

Phân tích các vấn đề liên quan đến thuốc điều trị ung thư đại trực tràng tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai

Analysis of drug-related problems in colorectal cancer at the Nuclear Medicine and Oncology Center, Bach Mai Hospital

Nguyễn Thị Thu*, Nguyễn Quỳnh Hoa*,
Phạm Cẩm Phương*, Trần Ngân Hà**, Bùi Quang Lộc*

*Bệnh viện Bạch Mai,
**Trường Đại học Dược Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ, các loại vấn đề liên quan đến thuốc (DRPs) trong kê đơn trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng và các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện DRPs. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 240 bệnh nhân ung thư đại trực tràng, nhập viện từ ngày 01/02/2023 đến ngày 28/02/2023. DRPs được xác định dựa trên các khuyến cáo hiện hành và phân loại theo The PCNE Classification V9.1 của Hiệp hội Mạng lưới chăm sóc Dược châu Âu. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện DRPs được xác định bằng mô hình hồi quy logistic đa biến. **Kết quả:** Tổng số 349 DRPs phát hiện được từ 263 chu kỳ trong 331 chu kỳ điều trị (79,5%) với trung bình $1,33 \pm 0,545$ DRPs/chu kỳ có DRPs. DRPs chiếm tỷ lệ nhiều nhất bao gồm hiệu quả điều trị (P1) chiếm 66,8% và an toàn điều trị (P2) chiếm 26,9%. Các nguyên nhân liên quan DRPs thường gặp là lựa chọn thuốc (C1) chiếm 57,5% và liều dùng (C3) chiếm 42,5%. Các yếu tố bao gồm bệnh mắc kèm, loại phác đồ điều trị ung thư và số lượng thuốc sử dụng trong chu kỳ điều trị ảnh hưởng đến sự xuất hiện DRPs trong kê đơn. **Kết luận:** DRPs phổ biến trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng với 79,5% số chu kỳ điều trị có DRPs cho thấy cần có sự can thiệp được lâm sàng phù hợp để giảm thiểu DRPs trong kê đơn.

Từ khóa: Các vấn đề liên quan đến thuốc, ung thư đại trực tràng.

Summary

Objective: To determine the frequency, types of drug-related problems (DRPs) in prescribing in patients with colorectal cancer and factors affecting the occurrence of DRPs. **Subject and method:** A cross-sectional descriptive study on 240 colorectal cancer patients, hospitalized from February 1st, 2023 to February 28th, 2023. The DRPs were determined based on current recommendations and categorized using The PCNE Classification V9.1 of Pharmaceutical Care Network Europe Association. Factors affecting the occurrence of DRPs were determined by multivariable logistic regression model. **Result:** A total of 349 DRPs were detected from 263 cycles out of 331 treatment cycles (79.5%) with an average of 1.33 ± 0.545 DRPs/cycle with DRPs. Treatment effectiveness - P1 was the major type of DRPs (66.8%), followed by treatment safety - P2 (26.9%). Drug selection - C1 was the major cause of DRPs (57.5%), followed by dose selection - C3 (42.5%). Factors including comorbidities, type of cancer treatment regimen and number of drugs used during the treatment cycle affect the occurrence of DRPs during prescribing.

Ngày nhận bài: 05/9/2023, ngày chấp nhận đăng: 06/10/2023

Người phản hồi: Nguyễn Thị Thu, Email: thuduocbm@gmail.com - Bệnh viện Bạch Mai

Conclusion: Common drug-related problems in colorectal cancer patients with 79.5% of treatment cycles having DRPs suggest that appropriate clinical interventions by pharmacist are needed to minimize DRPs in prescribing.

Keywords: Drug-related problems, colorectal cancer.

