

Quản lý tương tác thuốc trên bệnh nhân điều trị nội trú tại Bệnh viện Tâm thần Trung ương I

Management of drug-drug interactions on inpatient at No1 National Psychiatric Hospital

Nguyễn Thành Hải*, Dương Thị Vân*,
Nguyễn Thành Long*, Nguyễn Thị Thanh Tuyền**,
Phạm Văn Huy***

*Trường Đại học Dược Hà Nội,
**Bệnh viện Tâm thần Trung ương,
***Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Phân tích hiệu quả hoạt động dược lâm sàng trong quản lý tương tác thuốc bất lợi trên bệnh nhân điều trị nội trú tại Bệnh viện Tâm thần Trung ương I. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Trong 382 bệnh nhân điều trị nội trú tại Bệnh viện từ ngày 01/03/2021 đến 31/03/2021 phát hiện được 161 lượt TTT (16 cặp TTT) trên 127 bệnh nhân. Các lượt TTT phát hiện được đều ở mức độ nghiêm trọng, trong đó tương tác thuốc theo cơ chế dược lực học chiếm tỷ lệ 56,5%. 3 cặp TTT phổ biến nhất cùng với tần suất trên bệnh nhân là: Diazepam-olanzapin (6,0%), clozapin-risperidon (5,5%), clozapin-haloperidol (4,5%). Tất cả 161 lượt TTT phát hiện đều được trao đổi với bác sĩ điều trị, trong đó 80,1% số lượt tư vấn được bác sĩ chấp thuận; 18,0% bác sĩ chấp thuận một phần và 1,9% bác sĩ không chấp thuận với sự tư vấn của dược sĩ. Ghi nhận 29,5% lượt TTT được xử trí điều chỉnh qua các hình thức hiệu chỉnh liều, ngừng thuốc, thay thế thuốc và theo dõi thêm điện tâm đồ. **Kết luận:** Bước đầu đã phân tích được hiệu quả của hoạt động dược lâm sàng trong quản lý TTT bất lợi trên bệnh nhân điều trị nội trú tại bệnh viện Tâm thần Trung ương I.

Từ khóa: Bệnh viện Tâm thần Trung ương I, dược lâm sàng, tương tác thuốc.

Summary

Objective: To analyze the effectiveness of pharmacists' intervention in the management of drug-drug interactions in inpatients at the No1 National Psychiatric Hospital. **Subject and method:** Cross-sectional descriptive study. **Result:** Among 382 inpatients treated at the hospital from March 1, 2021 to March 31, 2021, 161 drug - drug interactions (16 pairs of drug - drug interactions) were detected on 127 patients. The detected drug-drug interactions were all at a serious level, in which drug interactions by pharmacodynamic mechanism accounted for 56.5%. The 3 most common drug interactions with frequency in patients were: Diazepam-olanzapine (6.0%), clozapin-risperidone (5.5%), clozapin-haloperidol (4.5%). All 161 drug interactions detected were discussed with the treating physician, of which 80.1% of

Ngày nhận bài: 10/9/2021, ngày chấp nhận đăng: 6/10/2021

Người phản hồi: Nguyễn Thành Hải, Email: haint.hup@gmail.com - Trường Đại học Dược Hà Nội

consultations were approved by the physician, 18.0% of the physician partially approved and 1.9% of the physician did not agree with the advice of the pharmacist. Recorded 29.5% of drug interactions were managed and adjusted through additional monitoring of the electrocardiogram, drug discontinuation, drug substitution, and drug dose adjustment. *Conclusion:* Analyzed the effectiveness of clinical pharmacology activities in the management of adverse drug interactions in inpatients at the National Psychiatric Hospital No1.

Keywords: National Psychiatric Hospital No1, clinical pharmacy, drug - drug interactions.

