



TRUNG TÂM Y TẾ QUẬN LIÊN CHIỂU KHOA DƯỢC - TRANG THIẾT BỊ & VẬT TƯ Y TẾ



TƯƠNG TÁC THUỐC

DS. Nguyễn Thị Tuyết Nhung

Đà Nẵng, 26/05/2022

NỘI DUNG

1

- **Khái quát về tương tác thuốc**

2

- **Quản lý tương tác thuốc**

3

- **Danh mục tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng**

Tình huống 1:

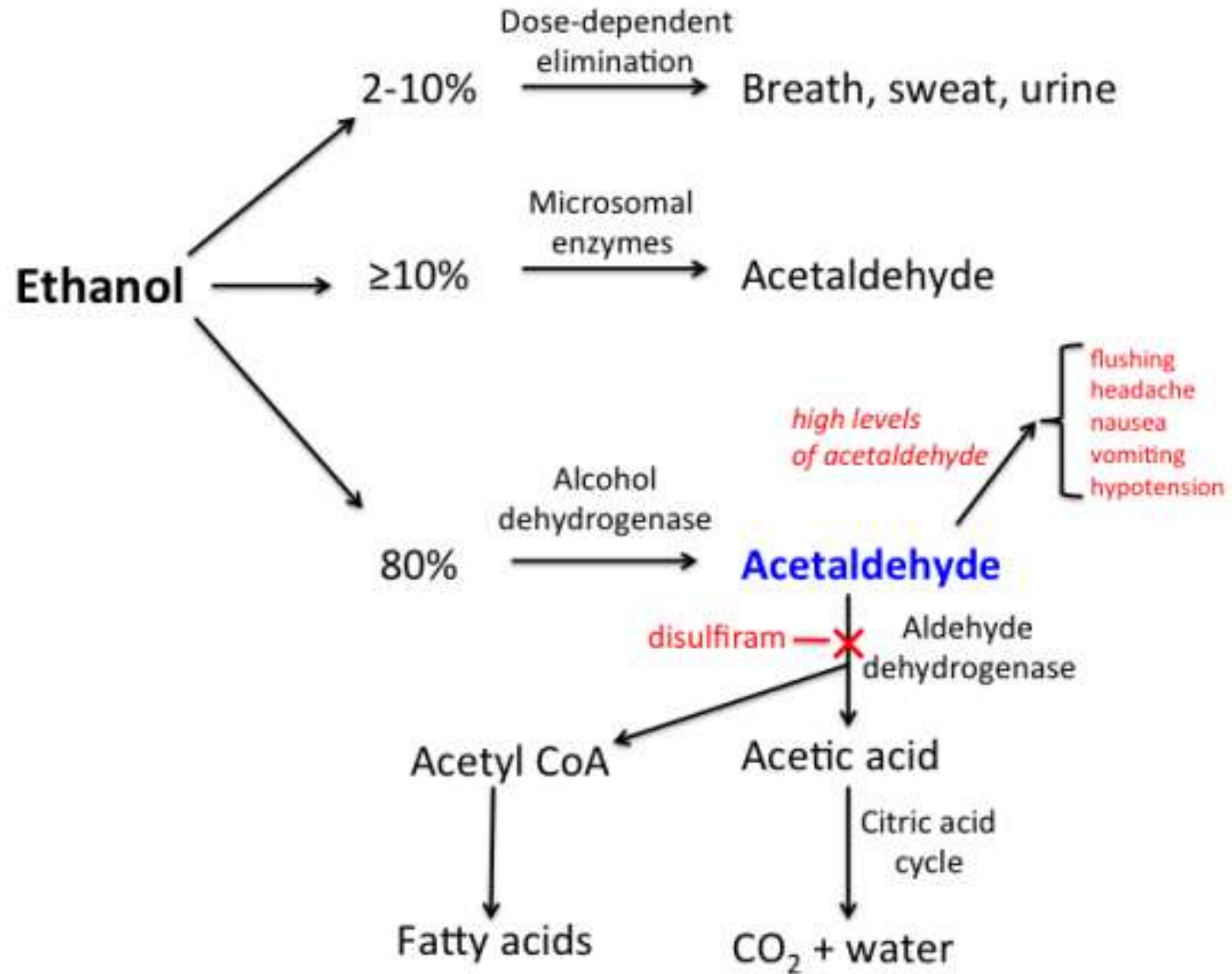
Một bệnh nhân nam 24 tuổi được đưa đến khoa cấp cứu vì nghi bị ngộ độc thức ăn với các biểu hiện nôn mửa dữ dội, chóng mặt, đau ngực và khó thở. Người nhà cho biết câu chuyện xảy ra khi anh ta đang dự tiệc cùng với mấy người bạn.

Thăm khám và hỏi bệnh:

- Ban đầu, anh cho biết không sử dụng bất kỳ loại thuốc nào khác ngoài bia trong bữa tiệc.
- Sau đó anh nhớ lại, đã dùng "Spiramycin + Metronidazole" mấy ngày trước đó vì bị "sâu răng"



TƯƠNG TÁC THUỐC !?





