

Phân tích tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trên bệnh nhân đột quỵ não tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế

Võ Thị Hồng Phượng^{1*}, Nguyễn Phước Bích Ngọc¹, Nguyễn Đỗ Huyền Trinh¹,

Nguyễn Thị Kim Hiền¹, Trương Việt Thành¹

(1) Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Tương tác thuốc là một vấn đề thường gặp trong thực hành lâm sàng, nhất là trong tình trạng đa bệnh lý, đa triệu chứng như đột quỵ não, việc phối hợp thuốc là không thể tránh khỏi. Việc sử dụng đồng thời nhiều thuốc làm gia tăng nguy cơ gặp tương tác thuốc. **Mục tiêu:** (1) Phân tích tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng xảy ra trên bệnh nhân đột quỵ não tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế, (2) Tìm hiểu các yếu tố liên quan đến tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trên bệnh nhân đột quỵ não. **Phương pháp và đối tượng nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, không can thiệp; 209 bệnh nhân đột quỵ não điều trị nội trú tại Khoa Nội Tim mạch, Khoa Nội Tổng hợp - Nội tiết và Đơn vị Hồi sức tích cực, dữ liệu được hồi cứu từ bệnh án lưu trữ tại Phòng Kế hoạch tổng hợp, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế từ ngày 01/01/2021 đến 31/12/2022. **Kết quả và kết luận:** Xác định được 31 cặp tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng và xây dựng hướng dẫn quản lý cho từng cặp tương tác thuốc. Tỷ lệ bệnh án xuất hiện tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng là 72,2% với 346 lượt trên 209 bệnh án. Số tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trung bình trên mỗi bệnh án là $1,7 \pm 1,5$. Có mối liên quan giữa thể đột quỵ não, số yếu tố nguy cơ, số lượng thuốc sử dụng trên bệnh nhân và khả năng xảy ra tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng ($p < 0,05$).

Từ khóa: tương tác thuốc, ý nghĩa lâm sàng, bệnh án, đột quỵ não.

Analysis of clinical significant drug interactions in stroke patients at Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital

Vo Thi Hong Phuong^{1*}, Nguyen Phuoc Bích Ngọc¹, Nguyen Do Huyen Trinh¹,

Nguyen Thi Kim Hien¹, Truong Viet Thanh¹

(1) Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Abstract

Background: Drug - drug interaction is a common problem in clinical practice, especially in comorbidity and multiple symptoms such as stroke, the combination of drugs in treatment is inevitable. The simultaneous use of multiple drugs increases the risk of drug interactions. **Objectives:** (1) To analyze clinically significant drug interactions occurring in stroke patients at Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital. (2) To find out factors related to clinically significant drug interactions in stroke patients. **Materials and methods:** Cross - sectional descriptive study method; 209 stroke inpatients treated at the Department of Cardiology, Department of General Internal Medicine - Endocrinology and Intensive Care Unit, data were retrospectively collected from archived medical records at the General Planning Department of Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital from January 1, 2021 to December 31, 2022. **Results and Conclusions:** Identified 31 clinically significant drug interaction pairs and developed management guidelines for each drug interaction pair. The rate of clinically significant drug interactions in medical records was 72.2% with 346 cases out of 209 medical records. The average number of clinically significant drug interactions per medical record was 1.7 ± 1.5 . There was a relationship between the type of stroke, the number of risk factors, the number of drugs used in the patient with the possibility of clinically significant drug interactions ($p < 0.05$).

Keywords: drug interaction, clinically significant, medical record, stroke.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tương tác thuốc là một vấn đề thường gặp trong thực hành lâm sàng, nhất là trong tình trạng đa bệnh

lý, đa triệu chứng như đột quỵ não (ĐQN), việc phối hợp thuốc là không thể tránh khỏi. Nghiên cứu tổng quan của Zhang T và cộng sự (2020) cho thấy việc sử

dụng đồng thời nhiều thuốc làm gia tăng nguy cơ gặp tương tác thuốc (TTT) theo cấp số nhân [1]. Phan Thị Uyên (2016) phân tích tình hình sử dụng thuốc trên bệnh nhân nhồi máu não tại Trung tâm Đột quỵ Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108 ghi nhận TTT ở mức độ nặng và mức độ trung bình chiếm tỷ lệ lần lượt là 37,01% và 59,4% [2]. Tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế, ngày càng có nhiều bệnh nhân đột quỵ não nhập viện điều trị. Tuy nhiên cho đến nay, hiện chưa có nghiên cứu nào tiến hành phân tích các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trong thực hành điều trị trên bệnh nhân đột quỵ não. Xuất phát từ thực tế các vấn đề mà tương tác thuốc có thể gây ra cũng như yêu cầu triển khai hoạt động được lâm sàng tại bệnh viện, chúng tôi tiến hành đề tài: **“Phân tích tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trên bệnh nhân đột quỵ não tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế”** với các mục tiêu sau:

1. Phân tích tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng xảy ra trên bệnh nhân đột quỵ não tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế.
2. Tìm hiểu các yếu tố liên quan đến tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trên bệnh nhân đột quỵ não.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân (BN) đột quỵ não bao gồm nhồi máu não (NMN) và xuất huyết não (XHN) điều trị nội trú tại Khoa Nội Tim mạch, Khoa Nội Tổng hợp - Nội tiết và Đơn vị Hồi sức tích cực, dữ liệu được hồi cứu từ bệnh án lưu trữ tại phòng Kế hoạch tổng hợp Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế. BN được nhập viện điều trị trong khoảng thời gian từ 01/01/2021 đến tháng 31/12/2022 thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ sau:

❖ Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên.
- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định đột quỵ NMN có mã ICD - 10 là I63 và đột quỵ XHN có mã ICD - 10 là I61.
- Bệnh nhân được chỉ định dùng 2 thuốc trở lên đường toàn thân.

❖ Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân đột quỵ não do chấn thương, u não tiên phát, ung thư não.
- Bệnh nhân có cơn thiếu máu não thoáng qua (transient ischemic attack - TIA).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp mô tả cắt ngang, không can thiệp, hồi cứu dữ liệu từ bệnh án của bệnh nhân.

2.2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 04 năm 2022 đến tháng 08 năm 2023.
- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế.

2.2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu

- Cỡ mẫu:

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước tính một tỷ lệ

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu.

$Z_{(1-\alpha/2)}$: hệ số tin cậy (với $\alpha = 0,05$ thì $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$).

$p = 0,143$ dựa trên kết quả nghiên cứu của Lê Thị Phương Chi với tỷ lệ tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng tại Khoa Thần kinh Bệnh viện Bạch Mai là 14,3% [3].

Chọn $d = 0,05$, sai số cho phép là 5%.

Thay vào công thức ta có: $n = 189$.

Thêm 10% sai số, thay vào công thức tính được cỡ mẫu tối thiểu $n = 208$ bệnh nhân. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện nghiên cứu trên cỡ mẫu 209 bệnh nhân.

2.2.4. Phương pháp chọn mẫu

Áp dụng phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên phân tầng.

Thu thập danh sách bệnh nhân có chẩn đoán chính là nhồi máu não (mã ICD -10 là I63) và xuất huyết não (mã ICD - 10 là I61) nhập viện điều trị từ ngày 01/01/2021 đến 31/12/2022 tại Khoa Nội Tim mạch, Khoa Nội Tổng hợp - Nội tiết và Đơn vị Hồi sức tích cực. Số liệu được lấy từ Phòng Kế hoạch Tổng hợp Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế. Từ danh sách trên, lấy các BN thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ. Kết quả có 368 BN trong đó có 338 BN nhồi máu não và 30 BN xuất huyết não.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu với cỡ mẫu là 209 BN, tính được số BN cần lấy theo mẫu ngẫu nhiên phân tầng là 192 BN nhồi máu não và 17 BN xuất huyết não. Sử dụng bảng số ngẫu nhiên, tiến hành chọn mẫu ngẫu nhiên đơn để được số BN cần lấy.

