Tạp chí

Nghiên cứu dược & Thông tin thuốc

JOURNAL OF PHARMACEUTICAL RESEARCH AND DRUG INFORMATION

Số đặc biệt chào mừng

55 NĂM TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI XÂY DỰNG & PHÁT TRIỂN (1961-2016)

102 NĂM TRUYỀN THỐNG ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

Địa chỉ: 13-15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội
Website: http://hup.edu.vn

ISSN 1859-364X
Tập 7 - Tr: 1-218
Số 4 + 5/2016

MỤC LỤC

Bài nghiên cứu

1 **Bào chế hệ tự vi nhũ hóa chứa simvastatin**
Vũ Thị Thu Giang, Phạm Thị Loan, Nguyễn Đăng Hòa
Trường Đại học Dược Hà Nội

9 **Bào chế nhũ tương đa lớp chứa silicon**
Vũ Thị Thu Giang, Tống Thanh Tuyến, Vũ Ngọc Mai
Trường Đại học Dược Hà Nội

15 **Lựa chọn chất hóa dẻo cho lớp bao bổi viên berberin giải phóng tại đại tràng bằng kỹ thuật phân tích nhiệt vi sai điều biến nhiệt**
Nguyễn Văn Lâm, Nguyễn Hồng Thúy, Nguyễn Thạch Tùng, Phạm Thị Minh Huệ
Trường Đại học Dược Hà Nội

19 **Bào chế tiểu phân nano artesunat-PLGA PEG hóa**
Hồ Hoàng Nhân[1, 2], Hoàng Thị Hương[1], Phạm Văn Minh[1], Nguyễn Ngọc Chiến[1]
[1]Trường Đại học Dược Hà Nội, [2]Trường Đại học Y Dược Huế

24 **Khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ kết tinh lên quá trình hình thành paracetamol dạng II (Orthorhombic)**
Nguyễn Đức Thiện, Nguyễn Thị Hồng Đức, Bùi Văn Đạt
Trường Đại học Dược Hà Nội

29 **Bào chế phytosome quercetin bằng phương pháp bốc hơi dung môi**
Nguyễn Hồng Trang[1, 2], Đào Bá Hoàng Tùng[2], Vũ Thị Thu Giang[2], Phạm Thị Minh Huệ[2]
[1]Trường Đại học Y Dược Huế, [2]Trường Đại học Dược Hà Nội

36 **Bào chế liposome indomethacin bằng kỹ thuật vi dòng chảy**
Trần Thị Hải Yến, Vũ Thị Hương, Phạm Thị Minh Huệ
Trường Đại học Dược Hà Nội

41 **Nghiên cứu vai trò của natri alginat và sữa gầy trong quá trình tạo nguyên liệu probiotic đông khô chứa *Lactobacillus acidophilus***
Đàm Thanh Xuân, Lê Ngọc Khánh, Nguyễn Thị Thanh Duyên
Trường Đại học Dược Hà Nội

47 **Chiết xuất và tinh chế saponin từ củ Tam thất (*Panax notoginseng* Burk.)**
Trần Trọng Biên[1], Trần Kiều Duyên[2], Nguyễn Đức Huy[1], Đoàn Thị Ngọc Diệp[2], Nguyễn Văn Hân[1]
[1]Trường Đại học Dược Hà Nội, [2]Công ty Cổ phần Dược Trung ương Mediplantex

TỔNG BIÊN TẬP
PGS.TS. Nguyễn Đăng Hòa

PHÓ TỔNG BIÊN TẬP
GS.TS. Nguyễn Thanh Bình

BAN THƯ KÝ
PGS.TS. Nguyễn Thị Kiều Anh
ThS. Đỗ Ngọc Cương
ThS. Trần Thu Thủy

BAN BIÊN TẬP
GS.TS. Nguyễn Hải Nam
GS.TS. Thái Nguyễn Hùng Thu
PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh
PGS.TS. Phùng Hòa Bình
PGS.TS. Nguyễn Ngọc Chiến
PGS.TS. Đinh Thị Thanh Hải
PGS.TS. Vũ Đặng Hoàng
PGS.TS. Trần Văn Ơn
PGS.TS. Đỗ Quyên
PGS.TS. Nguyễn Viết Thân
TS. Nguyễn Thị Liên Hương
CN. Phạm Văn Tươi

HỘI ĐỒNG CỐ VẤN
GS.TS. Hoàng Thị Kim Huyền
GS.TS. Phạm Thanh Kỳ
GS. Đặng Hanh Phúc
TS. Trương Quốc Cường
ThS. Cao Hưng Thái
DS. Nguyễn Thị Phương Châm

THIẾT KẾ
Phòng Chế bản Công ty CP In Công Đoàn Việt Nam

TÒA SOẠN
Phòng Quản lý Khoa học
13-15 Lê Thánh Tông – Hà Nội
Điện thoại: 04.3.8245437
Fax: 04.3.9335642
Email: tapchincd-ttt@hup.edu.vn

ISSN 1859-364X
Giấy phép số: 70/GP-BTTTT
Ngày 30/3/2015
In tại: Công ty CP In Công Đoàn Việt Nam

52 **Phân lập một số hợp chất từ cây Khúng khẻng (*Hovenia dulcis* Thunb.) thu hái ở Cao Bằng**

Bùi Hồng Cường[1], Trần Thị Phương Liên[1], Phương Thiện Thương[2]

[1]Trường Đại học Dược Hà Nội, [2]Viện Dược liệu

57 **Đặc điểm thực vật và một số tác dụng sinh học *in vitro* của một loài Trà hoa vàng thu hái tại huyện Ba Chẽ, tỉnh Quảng Ninh**

