



## TRUNG TÂM Y TẾ QUẬN LIÊN CHIÊU

### THÔNG TIN THUỐC – DƯỢC LÂM SÀNG THÁNG 01/2024

#### 1. Tương tác thuốc khi sử dụng methotrexat liều thấp?

Methotrexat liều thấp thường được sử dụng trong điều trị các bệnh tự miễn, như vẩy nến và viêm khớp dạng thấp, thường trên các bệnh nhân có sử dụng đồng thời với nhiều thuốc khác. Việc sử dụng đồng thời methotrexat với một số thuốc có thể làm tăng nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn và độc tính của methotrexat. Do đó, nhân viên y tế nên cân nhắc các tương tác thuốc có thể xảy ra và cần có biện pháp quản lý phù hợp khi bắt đầu hoặc thay đổi liều các thuốc trên bệnh nhân điều trị với methotrexat liều thấp.

Methotrexat liều thấp được chỉ định sử dụng hàng tuần như một thuốc ức chế miễn dịch để điều trị các bệnh vẩy nến và viêm khớp dạng thấp. Ngoài liệu pháp methotrexate liều thấp, bệnh nhân có thể cần phối hợp các thuốc khác để điều trị bệnh cấp tính hoặc mạn tính.

Sử dụng đồng thời methotrexat với một số thuốc có thể làm tăng nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn và độc tính của methotrexat.

#### *Cơ chế gây tương tác thuốc*

Methotrexat là một thuốc gây độc tế bào, tác dụng thông qua cơ chế ức chế enzyme dihydrofolate reductase, do đó cản trở quá trình chuyển hóa acid folic. Nguy cơ tăng độc tính có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời methotrexat với các thuốc có cơ chế tác dụng tương tự.

Ngay cả khi sử dụng với liều thấp, methotrexat cũng có thể gây ức chế tủy xương và gây độc thận, gan, hệ tiêu hóa hoặc phổi. Nồng độ methotrexat trong huyết tương tăng cao có thể làm tăng nguy cơ độc tính.

Methotrexat có khả năng liên kết với albumin huyết tương sau khi hấp thu. Sử dụng đồng thời với các thuốc cạnh tranh vị trí gắn albumin hoặc ức chế liên kết với albumin có thể làm tăng nồng độ methotrexat tự do trong huyết tương. Phần lớn methotrexat được thải trừ qua thận thông qua cơ chế lọc ở cầu thận và vận chuyển tích cực tại ống thận. Các thuốc có ảnh hưởng đến chức năng thận có thể làm giảm độ thanh thải của methotrexat, từ đó làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương.

#### **Bảng 1: Một số ví dụ về tương tác thuốc làm tăng tác dụng của methotrexat**

Tác dụng	Cơ chế	Ví dụ
Tăng nồng độ methotrexat trong huyết tương (tương tác dược động học)	Giảm độ thanh thải của methotrexat ở thận	Penicillin và sulfonamid (ví dụ: co-trimoxazol), NSAID
	Giảm bài tiết ở ống thận	Probenecid, thuốc lợi tiêu quai, ciprofloxacin, NSAID
	Cạnh tranh liên kết với protein huyết tương	Sulfonamid, penicillin, tetracyclin, chloramphenicol, salicylat, NSAID, sulfonyleurea, phenytoin
Tăng tác dụng dược lý của methotrexat (tương tác dược lực học)	Tăng độc tính trên gan	Thuốc gây độc cho gan như azathioprin, sulfasalazin, leflunomid, rượu, thuốc gây độc tế bào, retinoids
	Tăng độc tính trên hệ tạo máu	Thuốc ức chế tùy xương như co-trimoxazol, trimethoprim, leflunomid, allopurinol, ciclosporin, thuốc gây độc tế bào
	Tăng độc tính trên cơ quan khác	Leflunomid (gây độc phổi), thuốc gây độc tế bào (gây độc phổi, hệ tiêu hóa, thận), amiodaron (loét da)

### **Lưu ý trong thực hành lâm sàng**

Thận trọng khi sử dụng bất kỳ một thuốc nào trên bệnh nhân đang điều trị với methotrexat về nguy cơ gây ảnh hưởng đến gan, thận hoặc hệ tạo máu. Tùy thuộc từng trường hợp, có thể cần điều chỉnh liều methotrexat hoặc tạm ngừng thuốc. Tăng cường giám sát bệnh nhân nếu cần thiết.