1. Đặt vấn đề

Ung thư đại trực tràng là loại ung thư phổ biến thứ ba trên toàn thế giới và thứ năm ở Việt Nam [4]. Thuốc điều trị ung thư là một trong những phương pháp hiệu quả để điều trị ung thư. Nhưng đa số thuốc này có khoảng điều trị hẹp và độc tính cao nên tiềm ẩn nguy cơ gặp các vấn đề liên quan đến thuốc (Drug-related problems, DRPs), từ đó có thể làm giảm hiệu quả và an toàn trong điều trị. Phát hiện DRPs và đề xuất can thiệp nhằm tối ưu sử dụng thuốc là nhiệm vụ quan trọng của dược sĩ lâm sàng. Tại Việt Nam, có nhiều nghiên cứu khảo sát tình hình sử dụng thuốc, xác định các vấn đề liên quan đến thuốc tại Khoa Ung bướu. Tuy nhiên, đa số nghiên cứu này chỉ mô tả thực trạng dùng thuốc hoặc phân tích, đánh giá các biến cố bất lợi liên quan đến thuốc. Tại Bệnh viện Bạch Mai, hiện chưa có nghiên cứu nào xác định các DRPs trong quá trình kê đơn trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng, do đó, nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu: 1) *Xác định tỷ lệ, các loại DRPs trong quá trình kê đơn.* 2) *Xác định các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện DRPs trong kê đơn.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Tất cả bệnh nhân (BN) từ 18 tuổi trở lên điều trị nội trú tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai, được chẩn đoán ung thư đại trực tràng (ĐTT), nhập viện từ 01/02/2023 đến 28/02/2023, được chỉ định và sử dụng thuốc điều trị ung thư. Nghiên cứu loại trừ BN mắc đồng thời bệnh ung thư khác, hóa xạ trị đồng thời hoặc có bệnh án không tiếp cận được.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, không can thiệp, sử dụng dữ liệu lưu trữ trong hồ sơ bệnh án.

Các bước tiến hành

Bước 1: Lọc danh sách BN được chẩn đoán ung thư ĐTT từ phần mềm Hệ thống thông tin bệnh viện

- HIS, sau đó thu thập thông tin BN từ bệnh án thỏa mãn tiêu chuẩn, bao gồm: Đặc điểm bệnh nhân (tên BN, tuổi, giới tính, loại ung thư, giai đoạn ung thư, vị trí di căn, bệnh mắc kèm, các xét nghiệm cận lâm sàng, triệu chứng lâm sàng, số ngày nằm viện), đặc điểm sử dụng thuốc (tên phác đồ, tên thuốc, liều dùng, cách dùng).

Bước 2: Xác định và phân loại DRPs. Các DRPs được xác định bằng cách đối chiếu thuốc sử dụng ở mỗi chu kỳ điều trị với khuyến cáo trong các tài liệu theo thứ tự ưu tiên: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư ĐTT của Bộ Y tế năm 2018, Hướng dẫn điều trị của Mạng lưới ung thư toàn diện quốc gia Hoa Kỳ - NCCN cập nhật 2023, Hiệp hội Nội khoa Ung thư châu Âu - ESMO cập nhật 2022, Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc, Dược thư Quốc gia Việt Nam 2020 (DTQGVN 2020), Hướng dẫn thực hành dược lâm sàng cho Dược sĩ trong một số bệnh không lây nhiễm của Bộ Y tế năm 2019, eviQ của Viện Ung thư New South Wales - Úc. Các vấn đề về tương tác thuốc - thuốc được ghi nhận ở mức độ chống chỉ định, nghiêm trọng tra cứu trong cơ sở dữ liệu tương tác thuốc chống chỉ định của Bộ Y tế, micromedex 2.0; tương tác thuốc - bệnh được ghi nhận ở mức độ chống chỉ định tra cứu trong Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc, DTQGVN 2020; biến cố bất lợi của thuốc (ADE) được ghi nhận từ độ 2 trở lên theo Hệ thống thuật ngữ biến cố bất lợi chuẩn hóa thông dụng - CTCAE v5.0. Trong quá trình xác định DRPs, công thức Mosteller được sử dụng để ước tính diện tích bề mặt cơ thể, công thức Cockcroft-Gault được sử dụng để ước tính mức lọc cầu thận (ml/phút), đối với thuốc điều trị ung thư: Liều dùng quá thấp hoặc quá cao nếu tương ứng thấp hơn hoặc cao hơn 10% so với liều khuyến cáo [2]. DRPs được phân loại theo The PCNE Classification V9.1 năm 2020 của Hiệp hội mạng lưới chăm sóc Dược châu Âu [8]. Trong đó, mã P có thể được giải thích bằng một hoặc nhiều mã C hoặc không được giải thích bằng mã C.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010, SPSS 20.0. Các biến định tính được mô tả theo tần suất và tỷ lệ phần trăm; các biến định lượng nếu có phân phối chuẩn được biểu thị bằng trung bình $\pm$ SD (Standard Deviation - độ lệch chuẩn), nếu có phân phối không chuẩn được biểu thị bằng trung vị (khoảng tứ phân vị). Hồi quy