Hoàng Quỳnh Hoa[1], Trần Văn Ơn[1], Nghiêm Đức Trọng[1], Phạm Thị Linh Giang[1], Ngô Thị Thảo[2], Đỗ Thị Thảo[3]

[1]Trường Đại học Dược Hà Nội, [2]Trường Trung cấp Y dược Quảng Ninh, [3]Viện Công nghệ Sinh học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

65 **Đặc điểm hình thái và đa dạng di truyền của Dây hoàng liên (*Arcangelisia flava* (L.) Merr.) ở một vài tỉnh miền Nam Việt Nam**

Trần Văn Ơn[1], Hoàng Quỳnh Hoa[1], Nghiêm Đức Trọng[1], Đỗ Phương Lan[1], Khuất Hữu Trung[2], Trần Thị Thuý[2]

[1]Trường Đại học Dược Hà Nội, [2]Viện Di truyền Nông nghiệp

73 **Một số hợp chất tự nhiên phân lập từ cây Dây thìa canh lá to (*Gymnema latifolium* Wall. ex Wight) thu hái ở Việt Nam**

Trần Văn Ơn[1], Phạm Hà Thanh Tùng[1], Nguyễn Ngọc Hiếu[2], Nguyễn Thị Ái Nghĩa[3], Nguyễn Hữu Đức[4]

[1]Trường Đại học Dược Hà Nội, [2]Khoa Dược - Đại học Quốc gia Seoul, Hàn Quốc, [3]Trường Đại học Y Dược Huế, [4]Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

79 **Nghiên cứu tác dụng tăng cường hoạt tính estrogen trên chuột cống cái non và độc tính cấp của rễ củ cây Sắn dây củ tròn (*Pueraria candollei var. mirifica* (Airy Shaw & Suvat.) Niyomdham)**

Đào Thị Vui[1], Nguyễn Thu Hằng[1], Mai Thị Ngoan[1], Nguyễn Quốc Huy[2]

[1]Trường Đại học Dược Hà Nội, [2]Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo - Bộ Y tế

84 **Xây dựng phương pháp xác định dư lượng azithromycin, clarithromycin, sulfamethoxazol, trimethoprim trong nước thải bằng LC-MS/MS**

Lê Xuân Kỳ[1], Trần Thị Linh Anh[1,2], Vũ Ngân Bình[1], Nguyễn Thị Ngọc Vân[3], Thái Khánh Phong[4], Nguyễn Thị Kiều Anh[1]

[1]Trường Đại học Dược Hà Nội, [2]Trường Đại học Kỹ thuật Y Dược Đà Nẵng [3]Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, [4]Đại học Công nghệ Queensland, Australia

91 **Xây dựng phương pháp xác định một số thuốc giảm đau, chống viêm trộn lẫn trong chế phẩm đông dược bằng sắc ký lớp mỏng hiệu năng cao**

Đào Thị Cẩm Minh[1,3], Nguyễn Thị Hà[2,3], Lê Thị Trâm[3], Phạm Thị Thanh Hà[3], Nguyễn Thị Kiều Anh[3]

[1]Trường Đại học Y Dược Huế, [2]Trường Cao đẳng Y tế Quảng Ninh, [3]Trường Đại học Dược Hà Nội

97 **Xây dựng quy trình xác định acid okadaic trong Vẹm xanh bằng LC-MS/MS**

Tống Thị Thanh Vượng[1], Vũ Ngọc Khánh[1], Trần Cao Sơn[2], Lê Đình Chi[1], Lê Thị Hồng Hảo[2]

[1]Trường Đại học Dược Hà Nội, [2]Viện Kiểm nghiệm an toàn vệ sinh thực phẩm Quốc gia

103 **Tổng hợp và thử độc tính tế bào một số dẫn xuất acrylamid mang khung 3-hydroxyimino-2-oxoindolin**

Đỗ Thị Mai Dung, Phan Thị Phương Dung, Đào Thị Kim Oanh, Nguyễn Hải Nam

Trường Đại học Dược Hà Nội

109 **Tổng hợp và thử tác dụng gây độc tế bào một số dẫn chất halogenoethyl hóa của curcumin**

Phạm Thị Hiền, Nguyễn Đình Luyện, Nguyễn Văn Hải, Nguyễn Đình Quý

Trường Đại học Dược Hà Nội

113 **Tổng hợp mesna từ 1,2-dihalogenoethan qua trung gian alkyl trithiocarbonat**
Đào Nguyệt Sương Huyền, Nguyễn Văn Hải, Nguyễn Văn Mạnh, Nguyễn Đình Luyện
Trường Đại học Dược Hà Nội

118 **Tổng hợp và thử tác dụng kháng tế bào ung thư của một số *N*-hydroxybenzamid mang khung 2-oxoindolin**
Trần Thị Lan Hương, Đỗ Thị Mai Dung, Đào Thị Kim Oanh, Nguyễn Hải Nam
Trường Đại học Dược Hà Nội

123 **Xây dựng mô hình QSAR dự đoán tác dụng chống oxy hóa của các hợp chất flavonoid**
Hồ Đăng Phúc[1], Cao Huy Bình[2], Nguyễn Ngọc Cầu[3], Nguyễn Thu Hằng[2], Phạm Thế Hải[2], Nguyễn Văn Phương[2]
[1]Viện Toán học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam
[2]Trường Đại học Dược Hà Nội, [3]Khoa Dược- Bệnh viện Đa khoa Cửa Đông- Thành phố Vinh

