

## TƯƠNG TÁC THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ CHO BỆNH NHÂN NGOẠI TRÚ MẮC BỆNH MẠCH VÀNH TẠI CẦN THƠ

*Trương Trần Anh Thu<sup>1\*</sup>, Diệp Gia Hân<sup>1</sup>, Vương Thị Kim Huyền<sup>1</sup>, Lê Văn Thanh<sup>1</sup>, Võ Văn Quyên<sup>1</sup>, Nguyễn Ánh Nhật<sup>2</sup>, Lê Thị Cẩm Tú<sup>1</sup>, Nguyễn Thắng<sup>1</sup>*

1. Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ  
2. Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh  
\*Email: [truongtrananhthu@gmail.com](mailto:truongtrananhthu@gmail.com)

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Tương tác thuốc – thuốc có thể làm tăng các phản ứng có hại của thuốc và làm giảm hiệu quả điều trị trên lâm sàng. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định tần suất xuất hiện và đặc điểm của các tương tác giữa các thuốc trong đơn điều trị cho bệnh nhân bệnh mạch vành. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được tiến hành trên đơn thuốc của bệnh nhân điều trị ngoại trú mắc bệnh mạch vành tại một bệnh viện ở Cần Thơ vào 08/2018. Các thuốc được ghi nhận lại từ đơn và tương tác giữa các thuốc trong đơn được tra trên trang web Drugs.com. Tương tác chỉ ghi nhận ở mức nghiêm trọng. **Kết quả:** Tổng số 683 đơn thuốc của bệnh nhân được chọn (tuổi trung bình 63,4; 64,3% nữ). Tương tác giữa các thuốc trong đơn chiếm tỷ lệ 19,3%. Tương tác giữa clopidogrel với nhóm ức chế bơm proton-PPIs (omeprazol, esomeprazol, rabeprazol) là tương tác thường gặp nhất trong nghiên cứu. Yếu tố sử dụng từ 5 thuốc trở lên trong đơn sẽ tăng nguy cơ xảy ra tương tác thuốc trong đơn (OR= 6,36; 95% CI: 2,54-15,96). **Kết luận:** Tương tác ở mức nghiêm trọng chiếm tỷ lệ khá cao. Vì vậy, bác sĩ cần chú ý những tương tác này trong kê đơn. Tỷ lệ xảy ra tương tác thuốc tăng lên khi tăng số lượng thuốc trong đơn. Các nghiên cứu kế tiếp cần đánh giá sự liên quan giữa đặc điểm bác sĩ với các vấn đề liên quan đến tương tác thuốc.

**Từ khóa:** Các vấn đề liên quan đến thuốc; Tương tác thuốc; Bệnh mạch vành; Cần Thơ.

### ABSTRACT

#### DRUG-DRUG INTERACTIONS IN THE PRESCRIBING FOR OUTPATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASES IN CAN THO

*Truong Tran Anh Thu<sup>1</sup>, Diep Gia Han<sup>1</sup>, Vuong Thi Kim Huyen<sup>1</sup>, Le Van Thanh<sup>1</sup>, Vo Van Quyen<sup>1</sup>, Nguyen Anh Nhat<sup>2</sup>, Le Thi Cam Tu<sup>1</sup>, Nguyen Thang<sup>1</sup>*

1. Can Tho University of Medicine and Pharmacy  
2. Ho Chi Minh University of Medicine and Pharmacy

**Background:** Drug–drug interactions could cause failure in treatment and adverse events. **Objectives:** To determine the prevalence and characteristics of drug–drug interactions in treatment for coronary artery diseases. **Materials and methods:** We conducted a cross-sectional study on the prescribing for outpatients with coronary artery diseases at a hospital in Can Tho in August 2018. The drugs were recorded from the prescriptions and the drug–drug interactions were checked on Drugs.com website. We used only major drug–drug interactions. **Results:** In total, 683 patient’s prescription were included (mean age 63.4; 64.3% female). The prevalence of drug– drug interactions is 19.3%. The interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors-PPIs (omeprazole, esomeprazole, rabeprazole) is the most common in the study. Patients who received five or more drugs were more likely to experience drug–drug interactions (OR = 6.36; 95% CI: 2.54-15.96). **Conclusion:** Drug–drug interactions are common among patients with coronary artery diseases. The incidence of drug–drug interactions increased with the increase in number of drugs prescribed. Further studies should be conducted to determine the association between drug–drug interactions and physicians’ characteristics.

