

XÂY DỰNG DANH MỤC TƯƠNG TÁC THUỐC BẤT LỢI CẦN CHÚ Ý TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG TẠI BỆNH VIỆN TRẺ EM HẢI PHÒNG

Trần Thị Ngân¹, Nguyễn Thị Thu Phương¹,
Ngô Thị Quỳnh Mai¹, Bùi Thị Ánh Tuyết²

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu là xây dựng danh mục các tương tác thuốc nghiêm trọng cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện Trẻ em Hải Phòng. Nghiên cứu được tiến hành qua 3 giai đoạn: giai đoạn 1 là xây dựng danh mục tương tác thuốc lý thuyết từ danh mục thuốc sử dụng tại bệnh viện, giai đoạn 2 là xây dựng danh mục tương tác thuốc có tần suất gặp qua thông qua khảo sát 369 bệnh án nội trú, cuối cùng danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng được xây dựng bởi nhóm chuyên gia gồm các bác sĩ và dược sĩ lâm sàng. Toàn bộ tương tác thuốc được phát hiện bằng phần mềm Micromedex 2.0. Cuối cùng, danh mục 13 cặp tương tác thuốc bất lợi cần chú ý trong thực hành lâm sàng được xây dựng từ 14 cặp tương tác thuốc lý thuyết và 10 cặp tương tác có tần suất gặp cao. Danh mục tương tác cần chú ý này có thể được phổ biến tại các khoa lâm sàng và tích hợp phần mềm kê đơn cảnh báo tương tác thuốc tại bệnh viện Trẻ em Hải Phòng.

Từ khóa: tương tác thuốc, nhi, trẻ em, micromedex

SUMMARY

DEVELOPING A LIST OF IMPORTANT DRUG- DRUG INTERACTIONS IN HAIPHONG CHILDREN'S HOSPITAL

This study was aimed to develop a list of important drug- drug interactions (DDIs) at the Haiphong Children's Hospital. The study included 3 phases: the first phase was the construction of the potential severe DDIs from the drug list used in the hospital, the second phase was the identifying the high-frequency DDIs with prevalence higher than 1% in 369 in-patient medical records, and then the important DDIs list was assessed by a group of doctors and clinical pharmacists at the last phase. Micromedex 2.0 software was used to identify DDIs. Finally, the list of 13 important DDIs was developed from 14 potential severe DDIs and 10 high-frequency DDIs. This DDIs list can be disseminated in clinical departments and integrated into the prescribing software of Haiphong Children's Hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tương tác thuốc nghiêm trọng làm tăng nguy cơ nhập viện, kéo dài thời gian nằm viện, gia tăng chi phí điều trị, có thể dẫn đến thất bại điều trị, thậm chí gây tử vong [6]. Tương tác thuốc thường gây ra hậu quả nghiêm trọng hơn ở trẻ em so với người trưởng thành do cơ thể trẻ em có nhiều cơ quan chưa hoàn thiện đầy đủ về chức năng. Với tỉ lệ xảy ra tương tác thuốc ở trẻ em lên

¹Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

²Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Ngân

Email: ttngan@hpmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 19.3.2021

Ngày phản biện khoa học: 20.4.2021

Ngày duyệt bài: 20.5.2021

tới 49% [2], việc áp dụng các công cụ phòng tránh tương tác thuốc tiềm ẩn trong quá trình kê đơn là cần thiết. Hiện nay, các cơ sở dữ liệu tra cứu tương tác thuốc rất phong phú, đa dạng bao gồm cả sách chuyên khảo lẫn phần mềm duyệt tương tác trực tuyến. Tuy nhiên, do cơ sở dữ liệu sử dụng trong các phần mềm khác nhau nên kết quả duyệt tương tác có sự khác biệt về mức độ nghiêm trọng và khuyến cáo xử trí [8]. Điều này gây nhiều khó khăn cho bác sĩ, dược sĩ trong việc chọn lựa nguồn thông tin phù hợp và chính xác. Nghiên cứu thực hiện xây dựng danh mục các tương tác thuốc bất lợi cần chú ý trong thực hành lâm sàng nhằm tạo ra một công cụ tra cứu có tính ứng dụng cao, hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng kiểm soát các tương tác thuốc nghiêm trọng trong quá trình điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng được nhóm nghiên cứu thực hiện xây dựng qua 3 giai đoạn.

