

Phân tích tình hình tương tác thuốc trong đơn thuốc điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Nhi Đồng Thành phố

Nguyễn Quốc Trung¹, Lê Thị Tường Vi² và Phạm Cảnh Em^{1*}

¹Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

²Bệnh viện Nhi đồng Thành phố

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Các tương tác thuốc - thuốc tiềm năng (DDI) làm cho bệnh nhân gặp rủi ro về tác dụng phụ hoặc mất tác dụng điều trị. **Mục tiêu:** Nghiên cứu hiện tại nhằm mục đích mô tả sự xuất hiện của các phối hợp thuốc có khả năng tương tác ở mức độ nghiêm trọng trở lên. **Phương pháp:** Nghiên cứu sử dụng phương pháp hồi cứu mô tả cắt ngang, dựa trên dữ liệu được thu thập từ các đơn thuốc ngoại trú ở bệnh nhi. **Kết quả:** Tỷ lệ kê đơn ở bệnh nhi nam (54.6%) cao hơn ở bệnh nhi nữ (45.4%). Tương tự, nhóm bệnh nhi 2 - <60 tháng tuổi (85.3%) có tỷ lệ cao hơn đáng kể ($p < 0.05$) so với nhóm bệnh nhi ≥ 60 tháng tuổi (14.7%). DDI nghiêm trọng hoặc cao hơn được tìm thấy là 0.54% ($n = 545/101,013$) với DDI nghiêm trọng là 71.01% ($n = 387/545$) và DDI chống chỉ định là 28.99% ($n = 158/545$). Ba cặp DDI phổ biến gồm Fluoroquinolon - Khoáng chất (58.90%), Domperidon - Macrolid (24.95%) và Corticosteroid - Cyclosporin (8.44%) chiếm tỷ lệ cao nhất (>90%). Hơn nữa, giới tính ($p = 0.697$) và nhóm tuổi ($p = 0.081$) không cho thấy mối liên quan đáng kể với khả năng xảy ra DDI ở bệnh nhi ($p > 0.05$). Cơ chế, hậu quả và quản lý tương tác trong từng trường hợp DDI cụ thể cũng được ghi nhận. **Kết luận:** Kết quả nghiên cứu góp phần nâng cao nhận thức của người kê đơn về DDI tiềm năng khi kê đơn ngoại trú cho trẻ em cũng như thúc đẩy việc sàng lọc đơn thuốc có DDI. Do đó, cần tăng cường công tác thông tin thuốc và hoạt động dược lâm sàng để giảm thiểu tình trạng DDI trong kê đơn ngoại trú.

Từ khóa: tương tác thuốc, ngoại trú, đơn thuốc, bệnh nhi

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tương tác thuốc - thuốc (drug-drug interactions, DDI) là một mối quan tâm đặc biệt trong liệu pháp điều trị bằng thuốc, theo đó tác dụng dược lý của thuốc trên bệnh nhân hoặc bị tăng cường quá mức hoặc bị ức chế khi sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc với nhau. Tùy thuộc vào mức độ của DDI, sự thay đổi dược lý có thể biểu hiện dưới dạng tác dụng phụ, bao gồm cả tác dụng quá mức và tác dụng không mong muốn. Ngoài ra, việc làm giảm tác dụng dược lý của thuốc do DDI có thể dẫn đến thất bại trong điều trị. Trong một số trường hợp, DDI có thể mang lại lợi ích điều trị và đã được cân nhắc kỹ lưỡng trong chế độ dùng thuốc được khuyến nghị [1].

Bất kể bản chất của DDI là có lợi hay có hại, điều quan trọng là phải đánh giá mức độ của DDI trong dân số mục tiêu - nơi các loại thuốc có khả năng xảy

ra tương tác khi được sử dụng đồng thời. Mặc dù các đánh giá DDI được thực hiện thường xuyên ở những người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh trong quá trình phát triển thuốc, nhưng các nghiên cứu hạn chế ở bệnh nhi do những thách thức về đạo đức và phương pháp [2]. Do đó, có rất ít dữ liệu về DDI đối với hầu hết các loại thuốc được sử dụng cho bệnh nhi, bao gồm cả mức độ và cường độ DDI thay đổi theo độ tuổi. Trong trường hợp không có dữ liệu DDI để điều chỉnh liều ở bệnh nhi, dữ liệu DDI người lớn được ngoại suy cho bệnh nhi mà không tính đến những thay đổi sinh lý phụ thuộc vào tuổi có thể làm thay đổi dược động học và dược lực học [1].

