

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC KHÁNG NẤM

Ds. Đặng Thị Thuận Thảo

Phòng Dược Lâm Sàng, Thông Tin Thuốc – Bv Từ Dũ

Tổng quan

Tương tác thuốc hầu như có thể phát sinh với bất kỳ thuốc kháng nấm nào và xuất hiện chủ yếu ở hệ thống ruột dạ dày, gan, thận thông qua một vài quá trình chuyển hóa dễ nhận biết. Đa số những tương tác thuốc đều có dược động học tự nhiên, là kết quả của sự thay đổi hấp thu hoặc thải trừ của thuốc tương tác. Trong hệ thống dạ dày – ruột, sự thay đổi về pH, các phức hợp ion, hoặc sự can thiệp vào quá trình vận chuyển và enzym hóa trong lumen ruột có thể gây cản trở đến sự hấp thu của thuốc. Sự cảm ứng hoặc ức chế chuyển hóa enzym ở gan có thể ức chế hoặc tăng clearance của thuốc đối với cơ thể. Ở thận, sự giảm độ lọc cầu thận, sự bài tiết chủ động hoặc sự chuyển hóa khác có thể là giảm bài tiết thận khi sử dụng thuốc quá mức. Vì vậy, bất kỳ một bệnh nhân nào khi sử dụng thuốc kháng nấm nên được theo dõi cẩn thận về khả năng tương tác thuốc nặng.

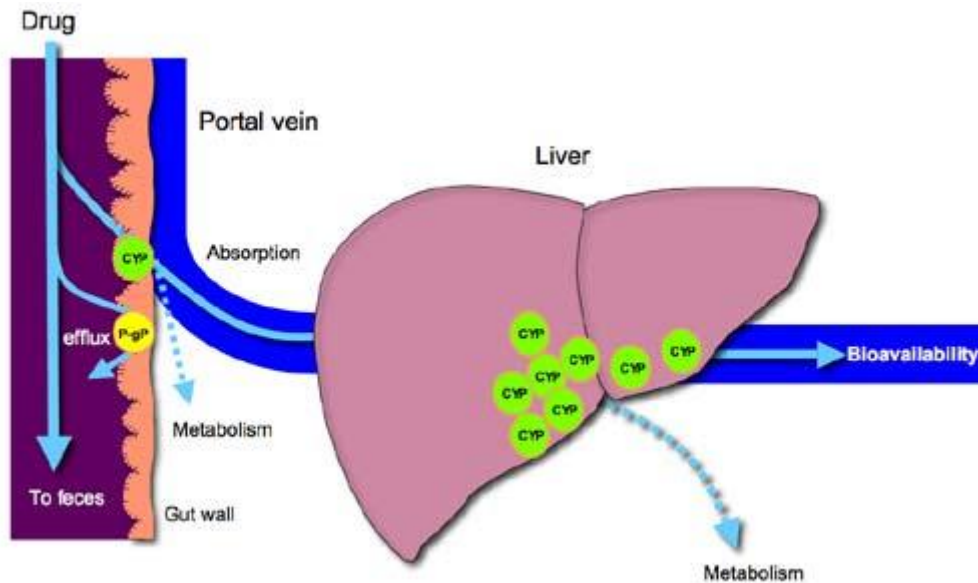
Tương tác trong hấp thu thuốc

Ketoconazole và itraconazole là những base yếu, hầu như không tan trong nước và chỉ bị ion hóa ở nồng độ pH thấp. Do đó, việc hòa tan và hấp thu những thuốc này phụ thuộc nhiều vào nồng độ acid gastric trong dạ dày. Những thuốc làm tăng pH dạ dày như thuốc kháng histamin H₂, thuốc ức chế bơm proton có thể làm chậm sự hòa tan của các dạng liều đơn chất và làm giảm sự hấp thu tại ruột của các thuốc ở dạng tự do. Những cuộc nghiên cứu về dược động học đưa ra kết quả giảm 30-60% nồng độ itraconazole trong huyết thanh (C_{max}, AUC₀₋₂₄) ở những người tình nguyện khỏe mạnh sử dụng itraconazole dạng viên nang khi phối hợp với famotidine hoặc omeprazole. Sự hấp thu itraconazole dạng dung dịch tuy nhiên thực chất không bị giảm nồng độ bởi những thuốc làm tăng pH dạ dày.

