

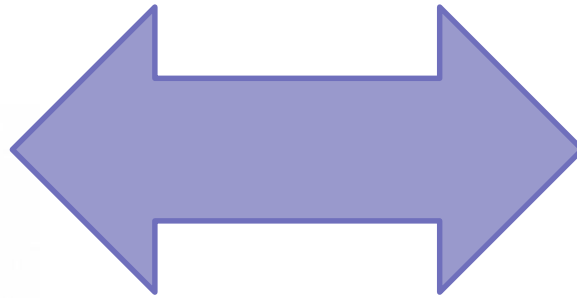
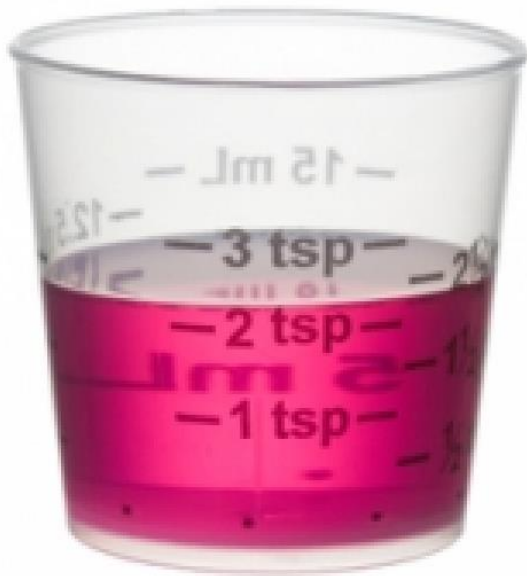


Tương tác thuốc

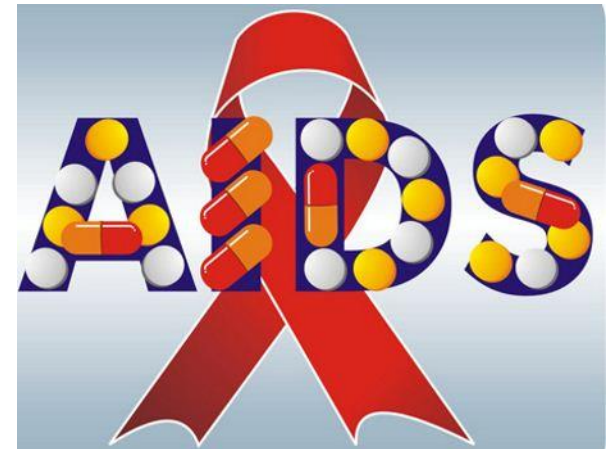
Giữa Methadone, ARV và một số thuốc sử dụng phổ biến trong chăm sóc và điều trị cho bệnh nhân MMT

ThS BS Lê Bửu Châu

Methadone



Thuốc khác



Nội dung

- Tương tác thuốc là gì?
- Tại sao tương tác thuốc lại quan trọng với chương trình điều trị MMT
- Chuyển hóa methadone
- Cơ chế của tương tác thuốc giữa các thuốc thường sử dụng trong điều trị HIV và Methadone
- Những tương tác thuốc quan trọng cần lưu ý đối với bệnh nhân điều trị Methadone
- Nguyên tắc phòng tránh và xử trí các tương tác thuốc

Tương tác thuốc là gì?

“Tương tác thuốc xảy ra khi mức độ tác động của một thuốc trong cơ thể bị thay đổi (tăng hoặc giảm) vì sự có mặt của một hay nhiều thuốc khác”

Câu hỏi?