2.2.5. Phương pháp đánh giá tương tác thuốc bằng các cơ sở dữ liệu tra cứu tương tác thuốc

- Các cơ sở dữ liệu (CSDL) tra cứu tương tác thuốc

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng 3 CSDL được sử dụng rộng rãi trong nghiên cứu:

+ Phần mềm tra cứu trực tuyến Drug interactions - IBM Micromedex® truy cập tại địa chỉ <http://www.micromedexsolutions.com> [4].

+ Phần mềm tra cứu trực tuyến Lexicomp Drug Interactions truy cập tại địa chỉ <http://www.upToDate.com> [5].

+ Danh mục tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh được Bộ Y tế ban hành theo Quyết định 5948/QĐ-BYT ngày 30 tháng 12 năm 2021 [6].

- Phương pháp đánh giá tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

+ **Bước 1:** Xác định mức độ đánh giá TTT có ý nghĩa lâm sàng (YNLS) ở các CSDL và xác định tiêu chuẩn lựa chọn các TTT có YNLS.

Xác định mức độ đánh giá TTT có YNLS ở các CSDL

Theo hướng dẫn của EMA, TTT có YNLS là TTT 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 [7]. Dựa trên định nghĩa này và hệ thống phân loại mức độ nặng của tương tác thuốc trong các CSDL, mức độ đánh giá TTT có YNLS ở các CSDL như sau:

Bảng 1. Mức độ đánh giá tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng ở các cơ sở dữ liệu

STT	Tên CSDL	Mức độ tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng	Kí hiệu
1	Micromedex	Chống chỉ định	CCĐ
		Nghiêm trọng	NT
		Trung bình	TB
2	Lexicomp	Tránh phối hợp	X
		Xem xét thay đổi điều trị	D
		Theo dõi điều trị	C

Tiêu chuẩn lựa chọn các TTT có YNLS

Quy ước: TTT có YNLS được lựa chọn khi thỏa mãn điều kiện sau: 2 hoạt chất có mặt đồng thời trong 2 CSDL Micromedex và Lexicomp, cặp tương tác được chọn khi tương tác này được ghi nhận là TTT có YNLS bởi 2/2 CSDL.

+ Bước 2: Xác định các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Đối với mỗi bệnh án, tiến hành tra cứu TTT trong 2 CSDL Micromedex và Lexicomp; ghi nhận TTT có YNLS theo đánh giá ở bước 1.

+ **Bước 3:** Đối chiếu các cặp TTT có YNLS được ghi nhận ở trên với Danh mục tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh được Bộ Y tế ban hành theo Quyết định số 5948/QĐ-BYT năm 2021 [6].

- **Xây dựng danh mục TTT có YNLS:** đối với từng cặp TTT có YNLS, tiến hành tra cứu cơ chế, hậu quả tương tác và đề xuất biện pháp quản lý tương tác thuốc.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0. Biến định tính được trình bày dưới dạng tần số, tỷ lệ phần trăm. Biến liên tục được biểu diễn bằng giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$) nếu dữ liệu tuân theo phân bố chuẩn; nếu dữ liệu không tuân theo phân bố chuẩn hoặc biến rời rạc được biểu diễn bằng giá trị trung vị và khoảng tứ phân vị. Kiểm định tỷ lệ bằng kiểm định Chi - square. Tìm hiểu mối liên quan giữa biến phụ thuộc và các biến độc lập bằng phân tích hồi quy logistic đa biến. Kết quả được trình bày dưới dạng tỷ số chênh OR và khoảng tin cậy 95%. Các kiểm định có ý nghĩa thống kê khi trị số $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ

3.1. Phân tích tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng xảy ra trên bệnh nhân đột quỵ não tại Bệnh viện Trường Đại học - Y Dược Huế

3.1.1. Đặc điểm của bệnh nhân và tình hình sử dụng thuốc trong mẫu nghiên cứu

Bảng 2. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới tính

Tuổi (năm)	Nhồi máu não		Xuất huyết não		Tổng	
	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
< 55	22	11,4	2	11,8	24	11,5
55 - 64	46	24,0	7	41,2	53	25,3
65 - 74	68	35,4	3	17,6	71	34,0

75 - 84	42	21,9	4	23,5	46	22,0
≥ 85	14	7,3	1	5,9	15	7,2
Tuổi thấp nhất	30		52		30	
Tuổi cao nhất	92		85		92	
Tuổi trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	68,4 ± 11,6		67,4 ± 11,0		68,3 ± 11,5	
Giới tính	Nam	101	48,3	13	6,2	54,5
	Nữ	91	43,6	4	1,9	45,5
Tổng		192	100	17	100	209
					209	100

Trong 209 bệnh nhân của mẫu nghiên cứu, có 192 BN nhồi máu não và 17 BN xuất huyết não chiếm tỷ lệ lần lượt là 91,9% và 8,1%. Độ tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là 68,3 ± 11,5 (tuổi). Bệnh nhân có tuổi thấp nhất là 30 tuổi, cao nhất là 92 tuổi. Nhóm tuổi phổ biến của mẫu nghiên cứu là 65 - 74 chiếm tỷ lệ cao nhất 34,0%. Về giới tính, có 114 BN nam (101 BN nhồi máu não, 13 BN xuất huyết não) chiếm tỷ lệ 54,5% và 95 BN nữ (91 BN nhồi máu não, 4 BN xuất huyết não) chiếm tỷ lệ 45,5%.

Bảng 3. Các bệnh kèm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Bệnh kèm		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Không có bệnh kèm		5	2,4
Có bệnh kèm	1	59	28,2
	2	75	35,9
	≥ 3	70	33,5
	Tổng	204	97,6
Các bệnh kèm	Tăng huyết áp	174	83,3
	Đái tháo đường	52	24,9
	Bệnh tim	39	18,7
	Rối loạn tiền đình	17	8,1
	Rối loạn lipid máu	15	7,2
	Viêm dạ dày - ruột	12	5,7
	Thoái hóa cột sống	10	4,8
	Gout	7	3,3
	Suy thận	6	2,9
	Hen phế quản	5	2,4
	Viêm phổi	5	2,4
	Bệnh khác	72	34,4

97,6% BN trong mẫu nghiên cứu đều có bệnh kèm, trong đó số BN mắc 2 bệnh kèm chiếm tỷ lệ cao nhất (35,9%). Trong số các bệnh kèm, tăng huyết áp là bệnh kèm phổ biến nhất (83,3%), tiếp theo là đái tháo đường (24,9%), bệnh tim (18,7%), rối loạn tiền đình (8,1%), rối loạn lipid máu (7,2%).

Bảng 4. Đặc điểm về số lượng thuốc sử dụng trên bệnh nhân

Số lượng thuốc sử dụng trên BN	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
≤ 5	16	7,7
6 - 9	120	57,4

10 - 13	58	27,8
≥ 14	15	7,1
Tổng	209	100
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)		8,8 ± 2,8

Số lượng thuốc trung bình sử dụng trên BN là 8,8 ± 2,8 thuốc. Hơn một nửa bệnh nhân được kê từ 6 đến 9 thuốc (57,4%). Tiếp theo là bệnh nhân được kê từ 10 đến 13 thuốc chiếm tỷ lệ 27,8%; bệnh nhân được kê ≤ 5 thuốc chiếm tỷ lệ 7,7%; bệnh nhân được kê từ 14 thuốc chiếm tỷ lệ thấp nhất 7,1%;

