

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



Nguyễn Thúy Hằng¹, Phạm Thu Hà², Nguyễn Mai Hoa¹, Trần Thúy Ngân¹, Nguyễn Hoàng Anh¹, Nguyễn Thị Hồng Hà²

¹Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi Phản ứng có hại của thuốc; ²Khoa Dược, Bệnh viện Nhi Trung Ương

ĐẶT VẤN ĐỀ

- ❖ Tương tác thuốc (TTT) trên trẻ em thường nghiêm trọng và khó kiểm soát do nhiều cơ quan chưa hoàn thiện về chức năng [3].
- ❖ Hàng năm, Bệnh viện Nhi Trung ương tiếp nhận số lượng lớn bệnh nhân với bệnh cảnh phức tạp, cần phối hợp thuốc nên TTT là vấn đề được quan tâm trong điều trị.
- ❖ Nghiên cứu được thực hiện nhằm mục tiêu xây dựng một danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Giai đoạn 1

Danh mục thuốc bệnh viện năm 2015 (201 thuốc)

Tra TTT bằng Micromedex [7]

Danh sách TTT 1

Lựa chọn TTT có:
 Mức nghiêm trọng: chống chỉ định
 Mức bằng chứng: rất tốt/tốt/khá
 Hoặc
 Mức nghiêm trọng: nghiêm trọng
 Mức bằng chứng: rất tốt

Danh mục TTT cần chú ý dựa trên lý thuyết

Giai đoạn 2

401 bệnh án nội trú năm 2015 (lựa chọn ngẫu nhiên)

Tra TTT bằng Micromedex [7]

Danh sách TTT 2

Xác định tần suất xuất hiện của mỗi cặp TTT
 Lựa chọn các cặp TTT có tần suất gặp cao ($\geq 1\%$)

Danh mục TTT có tần suất gặp cao

Giai đoạn 3

Danh mục TTT cần chú ý dựa trên lý thuyết hoặc tần suất gặp cao

Áp dụng quy trình Delphi sửa đổi [6]:

Nhóm chuyên môn chấm điểm mỗi cặp tương tác (thang 1-5 điểm) 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.

Xác định hệ số tương quan trong nhóm (intra-class Correlation Coefficient – ICC) [4].

Lựa chọn các cặp TTT có tổng điểm trung bình 6 tiêu chuẩn cao hơn giá trị trung bình của tất cả các cặp TTT.

Danh mục TTT cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện Nhi Trung Ương

Hình 1. Quy trình xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện Nhi Trung ương

*Giá trị ICC và mức độ đồng thuận: < 0,4: thấp; $\geq 0,4$; < 0,75: trung bình; $\geq 0,75$: cao

KẾT QUẢ

Giai đoạn 1: TTT xác định dựa trên lý thuyết

Bảng 1. Danh mục 26 tương tác cần chú ý dựa trên lý thuyết

S T T	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

Dựa trên những tiêu chuẩn đã đề ra, nhóm nghiên cứu thu được danh mục 26 cặp tương tác cần chú ý dựa trên lý thuyết, trong đó có 7 cặp chống chỉ định có mức bằng chứng “rất tốt”/”tốt”/”khá” và 19 cặp nghiêm trọng có mức độ bằng chứng “rất tốt”.

Giai đoạn 2: TTT có tần suất gặp cao

Bảng 2. Danh mục 27 tương tác có tần suất gặp cao

S T T	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%

13 TTT có tần suất lớn nhất liên quan đến thuốc gây mê, gây tê và thuốc ức chế TKTU'. Kết quả tương đồng với nghiên cứu của Freistein ghi nhận các TTT có tần suất gặp cao nhất là fentanyl-morphin, fentanyl-midazolam, midazolam-morphin và bupivacain-propofol [5]. Đây là các TTT cần quan tâm trên trẻ em do hệ TKTU' chưa hoàn thiện, tính thấm của hàng rào máu não cao [1].

Giai đoạn 3: TTT cần chú ý được xác định dựa trên đánh giá của nhóm chuyên môn

Điểm đánh giá theo từng tiêu chí và mức độ đồng thuận của nhóm chuyên môn

Bảng 3. Kết quả đánh giá điểm các tiêu chí của nhóm chuyên môn về các tương tác xác định được ở giai đoạn 1 và 2

S T T	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	

Tiêu chí về dữ liệu mô tả có mức đồng thuận cao (ICC=0,867). Tiêu chí về mức độ nghiêm trọng và đối tượng bệnh nhân đặc biệt có mức đồng thuận thấp (ICC tương ứng 0,264 và 0,283). Thông thường quy trình Delphi được thực hiện từ hai vòng trở lên cho đến khi đạt mức đồng thuận cao; tuy nhiên, do hạn chế về mặt thời gian, nghiên cứu chỉ thực hiện một vòng khảo sát ý kiến của nhóm chuyên môn [6].

Các TTT đáng chú ý trong thực hành lâm sàng tại Bệnh viện Nhi Trung ương

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 TKTU'	Tăng nguy cơ ức chế TKTU' (suy hô hấp, hạ huyết áp, tăng tác dụng an thần, có nguy cơ dẫn đến hôn mê và tử vong)
9	Ceftriaxon - Muối canxi IV	Tạo tủa ceftriaxon - canxi, 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 TKTU' chọn lọc	Ức chế TKTU': 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

Danh mục bao gồm 26 TTT có tổng điểm 6 tiêu chí cao hơn giá trị trung bình tổng điểm 6 tiêu chí của tất cả TTT được đánh giá (19,8) và bổ sung cặp tương tác domperidon-fluconazol (domperidon không có trong dữ liệu thuốc của Micromedex). Năm 2015, Cục Quản lý Dược có công văn yêu cầu bổ sung nguy cơ tương tác thuốc vào nhãn thuốc chứa domperidon, trong đó chống chỉ định phối hợp domperidon và thuốc chống nấm nhóm azol đường toàn thân [2].

Kết luận

Nhóm nghiên cứu đã xây dựng được danh mục gồm 27 cặp tương tác thuốc đáng chú ý trong thực hành lâm sàng tại Bệnh viện Nhi Trung ương thông qua ba giai đoạn: (1) xây dựng danh mục tương tác thuốc cần chú ý dựa trên lý thuyết, (2) xây dựng danh mục tương tác thuốc có tần suất gặp cao thông qua khảo sát bệnh án nội trú và (3) khảo sát ý kiến nhóm chuyên môn về những cặp tương tác xây dựng được trong giai đoạn 1 và 2. Danh mục này có thể tiếp tục được cập nhật bởi các dược sĩ lâm sàng tại bệnh viện để phù hợp với các 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

- Bộ Y tế (2011), *Dược lâm sàng*, NXB Y học, Hà Nội, tr. 148.
- Cục Quản lý Dược (2015), *Công văn số 9234/QLD-ĐK*.
- De Wildt SN, Tibboel D, Leeder JS (2014), "Drug metabolism for the paediatrician", *Arch Dis Child*, 99(12), pp. 1137-1142.
- Fleiss JL (1986), "The Design and Analysis of Clinical Experiments", Wiley Interscience, New York
- 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.
- Harman AJ (1975), "Collecting and analyzing expert group judgement data", RAND Corporation, Santa Monica, Calif.
- Truven Health Analytics, Micromedex 2.0, <http://www.thomsonhc.com>.