1. Đặt vấn đề

Tương tác thuốc (TTT) bất lợi là một trong những nguyên nhân gây ra các biến cố bất lợi của thuốc, gây giảm hiệu quả điều trị, kéo dài thời gian nằm viện, tăng chi phí điều trị, và thậm chí có thể gây tử vong cho bệnh nhân [6]. Một báo cáo trên đối tượng bệnh nhân rối loạn tâm thần (RLTT) điều trị nội trú cho thấy tỷ lệ gặp TTT tiềm tàng là 68,3% [3]. Tuy nhiên, tương tác thuốc bất lợi có thể phòng tránh được bằng cách quản lý tốt ngay từ giai đoạn kê đơn cũng như đưa ra khuyến cáo xử trí nhằm hạn chế hậu quả của TTT bất lợi và đảm bảo tính an toàn - hiệu quả trong quá trình sử dụng thuốc. Từ đó ta thấy được vai trò của Dược sĩ lâm sàng trong quản lý TTT [1] bao gồm: Cung cấp kiến thức các vấn đề liên quan đến sử dụng thuốc, xem lại bệnh án nội trú và thảo luận với bác sĩ kê đơn. Bệnh viện Tâm thần Trung ương I (TTTWI) là một bệnh viện chuyên khoa đầu ngành của Tâm thần của cả nước, do đó các RLTT có tính chất nặng, dai dẳng, vì thế nhu cầu sử dụng và phối hợp các thuốc chống rối loạn tâm thần rất cao. Ngày 24/11/2020 bệnh viện đã xây dựng và ban hành danh mục tương tác thuốc cần lưu ý trong thực hành lâm sàng. Thêm vào đó, bệnh viện rất mong muốn triển khai Nghị định 131/2020/NĐ-CP về dược lâm sàng tại bệnh viện [9], trong đó khuyến khích việc triển khai các hoạt động dược lâm sàng tại các khoa lâm sàng nhằm hỗ trợ các bác sĩ điều trị trong việc xem xét các y lệnh (cụ thể là các tương tác thuốc-

thuốc bất lợi). Từ thực tế, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: *Phân tích hoạt động dược lâm sàng về quản lý tương tác thuốc bất lợi trên bệnh nhân điều trị nội trú tại Bệnh viện.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân đang được điều trị nội trú tại Bệnh viện Tâm thần Trung ương I trong giai đoạn từ ngày 01/03/2021 đến ngày 31/03/2021. Tổng số có 320 bệnh nhân được thu thập nghiên cứu

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Quy trình nghiên cứu

Thời điểm đi khoa lâm sàng: Nhóm nghiên cứu (1 dược sĩ lâm sàng bệnh viện, 1 nghiên cứu viên) tiến hành đi xuống 11 khoa lâm sàng (trong số 14 khoa điều trị) vào thứ 3 và thứ 5 hàng tuần để kiểm tra tất cả đơn được kê trong từng bệnh án của bệnh nhân.

Quy trình xử trí khi phát **hiện** cặp TTT trên bệnh nhân tại khoa lâm sàng:

Phát hiện: Kiểm tra từng đơn thuốc được bác sĩ kê trong bệnh án để phát hiện cặp TTT dựa trên danh mục tương tác thuốc bất lợi cần lưu ý đã được ban hành tại Bệnh viện.

Phân tích thông tin chi tiết trên từng bệnh nhân: Với mỗi cặp TTT bất lợi bắt gặp trên đơn kê, nhóm nghiên cứu sẽ kiểm tra

thông tin bệnh nhân (tuổi, bệnh mắc kèm, tiền sử dùng thuốc, các thuốc đang điều trị) và cặp TTT phát hiện (mức độ nặng, cơ chế - hậu quả, xử trí) để phân tích, đánh giá lợi ích - nguy cơ trên từng bệnh nhân (với cặp TTT CCD trao đổi với bác sĩ không nên phối hợp; với cặp TTT nghiêm trọng tùy vào hậu quả và lợi ích khi phối hợp để trao đổi với bác sĩ).