**Keywords:** Drug-related problems; Drug–drug interactions; Coronary artery diseases; Can Tho.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh tim mạch là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới. Năm 2016, theo thống kê số người tử vong do bệnh tim mạch chiếm hơn 17,6 triệu người mỗi năm và dự kiến sẽ tăng lên hơn 23,6 triệu người vào năm 2030. Tại Hoa Kỳ, có hơn 800 nghìn người tử vong do bệnh tim mạch, cứ 3 người có 1 người chết và bệnh mạch vành là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu (43,2%) trong số những nguyên nhân do bệnh tim mạch [1]. Từ năm 2014 đến 2015, chi phí cho bệnh tim mạch và đột quỵ hơn 355 tỷ đô. Tại Việt Nam, bệnh tim mạch cũng là nguyên nhân tử vong hàng đầu và chiếm 31% [2].

Tương tác thuốc - thuốc là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất gây ra sai sót trong việc sử dụng thuốc ở các nước phát triển, đặc biệt là ở người cao tuổi do được điều trị với nhiều loại thuốc, với tỷ lệ xuất hiện từ 20 đến 40%. Đặc biệt, đa trị liệu làm tăng sự phức tạp của quản lý trị liệu, có nguy cơ xảy ra các tương tác thuốc – thuốc nghiêm trọng trên lâm sàng và có thể gây ra tăng các phản ứng có hại của thuốc hoặc làm giảm hiệu quả điều trị trên lâm sàng. Tương tác thuốc – thuốc có thể được phân loại thành hai nhóm chính: dược động học và dược lực học [3]. Theo kết quả nghiên cứu thực hiện tại một bệnh viện của Iran cho thấy trong tổng số 1733 bệnh nhân, 78,3% có ít nhất một tương tác thuốc và trung bình có 6 tương tác trên mỗi bệnh nhân. Về mức độ tương tác 7,9% tương tác nghiêm trọng; 69,9% tương tác trung bình và 22,2% tương tác thuốc nhẹ. Các yếu tố chính ảnh hưởng đến tương tác thuốc trong nghiên cứu này là tuổi, số lượng thuốc được sử dụng, thời gian nằm viện và loại dịch vụ y tế [4]. Theo nghiên cứu khác trên bệnh nhân mắc bệnh tim cho thấy trung bình có 2 tương tác thuốc trên mỗi bệnh nhân. Nhìn chung, bệnh nhân có ít nhất một tương tác thuốc lên đến 91,6%; 86,3% đã có ít nhất một tương tác thuốc ở mức nghiêm trọng và 84,5% bệnh nhân có ít nhất một tương tác thuốc ở mức vừa [5].

Hiện nay ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về tương tác trên đối tượng bệnh nhân ngoại trú mắc bệnh mạch vành. Vì vậy, chúng tôi đã thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu xác định tần suất xuất hiện và đặc điểm của tương tác ở mức nghiêm trọng giữa các thuốc trong đơn điều trị cho bệnh nhân ngoại trú bệnh mạch vành.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Nghiên cứu được tiến hành ở một bệnh viện đa khoa tại Cần Thơ. Chúng tôi chọn các đơn thuốc ngoại trú được khám lần đầu của bệnh nhân mắc bệnh mạch vành vào tháng 08/2018. Loại trừ các đơn thuốc của phụ nữ có thai và bệnh nhân dưới 18.

### 2.2. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

### 2.3. Cỡ mẫu:

Công thức tính ước lượng cỡ mẫu:

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

Trong đó:

n: cỡ mẫu nghiên cứu

Z: hệ số tin cậy, Z=1,96 với độ tin cậy 95%

p: tỷ lệ ước tính. Do chưa có nghiên cứu về tương tác thuốc ở mức độ nghiêm trọng trên đối tượng bệnh mạch vành nên chọn p=0,5.

d: sai số cho phép. Chọn d=0,05.

