuyết còn trên thực tế điều trị chỉ xác định có 3 cặp TTT có YNLS xảy ra trong thời gian nghiên cứu. Tuy nhiên một số cặp TTT có YNLS như digoxin - clarithromycin, quinolon - antacid, kháng sinh macrolide - simvastatin/atorvastatin, colchicine - kháng sinh macrolid, simvastatin - amlodipin cũng tương tự nhau giữa hai nghiên cứu [4].

4.2. Về thực trạng xuất hiện tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trên đơn thuốc điều trị ngoại trú

4.2.1. Về đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Trong mẫu nghiên cứu, bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ 64,6% cao hơn so với bệnh nhân nam 35,4%. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 42,6 tuổi. Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Huế tại Bệnh viện Bạch Mai và nghiên cứu của Kapp PA tại các phòng khám chăm sóc sức khỏe ban đầu ở Nam Phi [3], [4]. Số lượng bệnh được chẩn đoán trung bình là 2,1 bệnh. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Neto PR với số lượng bệnh trung bình được chẩn đoán của mỗi bệnh nhân là 1,6 bệnh [14].

Phân bố nhóm bệnh khá đa dạng chủ yếu là nhóm bệnh thông thường hoặc là các bệnh lý mạn tính cần theo dõi điều trị liên tục và lâu dài. Đây cũng là nhóm bệnh thường gặp trong tuyến chăm sóc sức khỏe ban đầu. Nhóm bệnh hệ hô hấp chiếm 16,2% như viêm xoang, nhiễm trùng đường hô hấp, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, hen phế quản; tiếp theo là bệnh hệ cơ, xương, khớp và mô liên kết (15,7%) như viêm khớp, thoái hóa cột sống, gout, loãng xương; nhóm bệnh hệ tiêu hóa (14,5%) như viêm loét dạ dày, tá tràng; nhóm bệnh nội tiết, dinh dưỡng và chuyển hóa (13,5%) như đái tháo đường, cường giáp, suy giáp và nhóm bệnh hệ tuần hoàn (11,0%) như tăng huyết áp, xơ vữa động mạch, rối loạn nhịp tim.

4.2.2. Về đặc điểm các thuốc được kê trong mẫu nghiên cứu

Trong 3208 đơn thuốc có tổng cộng 9053 lượt thuốc được kê với số thuốc trung bình trong một đơn là 2,8 thuốc. Số lượng thuốc trung bình trong một đơn tại Phòng khám tương tự nghiên cứu của Neto PR [14] nhưng thấp hơn so với số lượng thuốc trung bình được kê tại các bệnh viện như Khoa khám bệnh ngoại trú Bệnh viện Bạch Mai (3,8) [4], Bệnh viện Trường Đại học Y- Dược Huế (4,2) [6]. Điều này có thể được giải thích do đối tượng bệnh nhân tại các bệnh viện chủ yếu là bệnh nặng, mạn tính hoặc mắc đồng thời nhiều bệnh, do đó số lượng thuốc trung bình trong đơn thuốc thường nhiều hơn tại các cơ sở khám chữa bệnh ban đầu. Các nhóm thuốc trong nghiên cứu được kê nhiều nhất là thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm không steroid, thuốc điều trị gout và các bệnh xương khớp (28,0%), thuốc điều trị ký sinh trùng, chống nhiễm khuẩn (17,2%), hormon và các thuốc tác động vào hệ nội tiết (13,8%), thuốc tim mạch (7,6%), và thuốc đường tiêu hóa (7,6%).

4.2.3. Về đặc điểm tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng xảy ra trong đơn thuốc

Kết quả rà soát tương tác trên 3208 đơn ngoại trú, số đơn xuất hiện tương tác trong danh sách đã xây dựng là 22 đơn, chiếm tỉ lệ 0,7%. Tỷ lệ xuất hiện tương tác trong nghiên cứu này thấp hơn nghiên cứu tại Khoa khám bệnh, bệnh viện Bạch Mai (3,5%) [4], nghiên cứu của tác giả Kapp PA (5,8%) [3]. Điều này có thể được giải thích do số lượng danh mục thuốc sử dụng và số lượng thuốc trung bình mỗi đơn trong nghiên cứu thấp hơn nghiên cứu tại bệnh viện Bạch Mai và nghiên cứu tại Nam Phi do đó tần suất xảy ra TTT trong nghiên cứu thấp hơn.