logistic đa biến được dùng để xác định sự liên quan của các yếu tố khảo sát với sự xuất hiện DRPs. Kết quả có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$ với khoảng tin cậy (Confidence interval, CI) 95%.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được phê duyệt bởi Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học của Bệnh viện ngày 01 tháng 6 năm 2022.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (Tỷ lệ %)	Đặc điểm		Số lượng (Tỷ lệ %)
Đặc điểm bệnh nhân (n = 240)					
Giới tính	Nam	158 (65,8)	Giai đoạn ung thư	Giai đoạn I	0
	Nữ	82 (34,2)		Giai đoạn II	36 (15,0)
Loại ung thư	Đại tràng	162 (67,5)		Giai đoạn III	74 (30,8)
	Trực tràng	78 (32,5)		Giai đoạn IV	130 (54,2)
Tuổi (Trung bình ± SD) (năm) min-max		60,6 ± 12,5 (23-88)	Tình trạng di căn	Chưa di căn	36 (15,0)
Thời gian nằm viện (ngày): Trung vị (khoảng tứ phân vị), min-max (n=331)		4 (4-5), 1-20		Đã di căn	204 (85,0)
Số lượng bệnh mắc kèm	Không	136 (56,7)		1 cơ quan	152 (63,3)
	1 bệnh	80 (33,3)		≥ 2 cơ quan	47 (19,6)
	≥ 2 bệnh	24 (10,0)		Không rõ vị trí	5 (2,1)
Đặc điểm sử dụng thuốc trong các chu kỳ điều trị (n = 331)					
Số lượng thuốc ung thư trong 1 phác đồ	1 thuốc	40 (12,1)	Loại phác đồ điều trị	Hóa trị liệu	253 (76,4)
	2 thuốc	214 (64,7)		Điều trị đích	4 (1,2)
	3 thuốc	74 (22,4)		Kết hợp hóa trị liệu và điều trị đích	74 (22,4)
	4 thuốc	3 (0,9)			
	Trung vị (khoảng tứ phân vị), min-max	2 (2-2), 1-4			

Nhận xét: Trong tháng 02/2023, tổng cộng có 240 BN thỏa mãn tiêu chuẩn, tương ứng với 331 chu kỳ điều trị bằng thuốc ung thư, với tuổi trung bình là $60,6 \pm 12,5$, tỷ lệ nam cao hơn nữ (65,8% so với 34,2%). Đa số BN mắc ung thư đại tràng với tỷ lệ 67,5%. Phần lớn BN ở giai đoạn III và IV có tình trạng ung thư đã di căn chiếm 85,0%. Gần một nửa số BN có bệnh mắc kèm chiếm 43,3%. Trung vị thời gian nằm viện của BN là 4 ngày. Chu kỳ được kê phác đồ 2 thuốc điều trị ung thư chiếm tỷ lệ cao nhất (64,7%). Phần lớn BN được điều trị bằng phác đồ hóa trị liệu, chiếm 76,4%.