Tuy nhiên, mức độ của DDI ở bệnh nhi có thể khác với người lớn do những thay đổi sinh lý phụ thuộc vào độ tuổi có thể ảnh hưởng đến việc sử dụng

Tác giả liên hệ: ThS. Phạm Cảnh Em

Email: empc@hiu.vn

hoặc đáp ứng với thuốc và do các yếu tố khác liên quan đến thuốc (ví dụ: liều lượng, công thức) và dân số bệnh nhân (ví dụ: tình trạng bệnh tật, béo phì). Do đó, mức độ DDI cần được đánh giá riêng biệt ở trẻ em với người lớn, mặc dù việc thiếu dữ liệu lâm sàng về DDI ở trẻ em làm cho việc đánh giá này trở nên khó khăn. Do đó, đánh giá DDI ở trẻ em dựa trên hiệu suất dự đoán của các phương pháp đo lường được sử dụng, chẳng hạn như dựa trên số liệu thực tế đã xảy ra trên bệnh nhi đã dùng thuốc, qua đó đưa ra những khuyến cáo bổ sung sau khi thuốc đã đưa ra thị trường [3].

Tại Bệnh viện Nhi đồng Thành phố là bệnh viện chuyên khoa nhi tại Khu Y tế kỹ thuật cao Tân Kiên - Bình Chánh, thực hiện khám chữa bệnh chuyên khoa Nhi hạng I tuyến cuối, đáp ứng nhu cầu chăm sóc sức khỏe, tiếp nhận khám chữa bệnh cho người dân tại Thành phố Hồ Chí Minh và các tỉnh thành Tây Nam Bộ. Từ năm 2019, Bệnh viện Nhi đồng Thành phố đã xây dựng phần mềm cảnh báo tương tác thuốc giúp bác sĩ kê đơn tại phòng khám ngoại trú, được xây dựng dựa trên danh mục thuốc bệnh viện để xác định các tương tác thuốc tiềm tàng bằng 5 cơ sở dữ liệu (Bộ Y tế, Drugs.com, Lexicomp, Micromedex, Medscape). Phần mềm ra đời đã hỗ trợ rất nhiều cho bác sĩ trong việc kê đơn thuốc ngoại trú, từ đó nâng cao hiệu quả điều trị cho bệnh nhi. Tuy nhiên, nghiên cứu về tương tác thuốc trên đối tượng trẻ em tại bệnh viện nhi tuyến cuối ở Việt Nam còn hạn chế. Đó đó, nghiên cứu này được thực hiện để phân tích tình hình xảy ra tương tác thuốc trong đơn thuốc điều trị ngoại trú ở mức nghiêm trọng trở lên tại Bệnh viện Nhi đồng Thành phố.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đơn thuốc điều trị ngoại trú ở bệnh nhi trong khoảng thời gian 01/2022 - 07/2022 ở Bệnh viện Nhi đồng Thành phố.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang trích xuất mẫu hồi cứu, không can thiệp lâm sàng, dựa trên các số liệu và thông tin thu thập từ đơn thuốc điều trị ngoại trú của bệnh nhi trong khoảng thời gian 7 tháng (01/2022 - 07/2022). Nghiên cứu lấy mẫu toàn bộ trong khoảng thời gian nghiên cứu từ các Khoa khám bệnh tại Bệnh viện. Biến phụ thuộc của nghiên cứu là các tương tác ở mức nghiêm trọng

trở lên, cơ chế, hậu quả và phương pháp quản lý tương tác trong kê đơn ngoại trú. Các biến độc lập là các yếu tố nhân khẩu học (giới tính, cân nặng và tuổi) và thuốc (tên, tần suất và loại thuốc).

2.3. Tiêu chuẩn lựa chọn

Tiêu chuẩn lựa chọn bao gồm: (1) Đơn thuốc điều trị ngoại trú cho bệnh nhi (<16 tuổi), (2) Đơn thuốc có ≥ 02 thuốc sử dụng đường toàn thân, (3) Bệnh nhân có nhiều đơn thuốc khám trong 1 ngày sẽ được gộp thành 1 đơn để xem xét, (4) Thuốc dạng phối hợp thì tách riêng từng hoạt chất riêng rẽ và tra cứu tương tác thuốc từng hoạt chất, (5) Trường hợp một hoạt chất xuất hiện nhiều lần trong hơn 1 biệt dược thì chỉ được tính là 1 thuốc.

2.4. Tiêu chuẩn loại trừ

Tiêu chuẩn loại trừ bao gồm: (1) Đơn thuốc không do bệnh viện kê, (2) Đơn thuốc sử dụng nhỏ hơn 2 thuốc, (3) Đơn thuốc chỉ sử dụng hoặc có sử dụng thuốc có nguồn gốc từ dược liệu, vị thuốc y học cổ truyền, men vi sinh, dung dịch bù nước và điện giải (oresol), (4) Thuốc dùng ngoài và thuốc không sử dụng đường toàn thân, (5) Thuốc pha chế, dịch truyền.