Thuốc kháng acid, dạng ion kim loại ví dụ: sulcralfate, và nhóm thuốc bổ sung vitamin có thể làm chậm sự hòa tan và hấp thu của ketoconazole hoặc itraconazole suốt quá trình gắn và tương tác chelat và vì vậy làm giảm sự vận chuyển của thuốc qua biểu mô ruột.

Khi đến lumen ruột, thuốc rất nhạy cảm với tác dụng của những chất vận chuyển qua màng tế bào và các enzym tại ruột.

Có hai cơ chế chuyển hóa được đề cập quyết định clearance của thuốc kháng nấm loại azole như ketonazole và itraconazole. Cơ chế chuyển hóa thứ nhất là gắn với P glycoprotein - một chất vận chuyển thuốc linh hoạt được tìm thấy trên bề mặt màng tế bào ruột có chức năng là một bơm giải độc thuốc. Chức năng của bơm này là giới hạn sự hấp thu của các chất độc tan trong lipid khi đến lumen ruột. Thuốc kháng nấm thuộc nhóm azole như ketoconazole hoặc itraconazole có thể vừa là chất nền vừa là chất ức chế P glycoprotein do vậy rất khó dự đoán ảnh hưởng của P-glycoprotein trên sự hấp thu



nhóm thuốc kháng nấm azole trên từng bệnh nhân.

Cơ chế chuyển hóa chính thứ hai của thuốc kháng nấm hệ thống a zole có liên quan đến sự chuyển hóa tại ruột của những phân tử tan trong lipid bởi enzym cytochrome P450 (CYP) 3A4. Cơ chế này là một quá trình chuyển hóa thụ động và chủ động. Tương tự như P-gP, thuốc kháng nấm thuộc nhóm azole vừa là chất nền vừa là chất ức chế của enzym CYP3A4, điều này gợi ý rằng P-gP và CYP3A4 hoạt động phối hợp trong việc ngăn chặn sự hấp thu của các kháng sinh. CYP3A4 được xem là vị trí chuyển hóa chính của thuốc và có ý nghĩa lâm sàng về mặt tương tác ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của thuốc.

Tương tác về mặt chuyển hóa thuốc

Vị trí chuyển hóa chính của thuốc là gan, là nơi mà những hợp chất tan trong lipid bị biến đổi hoàn toàn thành dạng ion hóa để đào thải qua thận. Sự biến đổi hay chuyển hóa nói chung theo hai loại phản ứng khác nhau:

Pha 1 (phản ứng không liên hợp) bao gồm phản ứng oxy hóa, phản ứng khử và phản ứng thủy giải.

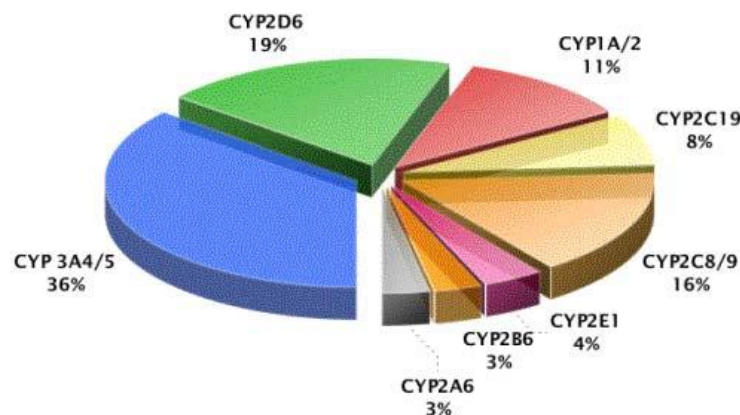
Pha 2 (phản ứng liên hợp) bao gồm phản ứng liên kết với các chất nội sinh như acid glucuronic, sulfat để làm tăng tính tan trong nước của các chất. Can thiệp vào cơ chế chuyển hóa thuốc thông qua những phản ứng cảm ứng, kìm hãm hoặc ức chế chuyển hóa thuốc được xem như là một trong những tương tác thuốc nặng thường gặp trong lâm sàng.

Cytochrome P450 và tương tác thuốc kháng nấm

Pha 1 : phản ứng oxy hóa là một cơ chế chuyển hóa quan trọng cho sự biến đổi sinh học của thuốc kháng nấm thuộc nhóm azole. Hầu hết những phản ứng oxy hóa thuốc được xúc tác bởi oxidase chức năng hỗn hợp hay monooxygenase gọi là cytochrome P40 system. Danh pháp của các enzym trong hệ thống này được viết tắt là "CYP" và tiếp theo là số A rập thể hiện thuộc cùng nhóm, và một chữ cái viết hoa để xác định thuộc nhóm dưới và một con số để mô tả về enzym đó. Dạng biến đổi gen được đánh dấu bằng dấu hoa thị và một con số kết hợp.