2.3. Xử trí/quản lý

Dược sĩ trao đổi với bác sĩ điều trị về đặc điểm sử dụng thuốc trên bệnh nhân, đặc điểm TTT gặp phải trên bệnh nhân, cơ

chế - hậu quả của các cặp TTT và cách thức xử trí. Sau đó đồng thuận với bác sĩ điều trị theo 1 trong 3 mức (chấp thuận, chấp thuận 1 phần và không chấp thuận) về cách thức quản lý tương tác thuốc phù hợp cho từng bệnh nhân, cân nhắc nguy cơ/lợi ích dựa vào đặc điểm bệnh nhân và đặc điểm dùng thuốc kèm theo.

2.4. Xử lý dữ liệu

Quản lý dữ liệu bằng excel và phân tích số liệu theo thống kê mô tả bằng phần mềm SPSS 20.0.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm của bệnh nhân có xuất hiện tương tác thuốc bất lợi tại Bệnh viện Tâm thần Trung ương 1

Trong thời gian nghiên cứu có 382 bệnh nhân điều trị nội trú tại bệnh viện, nhóm nghiên cứu phát hiện được 161 lượt tương tác thuốc bất lợi (từ 16 cặp TTT) của 127 bệnh nhân. Kết quả về đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân này được trình bày ở Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân có tương tác thuốc-thuốc

Chỉ tiêu		Số bệnh nhân (n = 127)	Tỷ lệ %
Tuổi (năm)	$\bar{X} \pm SD$	42,4 $\pm$ 15,0	
	Trung vị	42	
	(Khoảng dao động)	(15 - 83)	
Số lượng thuốc được kê	$\bar{X} \pm SD$	3,23 $\pm$ 1,17	
Giới tính	Nam	83	65,4
	Nữ	44	34,6
Bệnh mắc kèm	0	120	94,5
	1	5	3,9
	≥ 2	2	1,6

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân có xuất hiện tương tác thuốc là: 42,4 $\pm$ 15,0 (tuổi), bệnh nhân nam chiếm 65,4%. Bệnh nhân gặp TTT có hơn 1 bệnh mắc kèm chiếm 5,5%.

3.2. Tần suất xuất hiện tương tác thuốc trên bệnh nhân

Số lượt và tần suất xuất hiện các cặp tương tác thuốc theo mức độ nặng và cơ chế tương tác được trình bày ở Bảng 2.

Bảng 2. Tần suất tương tác thuốc xuất hiện trên bệnh nhân theo cơ chế

Mức độ TTT	Cơ chế tương tác	Số cặp TTT (n = 16)	Số lượt TTT (%) (n = 161)	Tần suất/BN (n = 382) (%)
Chống chỉ định	-	0	0	0
Nghiêm trọng	DLH	9	91 (56,5)	23,8
	DĐH	6	58 (36,0)	15,2
	DĐH và DLH	1	12 (7,5)	3,1
Tổng				42,1

Trong số 161 lượt TTT thì 100% là TTT mức độ nghiêm trọng, trong đó số lượt tương tác xảy ra theo cơ chế dược động học chiếm tỷ lệ 36,0%, theo cơ chế dược lực học chiếm 56,5% và theo cả 2 cơ chế DĐH và DLH là 7,5%. Tần suất phát hiện TTT nghiêm trọng trên bệnh nhân là 42,1%.

3.3. Tần suất các cặp TTT bất lợi trong thực hành lâm sàng tại Bệnh viện Tâm thần Trung ương I

Kết quả 16 cặp TTT bất lợi ghi nhận được trong thời gian nghiên cứu được trình bày ở Bảng 3.