- Tại sao chúng ta cần biết về các tương tác thuốc
- Những loại thuốc nào thường được sử dụng để điều trị HIV và các bệnh lý khác ở bệnh nhân đang điều trị Methadone

Các thuốc ARV hiện có trên thế giới

Nucleoside/nucleotide RTI

AZT / Zidovudine

d4T / Stavudine

3TC / Lamivudine

ddI / didanosine

ABC / Abacavir

TDF / Tenofovir

FTC /Emtricitabine

Integrase inhibitors

Raltegravir

Non-nucleoside RTI

NVP /Nevirapine

Delavirdine

EFV / Efavirenz

Etravirine

Fusion/Entry inhibitors

Mariviroc

Enfuvirtide

Protease inhibitors

SQV / Saquinavir

RTV / Ritonavir

IDV / Indinavir

NFV / Nelfinavir

APV / Amprenavir

**LPVr / Lopinavir
+ ritonavir**

ATV / Atazanavir

Fos-Amprenavir

Darunavir

Tipranavir

Phác đồ bậc 1 - 2015

- Phác đồ chính:

TDF + 3TC + EFV

Phác đồ thay thế:

- ☐ **TDF** + 3TC + **NVP**
- ☐ **AZT** + 3TC + **NVP**
- ☐ **AZT** + 3TC + EFV
- ☐ **AZT** + 3TC + ABC*

- Kết hợp liều cố định nếu có điều kiện.

Phác đồ ARV hiện nay

Phác đồ bậc 1	Phác đồ bậc 2		
TDF + 3TC + NVP/EFV	AZT + 3TC	+	LPV/r hoặc ATV/r
AZT + 3TC + NVP/EFV	TDF + 3TC		

Tại sao tương tác thuốc lại quan trọng?

- Bệnh nhân MMT có thể HIV(+) và các bệnh lý mãn tính khác và thường đang được điều trị bằng nhiều loại thuốc khác nhau
- Methadone thường được dung nạp tốt với một vài tác dụng không mong muốn, nhiều khả năng tương tác thuốc có thể xảy ra dẫn đến khó tiên lượng

Tương tác thuốc có thể dẫn tới:

- ☐ Điều trị ARV không tối ưu
- ☐ Điều trị MMT không tối ưu
- ☐ Ngộ độc và các tác dụng không mong muốn
- ☐ Giảm tuân thủ điều trị

Nhắc lại chuyển hóa Methadone

- Methadone thường dễ được hấp thu
 - 80% vào máu trong giai đoạn ổn định
 - Một phần nhỏ được chuyển hóa ngay tại đường tiêu hóa và gan
- Methadone được chuyển hóa bởi hệ men Cytochrome p450 (CYP450) trong gan
- Hệ men này giúp bảo vệ cơ thể chống lại các hóa chất có hại và chất độc
- Có một số phân nhóm của hệ CYP450 và phân nhóm CYP3A4 đóng vai trò quan trọng nhất trong chuyển hóa methadone

Cơ chế tương tác Methadone và các thuốc khác

- 1) Các thuốc khác có thể ức chế hoặc kích thích hệ CYP3A4 và làm tăng hoặc giảm nồng độ methadone trong máu
- 2) Methadone có thể tương tác với cơ chế chuyển hóa các thuốc khác dẫn đến tăng hoặc giảm nồng độ thuốc khác trong máu - gây ngộ độc hoặc không đủ nồng độ có tác dụng trị liệu
- 3) Methadone khả năng gây tăng các tác dụng không mong muốn của các thuốc khác (Suy hô hấp, loạn nhịp tim)

CÓ THỂ CẢ 3 CƠ CHẾ TRÊN XẢY RA CÙNG LÚC

Cơ chế thứ 1

Các thuốc khác có thể ức chế hoặc kích thích hệ CYP3A4 và làm tăng hoặc giảm nồng độ methadone trong máu