128 **Thiết kế, tổng hợp các dẫn chất dị vòng của N-(3-methoxy-4-aminoalkyloxyphenyl) thiourea mới hướng tới thử tác dụng ức chế enzym Glutaminyl cyclase trong điều trị bệnh Alzheimer**
Trần Phương Thảo[1], Phạm Thế Hải[1], Hoàng Văn Hải[2]
[1]Trường Đại học Dược Hà Nội, [2]Đại học Quốc gia Seoul, Hàn Quốc

132 **Tổng hợp tạp chất A của terazosin**
Đỗ Thị Thanh Thủy[1], Trịnh Văn Mạnh[1], Nguyễn Thanh Xuân[1], Nguyễn Hải Nam[1], Đoàn Cao Sơn[2]
[1]Trường Đại học Dược Hà Nội, [2]Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương

137 **Xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại Bệnh viện Nhi Trung ương**
Nguyễn Thúy Hằng[1], Phạm Thu Hà[2], Nguyễn Mai Hoa[1], Trần Thúy Ngân[1], Nguyễn Hoàng Anh[1], Nguyễn Thị Hồng Hà[2]
[1]Trường Đại học Dược Hà Nội, [2]Khoa Dược - Bệnh viện Nhi Trung ương

142 **Khảo sát thực trạng báo cáo phản ứng có hại của thuốc của các đơn vị kinh doanh thuốc tại Việt Nam giai đoạn 2014 - 2015**
Nguyễn Vĩnh Nam, Trần Việt Long, Lương Anh Tùng, Nguyễn Hoàng Anh
Trường Đại học Dược Hà Nội

148 **Tầm soát tổn thương gan do thuốc thông qua kết quả xét nghiệm cận lâm sàng tại Bệnh viện Hữu Nghị**
Trần Thị Ngọc[1], Trần Ngân Hà[1], Nguyễn Khắc Dũng[1], Trần Thu Thủy[1], Nguyễn Thị Phương Ngọc[2], Hoàng Hà Minh Hiền[2], Phạm Thị Diệu Huyền[2], Nguyễn Hoàng Anh[1]
[1]Trường Đại học Dược Hà Nội, [2]Bệnh viện Hữu Nghị

156 **Đánh giá kỹ thuật sử dụng các thuốc dạng hít của bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại một bệnh viện tuyến trung ương**
Nguyễn Tứ Sơn[1], Lê Văn Nguyên[1,2], Phạm Thị Thúy Vân[1]
[1]Trường Đại học Dược Hà Nội, [2]Bệnh viện 71 Trung ương

161 **Phân tích vai trò của dược sĩ với báo cáo tự nguyện phản ứng có hại của thuốc tại Việt Nam**
Lê Thị Thảo[1], Nguyễn Phương Thúy[1], Vũ Thị Thu Hương[2], Nguyễn Hoàng Anh[1]
[1]Trường Đại học Dược Hà Nội [2]Khoa Dược - Bệnh viện E Hà Nội

170 **Mức độ hài lòng của khách hàng mua thuốc tại các nhà thuốc GPP trên địa bàn Thành phố Cần Thơ**
Nguyễn Minh Cường[1, 2], Nguyễn Thanh Bình[2]
[1]Trường Cao đẳng Y tế Thành phố Cần Thơ, [2]Trường Đại học Dược Hà Nội

177 **Đánh giá thực trạng hệ thống báo cáo biến cố bất lợi, biến cố bất lợi nghiêm trọng tại một số tổ chức nhận thử thuốc trên lâm sàng tại Việt Nam**
Võ Thị Nhị Hà[1, 2], Đỗ Xuân Thắng[2], Nguyễn Ngô Quang[1], Nguyễn Thị Phương Thúy[2], Nguyễn Vĩnh Nam[2], Nguyễn Thanh Bình[2]
[1]Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo - Bộ Y tế, [2]Trường Đại học Dược Hà Nội

184 **Khảo sát sử dụng kháng sinh linezolid tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2015**
Đoàn Thị Phương[1], Lê Vân Anh[2], Trần Nhân Thắng[2], Vũ Đình Hòa[1], Nguyễn Hoàng Anh[1]
[1]Trường Đại học Dược Hà Nội, [2]Khoa Dược - Bệnh viện Bạch Mai

189 **Mức độ hài lòng của học viên cao học về công tác đào tạo thạc sĩ tại Trường Đại học Dược Hà Nội**
Đỗ Xuân Thắng[1], Nguyễn Thị Phương Thúy[1], Trần Quang Tuấn[2], Nguyễn Thanh Bình[1]
[1]Trường Đại học Dược Hà Nội, [2]Trường Cao đẳng Dược Trung ương - Hải Dương

196 **Phân tích chiến lược định vị sản phẩm Brilinta tại thị trường Hà Nội của Công ty AstraZeneca**
Hà Văn Thủy[1], Nguyễn Thị Song Hà[2]
[1]Bộ Y tế, [2]Trường Đại học Dược Hà Nội

202 **Các nhân tố ảnh hưởng tới phát triển dược liệu bền vững tại làng nghề dược liệu Nghĩa Trai, Tân Quang, Văn Lâm, Hưng Yên**
Nguyễn Huy Văn[1, 2], Vũ Hương Thủy[2], Lê Quân[2], Phạm Thanh Kỳ[1]
[1]Trường Đại học Dược Hà Nội, [2]Công ty cổ phần Traphaco