Bảng 5. Tỷ lệ sử dụng các nhóm thuốc chính trong mẫu nghiên cứu

STT	Nhóm thuốc	Nhồi máu não		Xuất huyết não		Tổng	
		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
1	Thuốc tiêu sợi huyết	1	0,5	0	0	1	0,5
2	Thuốc điều trị tăng huyết áp	161	83,9	13	76,5	174	83,3
3	Thuốc chống kết tập tiểu cầu	188	97,9	0	0	188	90,0
4	Thuốc chống đông	9	4,7	0	0	9	4,3
5	Thuốc tác động lên hệ thần kinh	99	51,6	7	41,2	106	50,7
6	Thuốc hạ đường huyết	50	26,0	2	11,8	52	24,9
7	Thuốc hạ lipid máu	192	100	13	76,5	205	98,1
8	Thuốc hướng tâm thần	17	8,9	0	0	17	8,1
9	Thuốc chống động kinh	6	3,1	1	5,9	7	3,3
10	Thuốc chống trầm cảm	5	2,6	0	0	5	2,4
11	Kháng sinh	9	4,7	0	0	9	4,3
12	Thuốc hạ sốt - giảm đau, chống viêm	55	28,6	6	35,3	61	29,2
13	Thuốc an thần	50	26,0	4	23,5	54	25,8
14	Vitamin - Khoáng chất	106	55,2	11	64,7	117	56,0
15	Dung dịch điều chỉnh nước, điện giải, cân bằng acid-base	65	33,9	9	52,9	74	35,4
16	Thuốc dự phòng loét dạ dày	134	69,8	4	23,5	138	66,0

Trong số các nhóm thuốc được sử dụng trong mẫu nghiên cứu, nhiều nhất là thuốc hạ lipid máu (98,1%), thuốc chống kết tập tiểu cầu (90,0%); thuốc điều trị tăng huyết áp (83,3%). Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng thuốc tác động lên hệ thần kinh là 50,7%. Có 24,9% BN sử dụng thuốc hạ đường huyết; 4,3% BN sử dụng thuốc chống đông và 0,5% BN sử dụng thuốc tiêu sợi huyết.

3.1.2. Phân tích tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

❖ Danh sách các cặp tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

• Đối với mỗi bệnh án, tiến hành tra cứu TTT đối với các thuốc sử dụng đồng thời trong 2 CSDL Micromedex, Lexicomp; ghi nhận TTT có YNLS. Tổng hợp tất cả các cặp TTT có YNLS được đánh giá bởi 2/2 cơ sở dữ liệu Micromedex và Lexicomp, ghi nhận 31 cặp TTT có YNLS được trình bày trong Bảng 6.

Bảng 6. Danh sách các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

STT	Cặp tương tác	Mức độ TTT có YNLS theo các CSDL		Số lượt TTT có YNLS (n)	Tần suất (%)
		Micromedex	Lexicomp		
1	Asprin - ACEI (Perindopril, Imidapril, Lisinopril, Enalapril)	NT	C	107	51,2
2	Aspirin - Clopidogrel	NT	C	49	23,4
3	Aspirin - Metformin	NT	C	28	13,4
4	Aspirin - Insulin	TB	C	9	4,3
5	Aspirin - Furosemid	NT	C	5	2,4
6	Aspirin - Acenocoumarol	NT	D	3	1,4
7	Aspirin - Meloxicam	NT	D	1	0,5
8	Clopidogrel - Esomeprazol	NT	X	48	23,0
9	Clopidogrel- CCB (Amlodipin, Nifedipin)	NT	C	35	16,7
10	Clopidogrel - Meloxicam	NT	C	1	0,5
11	Metformin - Insulin	TB	C	3	1,4
12	Metformin - Perindopril	TB	C	23	11,0
13	Diazepam - Cetirizin	NT	C	1	0,5
14	Aspirin - Natri valproat	NT	C	1	0,5
15	Clopidogrel - Cilostazol	NT	C	3	1,4
16	Dapagliflozin - Ciprofloxacin	NT	C	1	0,5
17	Aspirin - Spironolacton	NT	C	4	1,9
18	Aspirin - Piracetam	NT	C	5	2,4
19	Fenofibrat - Rosuvastatin	NT	C	5	2,4
20	Dapagliflozin - Insulin	TB	D	1	0,5
21	Colchicin - Rosuvastatin	NT	C	1	0,5
22	Aspirin - Meclofenamat	NT	D	1	0,5
23	Spironolacton - Perindopril	NT	C	2	1
24	Furosemid - Perindopril	NT	C	2	1
25	Clopidogrel - Fluconazol	NT	D	1	0,5
26	Cetirizin - Tizanidin	NT	C	1	0,5
27	Carbamazepin - Natri valproat	TB	C	1	0,5
28	Diazepam - Codein	NT	D	1	0,5
29	Salmeterol - Bisoprolol	NT	C	1	0,5
30	Paracetamol - Acenocoumarol	TB	C	1	0,5
31	Amitriptylin - Diazepam	TB	C	1	0,5

Có 31 cặp tương tác thuốc có YNLS được đồng thuận bởi 2 CSDL. Trong đó cặp tương tác thuốc có YNLS với mức độ nặng nhất là clopidogrel - esomeprazol (mức độ tương tác theo Micromedex® và Lexicomp Drug Interactions lần lượt là NT và X). Trong số các cặp TTT có YNLS, cặp asprin - ACEI (perindopril, imidapril, lisinopril, enalapril) có số lượt TTT cao nhất (107 lượt; 51,2%).

• Tiến hành đối chiếu 31 cặp TTT có YNLS được ghi nhận ở Bảng 6 với Danh mục tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh được Bộ Y tế ban hành theo Quyết định số 5948/QĐ-BYT năm 2021. Kết quả ghi nhận không có cặp TTT có YNLS nào là tương tác chống chỉ định theo danh mục này.

Bảng 7. Phân nhóm bệnh án xuất hiện tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Phân nhóm bệnh án theo số TTT có YNLS trong bệnh án	Số bệnh án (n)	Tỷ lệ (%)
Bệnh án không có tương tác thuốc có YNLS	58	27,8
1 TTT có YNLS	54	25,8
2 TTT có YNLS	37	17,7
3 TTT có YNLS	39	18,7
≥ 4 TTT có YNLS	21	10,0
Tổng	151	72,2
Tổng	209	100
Số lượt TTT có YNLS	346	
Số TTT có YNLS/1 bệnh án thấp nhất	0	
Số TTT có YNLS/1 bệnh án cao nhất	6	
Số TTT có YNLS trung bình/1 bệnh án	1,7 ± 1,5	

Trong 209 bệnh án trong mẫu nghiên cứu, có 151 bệnh án có TTT có YNLS chiếm tỷ lệ 72,2%. Trong đó bệnh án có 1 TTT có YNLS chiếm tỷ lệ cao nhất (25,8%); tiếp theo là bệnh án có 3 TTT có YNLS (18,7%); bệnh án có 2 TTT có YNLS (17,7%); bệnh án có ≥ 4 TTT có YNLS chiếm tỷ lệ thấp nhất (10,0%). Có 346 lượt TTT có YNLS trong mẫu nghiên cứu. Số TTT có YNLS trung bình trên 1 bệnh án là 1,7 ± 1,5, thấp nhất là 0 và cao nhất là 6 cặp TTT có YNLS.

❖ **Cơ chế, hậu quả và quản lý các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng**

Dựa trên 2 CSDL Micromedex và Lexicomp tra cứu tương tác thuốc sử dụng trong nghiên cứu, chúng tôi phân loại các TTT có YNLS dựa theo cơ chế tương tác như sau:

Bảng 8. Tỷ lệ các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng theo cơ chế tương tác

Cơ chế tương tác	Cặp TTT		Lượt TTT	
	Số cặp (n)	Tỷ lệ (%)	Số lượt (n)	Tỷ lệ (%)
Dược động học	5	16,1	86	24,9
Tương tác trong quá trình hấp thu	0	0	0	0
Tương tác trong quá trình phân bố	1	3,2	1	0,3
Tương tác trong quá trình chuyển hóa	4	12,9	85	24,6
Tương tác trong quá trình thải trừ	0	0	0	0
Dược lực học	24	77,4	236	68,2
Tương tác hiệp đồng	20	64,5	119	34,4
Tương tác đối kháng	4	12,9	117	33,8
Chưa rõ	2	6,5	24	6,9
Tổng	31	100	346	100

Số cặp TTT theo cơ chế dược lực học (DLH) (24 cặp tương tác, chiếm tỷ lệ 77,4%), cao hơn số cặp TTT theo cơ chế dược động học (DDH) (5 cặp tương tác, chiếm tỷ lệ 16,1%). Có 2 cặp TTT chưa rõ cơ chế tương tác. Tương tác DLH và tương tác DDH chiếm tỷ lệ lần lượt 68,2% và 24,9% tổng số lượt tương tác thuốc.