Thuốc kích thích hoặc ức chế hệ men CYP3A4

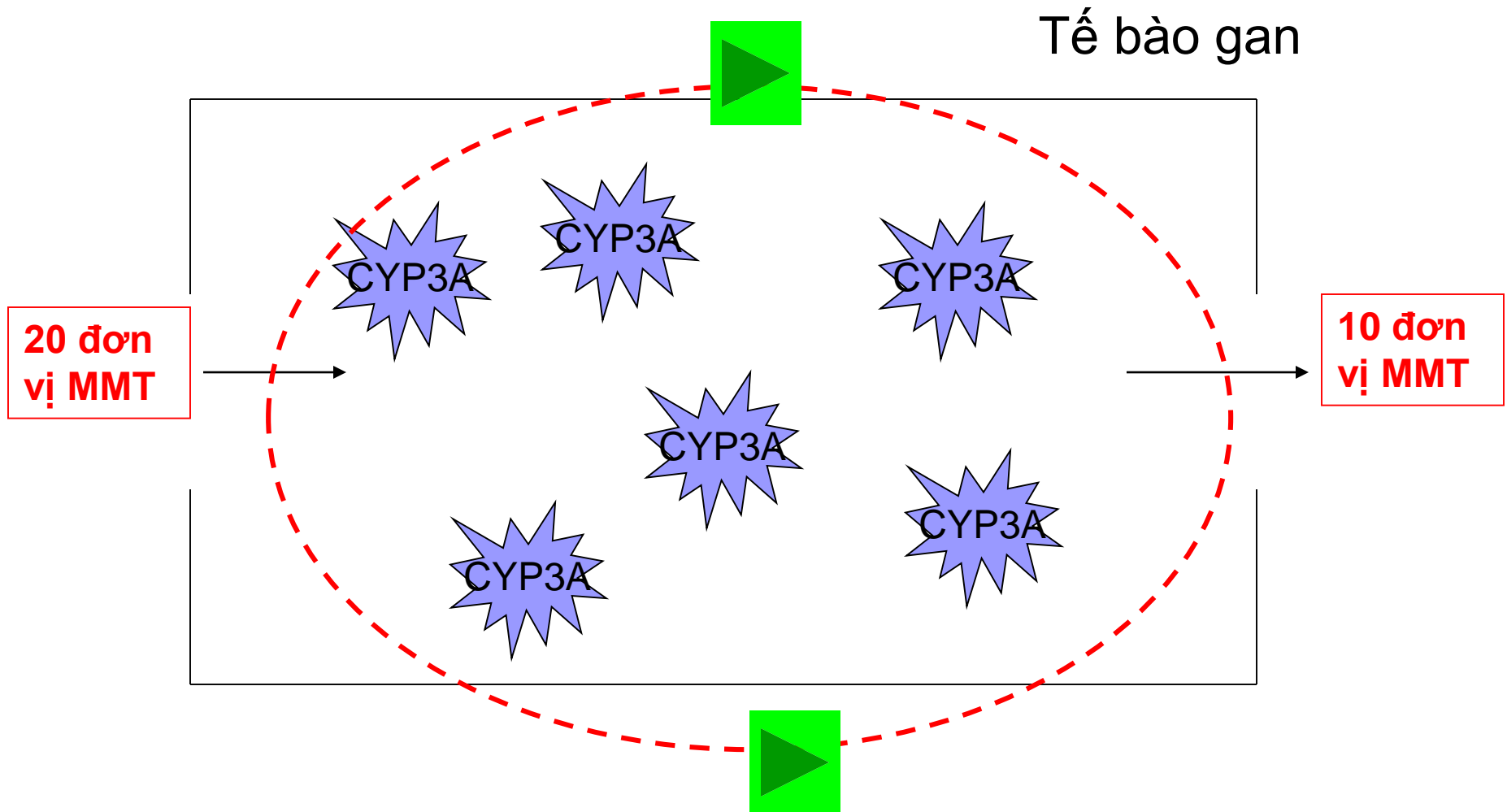
Các thuốc kích thích CYP3A4

- tăng tốc độ chuyển hóa methadone
- ↓ nồng độ methadone trong máu
- Gây *hội chứng cai methadone*

