



ĐÁNH GIÁ TƯƠNG TÁC THUỐC BẤT LỢI TRÊN BỆNH ÁN ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ TẠI KHOA NỘI TIM MẠCH BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH BẮC GIANG

Nguyễn Hoàng Anh*, Nguyễn Thế Huy**, Nguyễn Duy Hưng*

Nguyễn Mai Hoa*, Đào Minh Sơn**

*Trung tâm Dl&ADR Quốc gia, Trường ĐH Dược Hà Nội

**Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Giang

SUMMARY

This study assessed drug interactions in prescriptions of 165 inpatients at Cardiology wards (Bacgiang Provincial Hospital) using Micromedex drug interaction checking software. The results showed a relative high prevalence of prescriptions with drug interactions and potential interactions (70.3 % and 58.8%, respectively). Elderly patients, patients with heart failure and the higher number of drugs/prescription were the risk factor for drug interactions. Interactions resulting hyperkalemia and digoxin toxicity were the two most common potential interactions. Most of patients (76.2% to 88.6%) treated with interacting drugs involved to hyperkalemia has been screened for potassium level and renal function at baseline. Maintenance of these evaluation however was limited (31.8% to 42.9%) during follow-up phase. Efforts are needed to minimize harm associated with drug interactions occurred to cardiac inpatients.

Đặt vấn đề

Tương tác thuốc là một vấn đề phổ biến trong thực hành lâm sàng. Theo một tổng quan y văn công bố năm 2007, ước tính khoảng 0,6% số bệnh nhân nhập viện và khoảng 0,1% số bệnh nhân tái nhập viện với lý do gặp các tác dụng không mong muốn liên quan đến tương tác thuốc [1]. Bệnh nhân tim mạch là nhóm bệnh nhân có khả năng gặp tương tác thuốc cao và nhạy cảm với hậu quả của tương tác thuốc do đa số bệnh nhân có tuổi cao, được điều trị bằng nhiều loại thuốc và do ảnh hưởng của bệnh lý tim mạch đến dược động học của thuốc trong cơ thể [2]. Kết quả nghiên cứu công bố trong y văn cũng cho thấy tỷ lệ bệnh án tim mạch có tương tác thuốc khá cao, đặc biệt hay gặp với nhóm thuốc tim mạch [3], [4], [5], [6], [7]. Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện nhằm xác định tần suất xuất hiện tương tác thuốc bất lợi trên bệnh án điều trị nội trú tại Khoa Nội tim mạch, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Giang, một bệnh viện Đa khoa tuyến tỉnh hạng II, đồng thời phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện tương tác và đánh giá việc kiểm soát tương tác trong thực hành thông qua các xét nghiệm thường qui.

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh án điều trị nội trú tại Khoa Nội tim mạch, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Giang trong tháng 3/2011.

Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu quan sát mô tả cắt ngang thông qua thu thập dữ liệu từ bệnh án. Phát hiện tương tác trong bệnh án bằng phần mềm DRUG-REAX Micromedex 2.0 (Thomson Reuters), phần mềm được sử dụng rộng rãi nhất và được coi là chuẩn mực trong tra cứu tương tác thuốc. Phân loại độ nghiêm trọng của tương tác theo 5 mức: chống chỉ định, nặng, trung bình, nhẹ và chưa rõ trong đó, tương tác chống chỉ định và nặng được xếp loại là tương tác có ý nghĩa lâm sàng (YNLS).

- Tiêu chí đánh giá:

+ **Đánh giá các tương tác xuất hiện trong bệnh án:** Tỷ lệ số bệnh án có tương tác, số tương tác trung bình/bệnh án, tỷ lệ bệnh án có 1 tương tác, 2 tương tác, ≥ 3 tương tác; các cặp tương tác thường gặp; số bệnh án có tương tác có YNLS; số tương tác có YNLS/bệnh án; các cặp tương tác có YNLS.