207 **Tổng quan hệ thống về chi phí - hiệu quả của Alendronat và acid Zoledronic trong điều trị loãng xương ở phụ nữ**
Phạm Nữ Hạnh Văn[1], Nguyễn Thanh Bình[1], Đặng Hồng Hoa[2] Nguyễn Văn Tuấn[3,4]
[1]Trường Đại học Dược Hà Nội, [2]Khoa cơ xương khớp - Bệnh Viện E, [3]Viện nghiên cứu Y khoa Garvan, Sydney, Australia, [4]Trường Đại học New South Wales, Sydney, Australia

Bài tổng quan

Xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại Bệnh viện Nhi Trung ương

Nguyễn Thúy Hằng[1], Phạm Thu Hà[2], Nguyễn Mai Hoa[1], Trần Thúy Ngần[1], Nguyễn Hoàng Anh[1], Nguyễn Thị Hồng Hà[2]
[1]*Trường Đại học Dược Hà Nội*
[2]*Khoa Dược - Bệnh viện Nhi Trung ương*

SUMMARY

This study aims to develop a list of clinically significant drug-drug interactions (DDIs) in order to improve the healthcare quality and to minimize the risk of harmful DDIs at the National Hospital of Pediatrics (NHP). After screening all the drugs used at NHP with the help of Micromedex software, we compiled the initiative list of 26 significant DDIs according to a predifined criteria of DDIs severity and documentation. The second list consisted of 27 most common DDIs in NHP with prevalence higher than 1%. All the DDIs of the first and the second list were assessed by a group of doctors and pharmacists who then proposed a list of 27 clinically significant DDIs for inpatient care at NHP. This DDIs list is applicable to routine clinical practices in management of potential DDIs at NHP that might otherwise be neglected by the clinicians.

Từ khóa: *bệnh viện Nhi Trung ương, nghiêm trọng, tần suất cao, trẻ em, tương tác thuốc.*

Đặt vấn đề

Tương tác thuốc là một trong những nguyên nhân làm tăng khả năng xuất hiện các biến cố bất lợi trên bệnh nhân và có thể dẫn đến thất bại điều trị. Ở trẻ em, nhiều cơ quan chưa hoàn thiện về chức năng nên hậu quả của tương tác thuốc thường nghiêm trọng và khó kiểm soát. Một nghiên cứu tiến hành trên 498.956 bệnh nhân dưới 21 tuổi điều trị nội trú tại các bệnh viện chuyên khoa Nhi trên toàn Hoa Kỳ năm 2011 cho thấy tỷ lệ bệnh án tiềm tàng nguy cơ tương tác lên đến 49% [4]. Tại Việt Nam, số các nghiên cứu về tương tác thuốc trên bệnh nhân nhi còn hạn chế.

Bệnh viện Nhi Trung ương là đơn vị đầu ngành của hệ thống Nhi khoa toàn quốc. Hàng năm, bệnh viện tiếp nhận số lượng lớn bệnh nhân với tình trạng bệnh lý phức tạp và trong nhiều trường hợp cần sử dụng phác đồ kết hợp nhiều thuốc. Điều đó khiến tương tác thuốc luôn là một vấn đề được quan tâm trong điều trị. Nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu xác định các cặp tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại Bệnh viện Nhi Trung ương thông qua ba giai đoạn:

Giai đoạn 1: Xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý dựa trên lý thuyết (danh mục 1).

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

Giai đoạn 3: Xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện qua khảo sát ý kiến nhóm chuyên môn về danh mục kết hợp giữa danh mục 1 và danh mục 2.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Giai đoạn 1: 241 thuốc sử dụng tại Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2015; loại trừ phối hợp vitamin và khoáng chất, dịch truyền, dung dịch thẩm phân, máu và chế phẩm từ máu, vi khuẩn đông khô và thuốc có nguồn gốc dược liệu.

Giai đoạn 2: 401 bệnh án nội trú lựa chọn theo

phương pháp ngẫu nhiên đơn bằng phần mềm R từ 74.738 bệnh án năm 2014 tại Bệnh viện Nhi Trung ương (bệnh án có sử dụng trên 2 thuốc).

Giai đoạn 3: Các cặp tương tác trong danh mục tương tác thuốc cần chú ý dựa trên lý thuyết và danh mục tương tác thuốc có tần suất gặp cao xây dựng ở giai đoạn 1 và giai đoạn 2 được đánh giá bởi 5 bác sĩ thuộc phòng Quản lý chất lượng, khoa Hồi sức sơ sinh, khoa Ung bướu, khoa Tim mạch và phòng Mổ - Gây mê hồi sức; 1 dược sĩ lâm sàng công tác tại Bệnh viện Nhi Trung ương và 2 dược sĩ công tác tại Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Trường Đại học Dược Hà Nội.

Phương pháp nghiên cứu

Giai đoạn 1: Sử dụng phần mềm tra cứu tương tác Micromedex 2.0 để khảo sát tương tác giữa các thuốc được sử dụng tại bệnh viện năm 2015, từ đó lựa chọn các tương tác thuốc cần chú ý dựa trên lý thuyết thỏa mãn: mức độ nghiêm trọng là "chống chỉ định" và mức độ bằng chứng là "rất tốt"/"tốt"/ "khá" hoặc mức độ nghiêm trọng là "nghiêm trọng" và mức độ bằng chứng là "rất tốt"

Giai đoạn 2: Áp dụng phương pháp mô tả, hồi cứu dữ liệu của 401 hồ sơ bệnh án điều trị nội trú được lựa chọn ngẫu nhiên từ danh sách bệnh án năm 2014 tại bệnh viện. Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức sau:

$$n \geq (1,96)/m)^2\, p\,(1 - p)$$

n: cỡ mẫu; m: độ sai số cho phép (lựa chọn m = 5%, p: tỷ lệ tham chiếu (lựa chọn p = 0,49 theo nghiên cứu của Freinstein và cộng sự năm 2015 [4])

Sử dụng phần mềm tra cứu tương tác Micromedex 2.0 để khảo sát tương tác thuốc, xác định tần suất xuất hiện của mỗi cặp tương tác và lựa chọn các cặp tương tác có tần suất gặp cao (≥ 1% tổng số bệnh án).