Mặc dù có 14 nhóm CYP enzyme được nhận diện, khoảng 95% các thuốc đều bị oxy hóa chủ yếu qua 6 CYP enzymes: CYP1A2, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and CYP3A4/5

Proportion of Drugs Metabolized by P450 Enzymes

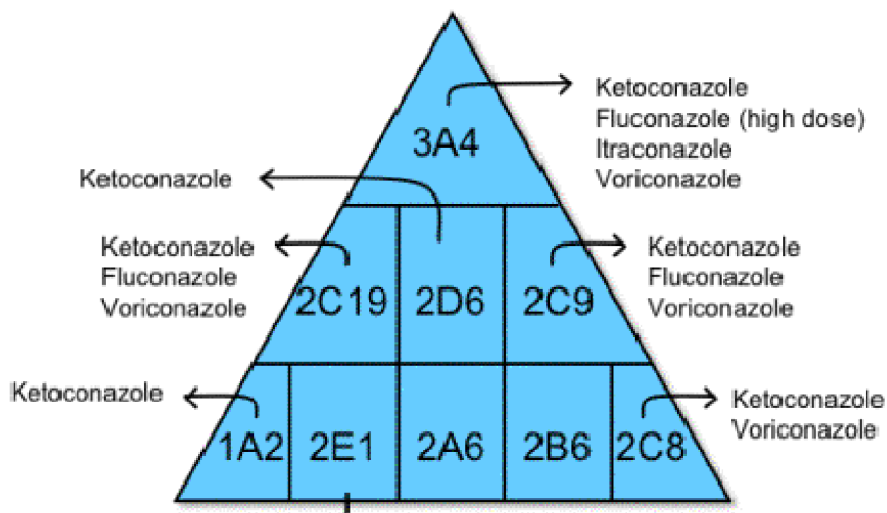


Adapted from: Wrighton SA et al. Crit Review Toxicology 1992;22:1-22.
Kashuba and Bertino. Mechanisms of drug interaction. In Drug Interactions in Infections Diseases. Humana Press. 2001.

Hầu hết các hoạt động của CYP enzyme đều được quan sát giữa các bệnh nhân dựa vào tình trạng bệnh lý, môi trường, và chế độ ăn. Thêm vào đó quá trình chuyển hóa của oxy từ sự đa dạng của di truyền học (không mang tính chất ngẫu nhiên của đột biến di truyền) có thể được tìm thấy từ mẫu dân số được nhận diện đối với một vài CYP enzymes riêng biệt. Đặc biệt hơn, sự đa dạng về kiểu hình di truyền trên lâm sàng có ý nghĩa trong sự chuyển hóa của CYP được mô tả cho các enzyme CYP2D6, CYP2C9, và CYP2C19. Tần suất của sự đa dạng kiểu hình thường thay đổi giữa các nhóm dân số khác nhau. Dược động học của voriconazole là một ví dụ có sự ảnh hưởng rõ ràng của sự đa dạng kiểu hình enzyme CYP2C19. Những mẫu dân số bệnh nhân được nhận diện kém chuyển hóa đồng hợp tử qua CYP2C19 trung bình có nồng độ trong huyết tương của voriconazole cao gấp 4 lần so với nhóm dân số bệnh nhân khác có sự chuyển hóa khác hợp tử hoặc là có sự chuyển hóa đồng hợp tử rộng hơn. Enzym kém chuyển hóa loại CYP 2C19 chủ yếu được tìm thấy ở khoảng 1-3% chủng tộc người da trắng, và 15-20% dân số Châu Á.