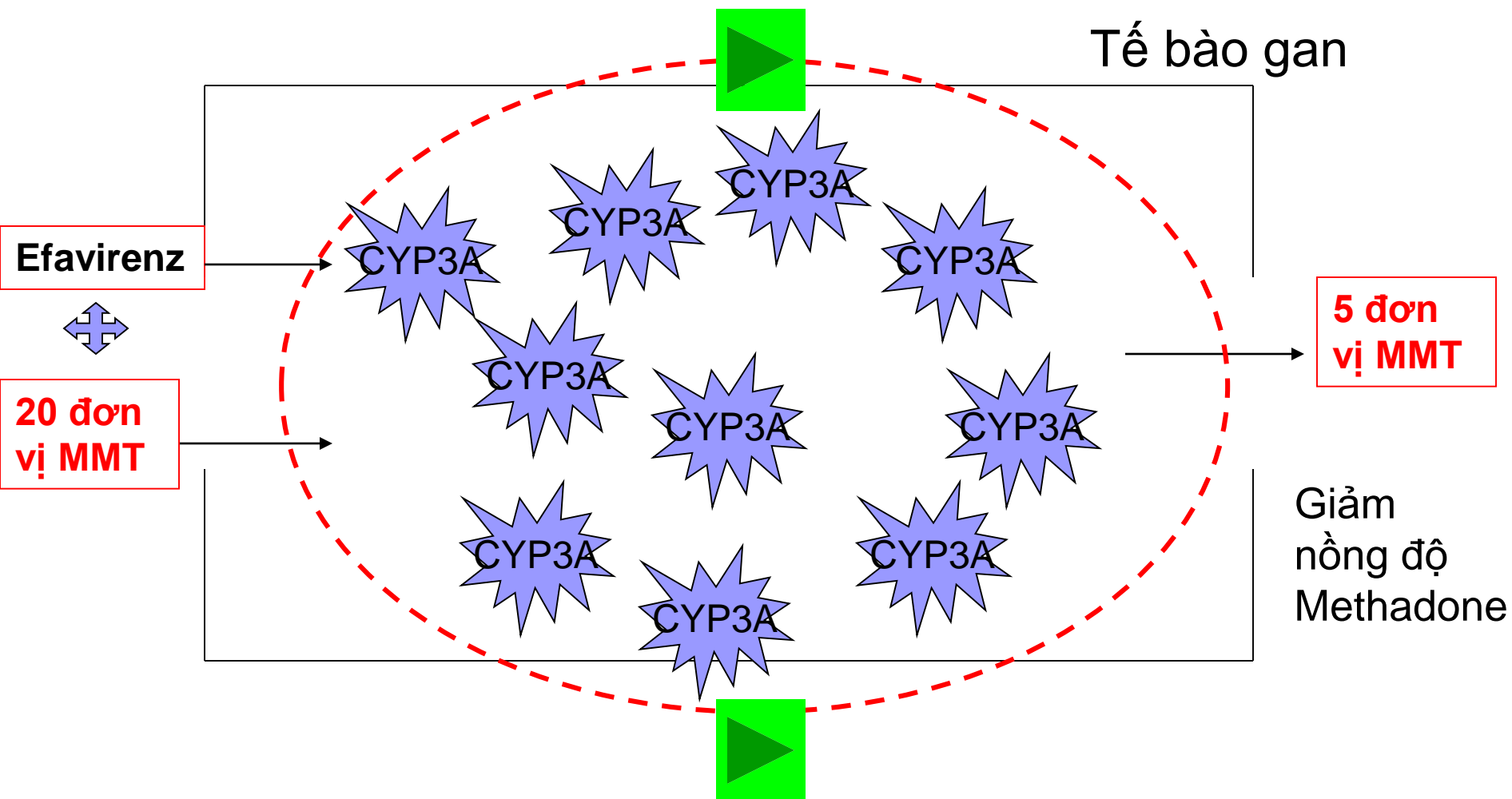
Các thuốc ức chế CYP3A4

- giảm tốc độ chuyển hóa methadone
- ↑ nồng độ methadone trong máu
- Gây *ngộ độc methadone*