Cặp tương tác chiếm tỷ lệ nhiều nhất là amlodipine và simvastatin với 77,3%. Cơ chế xảy ra là do amlodipine ức chế enzyme CYP3A4, là enzym chịu trách nhiệm chuyển hóa simvastatin, dẫn đến làm tăng nồng độ trong huyết thanh của simvastatin và làm tăng nguy cơ mắc các bệnh về cơ do statin. Hiệp hội tim mạch Hoa Kỳ đã đưa ra khuyến cáo giới hạn liều tối đa của simvastatin là 20 mg/ngày nếu dùng đồng thời với amlodipine [15]. Fluvastatin, pravastatin và rosuvastatin có thể là những lựa chọn an toàn hơn ở những bệnh nhân dùng amlodipine vì các thuốc này không bị chuyển hóa bởi enzyme CYP3A4. Cặp tương tác tiếp theo gặp trong nghiên cứu là prednisolon và metformin chiếm tỷ lệ 18,2%. Prednisolon là một thuốc có khả năng gây tăng đường huyết, việc sử dụng thuốc này có thể làm giảm hiệu quả của metformin dẫn đến tăng đường huyết hoặc mất khả năng kiểm soát bệnh đái tháo đường và có thể cần phải tăng liều metformin. Tương tác giữa cefuroxime và pantoprazole xuất hiện trong một đơn thuốc, chiếm tỷ lệ 4,5%. Thuốc ức chế bơm proton có thể làm giảm nồng độ acid trong dạ dày dẫn đến làm giảm hấp thu, giảm sinh khả dụng của cefuroxime do đó nên tránh sử dụng đồng thời thuốc cefuroxime và thuốc ức chế bơm proton.

4.2.4. Về một số yếu tố liên quan đến khả năng xảy ra tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Các yếu tố có liên quan đến nguy cơ xảy ra tương tác thuốc được lựa chọn dựa trên những nghiên cứu tương tự trước đây [3], [16]. Kết quả nghiên cứu cho thấy các yếu tố độ tuổi của bệnh nhân, số lượng bệnh được chẩn đoán, số lượng thuốc trong đơn có liên quan đến khả năng xảy ra tương tác thuốc. Kết quả này cũng tương đồng với nhiều nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Lin CF cho thấy nguy cơ xảy ra tương tác thuốc tăng lên theo tuổi bệnh nhân ($p < 0,001$) [17]. Theo nghiên cứu trong hệ thống chăm sóc sức khỏe ban đầu tại Brazil, số lượng bệnh được chẩn đoán và số lượng thuốc được sử dụng có

liên quan với biến cố tương tác thuốc trong cả phân tích đơn biến và đa biến ($p < 0,001$) [14]. Nghiên cứu của Kapp PA và Andersson ML cũng cho thấy nguy cơ xảy ra tương tác thuốc tăng lên với số lượng thuốc bệnh nhân sử dụng [3], [16].

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng được danh sách 14 cặp tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng. Danh mục này có thể được thiết kế thành bảng cảnh báo dán tại các phòng khám ngoại trú, đồng thời