Giai đoạn 3: Áp dụng quy trình Delphi sửa đổi để thực hiện việc xin ý kiến của nhóm chuyên môn [5]. Mỗi cặp tương tác được các thành viên trong nhóm chuyên môn đánh giá độc lập theo 6 tiêu chí: mức độ phổ biến, mức độ nghiêm trọng, kiểm soát tương tác, đối tượng bệnh nhân đặc biệt, nhận thức về tương tác, các dữ liệu mô tả tương tác theo thang điểm từ 1 đến 5. Hệ số tương quan trong nhóm (Intraclass Correlation Coefficient - ICC) của từng tiêu chí đánh giá được tính bằng phần mềm SPSS 22.0, dựa trên phương pháp đề xuất bởi Shrout và Fleiss [7]. Nhóm nghiên cứu lựa chọn những cặp tương tác đưa vào danh mục cuối cùng là những cặp tương tác có tổng điểm trung bình 6 tiêu chuẩn cao hơn giá trị trung bình tổng điểm 6 tiêu chí của tất cả các cặp tương tác đưa vào đánh giá.

Các kết quả được xử lý thống kê bằng phần mềm SPSS 22.0.

Kết quả nghiên cứu

Giai đoạn 1: Xây dựng danh mục tương tác thuốc đáng chú ý dựa trên lý thuyết

Trong số 241 thuốc sử dụng tại bệnh viện năm 2015, 201 thuốc thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn được đưa vào duyệt tương tác bằng phần mềm Micromedex.

Kết quả thu được 789 cặp tương tác; trong đó, có 26 cặp tương tác thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn vào danh mục tương tác cần chú ý dựa trên lý thuyết (7 cặp chống chỉ định có mức độ bằng chứng rất tốt/tốt/khá và 19 cặp nghiêm trọng có mức độ bằng chứng tốt) được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Danh mục các cặp tương tác đáng chú ý dựa trên lý thuyết

TT	Cặp tương tác		Mức độ nghiêm trọng	Mức độ bằng chứng
1	Itraconazol	Midazolam	Chống chỉ định	Rất tốt
2	Nitroglycerin	Sildenafil	Chống chỉ định	Rất tốt
3	Ceftriaxon	Muối canxi IV	Chống chỉ định	Tốt
4	Clarithromycin	Fluconazol	Chống chỉ định	Tốt
5	Amiodaron	Fluconazol	Chống chỉ định	Khá
6	Fluconazol	Haloperidol	Chống chỉ định	Khá
7	Fluconazol	Ondansetron	Chống chỉ định	Khá
8	Amiodaron	Atenolol	Nghiêm trọng	Rất tốt
9	Amiodaron	Digoxin	Nghiêm trọng	Rất tốt
10	Amitriptylin	NSAIDs	Nghiêm trọng	Rất tốt
11	Amlodipin	Clarithromycin	Nghiêm trọng	Rất tốt
12	Captopril	Losartan	Nghiêm trọng	Rất tốt
13	Carbamazepin	Clarithromycin	Nghiêm trọng	Rất tốt
14	Carbamazepin	Phenytoin	Nghiêm trọng	Rất tốt
15	Cisplatin	Vinorelbin	Nghiêm trọng	Rất tốt
16	Clarithromycin	Digoxin	Nghiêm trọng	Rất tốt
17	Clarithromycin	Midazolam	Nghiêm trọng	Rất tốt
18	Clarithromycin	Vinorelbin	Nghiêm trọng	Rất tốt
19	Cyclosporin	NSAIDs	Nghiêm trọng	Rất tốt
20	Cyclosporin	Itraconazol	Nghiêm trọng	Rất tốt
21	Enalapril	Losartan	Nghiêm trọng	Rất tốt
22	Itraconazol	Vincristin	Nghiêm trọng	Rất tốt
23	Meropenem	Valproat	Nghiêm trọng	Rất tốt
24	Methotrexat	Cotrimoxazol	Nghiêm trọng	Rất tốt
25	Morphin	Naloxon	Nghiêm trọng	Rất tốt
26	Mycophenolat mofetil	Omeprazol	Nghiêm trọng	Rất tốt

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

Qua khảo sát 401 bệnh án, tỷ lệ bệnh án gặp tương tác là 37% hay xấp xỉ 2 tương tác/bệnh nhân (649 lượt tương tác/401 bệnh nhân). 27 cặp tương tác có tần suất ghi nhận ≥ 1% tổng số bệnh án được đưa vào danh mục tương tác thuốc có tần suất gặp cao được trình bày trong bảng 2. Trong đó, 13 cặp tương tác có tần suất gặp lớn nhất đều liên quan đến tương tác giữa thuốc gây mê, gây tê và thuốc ức chế thần kinh trung ương.