3.2. Tỷ lệ, các loại DRPs trong quá trình kê đơn**Bảng 2. DRPs phát hiện được trong các chu kỳ điều trị**

Nhóm DRPs	Mã V9.1	Các vấn đề liên quan đến thuốc	Số lượng (%)	Mã nguyên nhân liên quan DRPs
1. Hiệu quả điều trị	P1.1	Thuốc điều trị không hiệu quả (kháng thuốc hoặc không ưu tiên lựa chọn)	0	
	P1.2	Hiệu quả điều trị không tối ưu	233 (66,8)	C1.1, C1.3, C1.5, C3.2, C3.5
	P1.3	Có bệnh lý chưa được điều trị đủ	0	
	P1	Tổng cộng	233 (66,8)	
2. An toàn điều trị	P2.1	Biến cố bất lợi của thuốc	94 (26,9)	
	P2	Tổng cộng	94 (26,9)	
3. Vấn đề khác	P3.1	Điều trị bằng thuốc không cần thiết	17 (4,9)	C1.2, C1.4
	P3.2	Vấn đề không rõ ràng, cần làm rõ	5 (1,4)	C1.1
	P3	Tổng cộng	22 (6,3)	
Tổng số DRPs phát hiện được			349 (100)	
Trung bình DRPs/chu kỳ có DRPs (n=263) (trung bình $\pm$ SD)			1,33 $\pm$ 0,545	

Nhận xét: Trong tháng 02/2023, tổng số 349 DRPs phát hiện được từ 263 chu kỳ trong 331 chu kỳ điều trị (79,5%) với trung bình 1,33 $\pm$ 0,545 DRPs/chu kỳ có DRPs. DRPs chiếm tỷ lệ nhiều nhất bao gồm hiệu quả điều trị (P1) chiếm 66,8% và an toàn điều trị (P2) chiếm 26,9%. Trong đó, DRPs về hiệu quả điều trị của thuốc không tối ưu (P1.2) chiếm tỷ lệ cao nhất 66,8%, tiếp đó là biến cố bất lợi của thuốc (P2.1) chiếm 26,9%; một tỷ lệ nhỏ DRPs về điều trị bằng thuốc không cần thiết (P3.1) và vấn đề không rõ ràng, cần làm rõ (P3.2) chiếm lần lượt là 4,9% và 1,4%.

Bảng 3. Các nguyên nhân liên quan DRPs phát hiện được trong các chu kỳ điều trị

Nhóm nguyên nhân	Mã V9.1	Nguyên nhân liên quan DRPs	Số lượng (%)	Thuốc liên quan
1. Lựa chọn thuốc	C1.1	Không phù hợp với hướng dẫn (có chống chỉ định hoặc tương kỵ)	183 (50,8)	5-fluorouracil, atropin, capecitabin, oxaliplatin, natri clorid
	C1.2	Không có chỉ định	11 (3,1)	L-ornithin L-aspartat
	C1.3	Phối hợp thuốc không phù hợp (tương tác thuốc)	4 (1,1)	Cặp thuốc: capecitabin - esomeprazol, ibuprofen - spironolacton, ketorolac - furosemid
	C1.4	Lập thuốc (cùng nhóm điều trị hoặc cùng hoạt chất)	6 (1,7)	5-fluorouracil, capecitabin
	C1.5	Không điều trị hoặc điều trị bằng thuốc không đầy đủ mặc dù có chỉ định	3 (0,8)	5-fluorouracil
	C1.6	Quá nhiều thuốc cho cùng chỉ định	0	
	C1	Tổng cộng	207 (57,5)	
2. Dạng bào chế	C2.1	Đường dùng, dạng bào chế không phù hợp	0	
	C2	Tổng cộng	0	

Nhóm nguyên nhân	Mã V9.1	Nguyên nhân liên quan DRPs	Số lượng (%)	Thuốc liên quan
3. Liều dùng	C3.1	Liều dùng quá thấp	0	
	C3.2	Liều dùng quá cao	53 (14,7)	5-fluorouracil, bevacizumab, irinotecan, oxaliplatin
	C3.3	Tần suất dùng không đủ	0	
	C3.4	Tần suất dùng quá nhiều	0	
	C3.5	Chỉ dẫn về thời gian dùng thuốc không phù hợp, không rõ ràng hoặc thiếu	100 (27,8)	5-fluorouracil, bevacizumab, capecitabin, oxaliplatin
	C3	Tổng cộng	153 (42,5)	
4. Thời gian điều trị	C4.1	Quá ngắn	0	
	C4.2	Quá dài	0	
	C4	Tổng cộng	0	
Tổng số nguyên nhân liên quan DRPs phát hiện được			360 (100)	

Nhận xét: Các nguyên nhân liên quan DRPs thường gặp là lựa chọn thuốc (C1) chiếm 57,5% và liều dùng (C3) chiếm 42,5%. Trong đó, lựa chọn thuốc có chống chỉ định hoặc tương kỵ (C1.1) chiếm tỷ lệ cao nhất 50,8%; tiếp đó là chỉ dẫn về thời gian dùng thuốc không phù hợp, không rõ ràng hoặc thiếu (C3.5) chiếm 27,8% và liều dùng quá cao (C3.2) chiếm 14,7%.