Bảng 3. Tần suất các cặp TTT xuất hiện trong thực hành lâm sàng

ST T	Cặp TTT		Số lượt TTT (n = 161)	Tỷ lệ %	Tần suất (n = 382)
1	Diazepam	Olanzapin	23	14,3	6,0
2	Clozapin	Risperidon	21	13,0	5,5
3	Clozapin	Haloperidol	17	10,6	4,5
4	Clozapin	Carbamazepin	13	8,1	3,4
5	Clopromazin	Haloperidol	12	7,5	3,1
6	Clozapin	Trihexyphenidyl	10	6,2	2,6
7	Olanzapin	Sertralin	10	6,2	2,6
8	Clozapin	Levomepromazin	9	5,6	2,4
9	Fluoxetin	Olanzapin	9	5,6	2,4
10	Clopromazin	Clozapin	8	5,0	2,1
11	Quetiapin	Sertralin	7	4,3	1,8
12	Clopromazin	Risperidon	6	3,7	1,6
13	Quetiapin	Risperidon	5	3,1	1,3
14	Amisulprid	Clozapin	4	2,5	1,0
15	Olanzapin	Quetiapin	4	2,5	1,1
16	Lamotrigin	Valproic acid	3	1,9	0,8

Hai cặp TTT có mức độ phổ biến nhất là cặp diazepam-olanzapin và clozapin-risperidon với số lượt TTT ghi nhận được là 23 (14,3%) và 21 (13,0%), tương ứng với tần suất trên bệnh nhân là 6,0% và 5,5%. Cặp TTT có mức độ phổ biến tiếp theo là clozapin-haloperidol với số lượt TTT là 17 (10,6%), tương ứng với tần suất trên đơn là 4,5%. Có 15/16 cặp có tần suất gặp trên bệnh nhân $\geq 1\%$.

3.4. Mức độ đồng thuận về cách xử trí tương tác thuốc bất lợi tại khoa lâm sàng

Bảng 4. Tỷ lệ mức độ đồng thuận về cách xử trí tương tác thuốc

TT	Cặp tương tác		Số lượt TTT (n = 161)	Mức độ đồng thuận		
				Chấp thuận (n = 129)	Chấp thuận một phần (n = 29)	Không chấp thuận (n = 3)
1	Diazepam	Olanzapin	23	23	0	0
2	Clozapin	Risperidon	21	11	10	0
3	Clozapin	Haloperidol	17	12	5	0
4	Clozapin	Carbamazepin	13	9	4	0
5	Clopromazin	Haloperidol	12	5	4	3
6	Clozapin	Trihexyphenidyl	10	8	2	0
7	Olanzapin	Sertraline	10	10	0	0
8	Clozapin	Levomepromazin	9	9	0	0
9	Fluoxetin	Olanzapin	9	5	4	0
10	Clopromazin	Clozapin	8	8	0	0
11	Quetiapin	Sertralin	7	7	0	0
12	Clopromazin	Risperidon	6	6	0	0
13	Quetiapin	Risperidon	5	5	0	0
14	Amisulprid	Clozapin	4	4	0	0
15	Olanzapin	Quetiapin	4	4	0	0
16	Lamotrigin	Valproic acid	3	3	0	0

Kết quả Bảng 4 cho thấy đa phần các cặp TTT được sự chấp thuận của bác sĩ (chiếm tỷ lệ 80,1%), một tỷ lệ 18,0% bác sĩ chấp thuận một phần, và một tỷ lệ rất nhỏ 1,9% bác sĩ không chấp thuận tư vấn của DSLS. Các cặp không chấp thuận ở đây là clopromazin và haloperidol.

3.5. Tỷ lệ cách xử trí với các cặp tương tác thuốc đã chấp thuận tại khoa lâm sàng

Với các cặp TTT đã được bác sĩ chấp thuận (129 cặp), các cách xử trí theo hướng áp dụng trên lâm sàng cho mỗi bệnh nhân được tổng kết chi tiết trong Bảng 5.

Bảng 5. Cách xử trí với các cặp tương tác thuốc đã chấp thuận

Cách xử trí	Số lượt TTT (n = 129)	Tỷ lệ %
Giám sát lâm sàng	91	70,5
Điều chỉnh liều của thuốc	20	15,5

Ngừng một trong 2 thuốc	8	6,2
Thay thế thuốc	5	3,9
Giám sát lâm sàng và theo dõi điện tâm đồ	5	3,9

Phần lớn bác sĩ chấp thuận với dược sĩ lâm sàng theo hướng giám sát trên lâm sàng (chiếm tỷ lệ 70,5%). Có một tỷ lệ 29,5% bệnh nhân được điều chỉnh qua các hình thức theo dõi thêm điện tâm đồ, điều chỉnh liều của thuốc, ngừng một trong hai thuốc và thay thế thuốc.