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

TT	Cặp tương tác		Số bệnh án	Tần suất (%) (N=401)
1	Midazolam	Propofol	49	12,22%
2	Midazolam	Morphin	41	10,22
3	Fentanyl	Propofol	38	9,48
4	Fentanyl	Midazolam	37	9,23
5	Lidocain	Propofol	37	9,23
6	Midazolam	Sevofluran	35	8,73
7	Fentanyl	Isofluran	28	6,98
8	Morphin	Propofol	27	6,73
9	Atracurium	Sevofluran	20	4,99
10	Isofluran	Morphin	19	4,74
11	Fentanyl	Morphin	17	4,24
12	Atracurium	Sevofluran	16	3,99
13	Bupivacain	Propofol	14	3,49
14	Furosemid	Salbutamol	14	3,49
15	Captopril	Spironolacton	12	2,99
16	Captopril	Furosemid	12	2,99
17	Furosemid	Morphin	10	2,49
18	Ceftriaxon	Muối canxi IV	9	2,24
19	Budesonid	Levofloxacin	8	2,00
20	Amikacin	Vancomycin	7	1,75
21	Midazolam	Phenobarbital	7	1,75
22	Diazepam	Phenobarbital	6	1,50
23	Amikacin	Furosemid	5	1,25
24	Metronidazol	Sevofluran	5	1,25
25	Methylprednisolon	Phenobarbital	5	1,25
26	Midazolam	Omeprazol	5	1,25
27	Amikacin	Atracurium	4	1,00

Giai đoạn 3: Xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng qua khảo sát ý kiến nhóm chuyên môn về danh mục 1 và danh mục 2

Sau giai đoạn 1 và giai đoạn 2, thu được danh mục 1 gồm 26 cặp tương tác thuốc cần chú ý dựa trên lý thuyết và danh mục 2 gồm 27 cặp tương tác thuốc tần suất gặp cao. Sau khi gộp các cặp tương tác trùng nhau hoặc tương tác liên quan đến các thuốc thuộc cùng một nhóm với cơ chế và hậu quả của tương tác giống nhau, thu được danh sách 47 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. Tổng điểm trung bình của các cặp tương tác nằm trong khoảng 16,4 đến 23,1 trên tổng điểm tối đa là 30 điểm. Trong sáu tiêu chí đánh giá, tiêu chí 3 (kiểm soát tương tác) và tiêu chí 6 (dữ liệu về tương tác) có giá trị trung bình cao nhất (3,6 điểm). Tiêu chí dữ liệu về tương tác cũng là tiêu chí có khoảng biến thiên lớn nhất, từ 1,0 đến 5,0 điểm, với giá trị trung bình là 3,6 ± 1,0.

Mức độ đồng thuận của nhóm chuyên môn theo từng tiêu chí là tương đối khác nhau. Trong đó, tiêu chí 6 (dữ liệu mô tả tương tác) có giá trị ICC cao nhất (0,867) cho thấy mức độ đồng thuận cao. Trong khi đó, tiêu chí 2 (mức độ nghiêm trọng) và tiêu chí 4 (đối tượng bệnh nhân đặc biệt) có giá trị ICC đều nhỏ hơn 0,4 (tương ứng là 0,264 và 0,283), thể hiện mức độ đồng thuận thấp. Các tiêu chí còn lại có mức độ đồng thuận trung bình.

26 cặp tương tác được lựa chọn vào danh mục cuối cùng là những tương tác có tổng điểm trung bình 6 tiêu chí ≥ 19,8 (giá trị trung bình tổng điểm 6 tiêu chí của 47 tương tác).

Ngoài ra, nhóm nghiên cứu thống nhất bổ sung cặp tương tác giữa domperidon và fluconazol do đây là tương tác nghiêm trọng gặp trên thực tế lâm sàng tại bệnh viện. Như vậy, nhóm nghiên cứu thu được danh mục tương tác cần chú ý tại bệnh viện bao gồm 27 cặp tương tác cùng hậu quả của mỗi cặp tương tác được trình bày trong bảng 4.

Bảng 3. Kết quả đánh giá điểm các tiêu chí của nhóm chuyên môn về 47 cặp tương tác

TT	Các giá trị khảo sát	Mức độ phổ biến	Mức độ nghiêm trọng	Mức độ kiểm soát tương tác	Đối tượng bệnh nhân đặc biệt	Nhận thức về tương tác	Dữ liệu về tương tác	Tổng điểm 6 tiêu chí
1	TB ± SD	3,1±0,5	3,1±0,3	3,6±0,3	3,2±0,3	3,1±0,5	3,6±1,0	19,8±1,6
2	Min	2,2	2,6	3,2	2,8	2,2	1,0	16,4
3	Max	4,2	3,8	4,2	4,2	4,4	5,0	23,1
4	ICC	0,666	0,264	0,453	0,283	0,631	0,867	