+ **Phân tích các yếu tố liên quan đến việc xuất hiện tương tác thuốc:** các thuốc hay được kê đơn; các nhóm thuốc hay gặp tương tác, các thuốc hay gặp tương tác; mối liên quan giữa số thuốc được kê trong đơn, tuổi, loại hình bệnh tật đến khả năng gặp tương tác trong bệnh án.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu



+ Đối với bệnh án có tương tác thuốc liên quan đến sự thay đổi nồng độ kali máu: tỷ lệ bệnh án được làm xét nghiệm kali máu hoặc chức năng thận (creatinin máu) trước khi cho thuốc, tỷ lệ bệnh án có theo dõi xét nghiệm kali máu trong quá trình điều trị bằng các thuốc liên quan đến tương tác.

- Xử lý số liệu: Số liệu được lưu trữ và phân tích bằng phần mềm SPSS 15.0. Sử dụng hồi qui tuyến tính đơn giản để phân tích mối liên hệ giữa số thuốc và số tương tác trong bệnh án, kiểm định χ^2 với tỷ suất chênh (odd ratio, OR) để phân tích mối liên quan giữa tuổi, bệnh chính với số tương tác trong bệnh án.

Kết quả

Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Thông số	
Tuổi ($X \pm SD$; thấp nhất-cao nhất)	63,9 \pm 13,7 (19-94 tuổi)
Giới: nam; nữ (%)	94 (57%); 71 (43%)
5 bệnh chính thường gặp	
Tăng huyết áp	39 (23,6%)
Bệnh mạch vành	41 (24,8%)
Tai biến mạch não	32 (19,4%)
Suy tim	46 (27,9%)
Các bệnh tim mạch khác	7 (4,2%)
Số lượng bệnh mắc kèm	
0	101 (61,2%)
1	58 (35,2%)
≥ 2	6 (3,6%)
Số ngày nằm viện ($X \pm SD$; thấp nhất-cao nhất)	9,8 \pm 4,7 (1-26 ngày)

Tổng cộng 165 bệnh án của bệnh nhân điều trị tại Khoa Nội tim mạch đã được thu thập vào nghiên cứu. Độ tuổi trung bình trong mẫu nghiên cứu là 63,9 tuổi với khoảng biến thiên khá rộng, trong đó bệnh nhân cao tuổi chiếm đa số. Bệnh lý chính được chẩn đoán đa dạng trong đó 4 bệnh chính thường gặp là tăng huyết áp, bệnh mạch vành, tai biến mạch não và suy tim. 61,2% số bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu không có bệnh mắc kèm. 38,8% còn lại số bệnh nhân có từ 1 bệnh mắc kèm trở lên chủ yếu là các bệnh nội tiết và chuyển hóa.

Đặc điểm về thuốc được kê đơn trong mẫu nghiên cứu

Trong 165 bệnh án đã có tổng cộng 1227 lượt thuốc được kê đơn. Số thuốc trung bình trong 1 đơn là $7,6 \pm 2,1$ (thấp nhất 4 thuốc, cao nhất 14 thuốc). Trong số đó, thuốc an thần gây ngủ, kali chlorid, các thuốc hỗ trợ chức năng gan, thuốc ức

chế men chuyển, thuốc giãn mạch nitrat hữu cơ là 5 nhóm thuốc được kê đơn nhiều nhất.

Bảng 2. Mười nhóm thuốc được kê đơn nhiều nhất

STT	Nhóm thuốc (thuốc)	Số lượt được kê đơn (%)
1	Thuốc an thần gây ngủ (diazepam)	139 (11,3)
2	Kali chlorid	136 (11,1)
3	Các chất hướng mỡ, hỗ trợ chức năng gan (arginin / L-ornithin L-aspartat)	136 (11,1)
4	Thuốc ức chế men chuyển (perindopril)	109 (8,9)
5	Thuốc giãn mạch nhóm nitrat hữu cơ (nitroglycerin)	92 (7,5)
6	Thuốc giãn mạch ngoại vi (bufomedil)	81 (6,6)
7	Thuốc lợi tiểu thải kali (furosemid)	72 (5,9)
8	Trimetazidin	46 (3,7)
9	Kháng sinh cephalosporin thế hệ 3	39 (3,2)
10	Thuốc cường phó giao cảm (cholelin alfoscerat)	32 (2,6)
	Tổng	1227 (100)