Thông tin cụ thể về cơ chế, hậu quả và hướng dẫn quản lý của 31 cặp TTT có YNLS được trình bày ở Phụ lục 1.

3.2. Tìm hiểu các yếu tố liên quan đến tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

3.2.1. Khả năng xảy ra TTT có YNLS theo các đặc điểm của BN

Sử dụng kiểm định Chi - square để phân tích khả năng xảy ra TTT có YNLS theo các đặc điểm của BN (nhóm tuổi, giới tính, thể đột quy não, số bệnh kèm, số yếu tố nguy cơ, thời gian điều trị, số lượng thuốc sử dụng trên BN). Kết quả được trình bày ở Bảng 9.

Bảng 9. Phân bố TTT có YNLS trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	Bệnh án không có TTT có YNLS		Bệnh án có TTT có YNLS		p
	Số bệnh án (n)	Tỷ lệ (%)	Số bệnh án (n)	Tỷ lệ (%)	
Nhóm tuổi	<55	6	25,0	18	0,677
	55 - 64	11	20,8	42	
	65 - 74	23	32,4	48	
	75 - 84	14	30,4	32	
	> 85	4	26,7	11	
Giới tính	Nam	40	35,1	74	0,009
	Nữ	18	18,9	77	
Thể đột quy não	Xuất huyết não	13	76,5	4	<0,001
	Nhồi máu não	45	23,4	147	
Số bệnh kèm	1 bệnh	21	32,8	43	0,316
	2 bệnh	22	29,3	53	
	≥ 3 bệnh	15	21,4	55	
Số yếu tố nguy cơ	≤ 1 YTNC	24	37,5	40	0,012
	2 YTNC	25	27,2	67	
	≥ 3 YTNC	9	17,0	44	
Thời gian điều trị	≤5 ngày	17	29,8	40	0,914
	6 - 10 ngày	32	27,1	86	
	11 - 15 ngày	8	28,6	20	
	≥ 16 ngày	1	16,7	5	
Số lượng thuốc sử dụng trên bệnh nhân	≤ 5 thuốc	11	68,8	5	<0,001
	6 - 9 thuốc	35	29,2	85	
	10 - 13 thuốc	9	15,5	49	
	≥ 14 thuốc	3	20,0	12	

Trong mẫu nghiên cứu, không có sự khác biệt giữa nhóm tuổi, số bệnh kèm, thời gian điều trị của BN và khả năng xảy ra TTT có YNLS ($p > 0,05$). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa giới tính, thể đột quy não, số yếu tố nguy cơ, số lượng thuốc sử dụng trên BN và khả năng xảy ra TTT có YNLS ($p < 0,05$).

3.2.2. Tìm hiểu các yếu tố liên quan đến khả năng xảy ra TTT có YNLS

Dựa vào kết quả ở Bảng 9, sử dụng mô hình hồi quy logistic đa biến để tìm hiểu mối liên quan của một số yếu tố ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (giới tính, thể đột quy não, số yếu tố nguy cơ, số lượng thuốc sử dụng trên BN) và khả năng xảy ra TTT có YNLS.

Bảng 10. Các yếu tố liên quan đến TTT có YNLS trong mẫu nghiên cứu

	Biến độc lập	OR	Khoảng tin cậy 95%		p
Giới tính	Nam	1			
	Nữ	0,535	0,267	1,073	0,078
Thể đột quy não	Xuất huyết não	1			
	Nhồi máu não	8,949	2,601	30,792	0,001
Số yếu tố nguy cơ	≤ 1 YTNC	1			
	2 YTNC	1,814	0,823	3,999	0,140
	≥ 3 YTNC	3,075	1,142	8,282	0,026
Số lượng thuốc sử dụng trên bệnh nhân	≤ 5 thuốc	1			
	6 - 9 thuốc	5,329	1,605	17,693	0,006
	10 - 13 thuốc	13,134	3,152	54,728	< 0,001
	≥14 thuốc	9,310	1,341	64,649	0,024

Không có mối liên quan giữa giới tính và khả năng xảy ra TTT có YNLS ($p > 0,05$). Có mối liên quan giữa thể đột quy não, số yếu tố nguy cơ, số lượng thuốc sử dụng trên BN và khả năng xảy ra TTT có YNLS ($p < 0,05$).

4. BÀN LUẬN

4.1. Phân tích tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng xảy ra trên bệnh nhân đột quy não tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế

Trong 209 BN của mẫu nghiên cứu, có 192 BN nhồi máu não (91,9%) và 17 BN xuất huyết não (8,1%). Theo các thống kê dịch tễ học, chỉ có 8 - 18% đột quy là xuất huyết. Tuy nhiên, đột quy xuất huyết não có tỷ lệ tử vong cao hơn đột quy do nhồi máu não [8].

Độ tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là $68,3 \pm 11,5$ (tuổi). Nhóm tuổi phổ biến của mẫu nghiên cứu là 65 - 74 chiếm tỷ lệ cao nhất 34,0%. Tuổi nhỏ nhất và lớn nhất trong mẫu nghiên cứu lần lượt là 30 tuổi và 92 tuổi. Kết quả này cũng khá tương đồng với kết quả của một số nghiên cứu khác. Võ Thị Hà (2011) tiến hành nghiên cứu tại Bệnh viện Trung ương Huế, tuổi trung bình BN nhồi máu não trong mẫu nghiên cứu là $68,6 \pm 1,6$ [9]. Nghiên cứu của Phan Thị Uyên (2016) tại Trung tâm Đột quy Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 tiến hành trên 169 BN nhồi máu não trong đó nhóm tuổi phổ biến của mẫu nghiên cứu là 55 - 84 chiếm 77,52% với tuổi trung bình là $66,33 \pm 13,10$ [2]. Nguyễn Thị Vân (2020) thực hiện nghiên cứu trên 110 BN tai biến mạch máu não tại bệnh viện Phục hồi chức năng Bắc Giang ghi nhận độ tuổi trung bình của BN là $63,4 \pm 9,6$; độ tuổi nhỏ nhất là 39 tuổi và cao nhất là 83 tuổi [10]. ĐQNN gặp ở mọi lứa tuổi, tuổi cao thì nguy cơ mắc bệnh càng lớn. ĐQNN tăng nhanh ở tuổi ≥ 45 . Tuổi càng lớn thì bệnh mạch máu càng nhiều, mà trước hết là xơ vữa động mạch. Ảnh

hưởng của tuổi tác lên hệ thống tim mạch và bản chất tiến triển của các yếu tố nguy cơ trải qua một thời gian kéo dài càng làm gia tăng đáng kể nguy cơ bị ĐQNN [11].

Tỷ lệ mắc bệnh của nam là 54,5% cao hơn của nữ 45,5%, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,058 > 0,05$); tỷ lệ nam/nữ là 1,2. Nghiên cứu của Nguyễn Huy Ngọc tỷ lệ nam/nữ là 1,29 [12]. Nghiên cứu của Võ Thị Hà tiến hành tại Bệnh viện Trung ương Huế có 55,3% BN nam; 44,7% BN nữ; tỷ lệ nam/nữ là 1,24 [9]. Tương đồng với kết quả của một số nghiên cứu trên thế giới, ĐQNN phổ biến hơn ở nam. Điều này có thể được giải thích là do sự gia tăng các yếu tố nguy cơ khiến tỷ lệ nam giới bị ĐQNN cao hơn so với nữ giới [13].