Giai đoạn 1: Xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý theo lý thuyết.

Đối tượng nghiên cứu: danh mục thuốc sử dụng tại bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2020.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: thuốc nằm trong danh mục 159 thuốc được sử dụng của bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2019.

- Tiêu chuẩn loại trừ: thuốc phối hợp đa vitamin và khoáng chất, dịch truyền, dung dịch thẩm phân, máu, chế phẩm từ máu, vi khuẩn đông khô, thuốc có nguồn gốc dược liệu.

Nội dung nghiên cứu: nhập toàn bộ thuốc thuộc danh mục thuốc bệnh viện vào phần mềm tra cứu tương tác Drug interactions - Micromedex® Solutions (MM) [7]. Các cặp tương tác thuốc nghiêm trọng được lựa chọn

dựa theo tiêu chí sau: tương tác có mức nghiêm trọng là chống chỉ định và mức bằng chứng là rất tốt/tốt/khá hoặc mức nghiêm trọng là nghiêm trọng và mức bằng chứng là rất tốt.

Giai đoạn 2: Xây dựng danh mục tương tác thuốc có tần suất gặp cao qua khảo sát bệnh án nội trú.

Đối tượng nghiên cứu: bệnh án của bệnh nhân điều trị nội trú bệnh viện Trẻ em Hải Phòng từ 01/01/2019 đến 31/12/2019 và được lưu trữ tại phòng kế hoạch tổng hợp của bệnh viện Trẻ em Hải Phòng trong thời gian lấy mẫu nghiên cứu (từ 23/12/2019 đến 29/02/2020).

Phương pháp nghiên cứu: mô tả hồi cứu dữ liệu thu thập từ bệnh án của bệnh nhân. Tiến hành lấy mẫu ngẫu nhiên gồm 369 bệnh án của tất cả các khoa lâm sàng. Với mỗi bệnh án, nhập tất cả các thuốc xuất hiện trong bệnh án vào MM 2.0 và đồng thời tiến hành kiểm tra thời gian sử dụng của từng thuốc trong mỗi cặp tương tác, nếu hai thuốc của một cặp tương tác được sử dụng trong cùng một ngày thì ghi nhận tương tác xảy ra. Trong các tương tác xuất ra từ MM 2.0, lọc ra các tương tác có mức độ “nghiêm trọng” và “chống chỉ định”. Từ đó, lựa chọn các tương tác có tần suất gặp cao trên lâm sàng ($\geq 1\%$ tổng số bệnh án).

Giai đoạn 3: Xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng

Đối tượng nghiên cứu:

- Danh mục tương tác thuốc cần chú ý theo lý thuyết của giai đoạn 1.

- Danh mục tương tác thuốc có tần suất gặp cao của giai đoạn 2.

Nội dung nghiên cứu:

- Xây dựng bản mô tả các cặp tương tác thuốc: bản mô tả bao gồm các phần: hậu quả, cơ chế, tần suất xuất hiện, mức độ nghiêm

trọng của tương tác, biện pháp xử trí và đối tượng nguy cơ. Có 4 CSDL được nhóm nghiên cứu sử dụng để biên soạn bản mô tả tương tác, bao gồm: phần mềm Drug interactions – Micromedex® Solutions (MM) [7]; bản điện tử của Phụ lục 1 – Dược thư Quốc gia Anh (BNF) [4], bản điện tử của Stockley’s Drug Interactions Pocket Companion 2015 [1]; trang web tìm kiếm dữ liệu của Thư viện Y học Quốc gia Mỹ Pubmed/Medline [5].

- Khảo sát ý kiến nhóm chuyên môn để lựa chọn các cặp tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng: tiến hành xin ý kiến của nhóm chuyên môn dựa theo quy trình Delphi sửa đổi - quy trình lấy ý kiến đồng thuận giữa các nhà chuyên môn khác nhau về cùng một vấn đề, được tiến hành độc lập [3]. Việc lựa chọn nhóm chuyên môn được thực hiện theo phương pháp lấy mẫu thuận tiện. Nhóm chuyên môn bao gồm: 2 bác sĩ và 2 dược sĩ lâm sàng - Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng, 2 dược sĩ bộ môn Thực hành Dược - Trường Đại học Y Dược Hải Phòng. Mỗi thành viên trong nhóm chuyên môn đánh giá từng cặp tương tác một cách độc lập theo 06 tiêu chí trên thang điểm từ 1 đến 5 (1 điểm: Hoàn toàn phản đối, 2 điểm: Phản đối,

3 điểm: Trung lập, 4 điểm: Đồng ý, 5 điểm: Hoàn toàn đồng ý). Nhóm nghiên cứu lựa chọn những cặp tương tác đưa vào danh mục cuối cùng là những cặp tương tác có tổng điểm 6 tiêu chí lớn hơn hoặc bằng giá trị trung bình của tổng điểm 6 tiêu chí của tất cả các tương tác đưa vào đánh giá.