2.5. Xử lý thống kê

Phân tích thống kê số lượng đơn thuốc có xuất hiện tương tác thuốc được trích xuất dữ liệu theo từng tháng từ phần mềm quản lý Dược của Bệnh viện Nhi đồng Thành phố. Tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng là tương tác thuốc dẫn đến thay đổi hiệu quả điều trị và/hoặc độc tính của thuốc tới mức cần hiệu chỉnh liều hoặc có các biện pháp can thiệp y khoa khác [4]. Tương tác nghiêm trọng và chống chỉ định được ghi nhận và tra cứu trong cứu hệ thống xử lý dữ liệu của Bộ Y tế Việt Nam, Drugs.com, Medscape, Lexicomp và Micromedex [5]. Thống kê mô tả tính tần suất và tỉ lệ bằng cách sử dụng phần mềm xử lý thống kê SPSS 26.0 và Excel. Mỗi liên quan giữa các nhân tố được phân tích bằng thử nghiệm χ^2 . Kết quả được coi là có ý nghĩa thống kê nếu $p < 0.05$.

2.6. Đạo đức nghiên cứu

Giấy phép đạo đức để tiến hành nghiên cứu được cấp bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh học - Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng với mã số 16/PCT-HĐĐĐ-ĐT (18/08/2023) và Hội đồng Đạo đức - Bệnh viện Nhi đồng Thành phố thông qua đề tài mã số CS/NDTP/22/07 (17/02/2022).

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

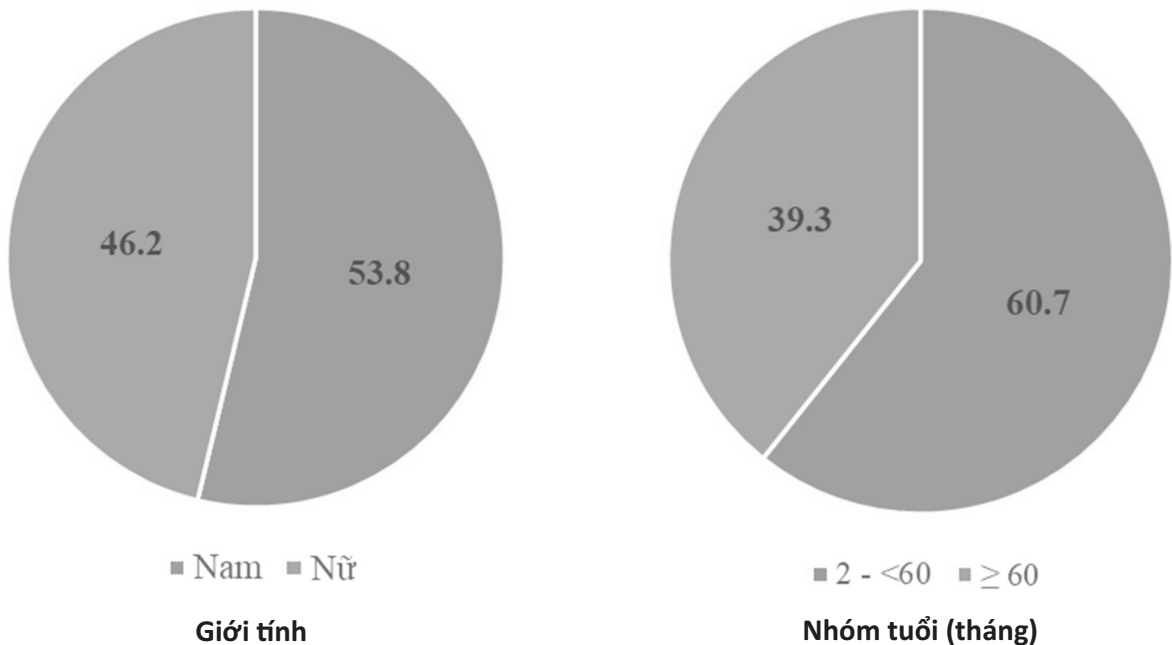
3.1. Đặc điểm nhân khẩu học bệnh nhi

Tổng số đơn thuốc ngoại trú thu thập trong thời gian 7 tháng là 101,013 đơn. Tỷ lệ đơn thuốc ở bệnh nhi nam (54.6%) được ghi nhận cao hơn bệnh nhi nữ (45.4%) (Bảng 1). Tháng tuổi trung bình của bệnh nhi là 51.8 tháng tuổi với khoảng dao động lớn từ 2 tháng đến 224.4 tháng tuổi. Ngoài ra, nhóm bệnh nhi 2 - < 60 tháng tuổi chiếm tỷ lệ lớn với 85.3% và khác biệt đáng kể ($p < 0.05$) so với nhóm bệnh nhi ≥ 60 tháng tuổi (14.7%). Tương tự, đặc điểm bệnh nhi trong đơn thuốc có tương tác cũng tìm thấy tỷ lệ bệnh nhi nam cao hơn bệnh nhi nữ và nhóm bệnh nhi 2 - < 60 tháng tuổi chiếm phần lớn với 60.7% (Hình 1).