RU-21

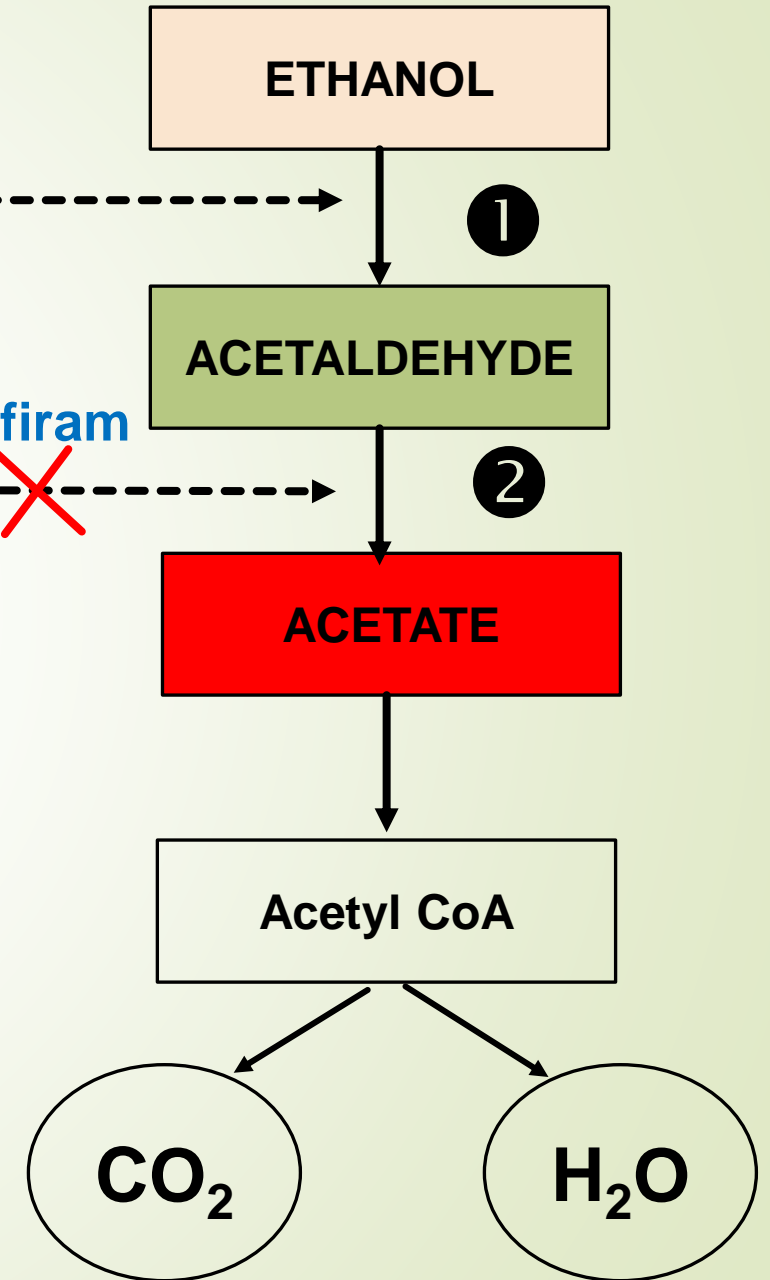
~~ADH: alcohol dehydrogenase~~

~~ALDH: aldehyde dehydrogenase~~

Disufiram

Metronidazol
Cefoperazon
Cefotetan
Cefamandol
Ceftriaxon
Isoniazid
Sulfamethoxazole/trimethoprim

Disufiram like



Tình huống 2:

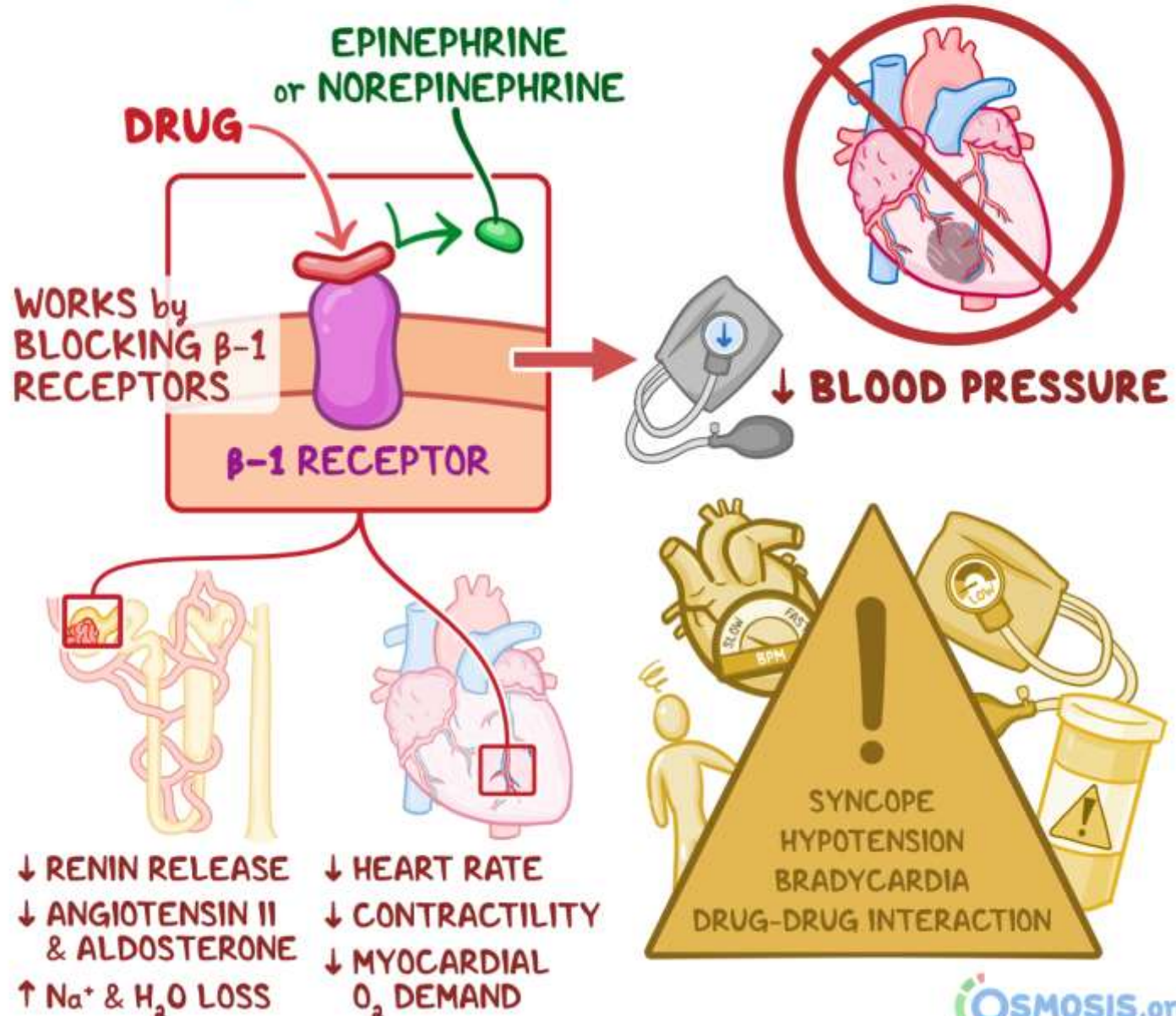
Một bệnh nhân nam có tiền sử sử dụng Metoprolol dài ngày (để điều trị đau thắt ngực và trụ tim mạch) bị viêm phổi và nhập viện. Tại bệnh viện, bệnh nhân bị sock phản vệ Cefotaxim, **được xử trí bằng Adrenalin nhưng không đáp ứng!?**



TƯƠNG TÁC THUỐC !?