Hầu hết nhóm kháng nấm azole hiện nay được FDA chấp thuận hầu như được chuyển hóa ở một vài mức độ qua hệ thống CYP P450. Tuy nhiên, quá trình chuyển hóa và mức độ chuyển hóa của từng loại CYP đối với từng loại thuốc trong nhóm azole bị chi phối bởi một số yếu tố bao gồm: đặc điểm hóa lý của thuốc (tính tan trong lipid) và dược động học của thuốc. Do ketoconazole và itraconazole là thuốc tan nhiều trong lipid, clearance của hai thuốc này phần lớn phụ thuộc sự chuyển hóa qua một vài CYP 450 bao gồm CYP 3A4. Fluconazole tương đối ít tan trong lipid và có sự chuyển hóa qua CYP ít ở liều thấp (< 200 mg/ ngày) cho việc đào thải ra khỏi cơ thể. Uống đồng thời thuốc kháng nấm nhóm azoles với thuốc làm giảm hoặc tăng chuyển hóa qua CYP 450, cụ thể là CYP 3A4, có thể làm chậm hoặc làm giảm nồng độ thuốc kháng nấm nhóm azole xuống mức không thể phát hiện được. Liều cao thuốc kháng nấm (đặc biệt là ketoconazole, itraconazole, voriconazole) không thể khắc phục được tương tác này.

Azole Interactions Affecting CYP-Mediated Metabolism



Hầu hết thuốc kháng nấm nhóm azole đều chịu tác dụng ức chế thuận nghịch của enzyme CYP ở người. Tính chất ức chế này làm phụ thêm ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa của thuốc kháng nấm thông qua ức chế 14 -alpha-demethylase- a CYP P450 enzyme trên nấm - liên quan đến sự sinh tổng hợp của ergosterol. Tương tác thuốc quan trọng nhất với nhóm thuốc kháng nấm nhóm azole có liên quan đến sự ức chế CYP 3A4, một enzyme đóng vai trò chính trong sự chuyển hóa của thuốc điều trị bệnh tim mạch, rối loạn nội tiết bao gồm bệnh tiểu đường, mất cảm giác, rối loạn tâm thần, động kinh, hóa trị liệu ung thư, và điều trị bệnh nhiễm trùng.

Những tương tác chung đối với thuốc kháng nấm

ẢNH HƯỞNG	CƠ CHẾ	THUỐC KHÁNG NẤM LIÊN QUAN	GỢI Ý SỬ DỤNG TRÊN LÂM SÀNG
Giảm nồng độ nhóm azole trong máu: thuốc kháng acid, thuốc kháng H2, thuốc ức chế bơm proton, sulcrafate, didanosine (uống)	Giảm khả năng hòa tan và hấp thu của dạng liều rắn	Ketoconazole, itraconazole (viên nang)	Sử dụng dạng dung dịch của itraconazol và những thuốc kháng nấm khác khi chỉ định (ví dụ: voriconazole) Tránh sử dụng thuốc kháng acid trong vòng 2 giờ uống thuốc kháng nấm
Làm tăng chuyển hóa của nhóm azole: Isoniazid Rifampin, Phenytoin Carbamazepine, Phenobarbital, Ritonavir (voriconazole)	Cảm ứng enzyme CYP P450 là enzyme chuyển hóa nhóm azole	Ketoconazole, itraconazole, fluconazole, voriconazole, posaconazole	Tránh sử dụng đồng thời nếu có thể. Có thể đổi sang sử dụng amphoterin B, echinocandin
Tăng nồng độ trong máu của những thuốc sử dụng đồng thời : Thuốc trị tiểu đường đường uống, S-warfarin R-Wafarin	Ức chế cytochrome P450, P-gp, hoặc đồng thời	Ketoconazole, itraconazole, voriconazole > fluconazole (liều thường dùng)	Tránh sử dụng đồng thời nếu có thể.

Cyclosporin Tacrolimus Phenytoin Carbamezepine Triazolam, alprazolam, midazolam Diltiazem Lovastatin Isoniazid Rifampin Rifabutin Quinidine, thuốc ức chế Protease (saquinavir, ritonavir) Busulfan Vincristine Cyclophosphamide Digoxin Loratidine			
Tăng sự bài tiết thuốc qua thận : Flucytosine Fluconazole Beta-lactams,...	Giảm độ lọc cầu thận	Amphotericin B	Hầu hết liều thuốc được điều chỉnh dựa vào độ lọc cầu thận (clearance creatinin). Sử dụng dạng amphotericin B dạng tan trong lipid có thể giúp ổn định và làm chậm suy chức năng thận.
Thuốc tăng độc thận : Aminoglycosides Cyclosporine Foscarnet and others...	Tăng độc ở ống thận và cầu thận	Amphotericin B	Nên tránh sử dụng đồng thời các thuốc gây độc thận.

Tài liệu tham khảo

*Russell E.Lewis, Pharm D _ Antifungal Drug Interaction
Tran Thi Thu Hang - Duoc Luc Hoc 2006*