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhi trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	n (%)
Giới tính	
Nam	55,153 (54.6)
Nữ	45,860 (45.4)
Nhóm tuổi (tháng)	52.8 (2-224.4)*
2 - <60	86,164 (85.3)
≥ 60	14,849 (14.7)
Cân nặng (Kg)	19.87 (1.8-47.5)*

* - trung bình (min - max)

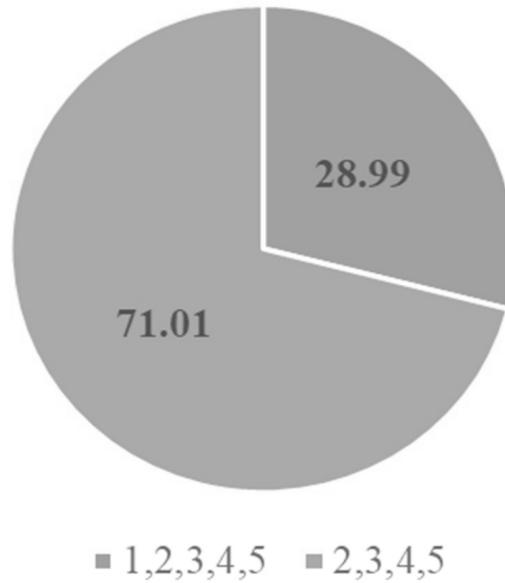


Hình 1. Đặc điểm bệnh nhi trong đơn có tương tác thuốc

3.2. Tương tác thuốc

Tổng số đơn có tương tác thuốc ở mức độ nghiêm trọng trở lên là 545/101,013 đơn thuốc, chiếm tỷ lệ là 0.54%. Trong đó, tương tác thuốc ở mức nghiêm trọng chiếm tỷ lệ cao với 71.01% ($n = 387/545$) và tương tác thuốc ở mức chống chỉ định chiếm tỷ lệ thấp hơn với 28.99% ($n = 158/545$) (Bảng 2). Tất cả đơn thuốc có tương tác được tìm thấy chỉ có duy nhất 1 loại tương tác có mức độ nghiêm trọng hoặc chống chỉ định. Mặc dù, số lượng đơn thuốc có tương tác ở mức độ nghiêm trọng trở lên ở mức thấp khoảng 0.5%, trong đó tương tác chống chỉ định chiếm 0.16% trên tổng số đơn thuốc ($n = 101,013$) nhưng các

tương tác này ảnh hưởng lớn đến hiệu quả điều trị, gây ra tác dụng phụ và ảnh hưởng tiêu cực đến sức khỏe của bệnh nhi. Ngoài ra, 3 cặp tương tác gồm fluoroquinolon – khoáng chất (58.90%), domperidon – macrolid (24.95%) và corticoid - cyclosporin (8.44%) chiếm tỷ lệ phần lớn với hơn 90% các cặp tương tác được ghi nhận. Tuy nhiên, tất cả cặp tương tác chống chỉ định đều được ghi nhận ở giai đoạn kê đơn của Bác sĩ ở Khoa lâm sàng và đã được kiểm tra, điều chỉnh ở giai đoạn duyệt thuốc của Dược lâm sàng. Điều này cho thấy vai trò quan trọng Dược sĩ lâm sàng trong rà soát và kiểm tra lại đơn thuốc ngoại trú ở Bệnh viện.



Hình 2. Tương tác thuốc theo cơ sở dữ liệu/ phần mềm tra cứu (n = 545)
 (1. Bộ Y tế Việt Nam, 2. Drugs.com, 3. Medscape, 4. Lexicomp, 5. Micromedex)

Bảng 2. Tỷ lệ đơn thuốc của bệnh nhi có tương tác

Tháng		1	2	3	4	5	6	7	TỔNG
	Tổng đơn	9,893	10,371	14,513	13,528	16,251	17,830	18,627	101,013
	Số đơn có tương tác	39	32	40	103	113	84	134	545
		0.39	0.31	0.28	0.76	0.70	0.47	0.72	0.54
Mức độ#	Chống chỉ định	6	14	32	30	31	22	23	158
		15.38	43.75	80.00	29.13	27.43	26.19	17.16	28.99
	Nghiêm trọng	33	18	8	73	82	62	111	387
		84.62	56.25	20.00	70.87	72.57	73.81	82.84	71.01
Cặp tương tác#	FQ - Khoáng chất	28	12	1	49	76	60	95	321
		71.79	37.50	2.50	47.57	67.26	71.43	70.90	58.90
	FQ - Corticosteroid	0	1	1	2	4	1	0	9
		0.00	3.13	2.50	1.94	3.54	1.19	0.00	1.65
	FQ – Domperidon**	2	1	5	5	3	5	1	22
		5.13	3.13	12.50	4.85	2.65	5.95	0.75	4.04
	Domperidon - Macrolid**	4	13	27	25	28	17	22	136