METOPROLOL

β -BLOCKER: β -1 SELECTIVE



- Metoprolol (và các thuốc chẹn beta nói chung) có thể làm tăng tính nhạy cảm của các dị nguyên và tính trầm trọng của các phản ứng phản vệ:

Tương tác thuốc – sinh lý, bệnh lý

- Metoprolol là thuốc chẹn beta, còn Adrenalin là thuốc cường beta:

Tương tác của 2 thuốc có tác dụng đối kháng trên cùng một thụ thể



PHỤ LỤC IV

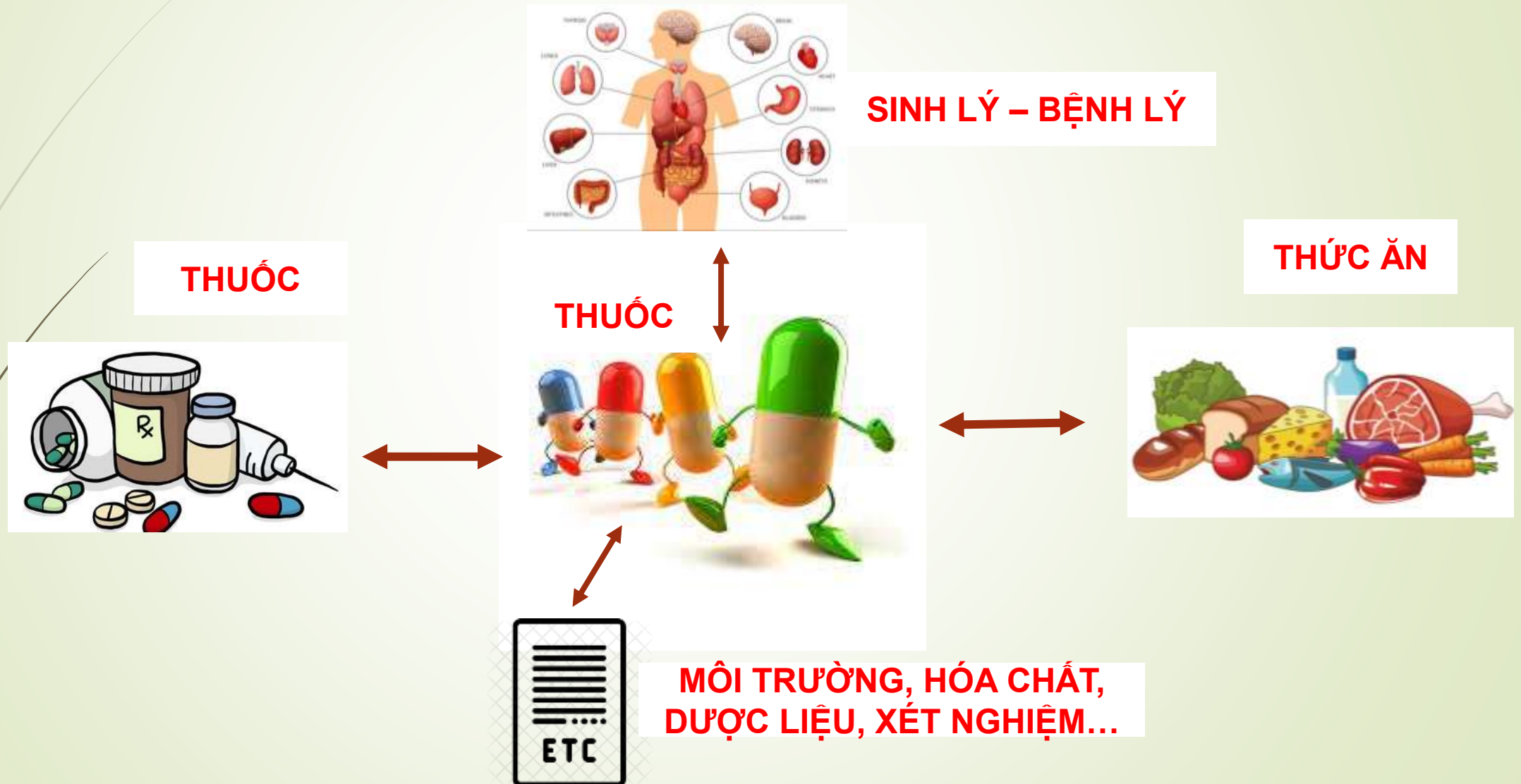
HƯỚNG DẪN XỬ TRÍ PHẢN VỆ TRONG MỘT SỐ TRƯỜNG HỢP ĐẶC BIỆT
(Ban hành kèm theo Thông tư số 51/2017/TT-BYT ngày 29 tháng 12 năm 2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

I. Phản vệ trên đối tượng sử dụng thuốc đặc biệt

1. Phản vệ trên người đang dùng thuốc chẹn thụ thể Beta:

- a) Đáp ứng của người bệnh này với adrenalin thường kém, làm tăng nguy cơ tử vong.
- b) Điều trị: về cơ bản giống như phác đồ chung xử trí phản vệ, cần theo dõi sát huyết áp, truyền tĩnh mạch adrenalin và có thể truyền thêm các thuốc vận mạch khác.
- c) Thuốc giãn phế quản: nếu thuốc cường beta 2 đáp ứng kém, nên dùng thêm kháng cholinergic: ipratropium (0,5mg khí dung hoặc 2 nhát đường xịt).
- d) Xem xét dùng glucagon khi không có đáp ứng với adrenalin.

