

Dị ứng allopurinol: Các phương pháp dự phòng hiệu quả

Allopurinol allergy: Prevention effects

Hoàng Thị Lâm*, **, ***

*Bệnh viện E,

**Đại học Y Hà Nội,

***Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Tóm tắt

Allopurinol là thuốc giảm acid uric trong máu hiệu quả, dùng để điều trị bệnh gout, sỏi thận urate tái diễn, hội chứng ly giải khối u trong điều trị ung thư. Tuy nhiên, đây là một trong những thuốc hàng đầu gây ra tổn thương da nặng do thuốc với tỷ lệ tử vong cao. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ dị ứng allopurinol ở người bệnh. Sàng lọc HLA-B*580 ở người châu Á, hoặc châu Phi là một trong những biện pháp hiệu quả. Kết quả, sàng lọc dương tính, người bệnh sẽ được sử dụng thuốc thay thế hoặc giảm mẫn cảm với thuốc trước khi điều trị là một phương pháp hiệu quả và ít tốn kém so với việc điều trị bệnh nhân dị ứng thuốc. Thay đổi liều thuốc, dựa vào mức thanh thải creatinin cộng thêm hạn chế các phương pháp làm tăng nguy cơ dị ứng thuốc như sử dụng kèm thuốc lợi tiểu v.v... cũng là một trong những phương pháp phòng tránh dị ứng thuốc allopurinol. Sử dụng các test chẩn đoán dị ứng thuốc trước khi dùng thuốc cũng hạn chế nguy cơ dị ứng allopurinol.

Từ khóa: Allopurinol, dị ứng thuốc, HLA-B*5801.

Summary

Allopurinol is very effective at reducing uric acid levels, commonly used to treat Gout, recurrent kidney stones, and tumor lysis syndrome in cancer patient during treatment. However, it is one of the leading drugs causing severe drug-induced skin damage with a high mortality rate. There are many factors affecting the risk of allopurinol allergy in patients. HLA-B*5801 screening in Asian, or African have been proven to be effective. When positive with this gene, patient will need to use alternative drugs or undergo drug desensitization protocol before treatment. It is an effective and less expensive method compared to treating patients after drug allergies happen. Changing the dose, based on the creatinine clearance plus the restriction on methods that increase the risk of drug allergies such as the use of diuretics, etc., is also one of the allopurinol drug allergy prevention methods. Use of drug allergy diagnostic tests before medication also limits the risk of allopurinol allergy.

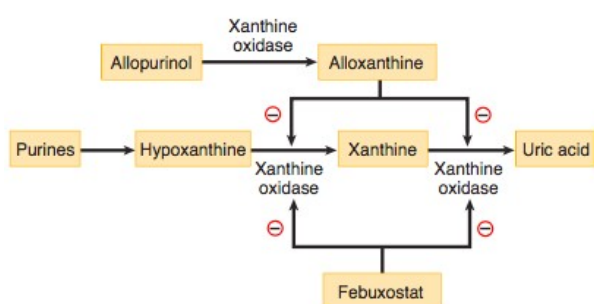
Keywords: Allopurinol, drug allergy, HLA-B*5801.

1. Đặt vấn đề

Allopurinol là thuốc hạ acid trong máu, được chỉ định điều trị bệnh gout, sỏi thận urate tái diễn hoặc hội chứng ly giải khối u trong điều trị ung thư.

Ngày nhận bài: 04/01/2021, ngày chấp nhận đăng: 25/02/2021

Người phản hồi: Hoàng Thị Lâm, Email: bshoangthilam@gmail.com - Bệnh viện E Hà Nội