4. Bàn luận

4.1. Về đặc điểm các cặp tương tác thuốc bất lợi xuất hiện tại Bệnh viện TTWI

Kết quả nghiên cứu đã ghi nhận 161 lượt TTT (của 16 cặp TTT) trên 127 bệnh nhân. Tỷ lệ gặp TTT nghiêm trọng trên bệnh nhân là 0,42 lượt/bệnh nhân và 42,1% bệnh nhân có ít nhất một TTT nghiêm trọng. Các cặp TTT được phát hiện trong quá trình điều trị đều là TTT mức độ nghiêm trọng. Một nghiên cứu hồi cứu cắt ngang được thực hiện từ tháng 3 đến tháng 6 năm 2013 thực hiện trên 240 bệnh nhân tại Bệnh viện Tâm thần Ethiopia cho thấy 49,5% bệnh nhân có ít nhất một TTT mức độ nghiêm trọng [7]. Trong 161 lượt TTT được phát hiện có 36,0% lượt tương tác xảy ra theo cơ chế dược động học, 56,5% xảy ra theo cơ chế dược lực học. Các thuốc điều trị RLTT là các thuốc tác dụng lên thần kinh trung ương với nhiều đích tác dụng và nhiều thuốc có cùng hướng tác dụng phụ (trên tim mạch, thần kinh trung ương) [5]. Hậu quả các cặp DLH có liên quan đến kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh và rối loạn nhịp tim. Trong khi đó, các cặp TTT nghiêm trọng nhất đối với các thuốc hướng thần dẫn đến nhiễm độc hệ thần kinh trung ương, tăng huyết áp nghiêm trọng, nhiễm độc tim, rối loạn nhịp thất, trụy tim mạch,

kéo dài khoảng QT [4]. Rất khó để ngăn chặn hoàn toàn tương tác thuốc, đặc biệt là trên đối tượng bệnh nhân điều trị RLTT do việc sử dụng thuốc thường là suốt đời, sử dụng phác đồ điều trị đa thuốc và phần lớn bệnh nhân là người cao tuổi. Do đó, tương tác thuốc là một trong những thách thức lớn trong điều trị rối loạn tâm thần. Chính vì thế, việc phát hiện và kiểm soát tương tác thuốc đóng vai trò rất quan trọng trong điều trị các rối loạn tâm thần, mang lại lợi ích lớn cho bệnh nhân.

Trong 16 cặp TTT, có 03 cặp TTT ở mức độ phổ biến nhất là cặp diazepam-olanzapin, clozapin- risperidon, clozapin-haloperidol với tần suất ghi nhận được là 6,5%, 5,0% và 4,5%. Trên thực tế nhóm thuốc an thần kinh cũng được cho là liên quan nhiều nhất đến các TTT gặp trong điều trị các bệnh RLTT [8].

4.2. Về đồng thuận xử trí các cặp tương tác thuốc phát hiện trên khoa lâm sàng

Trong 161 lượt TTT được tư vấn bởi dược sĩ, có 129 lượt tư vấn (chiếm tỷ lệ 80,1%) được bác sĩ chấp thuận (đồng ý đơn thuốc có tương tác và theo biện pháp xử trí), 29 lượt tư vấn (18,0%) bác sĩ chấp thuận một phần (chấp thuận là có TTT bất lợi nhưng chưa chấp nhận biện pháp xử trí), chỉ có 3 lượt tư vấn bác sĩ không chấp thuận. Kết quả này tương đồng với một nghiên cứu phân tích can thiệp của dược sĩ lâm sàng tại khoa thần kinh, Bệnh viện Brazil (2019), có 516 can thiệp được dược sĩ lâm sàng đưa ra, trong đó có 427 can thiệp được chấp thuận (chiếm tỷ lệ 82,8%) và hầu hết các can thiệp của dược sĩ được