Tỷ lệ bệnh án có tương tác thuốc và có tương tác có YNLS

Bảng 3. Tỷ lệ bệnh án có tương tác và tương tác có YNLS trong mẫu nghiên cứu

	Số lượng	% (n = 165)
Số lượng bệnh án có tương tác	116	70,3
Số lượng bệnh án có tương tác có YNLS	97	58,8

Trong 165 bệnh án có 116 bệnh án có tương tác (70,3%) liên quan đến 45 cặp tương tác thuốc-thuốc khác nhau. Số tương tác trung bình/bệnh án là $1,79 \pm 1,80$ (thấp nhất 0, cao nhất 7). Số lượng tương tác có YNLS chiếm 58,8% tổng số bệnh án, liên quan đến 13 cặp tương tác thuốc-thuốc khác nhau. Số tương tác có YNLS trung bình/bệnh án là $0,66 \pm 0,67$ (thấp nhất 0, cao nhất 5). Số bệnh án không có tương tác chiếm tỷ lệ thấp (29,7%). Số bệnh án có 1 tương tác, 2 tương tác, 3 tương tác trở lên chiếm tỷ lệ tương ứng là 26,1%, 15,2% và 29%. Nếu tính đến các tương tác có YNLS: có 53,3% bệnh án có 1 tương tác có YNLS, số bệnh án có từ 2 tương tác có YNLS trở lên chiếm 4,8%.

Các tương tác và tương tác có YNLS thường gặp

Các cặp tương tác và tương tác có YNLS thường gặp nhất được phát hiện khi duyệt đơn được trình bày trong bảng 4 và 5.

BÀI NGHIÊN CỨU



Bảng 4. Các tương tác thuốc thường gặp trong mẫu nghiên cứu

STT	Cặp tương tác	Hậu quả có thể xảy ra của tương tác	Mức độ tương tác	Số tương tác (% n = 165)
1	Perindopril - kali chlorid	Tăng kali máu	Nặng	88 (53,33)
2	Perindopril - furosemid	Nguy cơ hạ huyết áp thế đứng (ở liều đầu tiên)	Trung bình	49 (29,70)
3	Furosemid - digoxin	Ngộ độc digoxin (nôn, buồn nôn, loạn nhịp tim)	Trung bình	26 (15,75)
4	Digoxin - diazepam	Ngộ độc digoxin (nôn, buồn nôn, loạn nhịp tim)	Trung bình	22 (13,33)
5	Aspirin - nitroglycerin	Tăng nồng độ nitroglycerin và tăng tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu.	Trung bình	19 (11,51)
6	Aspirin - perindopril	Giảm hiệu quả của perindopril	Trung bình	14 (8,48)
7	Aspirin - nhôm hydroxyd/magnesi carbonat/attapulgít	Giảm hiệu quả của aspirin	Trung bình	10 (6,06)