3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện DRPs

Kiểm định cho thấy, các yếu tố bao gồm loại phác đồ điều trị ung thư và số lượng thuốc ung thư; giai đoạn ung thư và tình trạng di căn có mối quan hệ cộng tuyến. Do đó, số lượng thuốc ung thư và giai đoạn ung thư là hai yếu tố được loại khỏi mô hình do có giá trị VIF cao hơn. Các yếu tố còn lại trong mô hình đều có giá trị VIF <2.

Bảng 4. Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến xác định sự xuất hiện DRPs

Yếu tố ảnh hưởng		Số chu kỳ điều trị có DRPs (%)	OR (95% CI)	Mức ý nghĩa (p)
Giới tính	Nam (n = 217)	175 (80,7)	1 (đối chứng)	
	Nữ (n = 114)	88 (77,2)	0,682 (0,359-1,293)	0,240
Tuổi	≤ 65 (n = 205)	165 (80,5)	1 (đối chứng)	
	> 65 (n = 126)	98 (77,8)	1,246 (0,63-2,465)	0,528
Số ngày nằm viện	≤ 7 ngày (n = 297)	234 (78,8)	1 (đối chứng)	
	> 7 ngày (n = 34)	29 (85,3)	1,856 (0,572-6,025)	0,303
Loại ung thư	Đại tràng (n = 216)	170 (78,7)	1 (đối chứng)	
	Trực tràng (n = 115)	93 (80,9)	1,313 (0,662-2,604)	0,436
Di căn	Không (n = 48)	39 (81,3)	1 (đối chứng)	
	Có (n = 283)	224 (79,2)	0,689 (0,261-1,819)	0,453
Bệnh mắc kèm	Không (n = 184)	140 (76,1)	1 (đối chứng)	
	Có (n = 147)	123 (83,7)	2,452 (1,144-5,255)	0,021*
Số lượng bệnh mắc kèm	< 2 bệnh (n = 297)	235 (79,1)	1 (đối chứng)	
	≥ 2 bệnh (n = 34)	28 (82,4)	0,496 (0,146-1,679)	0,259

Yếu tố ảnh hưởng		Số chu kỳ điều trị có DRPs (%)	OR (95% CI)	Mức ý nghĩa (p)
Loại phác đồ điều trị	Nhắm đích (n = 4)	1 (25,0)	1 (đối chứng)	
	Hóa trị liệu (n = 253)	203 (80,2)	13,425 (1,075-167,724)	0,044*
	Hóa trị + nhắm đích (n = 74)	59 (79,7)	7,766 (0,601-100,307)	0,116
Số lượng thuốc trong chu kỳ điều trị	≤ 5 loại thuốc (n = 32)	8 (25,0)	1 (đối chứng)	
	> 5 loại thuốc (n = 299)	255 (85,3)	29,038 (10,704-78,771)	0,000*
* $p < 0,05$: Có ý nghĩa thống kê ở mức 5%				

Nhận xét: Kết quả cho thấy, các yếu tố bệnh mắc kèm, loại phác đồ điều trị và số lượng thuốc sử dụng trong chu kỳ ảnh hưởng đến sự xuất hiện DRPs trong kê đơn: BN có bệnh mắc kèm có khả năng gặp DRPs kê đơn cao hơn 2,45 lần so với BN không có bệnh mắc kèm (95% CI: 1,144-5,255, $p < 0,05$); chu kỳ điều trị sử dụng phác đồ hóa trị liệu có khả năng gặp DRPs kê đơn cao hơn 13,425 lần so với chu kỳ sử dụng phác đồ điều trị nhắm đích (95% CI: 1,075-167,724, $p < 0,05$); chu kỳ điều trị sử dụng trên 5 loại thuốc có khả năng gặp DRPs kê đơn cao hơn 29,038 lần so với chu kỳ điều trị sử dụng từ 5 loại thuốc trở xuống (95% CI: 10,704-78,771, $p < 0,05$).