Số BN mắc 2 bệnh kèm chiếm tỷ lệ cao nhất (35,9%). Số BN mắc 1 bệnh kèm và ≥ 3 bệnh kèm chiếm tỷ lệ lần lượt là 28,2 % và 33,5%. Trong đó, tăng huyết áp là bệnh kèm phổ biến nhất (83,3%), tiếp theo là đái tháo đường (24,9%), bệnh tim (18,7%), rối loạn tiền đình (8,1%), rối loạn lipid máu (7,2%), viêm dạ dày - ruột (5,7%), thoái hóa cột sống (4,8%), gout (3,3%), suy thận (2,9%), hen phế quản (2,4%), viêm phổi (2,4%). Ngoài ra các BN còn mắc các bệnh kèm khác như chấn thương, parkinson, viêm âm đạo, nấm, thoái hóa não tuổi già, vảy nến, trầm cảm, sỏi thận, đau thắt ngực, bệnh thần kinh ngoại biên, cường giáp, lao phổi, thoát vị đĩa đệm, nhiễm trùng đường tiết niệu....Trong điều trị bệnh nhân ĐQNN, việc phòng ngừa đột quy tái phát đòi hỏi phải quản lý tốt các bệnh kèm cũng như các yếu tố

nguy cơ bao gồm tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường, sử dụng thuốc lá...

Trong số các nhóm thuốc được sử dụng trên bệnh nhân, 3 nhóm thuốc được sử dụng nhiều nhất là thuốc hạ lipid máu 98,1%; thuốc chống kết tập tiểu cầu 90,0%; thuốc điều trị tăng huyết áp 83,3%. Số lượng thuốc trung bình sử dụng trên BN là $8,8 \pm 2,8$ thuốc. Hơn một nửa bệnh nhân được kê từ 6 đến 9 thuốc (57,4%). Theo các đặc điểm của mẫu nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân có bệnh kèm rất cao (97,6%), đặc biệt bệnh nhân có ≥ 2 bệnh kèm chiếm tỷ lệ cao 69,4%. Nghiên cứu của Phan Thị Uyên trên bệnh nhân NMN tại Trung tâm Đột quỵ Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108 ghi nhận số thuốc kê trung bình cho một BN là $11,07 \pm 3,37$ [2]. Như vậy khi điều trị, phác đồ phải có các thuốc điều trị các bệnh mạn tính và các yếu tố nguy cơ mắc kèm nên số lượng thuốc dùng tương đối khá lớn.

Bệnh ĐQN rất phức tạp với đa triệu chứng, đa bệnh lý mắc kèm do đó cần phối hợp nhiều thuốc khác nhau để điều trị vì vậy rất dễ xảy ra tương tác thuốc. Chúng tôi ghi nhận có 31 cặp TTT có YNLS bởi 2/2 CSDL Drug interactions - IBM Micromedex® và Lexicomp Drug Interactions. Trong đó, tra cứu CSDL Micromedex không có TTT ở mức độ chống chỉ định, có 24 cặp TTT ở mức độ nghiêm trọng (gây hậu quả đe dọa tính mạng và/hoặc cần can thiệp y khoa), 7 cặp TTT ở mức độ trung bình (hậu quả làm nặng thêm tình trạng của bệnh nhân và/hoặc cần thay đổi thuốc điều trị). Tra cứu CSDL Lexicomp ghi nhận có 1 TTT ở mức độ X (tránh phối hợp), 6 cặp TTT ở mức độ D (xem xét thay đổi điều trị) và 24 cặp TTT ở mức độ C (theo dõi điều trị). Trong 31 cặp TTT có YNLS được ghi nhận, không có cặp TTT có YNLS nào là tương tác chống chỉ định theo Danh mục tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh được Bộ Y tế ban hành theo Quyết định số 5948/QĐ-BYT năm 2021 [6]. Danh mục TTT chống chỉ định được Bộ Y tế xây dựng với mục đích thống nhất một danh mục tra cứu tương tác thuốc bất lợi của các hoạt chất thuốc lưu hành ở Việt Nam (ngoại trừ thuốc có nguồn gốc dược liệu, thuốc Y học cổ truyền), với ưu tiên tập trung vào các TTT ở mức độ chống chỉ định, để áp dụng trong quản lý TTT nhằm phát hiện, cảnh báo, xử trí và dự phòng hậu quả của tương tác thuốc tại các cơ sở khám, chữa bệnh. Hai nguồn tài liệu chính được sử dụng để tổng hợp trong danh mục này bao gồm: cơ sở dữ liệu chuyên khảo về tương tác thuốc (Micromedex, Lexicomp Drug Interactions) và cơ sở dữ liệu thông tin sản phẩm được phê duyệt tại các nước tham chiếu của Việt Nam về đăng ký thuốc (Anh/Pháp/Châu Âu/Hoa Kỳ). Tuy nhiên ngoài các

TTT trong danh mục chống chỉ định của Bộ Y tế thì những TTT có YNLS khác vẫn cần được quản lý, theo dõi để xử trí phù hợp với thực hành lâm sàng.

Trong 209 bệnh án trong mẫu nghiên cứu, có 151 bệnh án có TTT có YNLS chiếm tỷ lệ 72,2%. Trong đó bệnh án có 1 TTT có YNLS chiếm tỷ lệ cao nhất (25,8%); tiếp theo là bệnh án có 3 TTT có YNLS (18,7%); bệnh án có 2 TTT có YNLS (17,7%); bệnh án có ≥ 4 TTT có YNLS chiếm tỷ lệ thấp nhất (10,0%). Số lượt TTT có YNLS là 346 lượt trên 209 bệnh án và số TTT có YNLS trung bình trên mỗi bệnh án là $1,7 \pm 1,5$; thấp nhất là 0 và cao nhất là 6 cặp TTT có YNLS. Trong số các cặp TTT có YNLS, cặp aspirin - ACEI (perindopril, imidapril, lisinopril, enalapril) có số lượt xuất hiện cao nhất (107 lượt; 51,2%); tiếp theo là cặp aspirin - clopidogrel (49 lượt; 23,4%); cặp clopidogrel - esomeprazol (48 lượt; 23,0%); clopidogrel - CCB (amlodipin, nifedipin) (35 lượt; 16,7%); aspirin - metformin (28 lượt; 13,4%); metformin - perindopril (23 lượt; 11,0%). Các cặp TTT còn lại có số lượt xuất hiện < 10 lượt TTT. Hiện nay, các nghiên cứu về TTT có YNLS trên bệnh nhân ĐQN ở Việt Nam còn khá ít. Nghiên cứu của Phan Thị Uyên (2016) tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 sử dụng CSDL Drug interactions - IBM Micromedex®, số lượt TTT có YNLS trên 169 bệnh án là 335 lượt tương tác, TTT ở mức độ nặng và mức độ trung bình chiếm tỷ lệ lần lượt 37,01% và 59,4%; các cặp TTT phổ biến là artovastatin - clopidogrel (11,04%), amlodipin - clopidogrel (5,97%), aspirin - clopidogrel (3,88%); cũng khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi [2].