Bảng 5. Các tương tác có YNLS gặp trong mẫu nghiên cứu

STT	Cặp tương tác	Hậu quả có thể xảy ra của tương tác	Mức độ tương tác	Cơ chế	Số lượng (% n = 165)
1	Atropin - kali chlorid	Nguy cơ loét đường tiêu hóa	CCĐ	Dược động học	2 (1,21)
2	Perindopril - kali chlorid	Tăng kali máu	Nặng	Dược lực học	88 (53,3)
3	Fenofibrat - atorvastatin	Tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân	Nặng	Dược lực học	2 (1,21)
4	Clopidogrel - enoxaparin	Tăng nguy cơ chảy máu	Nặng	Dược lực học	2 (1,21)
5	Amiodaron - bisoprolol	Nguy cơ hạ huyết áp, chậm nhịp tim hoặc ngừng tim	Nặng	Dược động học	1 (0,61)
6	Amiodaron - digoxin	Tăng nguy cơ độc tính trên tim (kéo dài khoảng QT, xoắn đinh, ngừng tim)	Nặng	Dược lực học	1 (0,61)
7	Spironolacton - perindopril	Tăng kali máu	Nặng	Dược lực học	1 (0,61)
8	Spironolacton - digoxin	Ngộ độc digoxin (nôn, buồn nôn, loạn nhịp tim)	Nặng	Dược lực học	1 (0,61)
9	Spironolacton - kali chlorid	Tăng kali máu	Nặng	Dược lực học	1 (0,61)
10	Aspirin - ginkgo biloba	Tăng nguy cơ chảy máu	Nặng	Dược lực học	1 (0,61)
11	Amiodaron - clarithromycin	Tăng nguy cơ độc tính trên tim (kéo dài khoảng QT, xoắn đinh, ngừng tim)	Nặng	Dược lực học	1 (0,61)
12	Diazepam - codein	Hiệp đồng ức chế hô hấp	Nặng	Dược lực học	1 (0,61)
13	Perindopril - losartan	Tăng nguy cơ hạ huyết áp, ngất, tăng kali máu, thay đổi chức năng thận, suy thận cấp	Nặng	Dược lực học	1 (0,61)

Các tương tác thường gặp trong mẫu nghiên cứu bao gồm: tương tác giữa thuốc ức chế men chuyển và kali (53,33% số bệnh án có tương tác), tương tác giữa thuốc ức chế men chuyển – thuốc lợi tiểu quai (29,7%), tương tác làm tăng độc tính của digoxin. Các tương tác có YNLS chủ yếu tập trung vào tương tác giữa thuốc ức chế men chuyển với kali/thuốc lợi tiểu giữ kali, tương tác làm tăng nguy cơ xuất huyết (enoxaparin – clopidogrel, aspirin – gingko biloba), tương tác làm tăng độc tính của digoxin, tương tác làm tăng nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân cấp (fenofibrat – atorvastatin). Tương tác ở mức độ chống chỉ định giữa atropin và kali chlorid xuất hiện trong 2 bệnh án (1,21%).

Ảnh hưởng của số thuốc trong bệnh án: Phân tích hồi qui tuyến tính đơn giản cho thấy có mối liên hệ giữa số thuốc và số tương tác trong bệnh án ($F_{1,163} = 76,2$; $p < 0,001$). Khi bổ sung thêm một thuốc thì số tương tác trong bệnh án sẽ tăng tương ứng là 0,48 (khoảng tin cậy 95% dao động từ 0,43-0,54).

Ảnh hưởng của tuổi: Bệnh nhân ≥ 65 tuổi có nguy cơ gặp tương tác cao hơn gấp 2,27 lần so với các bệnh nhân < 65 tuổi (khoảng tin cậy 95%: 1,14 – 4,52) ($p = 0,028$).

Ảnh hưởng của bệnh lý chính: Bệnh nhân suy tim có khả năng gặp tương tác cao hơn các nhóm bệnh khác ($p = 0,044$) với 87% số bệnh án suy tim có tương tác..



Theo dõi xét nghiệm với các bệnh án có tương tác liên quan đến sự thay đổi nồng độ kali máu

Trong 165 bệnh án có 88 bệnh án có cặp tương tác perindopril – kali chlorid, 26 bệnh án có cặp tương tác furosemid – digoxin, 21 bệnh án liên quan đến tương tác bộ 3 digoxin – furosemid – spironolacton/kali chlorid/thuốc ức chế men chuyển. Hậu quả của các cặp tương tác này có thể xảy ra trên bệnh nhân liên quan chặt chẽ đến sự thay đổi nồng độ kali máu và chức năng thận của bệnh nhân nên cần thiết phải làm các xét nghiệm này trước và trong quá trình điều trị. Tỷ lệ bệnh án có làm xét nghiệm kali máu hay đánh giá chức năng thận (thông qua nồng độ creatinin huyết thanh) đạt khá cao (trên 76%). Tuy nhiên, số bệnh án được làm lại xét nghiệm kali máu trong quá

tuổi, bệnh nhân suy tim là những đối tượng có nhiều bệnh lý mắc kèm và được kê nhiều thuốc trong đơn là những yếu tố nguy cơ chính làm tăng khả năng xuất hiện tương tác thuốc trong đơn đã được mô tả trong nghiên cứu của chúng tôi [7].