### **Khuyến cáo dành cho bệnh nhân:**

- Lưu ý các triệu chứng, dấu hiệu độc tính có thể xảy ra;
- Trao đổi với nhân viên y tế trước khi sử dụng bất kỳ loại thuốc không kê đơn nào, bao gồm cả các chế phẩm có nguồn gốc tự nhiên.

Nguồn: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2024/Interacting-safely-with-low-dose-methotrexate.html>

## 2. Thận trọng trong chế độ ăn uống khi sử dụng warfarin?

Warfarin tương tác với nhiều loại thuốc, dược liệu, thực phẩm chức năng và một số thực phẩm. Bệnh nhân được khuyến cáo nên tránh sử dụng warfarin cùng với một số thực phẩm chức năng và sản phẩm từ thảo dược. Đồng thời, bệnh nhân cũng nên trao đổi với chuyên gia chăm sóc sức khỏe về bất kỳ thay đổi đáng kể nào trong chế độ ăn uống. Cần theo dõi chỉ số INR thường xuyên hơn đối với những bệnh nhân có sử dụng sản phẩm từ thảo dược, thực phẩm chức năng hoặc một số loại thực phẩm cụ thể.

Trung tâm theo dõi phản ứng bất lợi của thuốc của Canada (CARM) gần đây đã ghi nhận báo cáo liên quan đến chỉ số INR tăng đột biến ở một bệnh nhân sau khi sử dụng warfarin. Bệnh nhân có chỉ số INR tăng cao có nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng. Đặc biệt, bệnh nhân này đã sử dụng thuốc bổ có chứa nghệ và có chế độ ăn nhiều nghệ. Trước đó, Medsafe đã đưa ra cảnh báo an toàn rằng nghệ và các chế phẩm chứa curcumin có thể tương tác với warfarin. Hiện nay, CARM vẫn đang tiếp tục nhận được các báo cáo về tương tác của warfarin.

### **Lời khuyên cho người kê đơn và bệnh nhân**

Thông tin sản phẩm Coumadin và Marevan đề cập đến tương tác của warfarin với các loại thuốc khác, các sản phẩm từ thảo dược, thực phẩm chức năng và thực phẩm. Bên cạnh đó, chúng ta có thể sử dụng công cụ kiểm tra tương tác thuốc trên website “New Zealand Formulary” để kiểm tra các tương tác thuốc đã biết.

Bệnh nhân có thể không biết về nhiều tương tác của warfarin, đặc biệt là với các sản phẩm từ thảo mộc, thực phẩm chức năng và thực phẩm. Từ thông tin sản phẩm có thể giúp bệnh nhân tra cứu các tương tác tiềm ẩn. Ngoài ra, bệnh nhân cũng có thể tra các thông tin về warfarin và chế độ ăn uống liên quan trên Health Navigator.

### **Tránh sử dụng các sản phẩm từ thảo dược và thực phẩm chức năng**

Bệnh nhân đang sử dụng warfarin không được sử dụng các sản phẩm từ thảo dược chứa St John’s Wort (*Hypericum perforatum*) vì St John’s Wort có thể làm giảm tác dụng của warfarin. Trên lý thuyết, nhiều loại sản phẩm thảo dược và thực phẩm chức năng khác cũng gây ảnh hưởng đến warfarin mặc dù hầu hết các tương tác này chưa được chứng minh. Bệnh nhân nên tránh dùng các sản phẩm kể trên trong thời gian sử dụng warfarin và thông báo cho bác sĩ và/hoặc dược sĩ nếu họ đang dùng bất kỳ sản phẩm nào. Nên theo dõi chỉ số INR thường xuyên nếu bệnh nhân đang dùng các sản phẩm từ thảo dược hay thực phẩm chức năng.

### **Tránh những thay đổi lớn trong chế độ ăn**

Các sản phẩm từ thảo dược và thực phẩm chức năng hay một số loại thực phẩm như gan, bông cải xanh, cải brussels và rau xanh có thể tương tác với warfarin. Các thực phẩm này đều chứa nhiều vitamin K, có liên quan đến quá trình đông máu. Sự thay đổi đột ngột

trong chế độ ăn uống có thể ảnh hưởng đến việc kiểm soát chống đông máu. Bệnh nhân cần tìm kiếm sự tư vấn y tế trước khi thực hiện những thay đổi đáng kể trong chế độ ăn uống.