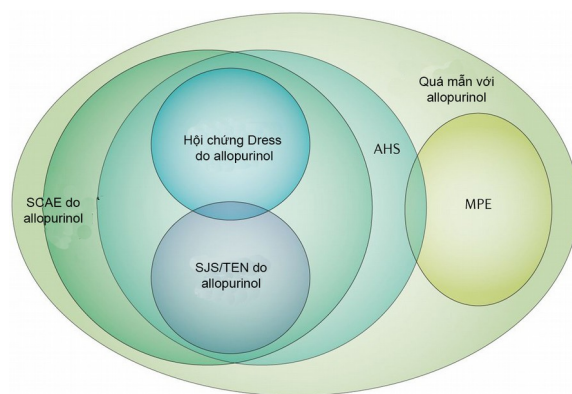
Hình 1. Cơ chế tác dụng của allopurinol

Thuốc rẻ tiền, sẵn có và hiệu quả nên đây là thuốc được sử dụng rất rộng rãi. Thuốc tác động lên xanthin oxidase, dẫn đến ức quá trình hình thành acid uric từ nhân purine (Hình 1). Tuy nhiên, allopurinol lại là thuốc hàng đầu gây tổn thương da nặng do thuốc [1]. Theo tác giả Jean-Claude R, tạp chí The New England Journal of Medicine, 1995 cho biết tổn thương da nặng do dị ứng allopurinol (Severe Cutaneous cause of Allopurinol Reactions-SCAR) là 5% các trường hợp [2]. Các tổn thương da do allopurinol, chủ yếu gặp là hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell và hội chứng Dress, hội chứng AGEP, hồng ban đa dạng, ban dát sẩn (Hình 2) v.v.... Ngoài các triệu chứng về da, bệnh nhân còn có sốt, nổi hạch ngoại biên, tổn thương gan thận nặng, biến loạn về số lượng bạch cầu máu ngoại biên đặc biệt là số lượng bạch cầu ái toan. Tỷ lệ mắc của tổn thương da nặng do allopurinol là 0,4 - 1 trường hợp trong 1000 người/năm [3]. Mặc dù, tỷ lệ mắc hàng năm không cao nhưng tổn thương da nặng do allopurinol thường kết hợp với tỷ lệ tử vong cao, với tỷ lệ lên đến 30% theo một số tác giả [1-3]. Diễn biến bệnh nặng, khởi phát kéo dài hàng tuần sau khi dùng thuốc, là một trong những yếu tố dẫn đến việc phát hiện nguyên nhân khá khó khăn. Một số yếu tố nguy cơ của dị ứng allopurinol liên quan đến liều lượng thuốc, thời gian dùng thuốc, yếu tố genes và một số yếu tố khác như bệnh thận mạn tính đi kèm, sử dụng thuốc lợi tiểu đồng thời.... Tuy nhiên, các yếu tố này không xuất hiện riêng rẽ mà đi cùng với nhau, liên quan đến nhau, chính vì vậy để phòng tránh được các tác dụng có hại của allopurinol đến người bệnh đặc biệt là tác dụng phụ trên đáp ứng miễn dịch cần xem xét tổng thể tất cả các yếu tố nguy cơ liên quan đến người bệnh cũng

như cách dùng thuốc. Bài viết này có mục tiêu: *Đưa ra các yếu tố liên quan đến dị ứng allopurinol từ đó đề ra các biện pháp phòng tránh hiệu quả giúp các bác sĩ giảm thiểu tới mức tối đa dị ứng do sử dụng allopurinol ở những bệnh nhân cần dùng thuốc.*

2. Thời gian dùng thuốc

Dị ứng allopurinol thường xảy ra sau vài tuần đến vài tháng dùng thuốc. Thời gian trung bình là 3 tuần và 90% các trường hợp xảy ra các triệu chứng dị ứng trong 8 - 9 tuần sau khi dùng thuốc allopurinol [4]. Nguy cơ quá mẫn với allopurinol tăng lên ở những bệnh nhân sử dụng allopurinol mà có bệnh tim hoặc thận đi kèm. Giáo dục nhân viên y tế và bệnh nhân về tai biến dị ứng do allopurinol rất quan trọng vì đa phần các tai biến dị ứng này là các tổn thương da nặng do allopurinol, bệnh nặng cần có chế độ chăm sóc điều trị đặc biệt cũng như tỷ lệ tử vong cao. Bệnh nhân cũng cần được hướng dẫn về thời gian xuất hiện bệnh sau dùng thuốc, các triệu chứng của bệnh, cũng như lúc nào thì nên ngừng thuốc và tìm sự hỗ trợ từ nhân viên y tế. Các bệnh nhân này, cần được đưa đến các bệnh phòng có chuyên khoa dị ứng, miễn dịch lâm sàng để bệnh nhân được chẩn đoán xác định thật sự có dị ứng với allopurinol hay không để bệnh nhân có được phác đồ điều trị thích hợp.