4. Bàn luận

Đặc điểm bệnh nhân. Trong một số nghiên cứu gần đây cho thấy, BN ung thư ĐTT có tuổi trung bình dao động từ 51,4 đến 57,9 tuổi ($55,9 \pm 4,42$ [5], $51,4 \pm 13,8$ [6], $57,89 \pm 12,86$ [10]). Tuy nhiên, mẫu nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình cao hơn ($60,6 \pm 12,5$ tuổi). Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN ung thư ĐTT giai đoạn IV chiếm tỷ lệ cao nhất (54,2%), tiếp đó là giai đoạn III (30,8%), khác biệt với kết quả của nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ BN ung thư ĐTT giai đoạn III chiếm tỷ lệ cao nhất (41,3%), tiếp đó là giai đoạn II (30,0%) [6]. Sự khác biệt về tuổi, giai đoạn bệnh giữa các nghiên cứu có thể là do sự khác biệt trong nhận thức của người bệnh về ung thư ĐTT và trong việc thực hiện tầm soát, phát hiện sớm bệnh ung thư ĐTT. Đa số BN trong nghiên cứu của chúng tôi được điều trị bằng phác đồ hóa trị liệu, tương đồng với một số nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư ĐTT trước đó [5], [6], [10].

Tỷ lệ và loại DRPs. Trong nghiên cứu này, DRPs được phát hiện ở 79,5% số chu kỳ điều trị, tương

đồng với kết quả nghiên cứu trước đó cho thấy, 77% số chu kỳ điều trị có DRPs [1]. Tuy nhiên, số lượng DRPs trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi ($1,33 \pm 0,545$ DRPs/chu kỳ có DRPs) thấp hơn so với kết quả của nghiên cứu cho thấy, số lượng DRPs trung bình là $2,12 \pm 0,93$ DRPs/bệnh nhân [6]. Sự khác biệt về kết quả có thể là do nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận các vấn đề về tương tác thuốc - thuốc ở mức độ nghiêm trọng hoặc chống chỉ định, tương tác thuốc - bệnh ở mức độ chống chỉ định và biến cố bất lợi của thuốc từ độ 2 trở lên.

Về vấn đề an toàn điều trị (P2), thuốc điều trị ung thư đa số là thuốc độc tế bào, không phân biệt tế bào ung thư và tế bào bình thường. Do đó, biến cố bất lợi của thuốc hầu như không thể tránh khỏi và có thể dẫn đến sức khỏe, tâm lý của người bệnh bị suy giảm. Kết quả của chúng tôi về biến cố bất lợi của thuốc (P2.1) chiếm 26,9%, tương đồng với nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ này chiếm 32% [6]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác ghi nhận DRPs về biến cố bất lợi chiếm tỷ lệ cao hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi (62% [5], 86,9% [10]). Điều này có thể là do các nghiên cứu này phát hiện DRPs trong cả giai đoạn theo dõi bằng cách gọi điện, phỏng vấn người bệnh trước mỗi chu kỳ điều trị hoặc ghi nhận tương tác thuốc thuộc biến cố bất lợi. Sự khác biệt cho thấy, sự so sánh giữa các nghiên cứu phụ thuộc vào các mục tiêu, phương pháp nghiên cứu và hệ thống phân loại DRPs.