Bảng 4. Danh mục các cặp tương tác cần chú ý ở Bệnh viện Nhi Trung ương

STT	Cặp tương tác		Hậu quả
1	Midazolam	Morphin	Tăng tác dụng an thần, giảm đau, tăng nguy cơ suy hô hấp
2	Amikacin	Furosemid	Tăng nồng độ amikacin trong máu và mô, tăng độc tính trên thính giác và/hoặc thận
3	Midazolam	Propofol	Tăng tác dụng gây mê, gây ngủ, tăng ảnh hưởng trên tim phổi
4	Captopril	Spironolacton	Tăng kali huyết
5	Captopril	Furosemid	Hạ huyết áp tư thế khi sử dụng liều đầu captopril, suy thận cấp
6	Lidocain	Propofol	Tăng tác dụng gây mê của propofol
7	Midazolam	Omeprazol	Tăng độc tính benzodiazepin (an thần, nói khó, mất điều hòa, ngủ lịm)
8	Fentanyl	Thuốc ức chế thần kinh trung ương (TKTƯ)	Tăng nguy cơ ức chế TKTƯ (suy hô hấp, hạ huyết áp, tăng tác dụng an thần, có nguy cơ dẫn đến hôn mê và tử vong)
9	Ceftriaxon	Muối calci IV	Tạo tủa ceftriaxon - calci, đã phát hiện tủa này tại phổi và thận trẻ sơ sinh khi phối hợp hai thuốc
10	Amikacin	Vancomycin	Tăng độc tính trên thận và/hoặc trên thính giác
11	Bupivacain	Propofol	Tăng tác dụng gây mê của propofol
12	Itraconazol	Midazolam	Tăng nồng độ dẫn tới tăng độc tính midazolam, có thể kéo dài vài ngày sau khi ngừng thuốc chống nấm
13	Amiodaron	Digoxin	Độc tính digoxin (buồn nôn, nôn, loạn nhịp tim), xoắn đỉnh
14	Diazepam	Phenobarbital	Tăng nguy cơ suy hô hấp và tăng tác dụng an thần
15	Morphin	Thuốc ức chế TKTƯ chọn lọc	Ức chế TKTƯ: suy hô hấp, hạ huyết áp, an thần sâu (hôn mê/ tử vong)
16	Clarithromycin	Midazolam	Clarithromycin ức chế chuyển hóa, làm tăng nồng độ midazolam, tăng & kéo dài tác dụng an thần
17	Midazolam	Phenobarbital	Tăng độc tính gây suy hô hấp
18	Midazoam	Sevofluran	Tăng tác dụng gây mê của sevofluran
19	Clarithromycin	Digoxin	Tăng nồng độ và tăng độc tính của digoxin
20	Furosemid	Salbutamol	Thay đổi trong điện tâm đồ, hạ kali huyết
21	Nitroglycerin	Sildenafil	Tăng tác dụng hạ huyết áp
22	Meropenem	Valproat	Giảm nồng độ trong máu của acid valproic, mất tác dụng chống co giật
23	Enalapril	Losartan	Tăng nguy cơ hạ huyết áp, ngất, tăng kali máu, thay đổi chức năng thận, suy thận cấp
24	Carbamazepin	Clarithromycin	Tăng nồng độ/độc tính của carbamazepin
25	Captopril	Losartan	Hạ huyết áp, ngất, tăng kali huyết, thay đổi chức năng thận, suy thận cấp
26	Carbamazepin	Phenytoin	Giảm nồng độ carbamazepin trong máu; tăng/ giảm/giữ nguyên nồng độ phenytoin
27	Domperidon	Fluconazol	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, loạn nhịp thất nghiêm trọng và đột tử

Bàn luận

Ở giai đoạn 1, trong số 26 cặp tương tác cần chú ý dựa trên lý thuyết, clarithromycin và fluconazol là hai thuốc liên quan đến nhiều cặp tương tác nhất (chiếm tỷ lệ lần lượt là 23% và 15% tổng số cặp tương tác). Clarithromycin và fluconazol đều là các chất ức chế CYP3A4, đồng thời, clarithromycin còn ức chế P-glycoprotein làm tăng nguy cơ xảy ra tương tác thuốc [8]. Các tương tác này thường làm tăng nồng độ/độc tính của thuốc dùng phối hợp với clarithromycin hoặc fluconazol. Ví dụ, clarithromycin làm tăng nồng độ và tăng độc tính của digoxin, gây buồn nôn, nôn hay loạn nhịp tim; fluconazol làm tăng nồng độ amiodaron, tăng độc tính trên tim mạch như kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, ngừng tim.

Ở giai đoạn 2, 13 cặp tương tác có tần suất lớn nhất trong nghiên cứu này đều là tương tác giữa những thuốc thuộc nhóm thuốc gây mê, gây tê và thuốc ức chế thần kinh trung ương. Ba cặp tương tác có tần suất gặp cao nhất bao gồm: midazolam-propofol (12,22%), midazolam-morphin (10,22%) và fentanyl-propofol (9,48%). Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Freistein và cộng sự ghi nhận các cặp tương tác có tần suất gặp cao nhất là fentanyl-morphin, fentanyl-midazolam, midazolam-morphin và bupivacain-propofol [4]. Đây thực sự là các cặp tương tác cần quan tâm trên đối tượng bệnh nhi do hệ thần kinh trung ương của trẻ hoàn thiện chậm, đến 8 tuổi mới đạt mức bằng người lớn. Tính thấm của hàng rào máu não cũng cao hơn người lớn, nên trẻ ở lứa tuổi này nhạy cảm với một số thuốc ức chế thần kinh trung ương như morphin, cloral hydrat, phenobarbital [1]. Cũng theo nghiên cứu của Freistein và cộng sự, các thuốc opioid liên quan đến 25% tổng số tương tác, tiếp sau đó là các thuốc kháng sinh (17%), thuốc tác dụng trên hệ thần kinh (15%), thuốc tác dụng trên hệ tiêu hóa (13%) và các thuốc tác dụng trên hệ tim mạch (13%) [4]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận các thuốc nhóm gây mê, gây tê và ức chế thần kinh trung ương liên quan đến

phần lớn các cặp tương tác, sau đó đến các thuốc lợi tiểu, thuốc kháng sinh, thuốc chống viêm, thuốc tim mạch và thuốc tác dụng trên hệ tiêu hóa.