Hình 2. Các loại hình lâm sàng tổn thương da nặng do dị ứng allopurinol

3. Yếu tố di truyền

Với sự phát triển của công nghệ sinh học, việc phát hiện mối liên quan giữa các kiểu hình genes với dị ứng thuốc đã đưa y học tiến lên một bước tiến dài

trong việc phòng tránh bệnh dị ứng do thuốc. Từ năm 2005, các nhà khoa học đã phát hiện được mối liên quan giữa HLA-B*5801 với tổn thương da nặng do dị ứng allopurinol ở người dân tộc Hán, Trung Quốc [5]. Sự phối hợp này còn quan sát thấy ở các chủng tộc khác ở châu Á như Thái Lan, Hàn Quốc v.v... [6, 7] Những người mang hai allele HLA-B*5801 có nguy cơ mắc tổn thương da nặng do allopurinol cao hơn so với những người mang 1 gene này. Tần suất mang gene HLA-B*5801 khác nhau giữa các chủng tộc khác nhau. Những người ở các nước Đông Nam Á mang gene này khá cao, ví dụ như người Trung Quốc 13,3 - 20,4%, Hàn Quốc là 12,2% và Thái Lan là 8,1% [5-7]. Chủng tộc da trắng mang gene này với tỉ lệ khá thấp 1,5 - 5,2% [8]. Xét nghiệm sàng lọc gene HLA-B*5801 hiện nay khá dễ dàng thực hiện, một số nước tiên tiến còn yêu cầu sàng lọc gene HLA-B*5801 trước khi kê đơn cho những người có nguồn gốc châu Á để dự phòng dị ứng với allopurinol. Theo một số nghiên cứu được tiến hành ở Mỹ, và một số nước châu Á, chi phí cho xét nghiệm sàng lọc gene hiệu quả hơn chi phí điều trị bệnh nhân tổn thương da nặng do allopurinol [6]. Năm 2020 hướng dẫn điều trị gout của Hội Khớp học Hoa Kỳ đã khuyến cáo, cần sàng lọc gene HLA-B*5801 cho tất cả các bệnh nhân có nguồn gốc châu Á trước khi kê đơn allopurinol, đặc biệt ở những người có bệnh thận mạn giai đoạn 3 (CKD3) trở lên [9]. Theo một nghiên cứu được tiến hành ở Đài Loan trên 2339 người, sàng lọc gene HLA-B*5801, những người không có gene này, không một ai dị ứng với allopurinol khi dùng thuốc [10]. Chính vì vậy, những người có gene HLA-B*5801 được khuyến cáo không sử dụng allopurinol. Trong trường hợp bệnh nhân vẫn nhất thiết phải sử dụng allopurinol thì cần giảm mẫn cảm trước khi dùng. Tuy nhiên, HLA-B*5801 chỉ là một trong những yếu tố quyết định tổn thương da nặng do allopurinol. Những nghiên cứu gần đây cho thấy, allele *ABCG2 rs2231142* thường kết hợp với đáp ứng kém do thuốc allopurinol cho dù dùng liều 300mg/ngày. Sự kết hợp này có ý nghĩa sau khi đánh giá thêm các mối liên quan với tuổi, giới tính, chỉ số BMI, chủng tộc cũng như nồng độ urate huyết thanh.

4. Các yếu tố liên quan đến thuốc

Một số yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ thuốc trong máu như độ thanh thải thuốc, liều thuốc, đường dùng thuốc, và chuyển hóa thuốc. Các yếu tố này cũng bị tác động bởi chức năng thận, chỉ số BMI của cơ thể, tuổi, và các thuốc dùng kèm. Allopurinol rất nhanh chóng được chuyển thành oxypurinol, có thể đo được trong huyết thanh. Oxypurinol bài tiết chủ yếu qua thận và nồng độ oxypurinol trong huyết thanh phụ thuộc vào độ thanh thải creatinin. Nhiều bệnh nhân dung nạp được với nồng độ oxypurinol cao trong máu mà không có tác dụng phụ cũng như các triệu chứng dị ứng thuốc, trong lúc đó có những bệnh nhân xuất hiện dị ứng với nồng độ oxypurinol trong máu rất thấp. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân dị ứng allopurinol có nồng độ oxypurinol cao thường kèm theo tiên lượng xấu [4].