Tháng		1	2	3	4	5	6	7	TỔNG
Cặp tương tác#		10.26	40.63	67.50	24.27	24.78	20.24	16.42	24.95
	Corticoid - Macrolid	1	1	0	0	0	1	2	5
		2.56	3.13	0.00	0.00	0.00	1.19	1.49	0.92
	Corticoid – Vaccin*	1	0	3	0	1	0	0	5
		2.56	0.00	7.50	0.00	0.88	0.00	0.00	0.92
	Corticoid - Cyclosporin	3	4	3	21	1	0	14	46
		7.69	12.50	7.50	20.39	0.88	0.00	10.45	8.44
	Levothyroxin - Khoáng chất	0	0	0	1	0	0	0	1
		0.00	0.00	0.00	0.97	0.00	0.00	0.00	0.18

FQ - Fluoroquinolon, * - vaccin sống giảm độc lực, # - tỷ lệ phần trăm so với số đơn có tương tác, ** - Tương tác chống chỉ định

Bảng 3. Mối quan hệ của giới tính và nhóm tuổi với khả năng xảy ra tương tác trong đơn thuốc

Đặc điểm		Mức độ tương tác		p*
		Chống chỉ định	Nghiêm trọng	
Giới tính				
	Nam	87 (16.0)	206 (37.8)	0.697
	Nữ	71 (13.0)	181 (33.2)	
Nhóm tuổi (tháng)				
	2 - <60	105 (19.3)	226 (41.5)	0.081
	≥ 60	53 (9.7)	161 (29.5)	

* - Pearson Chi-Square

Các cặp tương tác nghiêm trọng và chống chỉ định ở bệnh nhi được ghi nhận với tỷ lệ cao (70.8%) trong 4 cơ sở dữ liệu tra cứu gồm: Drugs.com, Medscape, Lexicomp và Micromedex và không có trong cơ sở dữ liệu của Bộ Y tế Việt Nam. Trong khi đó, chỉ có 29.2% các cặp tương tác có trong tất cả 5 cơ sở dữ liệu tra cứu gồm: Bộ Y tế Việt Nam, Drugs.com, Medscape, Lexicomp và Micromedex (Hình 2). Các cặp tương tác chống chỉ định bao gồm Domperidon – Macrolid (24.95%) và Fluoroquinolon – Domperidon (4.04%) thể hiện

sự đồng thuận trong cả 5 cơ sở dữ liệu tra cứu. Các cặp tương tác còn lại (Fluoroquinolon - Khoáng chất (58.90%), Corticoid – Cyclosporin (8.44%), Fluoroquinolon – Corticosteroid (1.65%), Corticoid – Macrolid (0.92%), Corticoid – Vaccin (0.92%) và Levothyroxin - Khoáng chất (0.18%)) chiếm tỷ lệ cao hơn khoảng 2.4 lần các cặp tương tác chống chỉ định và thể hiện sự đồng thuận trong 4 cơ sở dữ liệu tra cứu nước ngoài bao gồm Drugs.com, Medscape, Lexicomp và Micromedex. Ngoài ra, mối liên quan giữa các yếu tố nhân khẩu học (giới tính và nhóm tuổi) với

khả năng xảy ra tương tác thuốc cũng được đánh giá (Bảng 3). Kết quả cho thấy giới tính ($p = 0.697$) và nhóm tuổi ($p = 0.081$) không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p > 0.05$) với khả năng xảy ra và mức độ tương tác thuốc (nghiêm trọng và chống chỉ định).

Trong nghiên cứu tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, tỷ lệ đơn thuốc ngoại trú xuất hiện tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng là 6.7% (355/5,338 đơn thuốc) với mức độ trung bình trở lên, trong đó 82.3% số đơn có 1 tương tác thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất [6]. Cặp tương tác thuốc xuất hiện nhiều nhất là clopidogrel và thuốc ức chế bơm proton (1.59%), tiếp theo là tương tác giữa kháng sinh nhóm quinolon và thuốc kháng acid (1.39%). Không có mối liên quan giữa giới tính của bệnh nhân và khả năng xảy ra tương tác thuốc ($p > 0.05$) nhưng có mối liên quan giữa độ tuổi của bệnh nhân và số lượng thuốc sử dụng trong đơn thuốc với khả năng xảy ra tương tác thuốc có ý nghĩa thống kê ($p < 0.05$) [6]. Trong nghiên cứu khác, tỷ lệ đơn thuốc có DDI có ý nghĩa lâm sàng là 32.1% tại Khoa Khám bệnh Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. Tỷ lệ tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng ở đơn 2-4 thuốc là 16.7%, đơn 5-7 thuốc là 52.1% và đơn từ 8 thuốc trở lên là 89.2%. Mối liên quan giữa tương tác thuốc với số thuốc trong đơn và tuổi bệnh nhân, số bệnh mắc kèm, số lượng