Phương pháp xử lý số liệu

Toàn bộ dữ liệu được nhập, xử lý trên phần mềm Excel 2010 và phần mềm R.3.1.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Danh mục tương tác thuốc cần chú ý theo lý thuyết

Trong số 159 thuốc sử dụng tại bệnh viện năm 2019, 132 hoạt chất thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn được đưa vào duyệt tương tác bằng phần mềm MM 2.0. Kết quả thu được 351 cặp tương tác, trong đó, lọc ra 31 cặp tương tác cần chú ý thỏa mãn các tiêu chí lựa chọn, tiếp tục loại các cặp tương tác do dùng đường ngoài da, tại chỗ và gộp các cặp tương tác cùng nhóm tác dụng dược lý và cùng cơ chế, hậu quả tương tác. Cuối cùng thu được danh sách gồm 14 cặp tương tác thuốc cần chú ý theo lý thuyết, bao gồm: 2 cặp mức độ chống chỉ định (CCĐ) và 12 cặp mức độ nghiêm trọng (NT) (bảng 1).

Bảng 1. Danh mục tương tác thuốc lý thuyết cần chú ý

TT	Cặp tương tác		Mức nghiêm trọng	Mức bằng chứng
1	Ceftriaxon	Canxi clorid	Chống chỉ định	Tốt
2	Simvastatin	Clarithromycin	Chống chỉ định	Tốt
3	Amiodaron	Simvastatin	Nghiêm trọng	Rất tốt
4	Carbamazepin	Clarithromycin	Nghiêm trọng	Rất tốt
5	Corticosteroid (Budesonid, Dexamethason,	Fluoroquinolon (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin)	Nghiêm trọng	Rất tốt

	Hydrocortison, Prednisolon, Methylprednisolon)			
6	Ciprofloxacin	Fentanyl	Nghiêm trọng	Rất tốt
7	Clarithromycin	Fentanyl	Nghiêm trọng	Rất tốt
8	Clarithromycin	Midazolam	Nghiêm trọng	Rất tốt
9	Clarithromycin	Nifedipin	Nghiêm trọng	Rất tốt
10	Dexamethaxon	Fentanyl	Nghiêm trọng	Rất tốt
11	Adrenalin	Propranolol	Nghiêm trọng	Rất tốt
12	Methotrexat	Sulfamethoxazol/Trimethoprim	Nghiêm trọng	Rất tốt
13	Morphin	Naloxon	Nghiêm trọng	Rất tốt
14	Meropenem	Valproat	Nghiêm trọng	Rất tốt

Danh mục tương tác thuốc có tần suất gặp cao qua khảo sát bệnh án nội trú

Qua khảo sát 369 bệnh án, số bệnh án có tương tác là 53 (14,36%). Tất cả có 137 lượt tương tác, số lượt tương tác trung bình/bệnh án là 0,37 (thấp nhất 0, cao nhất 12). Số bệnh án có 1 tương tác chiếm tỷ lệ cao nhất (7,04%). 10 cặp tương tác có tần suất ghi nhận $\geq 1\%$ tổng số bệnh án được đưa vào danh mục tương tác thuốc thực tế cần chú ý dựa trên bệnh án nội trú được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Danh mục tương tác thuốc có tần suất gặp cao

TT	Cặp tương tác	Tần suất/ bệnh án (n=369) (%)	Mức nghiêm trọng	Mức bằng chứng
1	Fentanyl – Propofol	5.69	Nghiêm trọng	Khá
2	Midazolam – Propofol	5.42	Nghiêm trọng	Khá
3	Midazolam – Sevofluran	4.88	Trung bình	Khá
4	Fentanyl – Midazolam	4.07	Nghiêm trọng	Khá
5	Amikacin sulfat – Amoxicillin	2.71	Nhẹ	Tốt
6	Rocuronium bromid – Sevofluran	2.44	Trung bình	Tốt
7	Metronidazol – Sevofluran	1.90	Nghiêm trọng	Khá
8	Lidocain – Propofol	1.63	Nghiêm trọng	Tốt
9	Midazolam – Phenobarbital	1.08	Nghiêm trọng	Khá
10	Amikacin sulfat – Ibuprofe	1.08	Trung bình	Tốt

Danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng

Sau giai đoạn 1 và 2, gộp các cặp tương tác trùng nhau trong hai danh mục, thu được danh mục 24 cặp tương tác đưa vào khảo sát ý kiến nhóm chuyên môn. Kết quả đánh giá của nhóm chuyên môn theo từng tiêu chí được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3. Kết quả đánh giá điểm các tiêu chí của nhóm chuyên môn về 24 cặp tương tác

	Điểm trung bình mỗi tiêu chí						
	Mức độ phổ biến	Mức nghiêm trọng	Kiểm soát tương tác	Đối tượng đặc biệt	Nhận thức về tương tác	Dữ liệu về tương tác	Tổng điểm 6 tiêu chí
Giá trị trung bình	4,1	4,5	4,2	4	3,5	3	23,3
Giá trị nhỏ nhất	3,3	3,8	3,5	3,5	3	1	21,1
Giá trị lớn nhất	4,8	4,8	4,5	4,5	3,8	4	25,4
Độ lệch chuẩn	0,3	0,3	0,3	0,2	0,3	1	1,2

13 cặp tương tác được lựa chọn vào danh mục cuối cùng là những cặp tương tác có tổng điểm 6 tiêu chí $\geq 23,3$ (giá trị trung bình tổng điểm 6 tiêu chí của 24 cặp tương tác). Ngoài ra, nhóm nghiên cứu đã thảo luận và thống nhất bổ sung vào danh sách 2 cặp tương tác ceftriaxone – canxi clorid và simvastatin – clarithromycin do tương tác gây hậu quả nghiêm trọng, khuyến cáo chống chỉ định phối hợp 2 thuốc theo MM. Cuối cùng, danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng bao gồm 13 cặp tương tác được liệt kê trong bảng 4.

Bảng 4. Danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện Trẻ em Hải Phòng

TT	Cặp tương tác		Hậu quả	Biện pháp xử trí
1	Adrenalin	Propranolol	Tăng huyết áp, nhịp tim chậm, giảm/ mất tác dụng của adrenalin	Thay thế propranolol bằng thuốc chẹn beta chọn lọc (như metoprolol, acebutolol, atenolol)
2	Amikacin	Ibuprofen	Tăng nồng độ của amikacin trong máu.	- Tăng khoảng cách giữa các lần dùng thuốc ít nhất 6-8 giờ. - Theo dõi nồng độ thuốc và dấu hiệu độc thận của amikacin.
3	Amiodaron	Simvastatin	Tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân.	Đổi simvastatin thành fluvastatin, pravastatin hoặc rosuvastatin.
4	Ceftriaxon	Canxi clorid	Dùng đồng thời đường tĩnh mạch có thể dẫn đến sự	Không trộn lẫn 2 thuốc trong cùng một đường truyền. Với trẻ sơ sinh (dưới 28 ngày tuổi): chống chỉ định. Dùng 2

