

Tương tác thuốc allopurinol và azathioprine nguy cơ ức chế tủy xương nặng: Báo cáo ca lâm sàng và điểm lại y văn

Drug interaction between allopurinol and azathioprine - risk of myelosuppression: Case report and literature review

Lê Thị Phương Thảo, Dương Kiều Oanh,
Nguyễn Đức Trung, Phạm Nguyên Sơn

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Tương tác thuốc allopurinol - azathioprine là tương tác mức độ nghiêm trọng, gây ức chế tủy xương, giảm bạch cầu, tiểu cầu và thiếu máu, khởi phát muộn đã được ghi nhận trong y văn. Cặp tương tác này cần quản lý nguy cơ khi kê đơn phối hợp. Tóm tắt ca lâm sàng: Bệnh nhân nam, 63 tuổi có tiền sử tăng huyết áp, đái tháo đường type II điều trị thường xuyên bằng thuốc, lao phổi điều trị theo chương trình chống lao quốc gia và hội chứng thận hư đáp ứng không hoàn toàn với corticoid, được sử dụng thêm azathioprine. Ngày 17/02/2017, bệnh nhân khám định kỳ do có chỉ số acid uric tăng cao nên được kê đơn thêm thuốc allopurinol. Sau 1 tháng điều trị, bệnh nhân phải nhập viện trong tình trạng thiếu máu nặng do hồng cầu, tiểu cầu và bạch cầu giảm nặng. Tình trạng này được cải thiện sau khi ngừng hai thuốc. *Kết luận:* Ca lâm sàng này nhấn mạnh những nguy hiểm của cặp tương tác thuốc allopurinol - azathioprine và khả năng ức chế tủy xương muộn sau khi phối hợp thuốc. Ảnh hưởng của cặp tương tác này trên tủy xương có thể hồi phục sau khi ngừng thuốc. Cần giảm liều azathioprine và theo dõi xét nghiệm công thức máu thường xuyên khi phối hợp cùng allopurinol.

Từ khóa: Tương tác thuốc, allopurinol, azathioprine, ức chế tủy xương, giảm bạch cầu.

Summary

Introduction: Drug interaction between allopurinol and azathioprine is a major severity, may be myelosuppression including leukopenia, thrombocytopenia, anemia, may be delayed in onset have been reported in the literature. This drug interaction need to have management the risk of myelosuppression when using them together. Case summary: Male patient, 63 years of age with a history of hypertension, type II diabetes mellitus for routine treatment with drugs, tuberculosis treated under national

□Ngày nhận bài: 13/11/2017, ngày chấp nhận đăng: 29/11/2017

Người phản hồi: Nguyễn Đức Trung, Email: ductrung108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

tuberculosis program and nephrotic syndrome complete with corticosteroid, added with azathioprine. On February 17, 2017, patients with periodic medical examination due to high uric acid index should be prescribed allopurinol. After one month of treatment, the patient was hospitalized with severe anemia because red blood cell, platelet and leukocyte counts reduced. After discontinuation of concomitant therapy, the blood parameters have been improved. *Conclusion:* This clinical case highlights the seriousness of the drug interaction between allopurinol and azathioprine and the potential for late suppression of bone marrow after concomitant. The risk of myelotoxicity can be reversed following discontinuation of drugs. Reduction of azathioprine dosage and closely haematological monitoring need to be considered when given concomitantly with allopurinol.

Keywords: Drug interaction, allopurinol, azathioprine, myelosuppression, leucopenia.

1. Đặt vấn đề

Azathioprine, một dẫn chất thuốc nhóm thiopurin có tác dụng ức chế miễn dịch được sử dụng cho một số trường hợp như chống thải ghép, bệnh Crohn, hội chứng thận hư không đáp ứng hoàn toàn với corticoid. Allopurinol, một chất ức chế xanthin oxidase được sử dụng để hạ acid uric trong điều trị gout, thường tránh phối hợp cùng các thiopurin. Khi sử dụng đồng thời hai thuốc này có thể làm tăng độc tính của azathioprine như buồn nôn, nôn, giảm bạch cầu và thiếu máu [7]. Tuy nhiên, trong trường hợp cần phối hợp thì các nhà lâm sàng cần nắm rõ cặp tương tác này và có biện pháp quản lý nguy cơ nhằm làm giảm tác dụng bất lợi của chúng trên bệnh nhân.