$\alpha$ : mức ý nghĩa thống kê. Chọn  $\alpha=0,05$  nên độ tin cậy là 95%,  $Z_{0,975}=1,96$

Thay các giá trị trên vào công thức ta có cỡ mẫu là:

$$n = \frac{1,96^2 \cdot 0,5(1-0,5)}{0,05^2} \approx 385 \text{ (đơn thuốc)}$$

Sau quá trình chọn lọc mẫu có 683 đơn thuốc thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu. Vì vậy, cỡ mẫu thực tế trong nghiên cứu là 683 đơn thuốc

#### 2.4. Phương pháp:

Các thuốc được ghi nhận lại từ đơn và tương tác giữa các thuốc trong đơn được tra trên trang web *Drugs.com*. Nghiên cứu chỉ xét các tương tác ở mức nghiêm trọng. Tương tác nghiêm trọng: có ý nghĩa lâm sàng, tránh kết hợp, nguy cơ của tương tác lớn hơn lợi ích. Các yếu tố có thể ảnh hưởng đến nguy cơ xảy ra tương tác thuốc chúng tôi ghi nhận từ đơn thuốc: tuổi, giới tính, bảo hiểm y tế (BHYT), số lượng thuốc trong đơn.

**2.6. Xử lý số liệu:** Kết quả được trình bày dưới dạng: các biến định tính sẽ được mô tả bằng tần suất, tỷ lệ phần trăm; các biến định lượng mô tả bằng trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn. Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Sử dụng hồi quy đa biến để đánh giá sự ảnh hưởng của một số yếu tố đến các tương tác thuốc trong đơn.

**2.7. Đạo đức trong nghiên cứu:** Nghiên cứu được sự đồng ý của Trường Đại học Y Dược Cần Thơ và bệnh viện nghiên cứu tại Cần Thơ. Các thông tin cá nhân của bệnh nhân hoàn toàn được giữ bí mật.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tổng số 683 đơn thuốc đã thỏa các tiêu chuẩn chọn mẫu được đưa ra trong nghiên cứu. Trong đó đơn thuốc của bệnh nhân nữ chiếm 64,3%. Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là 63,4 tuổi với 54,0% bệnh nhân dưới 65 tuổi và 46,0% bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên. Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu có BHYT với tỷ lệ 70,0%. Số lượng thuốc trong đơn từ 5 thuốc trở lên chiếm tỷ lệ cao 82,6%.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Số bệnh nhân (N=683)	Tỷ lệ %
<b>Tuổi</b>		
Trung bình: 63,4 $\pm$ 11,3		
< 65 tuổi	369	54,0
$\geq$ 65 tuổi	314	46,0
<b>Giới tính</b>		
Nữ	439	64,3
Nam	244	35,7
<b>Sử dụng BHYT</b>		
Có BHYT	478	70,0
Không BHYT	205	30,0
<b>Số lượng thuốc trong đơn</b>		
< 5 thuốc	119	17,4
$\geq$ 5 thuốc	564	82,6

Tổng số tương tác giữa các thuốc trong đơn là 132 trường hợp với 14 cặp tương tác ở mức nghiêm trọng chiếm tỷ lệ là 19,3%. Trong đó, cặp tương tác clopidogrel–omeprazol có tỷ lệ cao nhất (44; 6,4%); tiếp theo là cặp tương tác clopidogrel–esomeprazol (38; 5,6%); clopidogrel–rabeprazol (37; 5,4%); thấp nhất là 9 cặp tương tác amiodaron–ivabradin, allopurinol–perindopril, atorvastatin–niacin, Ofloxacin–ivabradin, spironolacton–losartan,

spironolactone–perindopril, spironolacton–irbesartan, spironolacton–valsartan, spironolactone – ramipril chiếm tỷ lệ là (1; 0,1%).

Bảng 2. Tỷ lệ tương tác nghiêm trọng giữa các thuốc trong đơn

STT	Tương tác mức nghiêm trọng	Số lượng (N=683)	Tỷ lệ %
1	Clopidogrel - omeprazol	44	6,4
2	Clopidogrel - esomeprazol	38	5,6
3	Clopidogrel - rabeprazol	37	5,4
4	Kali clorid - losartan	2	0,3
5	Amlodipin - simvastatin	2	0,3
6	Amiodaron - ivabradin	1	0,1
7	Allopurinol - perindopril	1	0,1
8	Atorvastatin - niacin	1	0,1
9	Ofloxacin - ivabradin	1	0,1
10	Spironolacton - losartan	1	0,1
11	Spironolacton - perindopril	1	0,1
12	Spironolacton - irbesartan	1	0,1
13	Spironolacton - valsartan	1	0,1
14	Spironolacton - ramipril	1	0,1
	<b>Tổng</b>	<b>132</b>	<b>19,3</b>

Kết quả nghiên cứu cho thấy, yếu tố số lượng thuốc trong đơn từ 5 thuốc trở lên sẽ làm tăng nguy cơ xảy ra tương tác giữa các thuốc trong đơn (OR= 6,36; 95% CI: 2,54-15,96). Bên cạnh đó, không có sự khác biệt về nguy cơ xảy ra tương tác thuốc trong đơn giữa nữ giới so với nam giới (OR= 1,25; 95% CI: 0,82-1,90), nhóm tuổi từ 65 trở lên so với nhóm dưới 65 (OR= 0,96; 95% CI: 0,65-1,42) và nhóm có BHYT so với nhóm không có BHYT (OR= 1,34; 95% CI: 0,86-2,09).