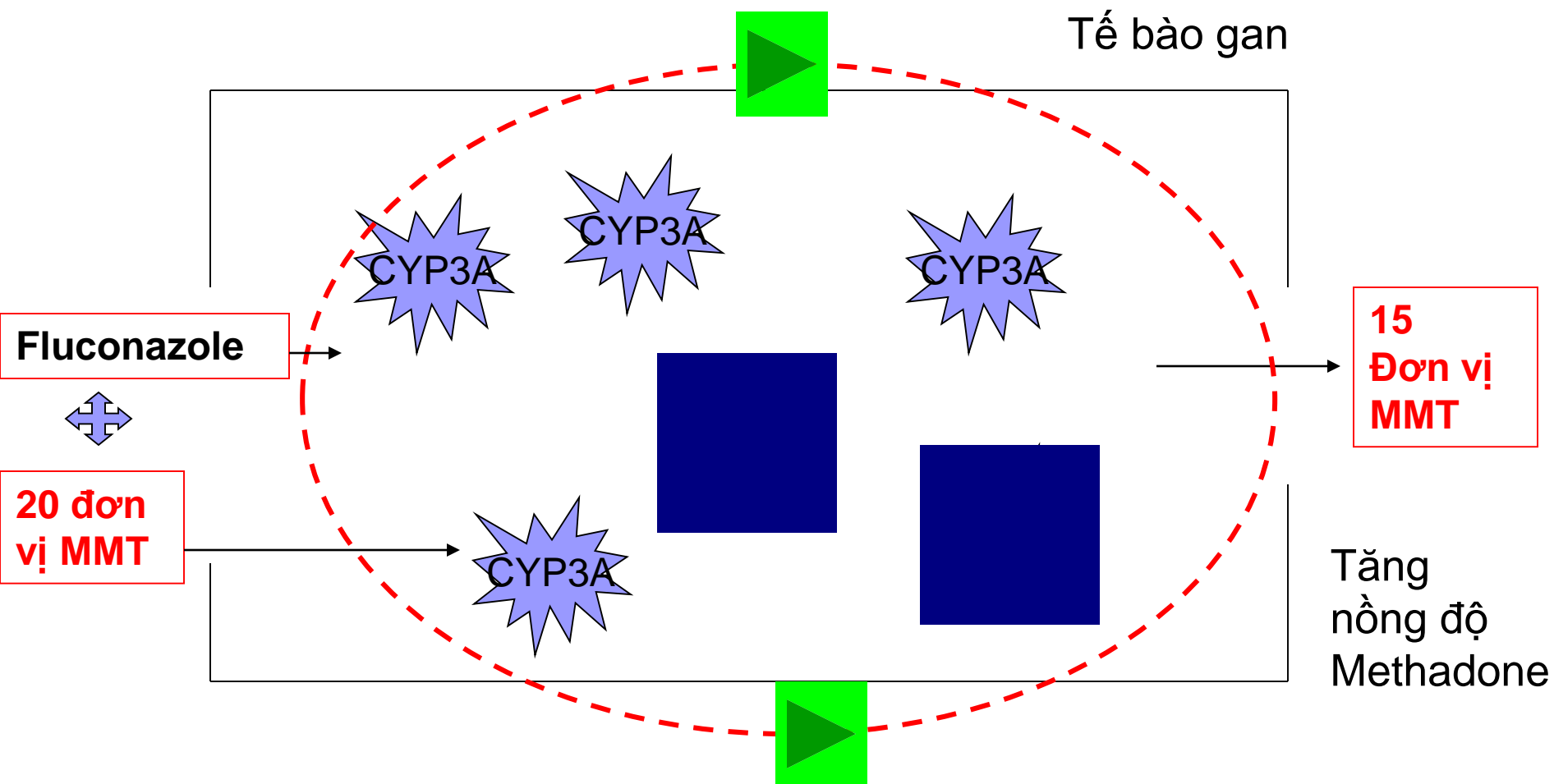
Hệ thống CYP3A4 và chuyển hóa Methadone



Thuốc kích thích hệ thống CYP3A4 và Methadone



Thuốc ức chế hệ thống CYP3A4 và Methadone



NNRTIs và Methadone

- Khi sử dụng Nevirapine và Efavirenz cùng với Methadone – Nồng độ Methadone trong máu sẽ giảm trong khoảng 20-70% vì CYP3a4 tăng hoạt động
- Hội chứng cai có thể xuất hiện muộn hoặc thậm chí không xuất hiện trong thời gian 5 ngày đến 3 tuần đầu khi mới sử dụng NNRTI
- Đây là một phản ứng tùy thuộc cơ địa – nó xảy ra ở những bệnh nhân khác nhau ở những mức độ khác nhau và không dự đoán trước được
- Một số bệnh nhân methadone có thể cần được tăng liều mạnh nhưng một số trường hợp không cần phải điều chỉnh liều