thực hiện là giám sát lâm sàng trên bệnh nhân điều trị (89,2%) [2]. Bên cạnh đó, trong nghiên cứu của chúng tôi có 3 trường hợp bác sĩ không chấp thuận với trao đổi của dược sĩ đều liên quan tới cặp clopromazin-haloperidol, nguyên nhân không đồng thuận được đưa ra do tình trạng bệnh nhân cấp tính và kinh nghiệm điều trị của bác sĩ chưa ghi nhận biến cố bất lợi khi điều trị trên bệnh nhân trước đây.

Về cách thức xử trí các cặp tương tác đã chấp thuận, có 29,5% là chấp thuận theo hướng giảm liều, ngừng một trong hai thuốc, thay đổi thuốc, cụ thể 20 lượt điều chỉnh liều, 8 lượt ngừng một trong hai thuốc; 5 lượt TTT thay thế thuốc; 5 lượt TTT theo dõi lâm sàng và theo dõi điện tâm đồ. Chiếm phần lớn hướng xử trí là giám sát lâm sàng để có biện pháp xử lý kịp thời. So sánh với nghiên cứu của Alicia Gunterus và cộng sự (2016) ghi nhận các loại can thiệp của dược sĩ thường gặp nhất là ngừng thuốc (38,5%), giám sát lâm sàng (26,0%) và thay thuốc (13,5%), trong đó lý do ngừng thuốc chủ yếu là phối hợp nhiều thuốc trên cùng 1 bệnh nhân [1].

5. Kết luận

Nghiên cứu đã chứng minh vai trò của dược sĩ trong quản lý TTT bất lợi trên 127 bệnh nhân (chiếm 42,1%) có 161 lượt TTT xuất hiện (của 16 cặp tương tác thuốc), trong đó đã can thiệp được 38 lượt TTT (chiếm 29,5%) cần phải điều chỉnh liều hay ngừng thuốc và thay thế thuốc, từ đó giúp các bác sĩ bệnh viện trong việc kê đơn đảm bảo an toàn, hợp lý và hiệu quả trên bệnh nhân điều trị nội trú tại Bệnh viện Tâm thần Trung ương 1.

Tài liệu tham khảo

1. Alicia Gunterus, Shruti Lopchuk et al (2016) *Quantitative and economic*

analysis of clinical pharmacist interventions during rounds in an acute care psychiatric hospital. Ment Health Clin 6(5): 242-247.

2. João Paulo Vilela Rodrigues, Fabiana Angelo Marques et al (2019) *Analysis of clinical pharmacist interventions in the neurology unit of a Brazilian tertiary teaching hospital*. Clinical Trial PLoS One, 14(1): e0210779
3. Maria Conchita Ocana-Zurita, Isela E. Juarez-Rojop (2016) *Potential drug-drug interaction in Mexican patients with schizophrenia*. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology 12(4): 249-253.
4. Chadwick B, Waller D et al (2005) *Potentially hazardous drug interactions with psychotropics*. [Advances in Psychiatric Treatment](#) 11: 440-449.
5. Egger SS, Drewe J et al (2003) *Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge*. Eur J Clin Pharmacol 58(11): 773-778.
6. Hansten PD, Horn JR (2011) *Drug interactions: analysis and management lippincott williams and wilkin*.
7. Mezgebe Haftay Berhane, Seid Kalid %J J. Sci. Innov. Res (2015) *Prevalence of potenial drug-drug interactions among pschitric patients in Ayder referral hospital, Mekelle, Tigray, Ethiopia*. 4: 71-75.
8. Thomson Daniel, Berk Michael et al (2015) *Tobacco use in bipolar disorder*. Clinical psychopharmacology and neuroscience: The official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology 13(1): 1-11.
9. The Government of Viet Nam. Decree No. 131/2020/NĐ-CP (2020) *Regulation on clinical pharmacy organization and activities at clinical settings*.