Về vấn đề hiệu quả điều trị (P1) và vấn đề khác (P3), chúng tôi ghi nhận được một số nguyên nhân liên quan chủ yếu đến lựa chọn thuốc (C1) và liều dùng (C3). Trong đó, lựa chọn thuốc không phù hợp

với hướng dẫn như có chống chỉ định hoặc tương kỵ (C1.1) là nguyên nhân liên quan DRPs thường gặp nhất, chiếm 50,8%. Tỷ lệ này cao hơn so với kết quả nghiên cứu gần đây cho thấy, lựa chọn thuốc có chống chỉ định chiếm 4,8% (tương ứng 108 DRPs) [1], trong khi một số nghiên cứu trên thế giới không ghi nhận được DRPs này [5], [6]. Sự khác biệt về kết quả có thể là do trong nghiên cứu của chúng tôi, thuốc chủ yếu liên quan đến DRPs là natri clorid, thường được chỉ định làm dung môi pha loãng thuốc nhưng đồng thời được chỉ định làm dung dịch bắc cầu giữa các bước trong phác đồ điều trị có oxaliplatin, tuy nhiên khuyến cáo trước khi truyền oxaliplatin hoặc các thuốc dùng đồng thời phải làm sạch dây truyền tĩnh mạch bằng dung dịch dextrose 5%. Bên cạnh đó, một số trường hợp liên quan đến thuốc có chống chỉ định như capecitabin - chống chỉ định trên BN suy thận nặng với mức lọc cầu thận dưới 30ml/phút, hoặc 5-fluorouracil - ngừng dùng thuốc nếu số lượng tiểu cầu dưới 75G/L, hoặc atropin - chống chỉ định trên BN glôcôm góc đóng. Điều này có thể giải thích là do BN ở giai đoạn muộn cần điều trị ngay, không thể trì hoãn cho đến khi kết quả xét nghiệm máu và/hoặc chức năng thận về bình thường hoặc e ngại độc tính của thuốc trên người bệnh. Ngoài ra, có thể việc cập nhật thông tin thuốc chưa được liên tục, cũng như phải điều trị số lượng lớn người bệnh. Do đó, việc thường xuyên cập nhật thông tin thuốc cũng như cài đặt cảnh báo trên phần mềm kê đơn là rất quan trọng để giảm thiểu DRPs.

Nguyên nhân tiếp theo liên quan DRPs bao gồm chỉ dẫn về thời gian dùng thuốc không phù hợp, không rõ ràng hoặc thiếu (C3.5) chiếm 27,8% và liều dùng quá cao (C3.2) chiếm 14,7%. Kết quả này cao hơn so với một số nghiên cứu với tỷ lệ lần lượt là 22,3% (gồm mã T2.5, T2.6 và P2) và 2,4% [1] hoặc liều dùng quá cao chiếm 3,3% [6]. Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi không phát hiện được nguyên nhân liên quan DRPs về dạng bào chế (C2) và thời gian điều trị (C4) so với kết quả nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ gặp DRPs về dạng bào chế và thời gian điều trị lần lượt là 20,1% và 19,2% [1]. Kết quả có sự khác biệt là do các nghiên cứu này phát hiện DRPs trên

nhiều loại ung thư và tiến hành nghiên cứu trong giai đoạn dài hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ dẫn về thời gian dùng thuốc không phù hợp, không rõ ràng hoặc thiếu (C3.5) đa phần liên quan đến 5-fluorouracil - liều bolus được chỉ định truyền trên 60 phút có thể do e ngại độc tính khi thuốc được đưa một lượng lớn vào cơ thể trong thời gian ngắn. Nghiên cứu cho thấy, việc tăng thời gian truyền 5-fluorouracil lên 1 giờ so với bolus trong 5 phút, có thể làm giảm độc tính của thuốc nhưng đồng thời cũng có thể làm giảm hiệu quả điều trị của thuốc [3]. Liều dùng quá cao (C3.2) liên quan chủ yếu đến 5-fluorouracil truyền liên tục. Việc sử dụng liều cao hơn so với liều khuyến cáo có thể gây độc tính cho người bệnh và trì hoãn điều trị. Nguyên nhân dẫn đến vấn đề này có thể do 5-fluorouracil là hoạt chất được sử dụng nhiều nhất trong điều trị ung thư ĐTT, thường được kê chẩn liều theo đơn vị đóng gói nhỏ nhất để thuận tiện cho việc pha chế thuốc và hạn chế thuốc thừa làm vấy nhiễm thuốc độc ra ngoài môi trường.