Bảng 3. Sự ảnh hưởng của một số yếu tố nguy cơ

Yếu tố	OR	95% CI
Giới tính (Nữ)	1,25	0,82-1,90
Tuổi ( $\geq 65$ tuổi)	0,96	0,65-1,42
BHYT (Có BHYT)	1,34	0,86-2,09
Số lượng thuốc trong đơn ( $\geq 5$ thuốc)	<b>6,36</b>	<b>2,54-15,96</b>

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đã ghi nhận 132 trường hợp tương tác ở mức nghiêm trọng với tỷ lệ 19,3%. Theo kết quả nghiên cứu của Kulkarni V và cộng sự (2013) tương tác ở mức độ nghiêm trọng chiếm tỷ lệ 6,4% [6]. Kết quả nghiên cứu khác dựa trên phần mềm Lexi-Interact tương tác loại X (sự kết hợp thuốc này nên tránh, rủi ro nhiều hơn lợi ích, sự kết hợp thuốc loại này được xem là chống chỉ định) có tỷ lệ 9,6% [7]. Kết quả tỷ lệ tương tác ở mức độ nghiêm trọng nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác có thể do nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu tập trung vào đối tượng bệnh mạch vành. Đơn thuốc của bệnh nhân mắc bệnh tim mạch có số lượng tương tác giữa các thuốc trong đơn cao (6,3/bệnh nhân) [6].

Trong nghiên cứu này, tương tác giữa một số thuốc trong nhóm PPIs với clopidogrel có tỷ lệ cao nhất. Sử dụng một số thuốc PPIs có thể làm giảm tác dụng bảo vệ tim mạch của clopidogrel do PPIs làm giảm chuyển hóa clopidogrel thành chất có hoạt tính qua việc ức chế CYP450 2C19. Việc dùng kết hợp sẽ gia tăng biến cố tim mạch, tăng nhồi máu cơ tim và đột quy [8],[9]. Theo kết quả của một phân tích gộp với hơn 80 nghìn bệnh nhân cho thấy rằng trong một thời gian theo dõi ngắn hạn, tỷ lệ tử vong và tái thông mạch máu cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân sử dụng PPIs. Tuy nhiên, kết quả cho tỷ lệ tử vong dài hạn thì tương tự ở cả hai nhóm [10]. Bên cạnh đó, theo một số nghiên cứu gần đây lại cho thấy rabeprazol không ảnh hưởng lên sự chuyển hóa của clopidogrel [11], [12]. Sự khác nhau này có thể do việc hạn chế của công cụ tra Drugs.com. Những nghiên cứu đi sâu hơn về tương tác thuốc nên có chứng cứ cập nhật thêm cho các tương tác.

Theo khuyến cáo nên tránh sử dụng PPIs ở bệnh nhân được điều trị bằng clopidogrel. PPIs chỉ nên được xem xét ở bệnh nhân có nguy cơ cao như điều trị chống kết tập tiểu cầu kép, có tiền sử xuất huyết hoặc loét đường tiêu hóa và điều trị đồng thời bằng thuốc chống đông máu. Sau đó, đánh giá kỹ về rủi ro so với lợi ích. Nếu cần sử dụng PPIs, dexlansoprazol, lansoprazol hoặc pantoprazol có thể là lựa chọn thay thế an toàn hơn và xu hướng sử dụng những PPIs này phối hợp với clopidogrel trên bệnh nhân bệnh mạch vành cũng đang tăng. Mặt khác, thuốc đối kháng thụ thể H<sub>2</sub> hoặc antacid cũng nên được xem xét [13], [14].

Nhóm sử dụng từ 5 thuốc trở lên trong đơn sẽ có nguy cơ xảy ra tương tác thuốc mức nghiêm trọng so với nhóm sử dụng dưới 5 thuốc trong đơn (OR= 6,36; 95% CI: 2,54-15,96). Nghiên cứu của Murtaza G và nghiên cứu của Chatsisvili A cũng cho kết quả tương tự bệnh nhân dùng nhiều loại thuốc trong nghiên cứu có nguy cơ xảy ra tương tác thuốc cao hơn [5], [15].