thuốc có ý nghĩa thống kê ($p < 0.001$) [7]. Ngoài ra, tỷ lệ DDI phổ biến là 17%, trong đó 48% là tương tác dược lực học, 40% là tương tác dược động học và 12% cơ chế chưa rõ. Theo mức độ tương tác, 18% trường hợp được phân loại là nghiêm trọng, 55% trường hợp trung bình và 27% trường hợp nhẹ [8]. So sánh với các nghiên cứu này, tỷ lệ đơn thuốc ở bệnh nhi trong nghiên cứu hiện tại có tương tác thuốc thấp hơn nhiều do xác định tương tác có ý nghĩa lâm sàng ở bệnh nhi là từ mức nghiêm trọng trở lên ở tất cả cơ sở dữ liệu tra cứu. Mặt khác, các cặp tương tác thuốc và mối quan hệ giữa nhóm tuổi với khả năng xảy ra tương tác thuốc có sự khác nhau có thể là do mô hình bệnh và đặc điểm bệnh nhân khác nhau.

Trong nghiên cứu ở trẻ em từ 0-17 tuổi tại Thụy Điển, có 0.14% đơn thuốc có khả năng tương tác loại D (tương tác cần tránh) và 1.3% đơn thuốc có khả năng tương tác loại C (tương tác có thể xử lý). Số lượng tương tác loại D và C có thể dẫn đến giảm tác dụng lần lượt là 52% và 32%. Tần suất của các tương tác tiềm năng cao hơn ở bệnh nhi lớn hơn [9]. Tỷ lệ đơn thuốc xuất hiện tương tác có ý nghĩa lâm sàng trong nghiên cứu hiện tại tương tự với nghiên cứu này. Tuy nhiên, tần suất của các tương tác thuốc tiềm năng theo tuổi thể hiện kết quả ngược lại khi bệnh nhi nhỏ hơn có tỷ lệ phần trăm cao hơn.

Bảng 4. Cơ chế của các tương tác thuốc ở bệnh nhi

STT	Cơ chế	n (%)
1	Sự hình thành phức hợp chelat không hòa tan khó hấp thu qua đường tiêu hóa giữa kháng sinh quinolon và ion kim loại đa hóa trị làm giảm hấp thu kháng sinh quinolon	320 (58.7)
2	Hiệp đồng tăng tác dụng	158 (29.0)
3	Cyclosporin có thể làm tăng nồng độ corticosteroid trong máu, tăng cường tác dụng kích thích thần kinh và/hoặc gây co giật của corticosteroid	46 (8.4)
4	Hiệp đồng tăng tác dụng phụ gây đứt gân	9 (1.7)
5	Corticosteroid làm ức chế hệ thống miễn dịch	5 (0.9)
6	Clarithromycin ức chế chuyển hóa mometason qua trung gian CYP3A	3 (0.5)
7	Clarithromycin ức chế chuyển hóa fluticason qua trung gian CYP3A	2 (0.4)

STT	Cơ chế	n (%)
8	Cộng hợp nguy cơ đứt gân gót chân	1 (0.2)
9	Levothyroxin có thể gắn kết với ion kim loại đa hóa trị làm giảm hấp thu levothyroxin	1 (0.2)
	TỔNG	545 (100)

Bảng 5. Hậu quả của các tương tác thuốc ở bệnh nhi

STT	Hậu quả	n (%)
1	Muối kim loại có thể làm giảm nồng độ quinolon trong huyết thanh	309 (56.7)
2	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh	158 (29.0)
3	Corticosteroid có thể làm giảm nồng độ cyclosporin trong máu	46 (8.4)
4	Thuốc kháng acid có thể làm giảm nồng độ quinolon trong huyết thanh	11 (2.0)
5	Tăng nguy cơ đứt gân	8 (1.5)
6	Tăng nguy cơ nhiễm trùng do vaccin, làm giảm hiệu lực của vaccin	5 (0.9)
7	Tăng nguy cơ tác dụng phụ corticosteroid toàn thân	5 (0.9)
8	Muối calci có thể làm giảm nồng độ levothyroxin trong huyết thanh	1 (0.2)
9	Sử dụng đồng thời corticosteroid và fluoroquinolon có thể làm tăng nguy cơ đứt gân. Nguy cơ này tăng lên đặc biệt ở những bệnh nhân ghép thận, tim hoặc phổi	1 (0.2)
10	Tăng nguy cơ viêm và đứt gân	1 (0.2)
	TỔNG	545 (100)