Theo các nhà khoa học, liều khởi đầu của allopurinol càng cao thì nguy cơ dị ứng thuốc cũng càng cao. Khi so sánh hai nhóm dị ứng thuốc allopurinol và nhóm không dị ứng thuốc, cho thấy liều dùng khởi đầu của allopurinol ở nhóm dị ứng thuốc cao hơn hẳn nhóm không dị ứng thuốc (183,5, 112,2, $p < 0,001$) [2]. Điều này cũng đúng khi đánh giá kèm với các yếu tố nguy cơ khác như tuổi, giới tính, chỉ số BMI, mức độ suy thận và dùng kèm thuốc lợi tiểu. Năm 2020, phác đồ điều trị của Hội Khớp học Hoa Kỳ cũng như Hội Khớp học châu Âu đã khuyến cáo nên bắt đầu với liều < 100mg cho các bệnh nhân mắc bệnh gout cần sử dụng allopurinol [9]. Với những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính nên sử dụng liều tuân thủ theo mức lọc cầu thận và tăng liều dần.

5. Bệnh thận mạn tính

Bệnh thận mạn là bệnh đi kèm hay gặp nhất ở bệnh nhân mắc bệnh gout. Theo nghiên cứu của NHANES, 71% bệnh nhân mắc bệnh gout có bệnh thận mạn từ giai đoạn 2. Một nghiên cứu khác về các bệnh nhân dị ứng allopurinol cho thấy có 48% số bệnh nhân này có kèm theo bệnh thận mạn [4]. Nghiên cứu này cũng cho thấy, những bệnh nhân gout có kèm theo mắc bệnh thận mạn sẽ tăng nguy cơ tổn thương da nặng do dị ứng allopurinol hơn so với người bình thường. Với những bệnh nhân mắc

bệnh thận mạn, tốt nhất vẫn nên sàng lọc gene HLA-B*5801 trước khi điều trị allopurinol. Chỉ định sử dụng allopurinol nên đưa ra trong trường hợp tăng acid uric có kèm theo đợt cấp gout tái diễn, hoặc có hạt tophi hoặc bệnh nhân có viêm khớp. Có rất nhiều liệu pháp thay thế allopurinol để làm giảm acid uric như sử dụng febuxostat, được sử dụng trong trường hợp bệnh nhân không dung nạp allopurinol hoặc không đáp ứng với thuốc này. Giống như allopurinol, febuxostat là thuốc làm giảm acid uric bằng cách ức chế xanthine oxidase của quá trình chuyển hóa nhân purine thành acid uric.

6. Điều trị kèm, thuốc lợi tiểu

Sử dụng thuốc lợi tiểu ở những bệnh nhân gout là thường gặp. Tuy nhiên, thuốc lợi tiểu làm tăng nguy cơ tổn thương da nặng do allopurinol [12]. Hơn thế nữa, thuốc lợi tiểu làm tăng nặng acid uric trong máu. Chính vì vậy, ở những bệnh nhân có tăng huyết áp đi kèm với bệnh gout, nên cân nhắc những nhóm thuốc khác không làm tăng nguy cơ dị ứng allopurinol cũng như không làm tăng nồng độ acid uric trong máu như losartan hoặc chẹn kênh canxi.

7. Xét nghiệm dị ứng thuốc

Dị ứng allopurinol đa phần là phản ứng dị ứng chậm [12]. Bệnh nhân dùng thuốc trong thời gian từ vài ngày đến vài tuần thậm chí vài tháng lúc đó mới xuất hiện các triệu chứng dị ứng. Tổn thương xuất hiện chậm nên việc nghi ngờ thuốc gây dị ứng nhiều lúc bị bỏ qua. Chính vì vậy, việc phát hiện nguyên nhân là thuốc rất khó khăn. Xét nghiệm sàng lọc gen HLA-B*5801 hiện vẫn chưa phải là xét nghiệm phổ biến, nên việc dự phòng dị ứng allopurinol cũng chưa phải dễ dàng. Khai thác tiền sử dị ứng, tiền sử dùng thuốc trước khi kê đơn cũng là cách dễ dàng giảm thiểu nguy cơ dị ứng. Gửi bệnh nhân đến các chuyên khoa Dị ứng - Miễn dịch để bệnh nhân được thực hiện test dị ứng với allopurinol là cần thiết. Các bác sĩ sẽ tùy vào từng trường hợp người bệnh để đưa ra các chỉ định làm test phù hợp. Test áp da hay chuyển dạng lympho bào được chỉ định trong các trường hợp nghi ngờ dị

ứng typ chậm. Test lấy da, IgE đặc hiệu hay BAT test sẽ được chỉ định khi bệnh nhân có các dấu hiệu của dị ứng typ nhanh [2].