Ở giai đoạn 3, khảo sát ý kiến của nhóm chuyên môn về 47 cặp tương tác đáng chú ý trên lý thuyết và có tần suất gặp cao thu được ở giai đoạn 1 và giai đoạn 2. Mức độ đồng thuận của nhóm chuyên môn theo từng tiêu chí tương đối khác nhau, dao động từ 0,264 đến 0,867. Trong đó, tiêu chí 6 (dữ liệu mô tả tương tác) có giá trị ICC cao nhất (0,867) cho thấy mức độ đồng thuận cao. Trong khi đó, tiêu chí 2 (mức độ nghiêm trọng) và tiêu chí 4 (đối tượng bệnh nhân đặc biệt) có giá trị ICC đều nhỏ hơn 0,4 (tương ứng là 0,264 và 0,283), thể hiện mức độ đồng thuận thấp. Thông thường, quy trình Delphi được thực hiện từ hai vòng khảo sát ý kiến chuyên gia trở lên cho đến khi đạt được mức đồng thuận cao nhất. Tuy nhiên, do hạn chế về mặt thời gian, nhóm nghiên cứu chỉ thực hiện được một vòng khảo sát ý kiến của nhóm chuyên môn.

Chúng tôi thu được 26 cặp tương tác có tổng điểm của 6 tiêu chí cao hơn giá trị trung bình tổng điểm 6 tiêu chí của tất cả 47 cặp tương tác để đưa vào danh mục tương tác thuốc đáng chú ý tại bệnh viện. Ngoài ra, nhóm nghiên cứu thống nhất bổ sung 1 cặp tương tác domperidon - fluconazol. Cặp tương tác này không xuất hiện ở giai đoạn 1 và 2 do domperidon không có trong dữ liệu thuốc của phần mềm Micromedex 2.0. Năm 2014, Cục Quản lý Dược đã có công văn thông báo về nguy cơ gặp tác dụng bất lợi nghiêm trọng trên tim mạch ở bệnh nhân dùng domperidon cùng các thuốc làm kéo dài khoảng QT hoặc thuốc ức chế CYP3A4 [2]. Năm 2015, Cục Quản lý Dược tiếp tục có công văn yêu cầu cập nhật, bổ sung nguy cơ trên vào nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc của các thuốc chứa domperidon. Theo đó, chống chỉ định phối hợp domperidon và các thuốc chống nấm nhóm azol dùng đường toàn thân [3].

Trong 27 cặp tương tác cần chú ý cuối cùng, đáng chú ý có cặp tương tác giữa ceftriaxon và các muối calci dùng đường tĩnh mạch. Cặp tương tác này xuất hiện ở cả ba danh mục tương tác thuốc trong ba giai đoạn khác nhau của nghiên cứu. Tần suất xuất hiện của tương tác này trong khảo sát của chúng tôi là 2,24% tổng số bệnh án. Đây là cặp tương tác chống chỉ định rất đáng chú ý bởi đã có những trường hợp sốc phản vệ trên trẻ sơ sinh do tương tác giữa ceftriaxon với các sản phẩm chứa calci được ghi nhận [6]. Thêm vào đó, trên những đối tượng bệnh nhân khác (>28 ngày tuổi), đã có khuyến cáo dùng 2 thuốc theo 2 đường truyền khác nhau tại 2 vị trí truyền khác nhau khi sử dụng phối hợp ceftriaxon và các chế phẩm có chứa calci đường tĩnh mạch, hoặc dùng lần lượt từng thuốc với điều kiện rửa sạch dây truyền bằng dung dịch tương hợp [8]. Vì vậy, bác sĩ và dược sĩ cần thật sự lưu ý đến cặp tương tác này nhằm đảm bảo sự an toàn tối đa cho bệnh nhân nhi, đặc biệt là đối tượng trẻ sơ sinh.

Kết luận

Nhóm nghiên cứu đã xây dựng được danh mục 27 cặp tương tác cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại Bệnh viện Nhi Trung ương cùng với thông tin về hậu quả của những tương tác này. Danh mục này có thể được thiết kế thành bảng cảnh báo dán tại các khoa lâm sàng, đồng thời tích hợp vào phần mềm hỗ trợ kê đơn tại bệnh viện. 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 các thông tin cảnh báo tương tác thuốc được bổ sung tại bệnh viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2011), *Dược lâm sàng*, NXB Y học, Hà Nội, tr. 148.
2. Cục Quản lý Dược (2014), *Công văn số 14585/QLD-TT.*
3. Cục Quản lý Dược (2015), *Công văn số 9234/QLD-ĐK.*
4. Freinstein J, Dingwei D, Wenjun Z, Freedman J, Feudtner C (2015), "Potential Drug-Drug Interactions in Infant, Child, and Adolescent Patients in Children's Hospitals", *Pediatrics*, 135(1), pp. 99-108.
5. Harman AJ (1975), "Collecting and analyzing expert group judgement data", RAND Corporation, Santa Monica, Calif.
6. Kumar P, Girdhar KK, Anand R, Khera G (2005), "Life claiming anaphylaxis to intravenous ceftriaxone after negative skin test", *Indian Anaesthetists' Forum*, 6, pp. 1-6.
7. Shrout PE, Fleiss JL (1979), "Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability", *Psychol Bull*, 86, pp. 420-428.
8. Truven Health Analytics, Micromedex 2.0, http://www.thomsonhc.com

(Ngày gửi đăng: 16/8/2016 - Ngày duyệt đăng: 28/9/2016)