Các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện DRPs. Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến của chúng tôi cho thấy, BN có bệnh mắc kèm có nguy cơ gặp DRPs cao hơn so với BN không có bệnh mắc kèm và BN sử dụng trên 5 loại thuốc trong chu kỳ điều trị có khả năng gặp DRPs cao hơn so với BN sử dụng từ 5 loại thuốc trở xuống. Kết quả này tương đồng với kết quả của một số nghiên cứu cho thấy, bệnh mắc kèm và số lượng thuốc sử dụng có liên quan đến sự xuất hiện DRPs trên BN ung thư [6], [7], [9]. Số lượng thuốc trong đơn càng nhiều thì nguy cơ gặp DRPs càng cao do mỗi thuốc đều có thể gặp một hoặc nhiều loại DRPs khác nhau. Bên cạnh đó, nghiên cứu cho thấy, phần lớn DRPs liên quan đến nhóm thuốc hóa trị liệu (91,4%) [1]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận phần lớn DRPs liên quan đến phác đồ hóa trị liệu (76,4%) và việc sử dụng phác đồ hóa trị liệu có khả năng gặp DRPs cao hơn so với phác đồ nhắm trúng đích.

5. Kết luận

DRPs trong kê đơn xảy ra phổ biến trên BN ung thư ĐTT với 79,5% số chu kỳ điều trị có DRPs,, đặc

biệt DRPs về hiệu quả điều trị (P1) và an toàn điều trị (P2) với các nguyên nhân liên quan DRPs thường gặp là lựa chọn thuốc (C1) và liều dùng (C3). Bệnh mắc kèm, loại phác đồ điều trị ung thư và số lượng thuốc sử dụng trong chu kỳ điều trị là các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện DRPs. Các nghiên cứu tiếp theo cần tiến hành can thiệp dược lâm sàng về lựa chọn thuốc, liều dùng để giảm thiểu DRPs trong kê đơn trên BN ung thư ĐTT.

Tài liệu tham khảo

1. Bạch Văn Dương, Nguyễn Thị Mai Lan, Nguyễn Thị Hồng Hạnh và cộng sự (2023) *Phân tích các vấn đề liên quan đến thuốc trong kê đơn thuốc điều trị ung thư tại một bệnh viện chuyên khoa ung bướu*. Tạp chí Y học Việt Nam số 527 (2), tr. 294-299.
2. Fahrenbruch R, Kintzel P, Bott AM et al (2018) *Dose Rounding of Biologic and Cytotoxic Anticancer Agents: A Position Statement of the Hematology/Oncology Pharmacy Association*. Journal of Oncology Practice 14 (3).
3. Grem JL, Quinn M, Ismail AS et al (2001) *Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of 5-fluorouracil given as a one-hour intravenous infusion*. Cancer Chemother Pharmacol. 47: 117-125.
4. International Agency for Research on Cancer (2020) *Globocan 2020*.
5. Kabiru CM, Karimi PN, Nyamu DG et al (2021) *Drug therapy problems and health related quality of life among patients with colorectal cancer in a Kenyan tertiary health facility*. J Oncol Pharm Pract 27(2): 428-434.
6. Kefale B, Engidaw MT, Tesfa D (2022) *Clinical pattern and drug-related problems among colorectal cancer patients at oncology center in Ethiopia: A hospital-based study*. SAGE Open Med 10: 1-11.
7. Lund JL, Sanoff HK, Peacock Hinton S et al (2018) *Potential medication-related problems in older breast, colon, and lung cancer patients in the United States*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 27(1): 41-49.
8. Pharmaceutical Care Network Europe (2020) *Classification for Drug-Related Problems V9.1* <https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf>, truy cập ngày 29/03/2023".
9. Sisay EA, Engidawork E, Yesuf TA et al (2015) *Drug Related Problems in Chemotherapy of Cancer Patients*. J Cancer Sci Ther 7: 055-059.
10. Tezcan S, Izzettin FV, Sancar M et al (2018) *Role of clinical oncology pharmacist in determination of pharmaceutical care needs in patients with colorectal cancer*. Eur J Hosp Pharm 25: 17-20.