Tương tác thuốc là phản ứng giữa một thuốc và tác nhân thứ 2





TƯƠNG TÁC THUỐC



Tương tác dược động học

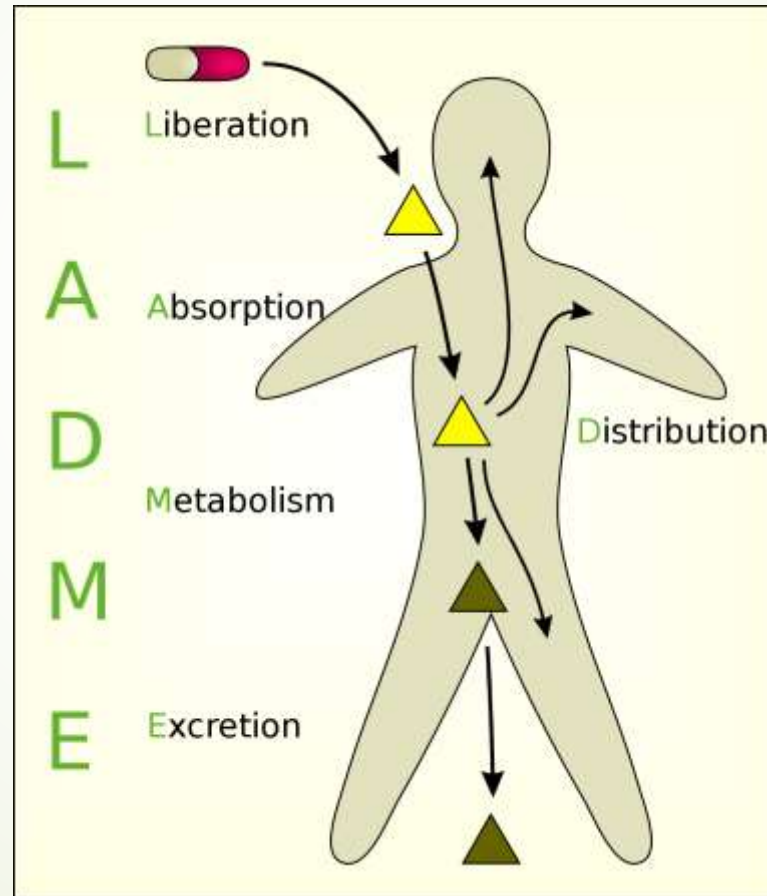


Tương tác dược lực học



Tương tác thuốc – thức ăn

Tương tác dược động học là tương tác ảnh hưởng đến quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ thuốc



TƯƠNG TÁC DƯỢC ĐỘNG HỌC

Tương tác do thay đổi trong quá trình hấp thu

- ▶ Tương tác do tạo phức giữa hai thuốc khi dùng đồng thời

Al^{3+}/Mg^{2+} (antacid)/ Ca^{2+} (sữa)/ Fe^{2+}/Fe^{3+} +

kháng sinh nhóm fluoroquinolon/ tetracyclin

- ⇒ tạo phức chelat hóa
- ⇒ giảm hấp thu kháng sinh
- ⇒ uống các thuốc cách nhau tối thiểu 2 giờ

TƯƠNG TÁC DƯỢC ĐỘNG HỌC

Tương tác do thay đổi trong quá trình phân bố

- Tương tác do đẩy nhau khỏi protein liên kết với huyết tương
- Thuốc điều trị ĐTĐ đường uống nhóm sulfonyleurea (glibenclamid, gliclazid, glimepirid) + aspirin**
- ⇒ Aspirin đẩy các thuốc nhóm sulfonyleurea khỏi protein liên kết trong huyết tương
 - ⇒ Tăng nồng độ thuốc ở dạng tự do, tăng tác dụng dược lý
 - ⇒ Nguy cơ hạ đường huyết
 - ⇒ Theo dõi chặt chẽ đường huyết của bệnh nhân, hiệu chỉnh liều nếu cần thiết

TƯƠNG TÁC DƯỢC ĐỘNG HỌC

Tương tác do thay đổi trong quá trình phân bố

- ▶ Tương tác do **cảm ứng enzym** chuyển hóa thuốc ở gan

Phenobarbital + nifedipin

- ⇒ Phenobarbital gây cảm ứng enzym gan
- ⇒ Tăng chuyển hóa của nifedipin
- ⇒ Giảm hiệu quả điều trị của nifedipin
- ⇒ Hiệu chỉnh liều nifedipin theo đáp ứng của bệnh nhân

TƯƠNG TÁC DƯỢC ĐỘNG HỌC

Tương tác do thay đổi trong quá trình phân bố

- ▶ Tương tác do **ức chế enzym** chuyển hóa thuốc ở gan

Erythromycin + theophyllin

- ⇒ Erythromycin gây ức chế enzym gan
- ⇒ Giảm chuyển hóa của theophyllin
- ⇒ Tăng nồng độ và độc tính của theophyllin (nôn, buồn nôn, đánh trống ngực, co giật)
- ⇒ Theo dõi chặt chẽ các biểu hiện ngộ độc, hiệu chỉnh liều theophyllin nếu cần thiết

TƯƠNG TÁC DƯỢC ĐỘNG HỌC

Tương tác do thay đổi trong quá trình bài tiết

- ▶ Tương tác do thay đổi bài tiết chủ động qua ống thận

Methotrexat + aspirin

- ⇒ Giảm đào thải methotrexat
- ⇒ Tăng độc tính methotrexat (mất bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, độc trên thận, loét niêm mạc)
- ⇒ Theo dõi chặt chẽ độc tính, đặc biệt là ức chế tủy xương và độc tính trên đường tiêu hóa

Tương tác dược lực học là tương tác gặp khi phối hợp các thuốc có tác dụng dược lý hoặc tác dụng phụ tương tự nhau hoặc đối kháng lẫn nhau

► **Furosemid + gentamicin**

- ⇒ Tăng độc tính trên thận và trên tai
- ⇒ Tăng nguy cơ suy thận và điếc
- ⇒ Theo dõi chặt chẽ chức năng thận và chức năng nghe của bệnh nhân, tránh dùng quá liều.