2. Ca lâm sàng

Bệnh nhân nam, 63 tuổi, có tiền sử tăng huyết áp điều trị thường xuyên bằng Coversyl 5mg (perindopril) 01 viên/ngày. Đái tháo đường type II điều trị bằng Lantus Solostar 100IU/ml (insulin glargine) 8UI/ngày. Hội chứng thận hư đã điều trị bằng corticoid nhưng đáp ứng không hoàn toàn nên phải sử dụng thêm thuốc ức chế miễn dịch là Imurel 50mg (azathioprine) 02 viên/ngày. Trên nền bệnh nhân lao phổi tháng thứ 4 đang dùng thuốc chống lao theo chương trình chống lao quốc gia bao gồm Turbe (Rifampicin + isoniazid) 04 viên/ngày và ethambutol 300mg (Ethambutol HCl) 03 viên/ngày.

Ngày 17/02/2017, bệnh nhân tới khám định kỳ tại khoa khám bệnh và được kê đơn bao gồm các thuốc theo Bảng 1. So với các tháng trước bệnh nhân được kê thêm allopurinol (Sadapron 300mg) với mục đích giảm acid uric máu do kết quả xét nghiệm có acid uric huyết thanh tăng 500mcmol/l.

Bảng 1. Đơn thuốc bệnh nhân sử dụng từ ngày 17/02

STT	Tên thuốc và hàm lượng	Hoạt chất	Liều dùng
-----	------------------------	-----------	-----------

01	Lantus Solostar 100IU/ml	Insulin glargine	Tiêm dưới da 8UI/ngày
02	Coversyl 5mg	Perindopril	1 viên/ngày sau ăn sáng
03	Medrol 4mg	Methyl prednisolon	1,5 viên/ lần sau bữa ăn sáng
04	Panangin	Magnesi aspart, kali aspartat	1 viên/ngày sau ăn
05	Babesoft	Vitamin B1, B6, B12	1 viên/lần × 2 lần/ngày
06	Cadimarin 70mg	Silymarin	1 viên/lần × 2 lần/ngày
07	Sadapron 300	allopurinol	1 viên/ngày sau ăn
08	Imurel 50mg	azathioprine	2 viên/ngày
09	Turbe	Rifampicin + isoniazid	4 viên/ngày
10	Ethambutol 300mg	Ethambutol HCl	3 viên/ngày

Sau 1 tháng bệnh nhân được điều trị với đơn thuốc trên, ngày 17/03/2017 bệnh nhân khám định kỳ trong tình trạng mệt mỏi, da xanh, niêm mạc nhợt, ăn uống kém. Kết quả xét nghiệm cận lâm sàng giảm cả 3 dòng máu ngoại vi, bạch cầu, hồng cầu, tiểu cầu (Bảng 2). Bệnh nhân được chỉ định nhập viện trong tình trạng thiếu máu nặng.

Bảng 2. Kết quả xét nghiệm của bệnh nhân ngày 17/02 và ngày 17/03

Xét nghiệm	17/02	17/03	Chỉ số bình thường	Đơn vị
WBC	3,15	0,82	4 - 10	G/L
RBC	3,17	1,84	3,8 - 5	T/L
HGB	111	69	120 - 150	g/L
HCT	0,331	0,180	0,335 - 0,45	L/L
PLT	120	12	140 - 350	G/L
Acid uric	500	180	142 - 416	mcmol/l

Do bệnh nhân có tình trạng giảm mạnh cả 3 dòng máu ngoại vi nên đã được chỉ định sử dụng thuốc kích thích tăng trưởng dòng bạch cầu hạt Gran 30UI (filgrastim) 2 lọ/ngày từ ngày 17/03 đến ngày 22/03, đồng thời bệnh nhân được truyền khối hồng cầu và khối tiểu cầu. Sau 1 tuần điều trị, các chỉ số về hồng cầu, hemoglobin, hematocrit được cải thiện nhanh chóng nhưng bạch cầu, tiểu cầu hầu như không thay đổi (Bảng 3).