Khuyến cáo: theo dõi sát các dấu hiệu của việc cần tăng liều và điều chỉnh liều methadone theo Hướng dẫn của Bộ Y tế

Nhóm PI và methadone

- Tương tác thuốc giữa Methadone và các thuốc ức chế protease ít có ý nghĩa lâm sàng hơn so với tương tác giữa methadone và NNRTIs – nhưng vẫn cần theo dõi sát
- **Các thuốc nhóm PI có thể kích thích hoặc ức chế CYP3A** – và có thể làm thay đổi nồng độ Methadone trong máu theo những chiều hướng khác nhau
- Lopinovir/Ritonavir: Các số liệu không đồng nhất. Giảm nồng độ Methadone đã được ghi nhận – theo dõi sát sự xuất hiện các dấu hiệu của hội chứng cai
- Indinavir: Không có tương tác có ý nghĩa trên lâm sàng
- Ritonavir: Có thể làm giảm nồng độ methadone - theo dõi sát sự xuất hiện các dấu hiệu của hội chứng cai

Khuyến cáo: Theo dõi và quan sát kỹ. Tránh khởi liệu PI và Methadone cùng một thời điểm

Rifampicin và Methadone

- Nhiều bệnh nhân đang điều trị Methadone có nhiễm hoặc không nhiễm HIV đang mắc lao tiến triển và cần được điều trị
- Rifampicin được sử dụng trong phác đồ điều trị lao
- Rifampicin là thuốc có khả năng kích thích CYP3A4 và có thể gây giảm mạnh nồng độ methadone (đến 70%) và có thể gây xuất hiện hội chứng cai
- Rifampicin và các thuốc ARV như Efavirenz có thể có tác động hiệp đồng – và dẫn đến cần tăng mạnh liều methadone

Khuyến cáo: Tránh khởi liều Rifampicin (và NNRTI) và Methadone vào cùng một thời điểm – Nếu bắt buộc phải tiến hành, quan sát và theo dõi sát

Thuốc chống động kinh và Methadone

□ Carbamazepine:

- Có thể gây kích thích mạnh CYP3A4
- Có thể làm giảm nồng độ methadone ở một vài trường hợp – có thể làm xuất hiện hội chứng cai

□ Phenytoin:

- Có thể gây kích thích mạnh CYP3A4
- Có thể làm giảm nồng độ Methadone ở một vài trường hợp – có thể làm xuất hiện hội chứng cai

Khuyến cáo: Tránh sử dụng phenytoin hoặc carbamazepine – để an toàn, sử dụng valproate hoặc gabapentin

Các thuốc kháng sinh và Methadone

■ Fluconazole/Itraconazole/Ketoconazole

- Ức chế CYP 3A4, làm tăng đáng kể nồng độ methadone (lên đến 35%)
- Tác động không rõ ràng trên lâm sàng



■ Ciprofloxacin

- Có nguy cơ hiếm gặp gây rối loạn nhịp tim ở bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch và rối loạn điện giải
- Giảm nguy cơ – cân bằng điện giải
- Sử dụng các kháng sinh khác nếu có thể

Khuyến cáo: Nếu có thể, tránh sử dụng các thuốc này, hoặc theo dõi sát nếu bắt buộc phải sử dụng

Cơ chế thứ 2

Methadone có thể tương tác với cơ chế chuyển hóa các thuốc khác (không liên quan đến CYP3A4) dẫn đến tăng hoặc giảm nồng độ thuốc khác trong máu và gây ngộ độc hoặc không đủ nồng độ có tác dụng trị liệu