Các tương tác thường gặp trong nghiên cứu này bao gồm tương tác làm tăng kali máu khi phối hợp thuốc ức chế men chuyển với muối kali hoặc thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (spironolacton), tương tác làm tăng độc tính của digoxin do thay đổi nồng độ K⁺ trong máu (furosemid – digoxin, spironolacton –digoxin) hay phức tạp hơn trong trường hợp xuất hiện tương tác bộ 3 giữa 1 thuốc làm giảm kali máu (furosemid), 1 thuốc làm tăng kali máu (ức chế men chuyển/spironolacton/kali chlorid) và digoxin. Theo dõi nồng độ kali máu và chức năng thận trước điều trị đồng thời theo

Bảng 6. Theo dõi xét nghiệm trong các bệnh án có tương tác thuốc liên quan đến sự thay đổi nồng độ kali máu

Cặp tương tác (số bệnh án có tương tác)	Số bệnh án được làm xét nghiệm (%)		
	Kali máu ban đầu	Kali máu trong điều trị	Chức năng thận ban đầu
Perindopril – kali chlorid (88)	78 (88,6)	28 (31,8)	
Furosemid – digoxin (26)	20 (76,9)	9 (34,6)	
Digoxin – furosemid – spironolacton/kali chlorid/ thuốc ức chế men chuyển (21)	16 (76,2)	9 (42,9)	18 (85,7)

trình điều trị bằng các thuốc liên quan đến tương tác còn thấp (31,8% đến 42,9%).

Bàn luận

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tương tác thuốc gặp trong bệnh án tim mạch điều trị nội trú tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Giang tương đối cao (70,3% bệnh án có tương tác, trung bình 1,79 tương tác/bệnh án), trong đó số bệnh án có tương tác có YNLS (mức độ nặng hoặc chống chỉ định) chiếm tỷ lệ 58,8%, tương ứng với 0,66 tương tác có YNLS/đơn. Kết quả này một lần nữa khẳng định tầm quan trọng của tương tác thuốc nổi lên như một vấn đề nổi cộm trong điều trị nội trú bệnh tim mạch với tỷ lệ đơn có tương tác dao động trong khoảng 60%-90% trong đó số tương tác có YNLS dao động trong khoảng từ 10-50% [3, 4, 5, 6, 7, 8], cao gấp gần 8 lần so với các khoa lâm sàng khác [9]. Công bố trong y văn cho thấy tỷ lệ tương tác gặp rất cao trong bệnh án của nhóm bệnh nhân suy tim, bệnh nhân tăng huyết áp, bệnh nhân sử dụng thuốc điều trị rối loạn lipid máu hay thuốc chống đông máu [4], [5], [6], [7]. Bệnh nhân cao

dối nồng độ kali máu trong quá trình điều trị là những biện pháp được khuyến cáo để kiểm soát các tương tác thuốc này, giảm thiểu tối đa khả năng xuất hiện tương tác và hậu quả của tương tác trên bệnh nhân [2]. Kết quả trong mẫu nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân được làm xét nghiệm xác định nồng độ kali máu và đánh giá chức năng thận trước khi cho thuốc liên quan đến tương tác khá cao (> 76%), tuy nhiên chỉ khoảng 1/3 số bệnh nhân được theo dõi tiếp tục nồng độ kali máu trong quá trình điều trị. Nguy cơ tăng kali máu trong quá trình điều trị trên bệnh nhân tim mạch được xác định cao hơn ở các bệnh nhân cao tuổi, các bệnh nhân có chức năng thận suy giảm, các bệnh nhân sử dụng nhiều thuốc [10], do vậy việc giám sát nồng độ kali máu phải được duy trì liên tục trong suốt thời gian điều trị có phối hợp thuốc gây tương tác và cả ngay khi dừng 1 trong 2 thuốc trong cặp tương tác [11]. Với các tương tác có YNLS (mức độ nặng hoặc chống chỉ định) thường gặp trong mẫu nghiên cứu, ngoài các tương tác làm tăng nồng độ kali máu, tương tác