Bảng 3. Kết quả xét nghiệm từ ngày 17/03 - ngày 23/03

Xét nghiệm	17/03	18/03	19/03	20/03	21/03	22/03	Đơn vị
WBC	0,82	0,73	0,77	0,65	0,79	1,44	G/L
RBC	1,84	2,18	2,44	2,80	2,81	2,82	T/L
HGB	0,180	0,206	0,225	0,249	0,257	0,260	g/L
HCT	69	73	79	92	91	90	L/L

PLT	12	10	26	14	9	20	G/L
-----	----	----	----	----	---	----	-----

Bệnh nhân có chỉ định làm tủy đồ, kết quả cho thấy: Có hình ảnh giảm sản tủy nặng nhưng không gặp tế bào bất thường và Alips. Từ ngày 23/03, bệnh nhân cắt thuốc kích bạch cầu, các thuốc allopurinol và azathioprine đã dùng được 1 tuần thì bạch cầu, tiểu cầu lại tăng dần trở lại về ngưỡng bình thường (Bảng 4).

Bảng 4. Kết quả xét nghiệm từ ngày 23/03 - ngày 27/03

Xét nghiệm	23/03	24/03	25/03	26/03	27/03	Đơn vị
WBC	4,77	10,58	10,22	8,22	7,24	G/L
RBC	2,99	2,68	2,87	2,84	2,70	T/L
HGB	0,275	0,248	0,274	0,269	0,253	g/L
HCT	98	89	96	89	89	L/L
PLT	26	27	28	31	41	G/L

3. Bàn luận

Xem xét các thuốc bệnh nhân đã dùng trong một tháng trước khi nhập viện, đã ghi nhận 3 cặp tương tác: Allopurinol - azathioprine, allopurinol - perindopril và rifampicin - isoniazid. Trong đó, 2 cặp tương tác giữa azathioprine - perindopril, rifampicin - isoniazid là 2 cặp tương tác đã có sẵn trong đơn thuốc mà bệnh nhân đã được sử dụng trong nhiều tháng, các chỉ số xét nghiệm của bệnh nhân vẫn nằm trong giới hạn cho phép. Cặp tương tác giữa allopurinol với azathioprine là cặp tương tác mới xuất hiện trong đơn khi bệnh nhân được kê thêm allopurinol để điều trị tình trạng tăng acid uric huyết thanh.

Cặp tương tác thuốc allopurinol và azathioprine được mô tả lần đầu tiên vào năm 1963 bởi Gertrude Elion, nhà khoa học đoạt giải Nobel năm 1988, là một trong những tương tác thuốc đã được ghi nhận và có ý nghĩa lâm sàng. Tương tác này làm tăng nồng độ 6-mercaptopurine dẫn đến

tăng độc tính của azathioprine trên tủy xương và các mô [3], [8], [9]... Các báo cáo về tình trạng thiếu máu, giảm bạch cầu, tiểu cầu thậm chí tử vong khi sử dụng đồng thời hai thuốc này đã được ghi nhận trong y văn. Một số bệnh nhân đang điều trị bằng azathioprine đã có tình trạng thiếu máu, giảm bạch cầu và tiểu cầu xuất hiện khi bổ sung allopurinol vào phác đồ điều trị. Sau khi ngừng phối hợp hai thuốc, các chỉ số hematocrit, hemoglobin, hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu tăng trở lại [9]. Trong một báo cáo năm 1990, năm trường hợp gặp tương tác allopurinol và azathioprine gây ức chế tủy xương đã được báo cáo. Ở tất cả các trường hợp này, tình trạng ức chế tủy xương đều xảy ra sau khi bắt đầu được kê đơn phối hợp allopurinol và azathioprine trong vòng một đến ba tháng. Những báo cáo ca lâm sàng một lần nữa nhắc lại mức độ nghiêm trọng của tương tác thuốc này. Do vậy, cần theo dõi thường xuyên các chỉ số huyết học và giảm 75%