8. Giảm mẫn cảm đặc hiệu

Đây là phương pháp đặc hiệu chuyên khoa được áp dụng ở các chuyên ngành Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng. Mục đích của phương pháp này là tạo ra dung nạp tạm thời với thuốc, để bệnh nhân có thể dùng thuốc cho dù bị dị ứng [12]. Đây là phương pháp đi kèm với nhiều rủi ro nên chỉ thực hiện ở các đơn vị chuyên khoa, tại các trung tâm khoa phòng có các bác sĩ được đào tạo về giảm mẫn cảm cũng như có các phương tiện hỗ trợ cấp cứu thích hợp.

Kết luận: Bệnh gout và tăng acid uric trong máu rất phổ biến, và mặc dù dị ứng do allopurinol ít khi xảy ra nhưng có thể ngăn ngừa bằng cách giáo dục người bệnh cũng như nhân viên y tế về cách nhận biết các triệu chứng của dị ứng allopurinol cũng như các biện pháp hiệu quả giúp giảm thiểu tối đa tai biến dị ứng thuốc này. Ngừng thuốc khi có triệu chứng dị ứng là một cách để giảm mức độ nặng của bệnh. Sàng lọc gene HLA-B*5801 ở những đối tượng nguy cơ như người châu Á, châu Phi cũng là biện pháp thích hợp, đặc biệt ở những đối tượng có bệnh thận mạn. Bắt đầu liều điều trị thấp cũng làm giảm nguy cơ dị ứng với allopurinol. Thận trọng khi sử dụng lợi tiểu ở những bệnh nhân có dùng allopurinol để giảm acid uric máu. Test dị ứng hoặc giảm mẫn cảm với thuốc trước khi điều trị cũng là phương pháp hiệu quả dự phòng dị ứng allopurinol.

Tài liệu tham khảo

1. [Yi-Chun C, Hsien-Ching C, Chia-Yu C](#) (2010) *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A retrospective study of 60 cases*. Arch Dermato 146(12): 1373-1379.
2. [Marianne L, Carlo M, Benedetta T](#) et al (2018) *Current perspectives on stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. Clin Rev Allergy Immunol 54(1): 147-176.
3. Kim S, Newcomb C, Margolis D, Roy J, Hennessy S (2013) *Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: A*

- population-based cohort study*. Arthritis Care Res 65: 57884.
4. Ramasamy S, Korb-Wells C, Kannangara D et al (2013) *Allopurinol hypersensitivity: A systematic review of all published cases*. Drug Saf 36: 953-980.
 5. Hung S, Chung W, Liou L et al (2005) *HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol*. Proc Natl Acad Sci USA. 102: 41349.
 6. Tassaneeyakul W, Jantararoungtong T, Chen P et al (2009) *Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol induced Stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population*. Pharmacogenet Genomics 19: 704-709.
 7. Park DJ, Kang JH, Lee JW et al (2015) *Cost-effectiveness analysis of HLA-B5801 genotyping in the treatment of gout patients with chronic renal insufficiency in Korea*. Arthritis Care Res 67: 280-287.
 8. Lonjou C, Borot N, Sekula P et al (2008) *A European study of HLA-B in StevensJohnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high risk drugs*. Pharmacogenet Genomics 18: 99-107.
 9. [John DF](#), [Nicola D](#), [Ted M](#) et al (2020) *2020 American college of rheumatology guideline for the management of gout*. Arthritis Care Res (Hoboken) 72(6): 744-760.
 10. Ko T, Tsai C, Chen S et al (2015) *Use of HLA-B*58:01 genotyping to prevent allopurinol induced severe cutaneous adverse reactions in Taiwan: National prospective cohort study*. BMJ Case Reports 351: 4848.
 11. Zhu Y, Pandya B, Choi H (2012) *Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008*. Am J Med 125: 679-687.
 12. Lisa KS, Muray LB (2018) *How to prevent allopurinol hypersensitivity reaction?* Rheumatology 57: 35-41.