Dựa trên cách phân loại TTT theo cơ chế tương tác dược động học và tương tác dược lực học, chúng tôi xác định được 24 cặp tương tác là tương tác dược lực học (chiếm 77,4%) và 5 cặp tương tác là tương tác dược động học (chiếm 16,1%). Có 2 cặp tương tác thuốc chưa rõ cơ chế tương tác (metformin - perindopril; dapagliflozin - ciprofloxacin) chiếm tỷ lệ 6,5%. Trong 24 cặp tương tác theo cơ chế dược lực học, có 20 cặp tương tác thuốc theo cơ chế tương tác đối kháng, chiếm tỷ lệ lần lượt 34,4% và 33,8% tổng số lượt tương tác. Hậu quả của các tương tác theo cơ chế dược lực học đối kháng bao gồm làm giảm tác dụng hạ huyết áp của ACEI (aspirin - ACEI), giảm tác dụng điều trị của furosemid (aspirin - furosemid), giảm tác dụng của spironolacton (aspirin - spironolacton) hay giảm tác dụng của salmeterol (salmeterol - bisoprolol). Còn các tương tác thuốc theo cơ chế hiệp đồng dược lực học thường làm tăng tác dụng của thuốc, tăng tác dụng phụ hoặc độc tính của thuốc: tăng khả năng

chảy máu (aspirin - clopidogrel, aspirin - meloxicam, clopidogrel - meloxicam, clopidogrel - cilostazol, aspirin - piracetam, aspirin - meclofenamat), tăng tác dụng hạ đường huyết (aspirin - metformin, aspirin - insulin)... Trong 5 cặp tương tác thuốc theo cơ chế dược động học, có 4 tương tác do ảnh hưởng lên quá trình chuyển hóa thuốc. Hậu quả tương tác thuốc xảy ra trong quá trình chuyển hóa thuốc do ảnh hưởng đến chuyển hóa của enzyme CYP2C19 ở gan. Cụ thể esomeprazol làm giảm tác dụng kháng tiểu cầu của clopidogrel hay fluconazol ức chế enzyme CYP2C19 ở gan làm giảm nồng độ trong huyết thanh của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel. Đối với các thuốc chẹn kênh calci (amlodipin, nifedipin) có thể làm giảm tác dụng điều trị của clopidogrel do ức chế CYP3A kích hoạt clopidogrel thành chất chuyển hóa có hoạt tính của nó gây tăng các biến cố huyết khối. Chỉ có 1 tương tác do ảnh hưởng lên quá trình phân bố thuốc: aspirin làm tăng nồng độ acid valproic bằng cách cạnh tranh liên kết với protein huyết tương.

Việc phân loại tương tác thuốc theo tương tác dược động học và tương tác dược lực học đóng vai trò quan trọng trong việc đưa ra các giải pháp quản lý tương tác thuốc trong điều trị. Bởi vì trong trường hợp đa bệnh lý, đa triệu chứng thì việc phối hợp thuốc là không thể tránh khỏi. Trong thực tế điều trị, nhiều phác đồ phối hợp thuốc mặc dù về lý thuyết có TTT bất lợi nhưng vẫn được cân nhắc sử dụng trên lâm sàng vì lợi ích khi phối hợp thuốc cao hơn nguy cơ TTT bất lợi ví dụ như phối hợp thuốc chống đông và chống tập kết tiểu cầu trong một vài trường hợp bệnh lý cụ thể như rung nhĩ, huyết khối từ tim, đặt stent động mạch vành... Bệnh nhân bị đột quỵ NMN không do tim (điểm NIHSS ≤ 3) không dùng alteplase, điều trị bằng liệu pháp kháng tiểu cầu kép (aspirin và clopidogrel) bắt đầu trong vòng 24 giờ sau khi khởi phát triệu chứng và tiếp tục trong 21 ngày có hiệu quả trong việc giảm tái phát đột quỵ trong 90 ngày kể từ khi khởi phát triệu chứng [14]. Điều quan trọng là bác sĩ, dược sĩ cần nắm được cơ chế và hậu quả tương tác để có kế hoạch kê đơn và sử dụng thuốc hợp lý, ngăn ngừa TTT xảy ra ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị và sức khỏe BN.

4.2. Tìm hiểu các yếu tố liên quan đến tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Sử dụng kiểm định Chi - square để phân tích khả năng xảy ra TTT có YNLS theo các đặc điểm của bệnh nhân (nhóm tuổi, giới tính, thể đột quỵ não, số bệnh kèm, số yếu tố nguy cơ, thời gian điều trị, số lượng thuốc sử dụng trên BN). Kết quả ghi nhận không có sự khác biệt giữa nhóm tuổi, số bệnh kèm, thời gian

điều trị của BN và khả năng xảy ra TTT có YNLS ($p > 0,05$). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa giới tính, thể đột quỵ não, số yếu tố nguy cơ, số lượng thuốc sử dụng trên BN và khả năng xảy ra TTT có YNLS ($p < 0,05$).

Dựa vào kết quả trên, sử dụng mô hình hồi quy logistic đa biến để tìm hiểu mối liên quan của một số yếu tố ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (giới tính, thể đột quỵ não, số yếu tố nguy cơ, số lượng thuốc sử dụng trên BN) và khả năng xảy ra TTT có YNLS. Kết quả cho thấy không có mối liên quan giữa giới tính và khả năng xảy ra TTT có YNLS ($p > 0,05$). Có mối liên quan giữa thể đột quỵ não, số yếu tố nguy cơ, số lượng thuốc sử dụng trên BN và khả năng xảy ra TTT có YNLS ($p < 0,05$).

Nhóm BN nhồi máu não có khả năng gặp TTT có YNLS cao gấp 8,949 lần so với nhóm BN xuất huyết não ($p = 0,001$). Nhóm BN có ≥ 3 yếu tố nguy cơ có khả năng gặp TTT có YNLS cao gấp 3,075 lần so với nhóm BN có ≤ 1 yếu tố nguy cơ ($p = 0,026$). Theo các đặc điểm của mẫu nghiên cứu, tỷ lệ BN có yếu tố nguy cơ và bệnh kèm chiếm 97,6% do đó số lượng thuốc sử dụng trên BN khá lớn. So với nhóm BN sử dụng ≤ 5 thuốc, nhóm BN sử dụng 6 - 9 thuốc có khả năng gặp TTT có YNLS cao gấp 5,329 lần ($p = 0,006$); nhóm BN sử dụng 10 - 13 thuốc có khả năng gặp TTT có YNLS cao gấp 13,134 lần ($p < 0,001$) và nhóm BN sử dụng ≥ 14 thuốc có khả năng gặp TTT có YNLS cao gấp 9,310 lần ($p = 0,024$). Số lượng thuốc sử dụng trên BN càng nhiều thì khả năng xảy ra TTT có YNLS càng cao. Trong các nghiên cứu trước đây, cho thấy tổng số loại thuốc được kê đơn có liên quan nhiều nhất đến tương tác thuốc [15], [16]. Nghiên cứu của Salwe K J và cộng sự thực hiện cho thấy số lượng thuốc trung bình được kê đơn cho BN khi nhập viện là $7,61 \pm 3,37$. Hơn một nửa BN này đã nhận được 5 đến 9 thuốc, trong đó 52,69% trường hợp xảy ra tương tác thuốc [17]. Nghiên cứu của Murtaza và cộng sự thực hiện tại khoa Tim mạch cho thấy BN dùng dưới 7 thuốc có nguy cơ gặp TTT là khoảng 24% trong khi BN dùng 7 thuốc trở lên nguy cơ gặp TTT tăng lên 67,5% [18]. Nghiên cứu của Aleksic và cộng sự trên bệnh nhân nhồi máu não cấp, trong các yếu tố (tuổi, giới tính, số bệnh, thời gian điều trị, số lượng thuốc trong bệnh án) liên quan đến TTT có YNLS, số lượng thuốc được kê đơn là một yếu tố phổ biến nhất, làm tăng đáng kể tương tác thuốc - thuốc có khả năng bị chống chỉ định [19]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, với số lượng thuốc sử dụng trên BN là $8,8 \pm 2,8$ thuốc, điều này lý giải việc gia tăng các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng.