liều azathioprine ban đầu khi kê đơn đồng thời với allopurinol [3]. Một nghiên cứu hồi cứu 24 bệnh nhân sau ghép thận được dùng azathioprine và allopurinol đã được tiến hành. Khi bắt đầu bổ sung allopurinol, liều azathioprine đã được điều chỉnh giảm từ 0% đến 90%, trung bình là 73,3%. Trong vòng 3 tháng sau khi sử dụng đồng thời hai thuốc, 46% bệnh nhân có xuất hiện giảm bạch cầu, 30% thiếu máu mức độ trung bình và 22% có giảm tiểu cầu. Nguy cơ độc tính trên tủy xương đã không đánh giá được trên những bệnh nhân được dùng azathioprine với liều giảm 2/3 lần hoặc hơn khi bắt đầu điều trị đồng thời với allopurinol [8].

Cơ chế của cặp tương tác allopurinol - azathioprine có thể do khả năng ức chế xanthin oxidase của allopurinol dẫn tới giảm chuyển hóa 6-mercaptopurin (một chất chuyển hóa của azathioprine) thành chất không có hoạt tính [1], [2].

Azathioprine là thuốc ức chế miễn dịch, dẫn chất thiopurin, là tiền thuốc được chuyển hóa qua gan lần đầu tạo thành 6-

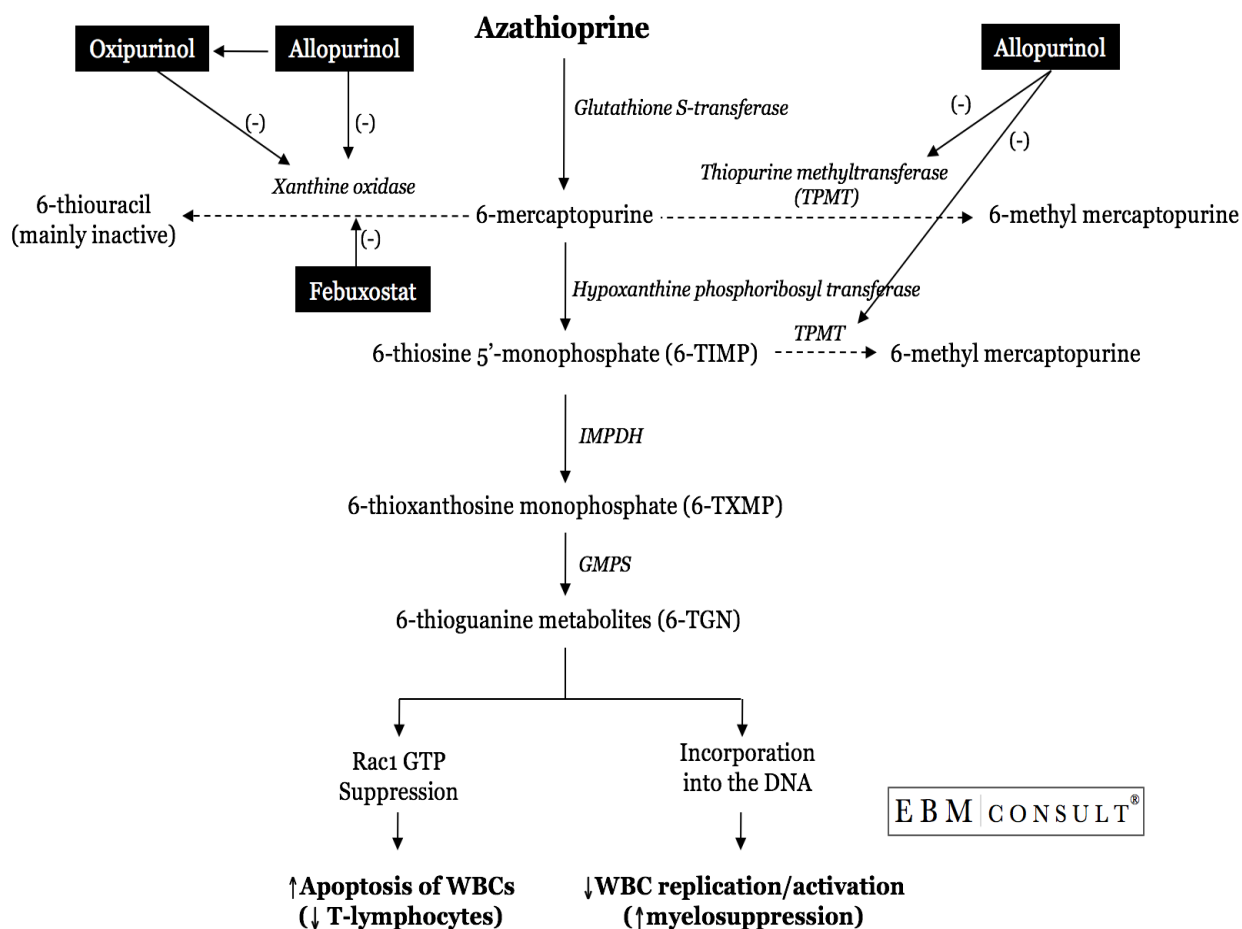
mercaptopurin (6-MP) và sau đó được tiếp tục chuyển hóa theo 3 con đường khác nhau tạo thành:

6-thio-guanine nucleotides (6-TGNs): Chịu trách nhiệm chính cho tác dụng ức chế miễn dịch, đồng thời cũng là chất gây ức chế tủy xương khi ở nồng độ cao.

6-methylmercaptopurine nucleotides (6-MMP) là chất chuyển hóa chính gây độc tính trên gan.

6-thiouric acid là sản phẩm được tạo thành bởi enzym xanthine oxidase, không có hoạt tính và được thải trừ ra khỏi cơ thể.

Allopurinol ức chế các enzym chuyển hóa xanthine oxidase và thiopurine methyltransferase, ức chế quá trình chuyển hóa 6-MP thành 6-thiouracil và 6-methyl mercaptopurine nucleotid đồng thời làm tăng chuyển hóa azathioprine theo con đường tạo thành 6-TGNs, tăng nồng độ 6-TGNs dẫn đến tăng tác dụng ức chế miễn dịch nhưng cũng tăng các độc tính trên tủy xương như giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu (Hình 1) [2].



Hình 1. Cơ chế tương tác allopurinol - azathioprine

Trong trường hợp bệnh nhân này: Tình trạng giảm bạch cầu, tiểu cầu và hồng cầu và thiếu máu diễn tiến sau một tháng sử dụng đồng thời azathioprine và allopurinol mà không có sự điều chỉnh liều dùng của azathioprine. Số lượng bạch cầu không thay đổi mặc dù bệnh nhân được sử dụng thuốc kích thích tăng trưởng dòng bạch cầu hạt 1 tuần. Kết quả tủy đồ cho thấy bệnh nhân không mắc bệnh lý về máu. Sau khi ngừng hai thuốc có tương tác, thì bạch cầu, tiểu cầu lại tăng về ngưỡng bình thường. Như vậy, quá trình diễn tiến về lâm sàng và chỉ số xét nghiệm của bệnh nhân hoàn toàn phù hợp với cơ chế của cặp tương tác allopurinol và azathioprine,

phù hợp với các bằng chứng đã được ghi nhận trong y văn.