## V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ tương tác ở mức nghiêm trọng giữa các thuốc trong đơn chiếm tỷ lệ khá cao. Trong đó cao nhất là những cặp tương tác của một số thuốc trong nhóm PPIs với clopidogrel. Vì vậy, bác sĩ cần chú ý những cặp tương tác này trong kê đơn cho bệnh nhân để tránh những ảnh hưởng đến điều trị. Sử dụng từ 5 thuốc trở lên trong đơn sẽ có nguy cơ xảy ra tương tác thuốc mức nghiêm trọng nên bác sĩ cần kê đơn theo hướng dẫn điều trị để giảm số lượng thuốc không cần thiết trong đơn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Benjamin E. J, Muntner P, Alonso A, *et al* (2019), Heart Disease and Stroke Statistics-2019 At-a-Glance Heart Disease, Stroke and other Cardiovascular Diseases, *Am Hear Assoc*, 1–5.
2. World Health Organization (2018), *Noncommunicable Diseases Country Profiles 2018*, WHO, 369, 1336–43.
3. Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, *et al.* (2013), Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management, *J Res Med Sci*, 18(7), 601–610.
4. Makiani M. J, Nasiripour S, Hosseini M, Mahbubi A (2017), Drug-drug Interactions: The Importance of Medication Reconciliation, *J Res Pharm Pract*, 6(1), 61–62.
5. Murtaza G, Khan M. Y, Azhar S, Khan S. A, Khan T. M (2016), Assessment of potential drug-drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients, *Saudi Pharm J*, 24(2), 220–225.

6. Kulkarni V, Bora S. S, Sirisha S, Saji M, Sundaran S (2013), A study on drug-drug interactions through prescription analysis in a South Indian teaching hospital, *Ther Adv Drug Saf*, 4(4), 141-6.
  7. Shetty V, Chowta M. N, Chowta K. N, Shenoy A, Kamath A, Kamath P (2018), Evaluation of Potential Drug-Drug Interactions with Medications Prescribed to Geriatric Patients in a Tertiary Care Hospital, *J Aging Res*, 2018, 5728957.
  8. Serbin M. A, Guzauskas G. F, Veenstra D. L (2016), Clopidogrel-Proton Pump Inhibitor Drug-Drug Interaction and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among PCI-Treated ACS Patients: A Meta-analysis, *J Manag Care Spec Pharm*, 22(8), 939-47.
  9. Serbin M. A, Guzauskas G. F, Veenstra D. L (2016), Clopidogrel-Proton Pump Inhibitor Drug-Drug Interaction and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among PCI-Treated ACS Patients: A Meta-analysis, *J Manag Care Spec Pharm*, 22(8), 939-947.
  10. Bundhun P. K, Teeluck A. R, Bhurtu A, Huang W. Q (2017), Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012 - 2016), *BMC Cardiovascular Disor*, 17(1), 3.
  11. Wu J, Jia L. T, Shao L. M, *et al.* (2013), Drug-drug interaction of rabeprazole and clopidogrel in healthy Chinese volunteers, *Eur J Clin Pharmacol*, 69(2):179-187.
  12. Funck-Brentano C, Szymezak J, Steichen O, *et al.* (2013), Effects of rabeprazole on the antiplatelet effects and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy volunteers, *Arch Cardiovasc Dis*, 106(12):661-671.
  13. Guérin A, Mody R, Carter V, Ayas C, Patel, H, Lasch K, Wu E (2016), Changes in Practice Patterns of Clopidogrel in Combination with Proton Pump Inhibitors after an FDA Safety Communication, *PloS one*, 11(1), e0145504.
  14. Farhat N, Haddad N, Crispo J, Birkett N, McNair D, Momoli F, Wen S. W, Mattison D. R, Krewski D (2019), Trends in concomitant clopidogrel and proton pump inhibitor treatment among ACS inpatients, 2000-2016, *Eur J Clin Pharmacol*, 75(2), 227-235.
  15. Chatsisvili A, Sapounidis I, Pavlidou G, *et al.* (2010), Potential drug-drug interactions in prescriptions dispensed in community pharmacies in Greece, *Pharm World Sci*, 32, 187-193  
(Ngày nhận bài: 02/3/2020 - Ngày duyệt đăng: 18/6/2020)
-