► **Amiodaron + erythromycin**

- ⇒ Tăng tác dụng kéo dài khoảng QT
- ⇒ Tăng nguy cơ độc tính trên tim mạch
- ⇒ Tránh dùng phối hợp

TƯƠNG TÁC THUỐC – THỨC ĂN

Thức ăn có thể đến thuốc:

- Làm thay đổi hấp thu / chuyển hóa / bài xuất của thuốc
- Thay đổi tác dụng và độc tính của thuốc
- ⇒ Chỉ dẫn thời điểm uống thuốc hợp lý so với bữa ăn



QUẢN LÝ TƯƠNG TÁC THUỐC



- Phát hiện tương tác thuốc



- Xử trí tương tác thuốc

PHÁT HIỆN TƯƠNG TÁC THUỐC

- Luôn cân nhắc vấn đề tương tác thuốc khi phân phối thuốc cho bệnh nhân.
 - ❖ Tương tác thuốc – thuốc
 - ❖ Tương tác thuốc – thức ăn
 - ❖ Tương tác thuốc – thức ăn nuôi dưỡng

Số lượng thuốc tăng → số lượng tương tác tăng lên.

- Cân nhắc đối tượng và tình trạng bệnh lý của bệnh nhân.

Đối tượng bệnh nhân:

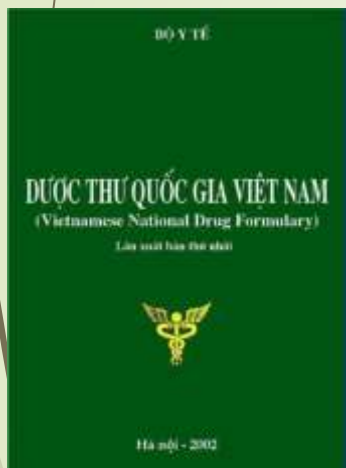
- Người già
- Béo phì
- Suy dinh dưỡng
- Bệnh nặng

Các tình trạng bệnh cụ thể:

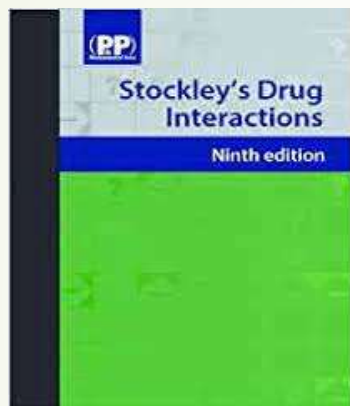
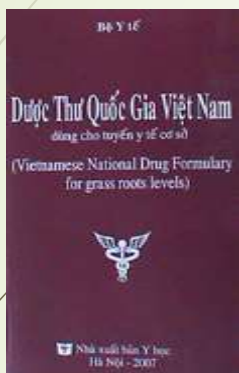
- Bệnh tim mạch (suy tim xung huyết, loạn nhịp tim)
- Đái tháo đường
- Động kinh
- Bệnh gan
- Tăng lipid máu
- Suy giáp
- Nhiễm khuẩn (HIV, nhiễm nấm)
- Rối loạn tâm thần
- Suy giảm chức năng thận
- Bệnh hô hấp (COPD, hen suyễn)

PHÁT HIỆN TƯƠNG TÁC THUỐC

Tra cứu thông tin về tương tác thuốc



Dược thư Quốc gia Việt Nam



Tra cứu online



Tra cứu/ hỏi ý kiến của khoa Dược

<https://tuongtacthuoc.ehealth.gov.vn/Home/Page>

https://www.drugs.com/drug_interactions.html

<https://www.micromedexsolutions.com>

XỬ TRÍ TƯƠNG TÁC THUỐC

Hậu quả tương tác thuốc



CÓ HẠI



CÓ LỢI



TƯƠNG TÁC THUỐC CÓ LỢI

Lipid trong thức ăn làm tăng hấp thu của thuốc, vitamin tan trong dầu



Uống ngay trong bữa ăn (sau khi ăn)

Naloxone có tác dụng đối kháng với Morphin trên thụ thể opioid

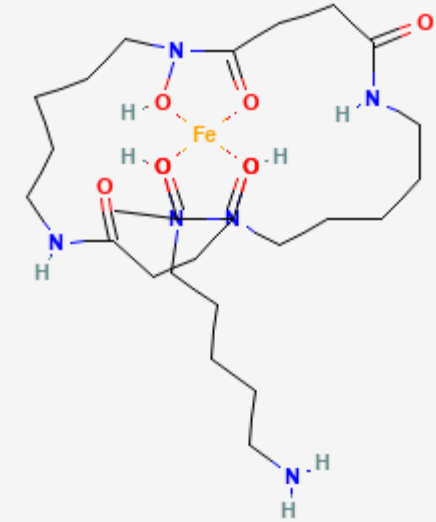


Sử dụng Naloxone giải độc Morphin

Deferoxamin tạo phức Chelat với Sắt



Fe^{3+}



Thải sắt

TƯƠNG TÁC THUỐC CÓ HẠI



**Chỉ đưa ra lưu ý về các tương tác
có ý nghĩa lâm sàng**

“Tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng là các tương tác thuốc dẫn đến thay đổi hiệu quả điều trị và/hoặc độc tính của thuốc tới mức cần hiệu chỉnh liều hoặc có các biện pháp can thiệp”



TƯƠNG TÁC THUỐC CÓ HẠI



Gây phản ứng có hại trên bệnh nhân



Nguy cơ đe dọa tính mạng, tử vong



Nhập viện, kéo dài thời gian nằm viện



Một số tương tác thuốc có hại có ý nghĩa lâm sàng cần lưu ý

Một số tương tác thuốc có hại có ý nghĩa lâm sàng cần lưu ý

Tương tác của các thuốc tác dụng lên tim mạch

METOPROLOL



ADRENALIN



Đáp ứng với Adrenalin kém, tăng nguy cơ tử vong

PROPRANOLOL



BN hen phế quản

- **Chống chỉ định dùng các thuốc chẹn beta không chọn lọc trên bệnh nhân hen phế quản**
- **Trong trường hợp bệnh nhân hen phế quản bắt buộc dùng chẹn Beta, có thể xem xét cân nhắc Metoprolol (là thuốc chẹn Beta có chọn lọc) nhưng cần phải rất cẩn trọng**