5. KẾT LUẬN

Có 31 cặp tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trên bệnh nhân đột quỵ não. Tỷ lệ bệnh án có tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng là 72,2% với 346 lượt trên 209 bệnh án. Số tương tác thuốc trung bình trên mỗi bệnh án là $1,7 \pm 1,5$. Trong đó 77,4% số cặp tương tác thuốc theo cơ chế dược lực học; 16,1% số cặp tương tác thuốc theo cơ chế dược động học; có 2 cặp tương tác thuốc chưa rõ cơ chế tương tác. Tương tác dược lực học và tương tác dược động học

chiếm lần lượt 68,2% và 24,9% tổng số lượt tương tác thuốc. Có mối liên quan giữa thể đột quỵ não, số yếu tố nguy cơ, số lượng thuốc sử dụng trên bệnh nhân và khả năng xảy ra tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng ($p < 0,05$). Nguy cơ gặp tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng trên bệnh nhân đột quỵ não là rất cao, vì vậy trên lâm sàng cần tăng cường phát hiện, đánh giá và quản lý tốt các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zhang T, Leng J, Liu Y. Deep learning for drug-drug interaction extraction from the literature: a review. *Briefings in bioinformatics*. 2020;21(5):1609-27.
2. Phan Thị Uyên. Phân tích tình hình sử dụng thuốc trên bệnh nhân nhồi máu não tại Trung tâm đột quỵ Bệnh viện Trung ương quân đội 108 [Luận văn Thạc sĩ Dược học]. Trường Đại học Dược Hà Nội; 2016.
3. Lê Thị Phương Chi. Đánh giá tình hình sử dụng thuốc trong điều trị tai biến mạch máu não tại 2 Khoa cấp cứu và thần kinh bệnh viện Bạch Mai [Khóa luận Dược sĩ Đại học]. Trường Đại học Dược Hà Nội; 2006.
4. IBM Watson Health DiIM. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com>.
5. Wolters Kluwer Clinical Drug Information LDI. Available from: <http://www.uptodate.com>.
6. Bộ Y tế. Danh mục tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh ban hành theo Quyết định số 5948/QĐ-BYT. Hà Nội; 2021.
7. Agency The European Medicines. Guideline on the investigation of drug interactions. 2012.
8. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
9. Võ Thị Hà. Phân tích đặc điểm sử dụng thuốc trong điều trị nhồi máu não cấp tại Bệnh viện Trung ương Huế [Luận văn Thạc sĩ Dược học]. Trường Đại học Dược Hà Nội; 2011.
10. Nguyễn Thị Vân. Phân tích tình hình sử dụng thuốc điều trị tăng huyết áp trên bệnh nhân tai biến mạch máu não tại Bệnh viện Phục hồi chức năng Bắc Giang năm 2019 [Luận văn Dược sĩ chuyên khoa cấp I]. Trường Đại học Dược Hà Nội; 2020.
11. Hoàng Khánh. Tai biến mạch máu não - Từ yếu tố nguy cơ đến dự phòng: NXB Đại học Huế; 2009.
12. Nguyễn Huy Ngọc. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng cận lâm sàng và một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân nhồi máu não tại bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ [Luận án Tiến sĩ Y học]. Trường Đại học Dược Hà Nội; 2012.
13. Valery L Feigin, Benjamin A Stark, Johnson CO. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*. 2021;20(10):795-820.
14. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418.
15. Al-Ramahi R, Raddad AR, Rashed AO, Bsharat A, Abu-Ghazaleh D, Yasin E, et al. Evaluation of potential drug- drug interactions among Palestinian hemodialysis patients. *BMC nephrology*. 2016;17:96.
16. Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JI, Baysari MT. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology*. 2018;74(1):15-27.
17. Salwe KJ, Kalyansundaram D, Bahurupi Y. A Study on Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions among Elderly Patients Admitted in Department of Medicine of a Tertiary Care Hospital in Puducherry. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2016;10(2):Fc06-10.
18. Murtaza G, Khan MY, Azhar S, Khan SA, Khan TM. Assessment of potential drug-drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*. 2016;24(2):220-5.
19. Aleksic DZ, Jankovic SM, Mlosavljevic MN, Toncev GL, Miletic Drakulic SD, Stefanovic SM. Potential Drug-drug Interactions in Acute Ischemic Stroke Patients at the Neurological Intensive Care Unit. *Open medicine (Warsaw, Poland)*. 2019;14:813-26.

PHỤ LỤC 1. DANH MỤC CÁC TƯƠNG TÁC THUỐC CÓ Ý NGHĨA LÂM SÀNG

TT	Cặp TTT có YNLS	Cơ chế	Hậu quả	Quản lý TTT có YNLS
1	Asprin - ACEI (Perindopril, Imidapril, Lisinopril, Enalapril)	DLH	Asprin làm giảm tác dụng hạ huyết áp của ACEI; làm tăng tác dụng gây độc cho thận của ACEI do tác dụng đối kháng được lực học, (aspirin làm giảm quá trình tổng hợp prostaglandin ở thận).	Theo dõi quản lý bệnh nhân về giảm tác dụng hạ huyết áp của ACEI nếu kết hợp với salicylat (aspirin). Ngoài ra, theo dõi suy thận cấp khi phối hợp thuốc.
2	Aspirin - Clopidogrel	DLH	Tăng khả năng chảy máu do hiệp đồng được lực học.	Tăng cường theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng chảy máu nếu sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc có đặc tính kháng tiểu cầu.
3	Aspirin - Metformin	DLH	Aspirin có thể tăng cường tác dụng hạ đường huyết của metformin do hiệp đồng được lực học.	Theo dõi tác dụng dược lý quá mức (hạ đường huyết) ở những bệnh nhân dùng salicylat đồng thời với một tác nhân có tác dụng hạ đường huyết.
4	Aspirin - Insulin	DLH	Aspirin làm tăng tác dụng hạ đường huyết của insulin aspart do hiệp đồng được lực học.	Theo dõi chặt chẽ. Có thể cần điều chỉnh liều insulin và tăng tần suất theo dõi nồng độ glucose trong máu.
5	Aspirin - Furosemid	DLH	Aspirin làm giảm tác dụng điều trị của furosemid do đối kháng được lực học. Furosemid có thể làm tăng nồng độ aspirin trong huyết thanh.	Cần theo dõi phản ứng lợi tiểu, vì aspirin có thể làm giảm phản ứng lợi tiểu. Ngoài ra theo dõi bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng ngộ độc aspirin khi sử dụng đồng thời với furosemid.
6	Aspirin Acenocoumarol	- DLH	Aspirin tăng cường tác dụng chống đông máu của thuốc đối kháng vitamin K (acenocoumarol).	Theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng chảy máu gia tăng bất cứ khi nào sử dụng đồng thời dẫn xuất coumarin và salicylat.
7	Aspirin - Meloxicam	DLH	Meloxicam làm tăng tác dụng phụ của aspirin, tăng nguy cơ chảy máu.	Thuốc giảm đau thay thế (ví dụ acetaminophen) có thể là lựa chọn an toàn hơn. Bệnh nhân có thể cần được tư vấn về thời điểm dùng aspirin thích hợp. Meloxicam nên được dùng 30-120 phút sau aspirin phóng thích ngay, 2 đến 4 giờ sau aspirin phóng thích kéo dài, hoặc ít nhất 8 giờ trước aspirin.
8	Clopidogrel Esomeprazol	- ĐĐH	Esomeprazol làm giảm tác dụng kháng tiểu cầu của clopidogrel do ảnh hưởng đến chuyển hóa của enzym CYP2C19 ở gan.	Tránh sử dụng clopidogrel đồng thời với esomeprazol, do khả năng sử dụng kết hợp có thể làm giảm hiệu quả của clopidogrel. Rabeprazol hoặc pantoprazol có thể là lựa chọn thay thế có nguy cơ thấp hơn so với esomeprazol.
9	Clopidogrel CCB (Amlodipin, Nifedipin)	- ĐĐH	Thuốc chẹn kênh calci có thể làm giảm tác dụng điều trị của clopidogrel do ức chế CYP3A kích hoạt clopidogrel thành chất chuyển hóa có hoạt tính của nó gây tăng các biến cố huyết khối .	Theo dõi chặt chẽ tác dụng của clopidogrel khi sử dụng clopidogrel với thuốc chẹn kênh calci.