làm tăng độc tính của digoxin còn xuất hiện tương tác dược lực học do hiệp đồng tác dụng phụ của thuốc (fenofibrat – artovastatin, amiodaron – digoxin, clopidogrel – enoxaparin, aspirin – gingo biloba) và tương tác dược động học làm chậm hấp thu kali chlorid có thể dẫn đến loét tiêu hóa do atropin. Đây là các tương tác có YNLS quan trọng đã được mô tả trong các nghiên cứu trên bệnh nhân tim mạch [3], [4].

Kết luận

Tỷ lệ xuất hiện tương tác thuốc trong bệnh án nội trú tại Khoa Nội Tim mạch Bệnh viện Đa khoa

tỉnh Bắc Giang là khá cao, trong đó bao gồm cả tương tác có YNLS. Tuổi cao, bệnh nhân suy tim, số thuốc trong bệnh án nhiều là các yếu tố nguy cơ chính làm tăng khả năng xuất hiện tương tác thuốc. Đa số bệnh án có xét nghiệm đánh giá nồng độ kali máu và chức năng thận trước khi kê đơn các thuốc có tương tác liên quan đến sự thay đổi nồng độ kali máu tuy nhiên còn ít bệnh án duy trì việc thực hiện xét nghiệm này trong quá trình điều trị. Kết quả này phản ánh tầm quan trọng của sự phối hợp giữa bác sĩ và dược sĩ làm sàng trong phát hiện, quản lý tương tác thuốc để giảm thiểu các tác dụng bất lợi do tương tác thuốc gây ra.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW et al (2007), "Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: A literature review", *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 16, pp. 641-651.
2. Opie LH (2000), "Adverse cardiovascular drug interactions", *Curr Prob Cardiol*, 25, pp. 622-676.
3. Mateli UV, Rajakannan T, Nekkanti H et al (2011), "Drug-drug interactions in hospitalized cardiac patients", *J Young Pharm*, 3, pp 329-333.
4. Egger SS, Bravo AE, Hess L et al (2007) "Age-related differences in the prevalence of potential drug-drug interactions in ambulatory dyslipaemic patients treated with statins", *Drug Saf*, 24, pp. 429-440.
5. Kotirum S, Chaiyakunapruk N, Jampachaisri K et al (2008), "Utilization review of concomitant use of potentially interacting drugs in Thai patient using warfarin therapy ", *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 16, pp. 216-222.
6. Basic-Vrca V, Marusic S, Erdeljic V (2010), "The incidence of potential drug-drug interactions in elderly patients with arterial hypertension", *Pharm World Sci*, 32, pp. 815-821.
7. Straubhaar B, Krahenbuhl S, Schlienger RG (2006), "The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge", *Drug Saf*, 29, pp. 79-90.
8. Trần Nhân Thắng, Cấn Tuyết Nga (2012), "Bước đầu ứng dụng phần mềm duyệt tương tác thuốc trên một số bệnh án tại Viện Tim mạch – Bệnh viện Bạch Mai", *Tạp chí Dược học*, số 3, tr 22-26.
9. Cruciol-Souza J, Thomson JC (2006), "Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital", *J Pharm Pharmaceut Sci*, 9, pp 427-433.
10. Amir O, Hassan Y, Sarriff A et al (2009), "Incidence of risk factors for developing hyperkalemia when using ACE inhibitors in cardiovascular diseases", *Pharm World Sci*, 31, pp 387-393.
11. Uijtendall EV, Zwart-Van Rijkom JEF, Van Solinge WW et al (2012), "Serum potassium influencing interacting drugs: risk modifying strategies also needed at discontinuation", *Ann Pharmacother*, 46, pp 176-182.