PROPRANOLOL



Theophyllin

- Tác dụng đối kháng, mất tác dụng chính của Theophyllin
- Propranolol làm tăng nồng độ Theophyllin



**Tăng tác dụng phụ nguy hiểm của Theophyllin
(nôn, buồn nôn, đánh trống ngực, co giật)**

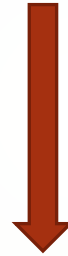


NIFEDIPIN



PHENOBARBITAL

- Phenobarbital gây cảm ứng enzym gan (CYP3A4)
- Tăng chuyển hoá Nifedipin



Giảm hiệu quả điều trị của nifedipin

Hiệu chỉnh liều nifedipin theo đáp ứng của bệnh nhân



AMIODARON



QUINOLON

→ Tăng tác dụng kéo dài khoảng QT

→ Tăng nguy cơ độc tính trên tim mạch

Do thời gian bán huỷ của Amiodaron kéo dài, nên tương tác có thể xảy ra ngay sau khi ngừng amiodaron



Tránh dùng phối hợp



DIGOXIN



CALCI CLORID

- Nguy cơ rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, trụy tim mạch
- Đe dọa tính mạng

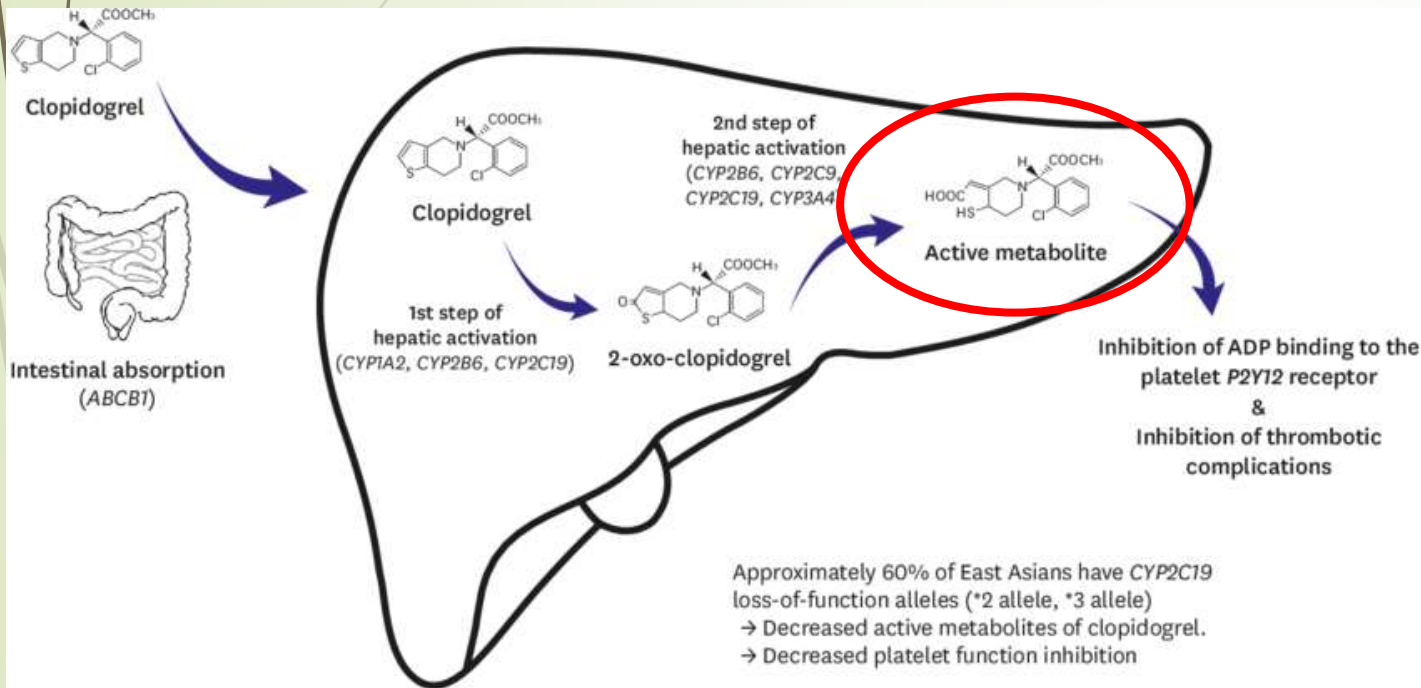


Tránh dùng phối hợp

CLOPIDOGREL



OMEPRAZOL



CYP2C19 substrates	CYP2C19 inhibitors	CYP2C19 inducers
Proton-pump inhibitors: omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole	Omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, rabeprazole	Rifampicin
Antiprotease: Nelfinavir		
Antiplatelet: clopidogrel, ticlopidine	Ticlopidine, clopidogrel	
Antifungal	Voriconazole	
Anticonvulsant: phenytoin, diazepam		Carbamazepine
Anticancer: cyclophosphamide, tamoxifene		
Antidepressants: amitriptyline, citalopram, clomipramine, sertraline	Fluvoxamine	

CLOPIDOGREL



OMEPRAZOL

Omeprazol

Ức chế

Clopidogrel
(tiền chất)



CYP2C19

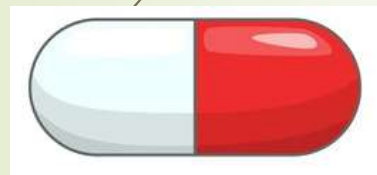


Dẫn xuất thiol
(có tác dụng)