			hình thành kết tủa	thuốc theo 2 đường truyền khác nhau tại 2 vị trí truyền khác nhau.
5	Clarithromycin	Carbamazepin	Tăng nồng độ/độc tính của carbamazepin	Thay thế bằng azithromycin hoặc ngừng một trong hai thuốc. Trường hợp cần thiết: giảm liều carbamazepin 30 - 50% và theo dõi bệnh nhân trong 3 - 5 ngày.
6	Clarithromycin	Midazolam	Tăng nồng độ midazolam, tăng và kéo dài tác dụng an thần.	Thay clarithromycin bằng azithromycin, roxithromycin hoặc thay midazolam bằng lorazepam, oxazepam.
7	Clarithromycin	Simvastatin	Tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân.	Đổi simvastatin thành fluvastatin, pravastatin hoặc rosuvastatin.
8	Corticosteroid	Fluoroquinolon	Tăng nguy cơ tổn thương gân của nhóm kháng sinh fluoroquinolon.	Tránh dùng đồng thời 2 thuốc. Ngừng sử dụng fluoroquinolone ngay nếu bệnh nhân bị đau, sưng, viêm hoặc vỡ gân.
9	Meropenem	Valproat	Giảm, mất tác dụng chống co giật của valproat	Thay thế valproat bằng carbamazepine hoặc phenytoin. Giảm liều valproat khi ngừng meropenem
10	Phenolbarbital	Midazolam	Tăng nguy cơ suy hô hấp	Giảm liều 1 hoặc cả 2 thuốc, theo dõi dấu hiệu suy hô hấp.
11	Propofol	Fentanyl	Tăng nguy cơ ức chế TKTU	Tránh dùng phối hợp 2 thuốc. Giảm liều 1 hoặc cả 2 thuốc, theo dõi dấu hiệu suy hô hấp.
12	Propofol	Midazolam	Tăng tác dụng gây mê, gây ngủ, ức chế trên tim phổi.	Theo dõi dấu hiệu ức chế tim phổi.
13	Sulfamethoxazol/ Trimethoprim	Methotrexat	Tăng độc tính của methotrexat, có thể gây tử vong.	Tránh dùng đồng thời 2 thuốc. Tránh dùng phối hợp 2 thuốc với liều cao, theo dõi chặt chẽ các bất thường về huyết học của bệnh nhân.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu sử dụng phần mềm MM 2.0 để sàng lọc các tương tác nghiêm trọng cần chú ý vì đây là một trong những phần mềm tra cứu phổ biến nhất hiện nay với độ tin cậy và tiện dụng cao, cho phép nhập tất cả các thuốc trong danh mục thuốc để tra cứu. Danh mục tương tác cần chú ý trong thực hành lâm sàng được xây dựng từ danh mục lý thuyết, thực tế kê đơn và có sự đánh giá đồng thuận của các bác sĩ và dược sĩ. Điều này giúp tăng tính tin cậy, mức độ phù hợp và tính ứng dụng thực tế cao. Danh mục cuối cùng sẽ giúp các bác sĩ quản lý tương tác và giảm thiểu các biến cố bất lợi cho bệnh nhân trong quá trình điều trị bằng thuốc.

Để tăng tính ứng dụng trong thực hành lâm sàng, danh mục tương tác thuốc từ nghiên cứu này nên được hội đồng thuốc và điều trị tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng phê duyệt và đưa vào sử dụng trong bệnh viện dưới hình thức các poster hoặc tích hợp vào phần mềm kê đơn thuốc tại bệnh viện. Poster có thể đặt tại khu vực kê đơn của bác sĩ, khu vực tổng hợp thuốc của điều dưỡng ở các khoa lâm sàng và khu vực duyệt đơn thuốc của dược sĩ ở khoa dược. Thêm vào đó, trong tương lai khi bệnh viện sử dụng thêm hoặc loại bỏ các hoạt chất, các dược sĩ lâm sàng tại bệnh viện nên cập nhật và bổ sung danh mục tương tác thuốc hàng năm.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng được danh mục 13 cặp tương tác cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện Trẻ em Hải Phòng

cùng với những thông tin về cơ chế, hậu quả và biện pháp quản lý của các cặp tương tác này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Claire L Preston Stockley 's drug interactions Pocket Companion**, Pharmaceutical Press, Royal Pharmaceutical Society, 2015.
2. **Feinstein James, Dai Dingwei, et al.**, Potential drug– drug interactions in infant, child, and adolescent patients in Children’s hospitals, *Pediatrics*, 135(1), 2015, pp. e99–e108.
3. **Harman Alvin J, Press S James**, Collecting and analyzing expert group judgment data, Rand Corporation, California, 1975.
4. **Joint Formulary Committee, British National Formulary**, British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great, London, 2018 -2019.
5. **National Center for Biotechnology Information (NCBI)**, PubMed®, ngày trích dẫn 23/4/2020, từ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.
6. **Nivya Kolli, Kiran Vempati Sri Sai, et al.**, Systemic review on drug related hospital admissions–A pubmed based search, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(1), 2015, pp. 1-8.
7. **Truven Health Analytics, Micromedex 2.0**, ngày trích dẫn 12/12/2019, từ <http://thomsonhc.com>.
8. **Vonbach P., Dubied A., Beer J.H.**, Evaluation of frequently used drug interaction screening programs, *Pharm. World. Sci.* 30, 2008, 367-374.