10	Clopidogrel Meloxicam	-	DLH	Tăng tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu, tăng nguy cơ chảy máu do tác dụng hiệp đồng dược lực học.	Tăng cường theo dõi cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng chảy máu nếu sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc có đặc tính kháng tiểu cầu.
11	Metformin - Insulin		DLH	Tăng tác dụng hạ đường huyết do tác dụng hiệp đồng dược lực học.	Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân về tác dụng hạ đường huyết nếu các thuốc này được kết hợp.
12	Metformin Perindopril	-	C h ư a r ễ	Các chất ức chế men chuyển có thể làm tăng tác dụng phụ của metformin, bao gồm cả nguy cơ hạ đường huyết và nhiễm acid lactic.	Theo dõi phản ứng của bệnh nhân với metformin chặt chẽ hơn nếu bệnh nhân đang sử dụng đồng thời các thuốc này, đặc biệt nếu bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ khác gây hạ đường huyết hoặc nhiễm acid lactic.
13	Diazepam - Cetirizin		DLH	Thuốc ức chế thần kinh trung ương có thể làm tăng tác dụng phụ/độc tính của các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác.	Có thể cần giảm liều của một hoặc cả hai thuốc ức chế thần kinh trung ương. Theo dõi các tác dụng phụ ức chế thần kinh trung ương bất cứ khi nào hai hoặc nhiều thuốc ức chế thần kinh trung ương được sử dụng đồng thời.
14	Aspirin - Natri valproat		ĐĐH	Aspirin làm tăng nồng độ acid valproic bằng cách cạnh tranh liên kết với protein huyết tương.	Theo dõi tác dụng/độc tính gia tăng của acid valproic nếu bắt đầu/tăng liều salicylat và giảm tác dụng nếu ngừng/giảm liều salicylat.
15	Clopidogrel Cilostazol	-	DLH	Tăng nguy cơ chảy máu.	Tăng cường theo dõi cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng chảy máu nếu sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc có đặc tính kháng tiểu cầu.
16	Dapagliflozin Ciprofloxacin	-	C h ư a r ễ	Ciprofloxacin gây mất kiểm soát lượng đường trong máu; làm tăng hoặc giảm tác dụng hạ đường huyết của dapagliflozin.	Theo dõi bằng chứng hạ hoặc tăng đường huyết trong quá trình sử dụng đồng thời các thuốc có tác dụng hạ đường huyết và kháng sinh quinolon.
17	Aspirin Spironolacton	-	DLH	Aspirin làm giảm tác dụng của spironolacton, gây tăng kali máu, gây độc cho thận do làm giảm tổng hợp prostaglandin ở thận.	Theo dõi bệnh nhân nếu giảm hiệu quả của spironolacton khi kết hợp với aspirin. Có thể cần tăng liều spironolacton nếu cần.
18	Aspirin - Piracetam		DLH	Chất có đặc tính kháng tiểu cầu (piracetam) có thể tăng cường tác dụng chống kết tập tiểu cầu của các chất có đặc tính kháng tiểu cầu khác (aspirin); làm tăng khả năng chảy máu.	Tăng cường theo dõi cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng chảy máu nếu sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc có đặc tính kháng tiểu cầu.
19	Fenofibrat Rosuvastatin	-	DLH	Fenofibrat làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân khi thêm vào chế độ điều trị statin.	Theo dõi bệnh nhân được điều trị kết hợp statin và dẫn xuất fenofibrat chặt chẽ để phát hiện các triệu chứng nhiễm độc cơ.
20	D a p a g l i f l o z i n -Insulin		DLH	Tăng tác dụng hạ đường huyết.	Cân nhắc dùng liều insulin để tránh hạ đường huyết khi dùng đồng thời với dapagliflozin.
21	Colchicin Rosuvastatin	-	DLH	Colchicin làm tăng nồng độ trong huyết thanh của Chất ức chế men khử HMG-CoA (statin); tăng nguy cơ tiêu cơ vân	Theo dõi cẩn thận các dấu hiệu đau và/hoặc yếu cơ khi điều trị đồng thời.

22	Aspirin Meclofenamat	- DLH	Meclofenamat làm tăng tác dụng phụ của aspirin; gây tăng nguy cơ chảy máu.	Thuốc giảm đau thay thế (ví dụ acetaminophen) có thể là lựa chọn an toàn hơn. Bệnh nhân có thể cần được tư vấn về thời điểm dùng thuốc meclofenamat và aspirin thích hợp. Meclofenamat nên được dùng 30-120 phút sau aspirin phóng thích ngay, 2 đến 4 giờ sau aspirin phóng thích kéo dài, hoặc ít nhất 8 giờ trước aspirin.
23	Spironolacton Perindopril	- DLH	Thuốc lợi tiểu giữ kali làm tăng tác dụng tăng kali máu của thuốc ức chế men chuyển angiotensin.	Cần thận trọng theo dõi tỷ lệ tăng kali máu nếu thuốc lợi tiểu giữ kali và thuốc ức chế men chuyển được sử dụng đồng thời.
24	Furosemid Perindopril	- DLH	Thuốc lợi tiểu quai có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp, tăng tác dụng gây độc thận của thuốc ức chế men chuyển.	Theo dõi tình trạng hạ huyết áp và suy thận nếu bắt đầu dùng thuốc ức chế men chuyển (ACEI) ở bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu quai.
25	Clopidogrel Fluconazol	- ĐĐH	Fluconazol ức chế enzym CYP2C19 ở gan, làm giảm nồng độ trong huyết thanh của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel.	Tránh hoặc sử dụng thuốc thay thế.
26	Cetirizin - Tizanidin	DLH	Thuốc ức chế thần kinh trung ương có thể làm tăng tác dụng phụ/độc tính của các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác.	Theo dõi các tác dụng phụ ức chế thần kinh trung ương bất cứ khi nào hai hoặc nhiều thuốc ức chế thần kinh trung ương được sử dụng đồng thời.
27	Carbamazepin Natri valproat	- ĐĐH	Các sản phẩm valproat làm tăng nồng độ trong huyết thanh của chất chuyển hóa có hoạt tính của carbamazepin. Carbamazepin có thể làm giảm nồng độ trong huyết thanh của các sản phẩm valproat.	Theo dõi chặt chẽ nồng độ của carbamazepin và chất chuyển hóa epoxide có hoạt tính của nó khi được sử dụng cùng với acid valproic hoặc các sản phẩm valproat. Có thể cần điều chỉnh liều carbamazepin. Ngoài ra, theo dõi nồng độ valproat giảm trong huyết thanh do sử dụng đồng thời.
28	Diazepam - Codein	DLH	Tăng tác dụng an thần.	Theo dõi các tác dụng phụ nếu sử dụng đồng thời.
29	Salmeterol Bisoprolol	- DLH	Bisoprolol làm giảm tác dụng của salmeterol do đối kháng được lực học.	Giám sát tác dụng của salmeterol nếu sử dụng đồng thời.
30	Paracetamol Acenocoumarol	- DLH	Paracetamol có thể tăng cường tác dụng chống đông máu của thuốc đối kháng Vitamin K (acenocoumarol).	Theo dõi tác dụng điều trị của thuốc chống đông máu; sử dụng đồng thời trong hơn 3 ngày liên tiếp có thể làm xét nghiệm INR.
31	Amitriptylin Diazepam	- DLH	Thuốc ức chế thần kinh trung ương có thể làm tăng tác dụng phụ/độc tính của thuốc ức chế thần kinh trung ương khác.	Theo dõi các tác dụng phụ ức chế thần kinh trung ương bất cứ khi nào hai hoặc nhiều thuốc ức chế thần kinh trung ương được sử dụng đồng thời.