

TƯƠNG TÁC NGHIÊM TRỌNG GIỮA ALOPURINOL VÀ MERCAPTOPURIN, AZATHIOPRIN

Nguyễn Mai Hoa, Nguyễn Duy Tân, Nguyễn Hoàng Anh

Ở bệnh nhân ung thư, việc phối hợp hóa trị liệu với nhiều loại thuốc hỗ trợ trong quá trình điều trị dẫn đến nguy cơ cao xảy ra tương tác thuốc. Tuy nhiên, một số bệnh nhân vẫn bắt buộc phối hợp thuốc để dự phòng các biến chứng nặng, đe dọa tính mạng trong quá trình điều trị. Trong đó, sử dụng đồng thời mercaptopurin với alopurinol là một ví dụ điển hình. Cặp phối hợp này giúp ngăn ngừa tình trạng tăng acid uric máu trong hội chứng ly giải khối u, nhưng mặt khác có thể làm gia tăng độc tính suy tủy.

Azathioprin là dẫn chất imidazol của mercaptopurin cũng có nguy cơ tương tác thuốc tương tự, do trong cơ thể azathioprin được chuyển hóa thành mercaptopurin tại gan. Tại gan và biểu mô niêm mạc ruột, mercaptopurin bị oxy hóa bởi xanthin oxidase thành dẫn chất không có hoạt tính (6-thiouric acid) và bị thải trừ. Alopurinol ức chế chuyển hóa bước một thông qua xanthin oxydase, làm tích lũy mercaptopurin và tăng nồng độ cũng như độc tính của thuốc này [2]. Trong một nghiên cứu, tình trạng giảm toàn thể huyết cầu đã xảy ra ở 3 trong số 13 trẻ sử dụng mercaptopurin liều 2,5 mg/kg/ngày đồng thời với alopurinol ở liều 10 mg/kg/ngày. Tuy nhiên, khi liều mercaptopurin giảm đi một nửa, độc tính đã không xuất hiện ở 9 trẻ còn lại. Y văn cũng đã ghi nhận một số báo cáo ca bệnh có xuất hiện suy tủy khi sử dụng đồng thời azathioprin và alopurinol [2].

Trong năm 2014, chúng tôi đã tiến hành một khảo sát nhỏ để đánh giá ảnh hưởng của cặp tương tác này lên khả năng xuất hiện suy tủy [1]. Nghiên cứu này được tiến hành trên bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu tủy tại khoa Điều trị hóa chất, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, có sử dụng mercaptopurin trong khoảng thời gian từ tháng 3/2014 đến tháng 5/2014. Bệnh nhân được phân thành hai nhóm: chỉ sử dụng mercaptopurin đơn độc (49 bệnh nhân) và sử dụng đồng thời mercaptopurin - alopurinol (22 bệnh nhân). Hai nhóm này có sự tương đồng

về tuổi, giới tính, chức năng gan, thận và mức độ suy tủy tại thời điểm bắt đầu trước khi dùng thuốc, sau đó đều được giám sát các chỉ số huyết học để phát hiện biến cố suy tủy trong vòng 30 ngày kể từ thời điểm bắt đầu theo dõi. Trong thời gian này, biến cố suy tủy được coi là xuất hiện nếu bệnh nhân không có suy tủy tại thời điểm bắt đầu theo dõi, sau đó xuất hiện suy tủy; hoặc bệnh nhân trước đó đã có suy tủy nhưng trong quá trình theo dõi phát hiện thấy suy tủy ở mức độ nặng hơn. Kết quả cho thấy biến cố suy tủy xảy ra sớm hơn ở nhóm bệnh nhân sử dụng đồng thời alopurinol - mercaptopurin (trung bình 8,5 ngày so với 15,4 ngày ở nhóm bệnh nhân chỉ sử dụng mercaptopurin). Kết quả của phân tích hồi quy đa biến cho thấy việc sử dụng đồng thời alopurinol và mercaptopurin là yếu tố tiên lượng độc lập làm tăng nguy cơ xuất hiện (tỷ suất chênh (OR)=3,9, khoảng tin cậy 95%: 1,46-7,19). Tuổi, giới tính, chức năng gan, thận của bệnh nhân không ảnh hưởng tới việc xuất hiện biến cố này. Mặc dù nghiên cứu này được tiến hành trên một cỡ mẫu khá nhỏ (71 bệnh nhân) và chưa tìm hiểu được ảnh hưởng của liều đến hậu quả của tương tác thuốc nhưng cũng đã ghi nhận được sự khác biệt về thời gian tiềm tàng và tần suất xuất hiện biến cố giữa hai nhóm.

Như vậy, tương tác giữa alopurinol và mercaptopurin/azathiopurin là tương tác thuốc nghiêm trọng và đã được ghi nhận trong y văn. Do đó, tăng cường các biện pháp dự phòng, theo dõi và xử trí phù hợp sẽ giúp giảm thiểu hậu quả của tương tác này trong thực hành lâm sàng. Cán bộ y tế nên tránh phối hợp hai thuốc này nếu có thể. Trong trường hợp bắt buộc phải phối hợp, nên giảm liều mercaptopurin xuống còn 25% đến 33% so với liều thường dùng và hiệu chỉnh liều sau đó tùy theo đáp ứng của người bệnh và sự xuất hiện biến cố bất lợi [2], [3]. Thêm vào đó, cần giám sát chặt chẽ các chỉ số huyết học hàng tuần trong 3 tháng đầu tiên sử dụng phác đồ phối hợp 2 thuốc và xét nghiệm định kỳ hàng tháng sau đó để có biện pháp xử trí kịp thời [4].

Tài liệu tham khảo:

1. Nguyễn Duy Tân, Nguyễn Mai Hoa, Nguyễn Hoàng Anh (2015), "Đánh giá tương tác bất lợi trên bệnh án nội trú điều trị ung thư máu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương", *Tạp chí Dược học*, số 12, tr 2-7.
2. Karen Baxter, "Stockley's drug interactions", via <https://www.medicinescomplete.com/>,



accessed on 11th March 2016.

3. Truven Health Analytics, Micromedex 2.0, <http://www.micromedexsolutions.com/>, accessed on 11th March 2016.

4. Medsafe (1998). "Azathioprine-Allopurinol Interaction: Danger!". *Prescriber Update*. 17:16-17.