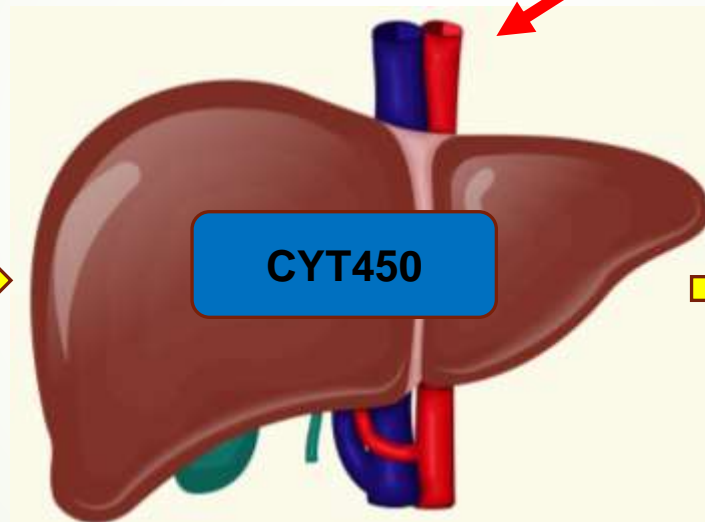
GIẢM TÁC DỤNG CHỐNG ĐÔNG

Thay Omeprazol bằng Pantoprazol
(ít có ái lực với CYP2C19 hơn Omeprazol/Esomeprazol)

Những thuốc tác động tới enzym gan



THUỐC 1



THUỐC 1'

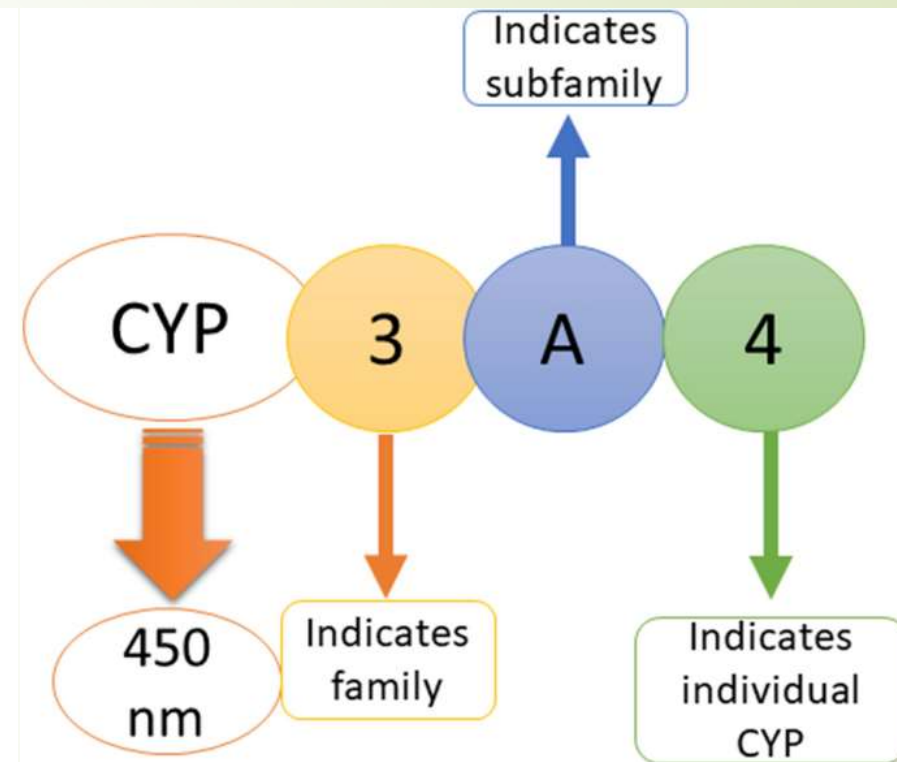
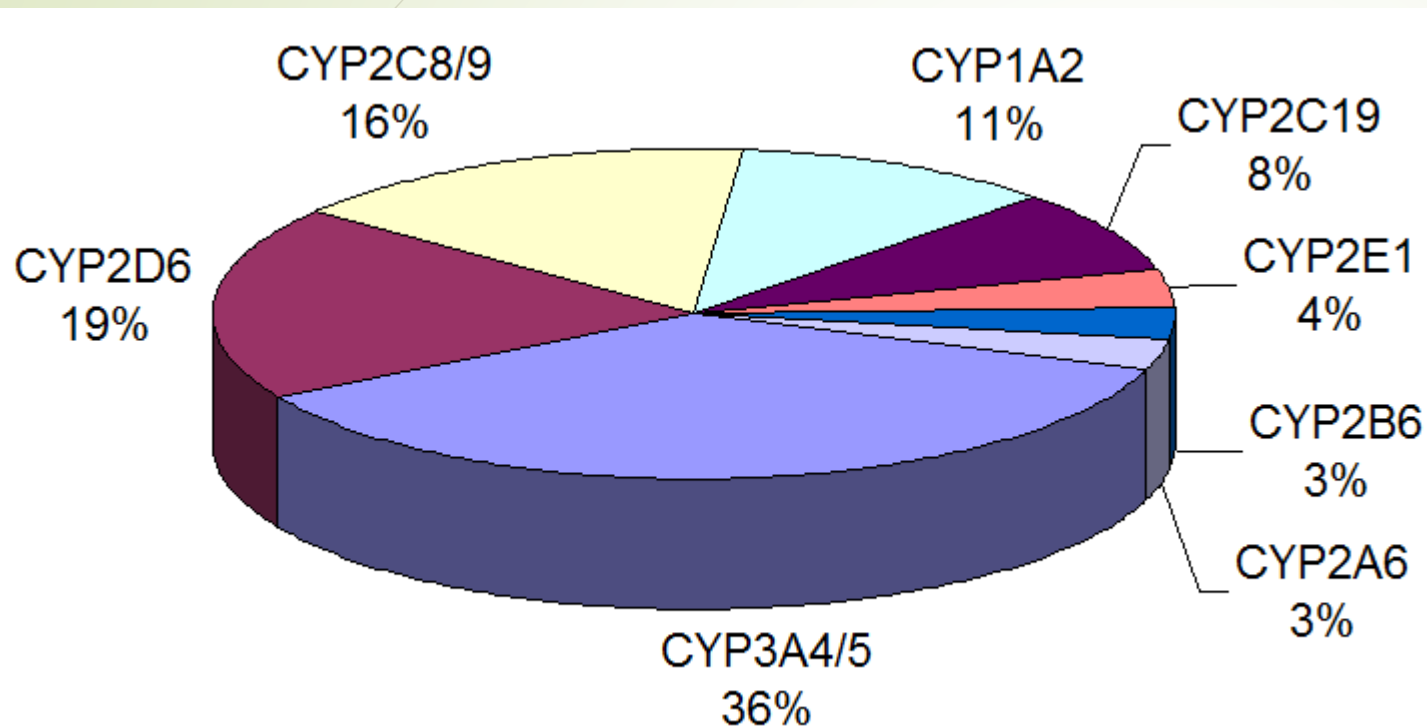
Dạng chuyển hoá