AZT và methadone

- AZT không làm thay đổi nồng độ methadone trong máu nhưng Methadone có thể làm tăng AZT trong máu (đến 43%)
- Methadone có thể gây ra tác động này thông qua ức chế quá trình kết hợp với acid glucuronic của AZT và, một phần nhỏ, giảm độ thanh thải AZT ở thận.
- Nhiễm độc AZT có thể gây ra: thiếu máu, đau cơ, ức chế tủy xương, chán ăn, đau đầu và nôn nhưng rất hiếm gặp trên lâm sàng
- Ngộ độc diễn ra từ từ – theo dõi và kiểm tra công thức máu 4-6 tuần sau khi khởi liệu MMT (hoặc AZT nếu bắt đầu sử dụng AZT khi đang điều trị Methadone), sau đó làm định kỳ 6 tháng/lần hoặc tùy theo biểu hiện lâm sàng

Các thuốc nhóm Nucleoside ức chế sao chép ngược khác (NRTI)

■ Didanosine (DDI)

- ☐ Nồng độ DDI trong máu sẽ bị giảm 63% nếu dùng dạng viên nhai
- ☐ Cơ chế tương tác chưa rõ ràng – có thể do Methadone ức chế co bóp của dạ dày và do đó giảm hấp thụ DDI
- ☐ Không có tương tác giữa Methadone và DDI dạng viên tan trong ruột

Khuyến cáo: Chỉ sử dụng dạng viên tan trong ruột của DDI

■ Các NRTI khác – không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng với methadone

Cơ chế thứ 3

Methadone có khả năng làm tăng tác dụng không mong muốn của một số thuốc khác

- Rối loạn nhịp tim
- Ức chế thần kinh và suy hô hấp

Methadone và các thuốc gây loạn nhịp tim


- Trong một số trường hợp nhất định, Methadone có thể ảnh hưởng đến nhịp tim – kéo dài khoảng QT và hội chứng xoắn đỉnh
- Với những bệnh nhân đang sử dụng các thuốc khác cũng gây kéo dài khoảng QT, tác động hiệp đồng có thể xảy ra (và với những thuốc có tương tác gây tăng nồng độ Methadone trong máu).
- Các loại thuốc khác có thể gây kéo dài khoảng QT là
 - Thuốc chống trầm cảm ba vòng (tricyclic anti-depressants)
 - fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline,
 - ATS (amphetamine, methamphetamine)
 - Macrolides (erythromycin và clarithromycin)
 - Các thuốc tim mạch (amiodarone, quinidine)
- Cân bằng điện giải giúp giảm nguy cơ

Khuyến cáo: Tránh các thuốc này – sử dụng các nhóm thuốc khác. Có thể cần chỉ định XN điện tâm đồ khi đánh giá đầu vào và theo dõi nếu không có thuốc khác thay thế

Các thuốc ức chế Mono-Amine Oxidase (IMAO) và Methadone

- Chống chỉ định dùng thuốc ức chế MAO trên bệnh nhân điều trị methadone
- Do tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng tăng serotonin do tương tác giữa thuốc nhóm MAO, thuốc tác dụng lên hệ serotonergic và methadone, thuốc ức chế yếu tái hấp thụ serotonin (SRIs)

Khuyến cáo: Sử dụng các nhóm thuốc chống trầm cảm khác



Methadone và những thuốc ức chế thần kinh trung ương và ức chế hô hấp khác

Rượu và Methadone

- Sử dụng rượu bia nhiều trong nhóm bệnh nhân điều trị Methadone có liên quan tới giảm hiệu quả điều trị và tăng tỷ lệ tử vong
- **Rượu bia + Methadone** → tăng ức chế thần kinh, ức chế hô hấp và hôn mê → viêm phổi hít và tử vong
- Sử dụng bia rượu là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở bệnh nhân MMT, ước tính # 18-60% tổng số tử vong (*Bickel, Marion, and Lowinson 1987*).