Bảng 6. Phương pháp quản lý các tương tác thuốc ở bệnh nhi

STT	Quản lý	n (%)
1	Uống kháng sinh quinolon 2 giờ trước hoặc 6 giờ sau khi dùng chế phẩm chứa muối kim loại	309 (56.7)
2	Chống chỉ định phối hợp	158 (29.0)
3	Theo dõi biểu hiện tăng corticosteroid và giảm nồng độ cyclosporin trong máu	46 (8.4)
4	Có thể thay thế bằng kháng histamin H ₂ . Nếu phối hợp, uống ciprofloxacin 2 giờ trước hoặc 6 giờ sau các thuốc kháng acid.	11 (2.0)

STT	Quản lí	n (%)
5	Ngừng fluoroquinolon ngay lập tức nếu bệnh nhân bị đau, sưng, viêm hoặc đứt gân	8 (1.5)
6	Không khuyến cáo sử dụng fluticason xịt mũi cùng với chất ức chế CYP3A4 mạnh. Theo dõi tác dụng phụ toàn thân corticosteroid, đặc biệt là khi sử dụng đồng thời trong thời gian dài	5 (0.9)
7	Không sử dụng vaccin ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, chẳng hạn như corticosteroid toàn thân	5 (0.9)
8	Uống levothyroxin và chế phẩm chứa ion kim loại đa hóa trị cách nhau ít nhất 4 giờ. Theo dõi xét nghiệm chức năng giáp	1 (0.2)
9	Theo dõi bệnh nhân và ngừng fluoroquinolon ngay lập tức nếu bệnh nhân bị đau, sưng, viêm hoặc đứt gân	1 (0.2)
10	Uống kháng sinh quinolon 2 giờ trước hoặc 6 giờ sau khi dùng chế phẩm chứa muối magnesi	1 (0.2)
	TỔNG	545 (100)

Cơ chế tác động chiếm phần lớn các tương tác thuốc gồm ion kim loại hình thành phức hợp chelat làm giảm hấp thu kháng sinh quinolon (58.7%), hiệp đồng tăng tác dụng và cyclosporin có thể làm tăng nồng độ corticosteroid trong máu làm tăng cường tác dụng kích thích thần kinh và gây co giật (8.4%) (Bảng 4). Do đó, hậu quả và quản lí tương tác của các cơ chế và cặp tương tác quan trọng này cũng chiếm tỷ lệ cao tương ứng với khoảng hơn 80% (Bảng 5 và 6). Khoáng chất chứa ion kim loại (Zn, Ca, Fe) được kê đơn nhiều nên phần lớn (56.7%) tương tác thuốc dẫn đến hậu quả làm giảm nồng độ kháng sinh quinolon trong huyết thanh khi dùng chung. Trong trường hợp này, cần uống kháng sinh quinolon 2 giờ trước hoặc 6 giờ sau khi dùng chế phẩm chứa muối ion kim loại. Ngoài ra, 29% cặp tương tác thuốc (Fluoroquinolon - Domperidon và Domperidon - Macrolid) dẫn đến tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh nên cần chống chỉ định trong phối hợp đối với trường hợp này. Bên cạnh đó, 8.4% cặp tương tác thuốc (corticosteroid - cyclosporin) dẫn đến làm giảm nồng độ cyclosporin trong máu nên theo dõi chặt chẽ biểu hiện tăng corticosteroid (tăng cường tác dụng phụ) và giảm nồng độ cyclosporin trong máu (giảm khả năng ức chế miễn dịch).