THUỐC 2



Tỷ lệ thuốc được chuyển hoá bởi enzym Cytochrome P450 (CYP450)



CYP = Đồng phân Cytochrom P450

Số 3 = Gia đình đồng dạng

Chữ A = Gia đình phụ

Số 4 = Sản phẩm gene thứ 4 trong gia đình phụ

CHẤT ỨC CHẾ



↓↓ **CHUYỂN HOÁ** → ↑ ↑ **NỒNG ĐỘ**

CYP3A4

Aprepitant
Clarithromycin
Erythromycin
Fluconazole
Grapefruit juice
Isoniazid
Itraconazole
Ketoconazole
Metronidazole
Posaconazole
Telithromycin
Valproic acid
Voriconazole
Carbamazepine
Dexamethasone
Oxcarbazepine
Phenobarbital
Phenytoin
Rifampicin

CYP2C9/8

Fluconazole
Ibuprofen
Indomethacin
Isoniazid
Ketoconazole
Sulfamethoxazole
Trimethoprim
Carbamazepine
Phenobarbital
Phenytoin
Rifampicin

CYP2D6

Isoniazid
Ketoconazole
Methadone
Nicardipine

CYP2C19

Fluconazole
Ketoconazole
Isoniazid
Omeprazole
Carbamazepine
Phenytoin
Rifampicin

CHẤT CẢM ỨNG



↑ ↑ **CHUYỂN HOÁ** → ↓ ↓ **NỒNG ĐỘ**

Lưu ý về sự chuyển hoá Statin

- Simvastatin, Atorvastatin: Chuyển hoá qua CYP3A4
- Fluvastatin: Chuyển hoá qua CYP2C9
- Rosuvastatin: ít chuyển hoá qua CYT P450



- Simvastatin, Atorvastatin: Nhiều tương tác thuốc
- Fluvastatin: Chỉ tương tác với thuốc ức chế hoặc cảm ứng CYP2C9
- Rosuvastatin: Ít tương tác thuốc



SIMVASTATIN



CLARITHROMYCIN

Clarithromycin ức chế enzym CYP3A4

→ Tăng nồng độ Simvastatin

→ Tăng độc tính của Simvastatin: Tiêu cơ vân, mắc các bệnh cơ (đau cơ, yếu cơ), suy gan



- Tránh phối hợp

- Thay thế Clarithromycin bằng Azithromycin (không ức chế enzym gan) hoặc thay Simvastatin bằng Rosuvastatin (ít độc tính hơn)

Tương tác của các thuốc điều trị đái tháo đường

METFORMIN



**THUỐC CẢN QUANG
CHỨA IOD**

- Suy thận cấp, tích lũy Metformin
- Nhiễm toan Lactic (đe dọa tính mạng)



- Chống chỉ định
- Dừng Metformin trước 48h và chỉ dùng lại sau khi chức năng thận trở lại bình thường



**METFORMIN
GLICLAZID
INSULIN**



**METOPROLOL
PROPRANOLOL**

- Che lấp triệu chứng hạ đường huyết
- Và tăng nguy cơ hạ đường huyết



- Tránh dùng kết hợp
- Có thể thay thế Chẹn beta bằng ACE inhibitor



GLICLAZID




**FLUCONAZOL
MICONAZOL**

- Fluconazol gây ức chế enzym gan
- Giảm chuyển hoá của Gliclazid
- Tăng nồng độ Gliclazid, tụt đường huyết



- Chống chỉ định



**Sulfonylurea
(Glibenclamid,
gliclazid,
glimepid)**



ASPIRIN

- Aspirin đẩy các thuốc nhóm sulfonylurea khỏi protein liên kết trong huyết tương
- Tăng nồng độ thuốc ở dạng tự do, tăng tác dụng dược lý
- Nguy cơ hạ đường huyết



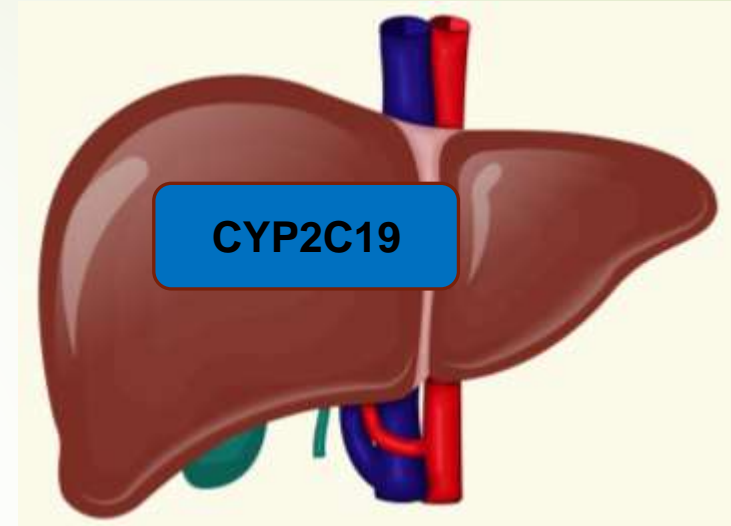
- Theo dõi chặt chẽ đường huyết của bệnh nhân, hiệu chỉnh liều nếu cần thiết

Tương tác của các thuốc PPI

PPI

Ức Chế

CYP2C19



PPI	Mức độ ức chế CYP2C19
Omeprazol	Mạnh
Esomeprazol	Mạnh
Lansoprazol	Mạnh
Pantoprazol	Yếu

- Ít xảy ra tương tác