Thông thường, không khuyến cáo sử dụng đồng thời allopurinol và azathioprine. Biện pháp quản lý chính của tương tác này trong trường hợp bắt buộc phối hợp, bao gồm giảm liều azathioprine từ 67% - 75% so với liều bình thường và giám sát chặt chẽ bệnh nhân sau khi kê đơn phối hợp 2 thuốc. Bệnh nhân cần được giám sát các chỉ số hematocrit, hemoglobin, hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu để theo dõi độc tính trên tủy xương và hiệu chỉnh liều hoặc ngừng thuốc khi cần [6].

Qua ca lâm sàng này, chúng tôi xin đưa ra một số điểm cần lưu ý trong thực hành lâm sàng như sau:

Luôn kiểm tra kỹ tiền sử dùng thuốc (azathioprine hoặc allopurinol) trước khi kê đơn phối hợp đồng thời hai thuốc này.

Tư vấn cho bệnh nhân về các dấu hiệu liên quan đến hậu quả của tương tác, tác dụng không mong muốn khi kê đơn azathioprine.

Giám sát công thức máu định kỳ ít nhất tuần một lần trong 4 tuần đầu tiên khi phối hợp hai thuốc.

Cần cân nhắc các thuốc chỉ định thêm đối với bệnh nhân mắc nhiều bệnh, dùng nhiều thuốc. Cần có sự phối hợp chặt chẽ giữa các chuyên khoa trong quản lý bệnh nhân ngoại trú (hỏi kỹ bệnh nhân về tiền sử dùng thuốc, các thuốc chuyên khoa bệnh nhân đang dùng, từng chuyên khoa cần tư vấn cho bệnh nhân về tác dụng không mong muốn có thể xảy ra khi sử dụng thuốc...).

4. Kết luận

Ca lâm sàng này một lần nữa khẳng định tương tác thuốc giữa allopurinol và azathioprine có thể gây ra các tác dụng không mong muốn nguy hiểm trên tủy xương.

Cặp tương tác allopurinol và azathioprine xảy ra theo cơ chế dược động học, liên quan đến giai đoạn chuyển hóa qua gan lần đầu của azathioprine, có tính chất khởi phát chậm. Cặp tương tác này có hồi phục sau khi ngừng thuốc hoặc giảm liều.

Tài liệu tham khảo

1. Anonymous. NSW Health Safety Notice (2009) *Allopurinol and azathioprin. A serious and known drug interaction*. 2009; 011/09: 1-2. Available from URL: <http://www.health.nsw.gov.au/resources/quality/sabs/pdf/sn20090507.pdf>.
2. Blaker PA (2017) *The mechanism and drug interaction - allopurinol and azathioprin and risk of bone marrow suppression*. EBM Consult.
3. Cummins D, Muthasamy S, Halil O et al (1996) *Myelosuppression associated with azathioprin-allopurinol interaction after heart and lung transplantation*. Transplantation 61: 1661-1662.
4. Garcia-Ortiz RE, De Los Angeles Rodriguez M (1991) *Pancytopenia associated with the interaction of allopurinol and azathioprin*. J. Pharm. Technol 7: 224-226.
5. Kennedy DT, Hayney MS, Lake KD (1996) *Azathioprin and allopurinol: The price of an avoidable drug interaction*. Ann. Pharmacother 30: 951-954.
6. Product Information: Imuran[®], azathioprin. Glaxo Wellcome Inc., Research Triangle Park, NC, 1996.
7. Karen Baxter (2010) *Stockley's drug interactions - 9th ed 2010*. 29: 1222-1223.
8. Venkat RG, Sharman VL & Lee HA (1990) *Azathioprin and allopurinol: A potentially dangerous combination*. J Intern Med 228: 69-71.
9. Zazgornik J, Kopsa H, Schmidt P et al (1981) *Increased danger of bone marrow damage in simultaneous azathioprin-allopurinol therapy*. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 19: 96-97.