4. KẾT LUẬN

Tóm lại, nghiên cứu đã thành công trong phân tích các cặp tương tác có ý nghĩa trên lâm sàng và các yếu tố liên quan trong số lượng lớn (>100,000) đơn thuốc ngoại trú của trẻ em tại Bệnh viện Nhi đồng Thành phố. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ xuất hiện tương tác thuốc từ mức nghiêm trọng trở lên ở bệnh nhi là 0.54% (0.38% mức nghiêm trọng và 0.16% mức chống chỉ định). Các cặp tương tác tiềm năng chiếm hơn 90% bao gồm Fluoroquinolon - Khoáng chất, Domperidon - Macrolid và Corticoid - Cyclosporin. Ngoài ra, tất cả các cặp tương tác đều được tìm thấy trong 4 cơ sở dữ liệu tra cứu quốc tế. Hơn nữa, yếu tố giới tính và nhóm tuổi không có mối liên hệ với khả năng xảy ra và mức độ tương tác ở bệnh nhi ($p > 0.05$). Cơ chế, hậu quả và phương pháp quản lí tương tác ở từng trường hợp cụ thể cũng được ghi nhận. Các cặp tương tác nghiêm trọng và chống chỉ định này cần được cập nhật trên hệ thống phần mềm kê đơn của Bệnh viện Nhi để kiểm tra tự động và tăng cường hoạt động kiểm tra giám sát của dược lâm sàng để không xảy ra tương tác thuốc từ nghiêm trọng trở lên.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng cấp kinh phí thực hiện dưới mã số đề tài GVTC17.14.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] D. Gonzalez, J. Sinha, "Pediatric Drug-Drug Interaction Evaluation: Drug, Patient Population, and Methodological Considerations," *J Clin Pharmacol.*, vol. 61, pp. S175-S187, 2021.
- [2] S.N. Salerno, G.J. Burckart, S.M. Huang, D. Gonzalez, "Pediatric drug-drug interaction studies: barriers and opportunities," *Clin Pharmacol Ther.*, vol. 105, pp. 1067-1070, 2019.
- [3] M.L. Yeh, Y.J. Chang, S.J. Yeh, L.J. Huang, Y.T. Yen, P.Y. Wang, Y.C. Li, C.Y. Hsu, "Potential drug-drug interactions in pediatric outpatient prescriptions for newborns and infants," *Comput Methods Programs Biomed.*, vol. 113, pp. 15-22, 2014.
- [4] The European Agency for the Evaluation of Medicinal products, (1995), Note for guidance on the investigation of drug interactions.
- [5] Bộ Y tế Việt Nam, *Quyết định 5948/QĐ-BYT – Danh mục Tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh*, 2021.
- [6] Võ Thị Hồng Phượng, Nguyễn Thị Hiền, "Khảo sát các tương tác thuốc trong đơn thuốc điều trị ngoại trú," *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*, vol. 8, tr. 26-36, 2018.
- [7] Phạm Thanh Tòng, Nguyễn Thị Ngọc Vân, Nguyễn Thị Bích Trâm, Trần Thị Tuyết Phụng, Nguyễn Thị Đặng, Đỗ Trung Hiền, "nghiên cứu tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trong đơn thuốc bảo hiểm y tế điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ năm 2022," *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 530, số 1B, tr. 385-389, 2023.
- [8] S. Ahmed, S. Yesmine, Mizanur Rahman, M. Shahriar, "Assessment of Interactions of Drugs Prescribed for Pediatric Patients in Bangladesh," *Bangladesh Pharma. J.*, vol. 24, pp. 91-98, 2021.
- [9] J. Holm, B. Eiermann, E. Kimland, B. Mannheimer, "Prevalence of potential drug-drug interactions in Swedish pediatric outpatients," *PLoS One*, vol. 14, pp. e0220685, 2019.

Analysis of potential drug-drug interactions in outpatient prescriptions at City Children's Hospital

Nguyen Quoc Trung, Le Thi Tuong Vi and Pham Canh Em

ABSTRACT

Background: The potential drug-drug interactions (DDI) expose patients to risks of adverse events or loss of treatment effects. Objectives: The present study aimed to describe the occurrence of potentially interacting drug combinations in severe or higher DDIs. Method: The present study used a cross-sectional descriptive retrospective method, based on data collected from outpatient prescriptions in children. Results: The prescription proportion in boys (54.6%) was found to be higher than in girls (45.4%). Similarly, the group of children aged 2 - <60 months old (85.3%) showed significantly higher ($p < 0.05$) than the group of children aged ≥ 60 months old (14.7%). Severe or higher DDIs were found to be 0.54% ($n = 545/101,013$) with severe DDIs of 71.01% ($n = 387/545$) and contraindicated DDIs of 28.99% ($n = 158/545$). Three common DDI pairs including Fluoroquinolone - Mineral (58.90%), Domperidone - Macrolide (24.95%), and Corticosteroid - Cyclosporin (8.44%) showed the highest proportion (>90%). Furthermore, gender ($p = 0.697$) and age group ($p = 0.081$) did not exhibit significant associations with the likelihood of DDIs occurring in pediatric patients ($p > 0.05$). Mechanisms, consequences, and interaction management in each specific DDI case are also recorded. Conclusion: The study results contribute to increasing prescriber awareness of potential

DDIs in outpatient prescribing for children as well as promoting screening of prescriptions for pediatric patients for DDIs. Therefore, it is necessary to strengthen drug information and clinical pharmacy activities to minimize the occurrence of outpatient DDIs.

Keywords: *drug interaction, outpatient, prescription, pediatric patient*

Received: 20/03/2024

Revised: 18/04/2024

Accepted for publication: 02/05/2024