### **Nước ép nam việt quất và bưởi**

Bệnh nhân nên tránh các sản phẩm nam việt quất do chúng có thể tương tác với warfarin. Cần nhắc theo dõi INR thường xuyên hơn đối với tất cả các bệnh nhân đang dùng warfarin và thường xuyên uống nước ép việt quất. Bên cạnh đó, nước ép bưởi cũng có thể làm tăng nhẹ INR ở một số bệnh nhân.

Nguồn: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-43-No.4-December-2022>

### 3. Nguy cơ xuất huyết tử cung khi sử dụng thuốc chống đông đường uống?

#### **Thuốc chống đông đường uống**

Apixaban, dabigatran, rivaroxaban và warfarin là những thuốc chống đông đường uống được phê duyệt ở New Zealand, với chỉ định phòng và điều trị huyết khối. Trong đó, xuất huyết là một tác dụng không mong muốn đã được biết của thuốc chống đông đường uống, do thuốc tác động lên quá trình đông máu.

#### **Xuất huyết tử cung là gì?**

Xuất huyết tử cung bất thường (Abnormal uterine bleeding - AUB) được định nghĩa là sự thay đổi bất thường trong chu kỳ kinh nguyệt về sự đều đặn, tần suất, số ngày có kinh nguyệt và số lượng máu mất trong ngày có kinh nguyệt.

Xuất huyết tử cung bất thường có thể do nguyên nhân tại tử cung (u xơ tử cung hoặc ung thư tử cung) hoặc nguyên nhân ngoài tử cung (đa nang buồng trứng hoặc sử dụng các thuốc ảnh hưởng đến quá trình đông máu như thuốc chống đông).

Xuất huyết tử cung nặng hay kéo dài có thể ảnh hưởng tới các hoạt động thường ngày, dẫn đến thiếu sắt có hoặc không kèm theo thiếu máu.

#### **Những đối tượng có nguy cơ cao gặp xuất huyết tử cung bất thường khi sử dụng thuốc chống đông:**

Phụ nữ tiền mãn kinh và người có tiền sử xuất huyết tử cung bất thường là những đối tượng có nguy cơ cao mắc AUB khi sử dụng thuốc chống đông đường uống.

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên và các nghiên cứu quan sát còn hạn chế, cho thấy đặc điểm của xuất huyết tử cung có thể khác nhau giữa các thuốc chống đông đường uống.

Nguy cơ xảy ra AUB khi sử dụng rivaroxaban cao hơn apixaban và warfarin. Thông tin về dabigatran còn hạn chế.

#### **Đánh giá tình trạng xuất huyết tử cung bất thường khi sử dụng thuốc chống đông đường uống**

- Hỏi về chu kỳ kinh nguyệt của bệnh nhân trước khi bắt đầu sử dụng thuốc chống đông đường uống.

- Thông báo cho các bệnh nhân tiền mãn kinh về nguy cơ xảy ra AUB mới hoặc nặng hơn, và các bệnh nhân mãn kinh về tình trạng xuất huyết tử cung bất thường khi sử dụng thuốc chống đông đường uống. Bệnh nhân cần đến gặp bác sĩ khi có các triệu chứng trên.

- AUB có thể xảy ra ở bất kỳ thời điểm nào trong quá trình sử dụng thuốc chống đông. Hỏi bệnh nhân về những thay đổi của chu kỳ kinh nguyệt trong các lần tái khám.

- Nếu AUB xảy ra trong khi dùng thuốc chống đông, cần nhắc các tình trạng bệnh lý có thể gặp (ví dụ như u xơ tử cung, lạc nội mạc tử cung hoặc ung thư).

**Bảng 1: Số lượng báo cáo AUB liên quan đến thuốc chống đông đường uống tính đến 27 tháng 9 năm 2023.**

<i>Tình trạng</i>	<i>Thuốc chống đông đường uống</i>			
	<i>Apixaban</i>	<i>Dabigatran</i>	<i>Rivaroxaban</i>	<i>Warfarin</i>
<i>Xuất huyết giữa hai chu kỳ kinh nguyệt</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>1</i>
<i>Rong kinh</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>3</i>	<i>2</i>
<i>Băng huyết</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>0</i>
<i>Xuất huyết âm đạo</i>	<i>0</i>	<i>3</i>	<i>2</i>	<i>1</i>
<i>Xuất huyết tử cung</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>0</i>
<i>Tổng cộng</i>	<i>0</i>	<i>3</i>	<i>7</i>	<i>4</i>

Nguồn: [Discuss possible effects on uterine bleeding in people taking oral anticoagulant therapy \(medsafe.govt.nz\)](https://www.medsafe.govt.nz)