Các thuốc Benzodiazepine

- Benzodiazepines : Thường được tự sử dụng cùng với methadone (và rượu)
- Sử dụng Benzodiazepine cùng với methadone:
 - Giảm khả năng hoàn thành công việc
 - Rối loạn khả năng nhớ/trí nhớ
 - Tăng tác dụng gây ngủ
 - Suy hô hấp và hôn mê
 - Là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu

Các thuốc chống trầm cảm, các thuốc psychotropic và Methadone

- Amitryptiline (và các TCA khác): Có thể gây tác động hiệp đồng ức chế hô hấp và độc tính trên tim của thuốc chống trầm cảm 3 vòng.
- Phenobarbitone: Có thể làm giảm nồng độ Methadone (hội chứng cai) và có tác động hiệp đồng cộng ức chế hệ thần kinh trung ương

Methadone và các thuốc nhóm SSRIs

- Các thuốc nhóm SSRIs ngày càng được sử dụng phổ biến tại Việt Nam (fluoxetine (Prozac), fluvoxamine (Luvox), paroxetine (Paxil), sertaline (Zoloft))
- Các thuốc SSRIs có thể gây tăng nhẹ nồng độ Methadone huyết tương do ức chế hệ CYP3A4 (không tiên đoán trước được)
- Bên cạnh việc gây rối loạn nhịp tim, các SSRIs cũng có thể gây ức chế thần kinh trung ương và suy hô hấp
- Ảnh hưởng mạnh nhất là Fluvoxamine – **KHÔNG ĐƯỢC SỬ DỤNG**
- Fluoxetine và sertaline an toàn hơn nhưng cần theo dõi

Phòng tránh tương tác thuốc

- Luôn hỏi BN những loại thuốc họ đang sử dụng và khi họ thay đổi loại thuốc.
- Tốt nhất là yêu cầu BN đem toàn bộ thuốc họ đang sử dụng (hoặc mới được kê đơn) đến phòng khám MMT
- Ghi chép đầy đủ và cập nhật đối với mỗi BN, gồm thuốc được kê đơn và các chất gây nghiện khác
- Thường xuyên kiểm tra các tương tác thuốc theo hướng dẫn của Bộ Y tế
- Nếu có thể, chọn lựa thuốc ít tương tác nhất

Nguyên tắc xử trí tương tác thuốc

- **Tiên lượng trước** các tương tác thuốc – cần theo dõi sát liên tục khi bắt đầu điều trị bất cứ loại thuốc mới nào trên bệnh nhân MMT (hoặc ngược lại)
- Điều chỉnh liều methadone dựa trên đáp ứng của bệnh nhân chứ **không phải** là điều chỉnh trước căn cứ trên các tương tác có thể xảy ra.
- Nếu có thể, **tránh** bắt đầu điều trị thuốc khác cùng thời điểm với việc bắt đầu điều trị Methadone (2 tuần đầu điều trị MMT)

Nguyên tắc xử trí tương tác thuốc

- Lưu ý thời gian bắt đầu xuất hiện tác động của tương tác thuốc có thể đến chậm sau 2 tuần
- Sử dụng hướng dẫn của BYT để tăng liều methadone một cách an toàn nếu bệnh nhân có biểu hiện cai
- Những tác động có thể xảy ra đối với chuyển hóa Methadone cũng cần được cân nhắc khi dừng điều trị một loại thuốc
 - Khi dừng điều trị một thuốc ức chế hệ men CYP, nồng độ methadone có thể giảm và có thể xuất hiện hội chứng cai CDT
 - Khi dừng điều trị một thuốc kích thích hệ men CYP, nồng độ methadone có thể tăng và có thể xuất hiện ngộ độc methadone

Tài liệu tham khảo

BỘ Y TẾ

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số: 3153/QĐ-BYT

Hà Nội, ngày 30 tháng 7 năm 2015

QUYẾT ĐỊNH

Ban hành “Hướng dẫn điều trị Methadone trong trại giam”

Phụ lục 4

TƯƠNG TÁC THUỐC VỚI METHADONE

Nguồn tài liệu tham khảo về tương tác thuốc trên Internet

- Tài liệu “Tương tác thuốc trong điều trị duy trì nghiện các chất dạng thuốc phiện”
- Các tài liệu trên internet
 - www.HIV-druginteractions.org
 - www.HIVpharmacology.com
 - www.AIDSinfo.nih.gov