tích hợp vào phần mềm hỗ trợ kê đơn tại Phòng khám. Bên cạnh đó, nghiên cứu đã phát hiện được một số các tương tác khuyến cáo không phối hợp, cần tăng cường hoạt động dược lâm sàng để giảm thiểu các tương tác xuất hiện khi kê đơn. Ngoài ra dược sĩ dược lâm sàng có thể định kỳ cập nhật các cặp tương tác trong danh mục để phù hợp với thay đổi trong thực hành lâm sàng cũng như cập nhật các thông tin cảnh báo tương tác thuốc để phòng tránh các tương tác thuốc bất lợi xảy ra góp phần nâng cao hiệu quả điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Moura CS, Acurcio FA, Belo NO (2009), Drug - drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization, *J Pharm Pharm Sci.*, 12(3), 266-272.
2. Toivo TM, Mikkola JA, Laine K, Airaksinen M (2016), Identifying high risk medications causing potential drug-drug interactions in outpatients: A prescription database study based on an online surveillance system, *Res Social Adm Pharm.*, 12(4), 559-568.
3. Kapp PA, Klop AC and Jenkins LS (2013), Drug interactions in primary health care in the George subdistrict, South Africa: A cross-sectional study, *S Afr Fam Pract.*, 55(1), 78-84.
4. Nguyễn Thị Huế, Lê Thị Hoàng Hà, Cẩn Tuyết Nga, Nguyễn Mai Hoa, Nguyễn Hoàng Anh, Dương Đức Hùng (2020), Quản lý tương tác thuốc trong kê đơn ngoại trú tại Khoa khám bệnh - Bệnh viện Bạch Mai, *Tạp chí Y học lâm sàng*, số 115, tr. 73-84.
5. Shariff A, Belagodu Sridhar S, Abdullah Basha NF, Bin Taleth Alshemeil SSH, Ahmed Aljallaf Alzaabi NA (2021), Assessing Consistency of Drug-Drug Interaction-Related Information Across Various Drug Information Resources, *Cureus*, 13(3), e13766.
6. Võ Thị Hồng Phượng, Nguyễn Thị Hiền (2018), Khảo sát các tương tác thuốc trong đơn thuốc điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, *Tạp chí Y Dược học*, tập 8, số 5, tr. 26-36.
7. Bộ Y tế (2012), Hướng dẫn hoạt động dược lâm sàng trong bệnh viện, Thông tư 31/2012/TT-BYT ngày 20/12/2012.
8. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S (2016), A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness, *J Res Pharm Pract.*, 5(4), 257-263.
9. The European Agency for the Evaluation of Medicinal products (1997), Note for guidance on the investigation of drug interactions.
10. Mesgarpour B, Gouya G, Herkner H, Reichardt B, Wolzt M (2015), A population-based analysis of the risk of drug interaction between clarithromycin and statins for hospitalisation or death, *Lipids Health Dis.*, 14(1), 14-131.
11. Ogawa R, Echizen H (2011), Clinically significant drug interactions with antacids: an update, *Drugs*, 71(14), 1839-1864.
12. Bộ Y tế (2018), Dược thư Quốc gia Việt Nam, *Nhà xuất bản Y học*, tr. 95-97.
13. Abu Mellal A, Hussain N, Said AS (2019), The clinical significance of statins-macrolides interaction: comprehensive review of in vivo studies, case reports, and population studies, *Ther Clin Risk Manag.*, 15, 921-936.
14. Obreli Neto PR, Nobili A, Marusic S, Pilger D, Guidoni CM, Baldoni Ade O, Cruciol-Souza JM, Da Cruz AN, Gaeti WP, Cuman RK (2012), Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in the elderly: a cross-sectional study in the Brazilian primary public health system, *J Pharm Pharm Sci.*, 15(2), 344-354.
15. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, Lanfear D, Virani S, Morris PB (2016), Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, *Circulation*, 134(21), e468-e495.
16. Andersson ML, Böttiger Y, Kockum H, Eiermann B (2018), High Prevalence of Drug-Drug Interactions in Primary Health Care is Caused by Prescriptions from other Healthcare Units, *Basic Clin Pharmacol Toxicol.*, 122(5), 512-516.
17. Lin CF, Wang CY, Bai CH (2011), Polypharmacy, aging and potential drug-drug interactions in outpatients in Taiwan: a retrospective computerized screening study, *Drugs Aging.*, 28(3), 219-225.