

TƯƠNG TÁC THUỐC ACENOCOUMAROL VÀ FENOFIBRAT: BÁO CÁO CA VÀ ĐIỂM LẠI Y VẤN

Dương Thanh Hải, Dương Khánh Linh, Nguyễn Mai Hoa

Tháng 6/2014, Trung tâm DI & ADR Quốc gia nhận được báo cáo ADR liên quan đến một bệnh nhân nữ, 62 tuổi, nhập viện cấp cứu do xuất huyết bàng quang. Bệnh nhân có tiền sử mổ thay van hai lá, van động mạch chủ cách đây 6 năm, được duy trì thuốc chống đông đường uống Sintrom (acenocoumarol) với mức liều 1 mg/ngày (1/4 viên). Xét nghiệm cho thấy giá trị INR tăng cao 7,9 (INR mục tiêu từ 2-3). Bệnh nhân được ngừng dùng Sintrom, truyền huyết tương và điều trị bằng vitamin K. Hỏi tiền sử sử dụng thuốc, được biết bệnh nhân đang dùng:

- Sintrom (acenocoumarol): Uống, 1 mg/ngày trong vòng 6 năm. Bệnh nhân được theo dõi đông máu định kỳ mỗi tháng một lần.

- Lipanthy (fenofibrat): 200 mg/ngày, để điều trị rối loạn lipid máu, uống liên tục trong vòng 01 tháng trở lại đây.

- Decolgen (acetaminophen, phenylephrin, clorpheniramin): Bệnh nhân tự mua thuốc để điều trị cảm cúm, không rõ liều.

Xem xét các thuốc bệnh nhân đang dùng, đã ghi nhận tương tác giữa acenocoumarol và fenofibrat. Tương tác này làm tăng tác dụng chống đông và do đó, tăng nguy cơ gây chảy máu của acenocoumarol [9], [18]. Các báo cáo về tăng tác dụng của thuốc chống đông kháng vitamin K (AVK) trên bệnh nhân dùng thuốc hạ lipid máu dẫn chất fibrat đã được ghi nhận trong y văn. Hai bệnh nhân đang điều trị ổn định với acenocoumarol, sau đó phải điều trị dài ngày với fenofibrat, đã cần giảm liều thuốc chống đông để duy trì thời gian prothrombin (PT) thích hợp [5]. Trong một báo cáo khác, một bệnh nhân đã xuất hiện chảy máu đường niệu khi dùng gemfibrozil đồng thời với warfarin [13].

Có nhiều giả thuyết đã được đưa ra về cơ chế của cặp tương tác AVK - fibrat, tuy nhiên, cơ chế chính xác vẫn chưa được khẳng định hoàn toàn [8]. Có giả thuyết cho rằng đó là do khả năng đẩy warfarin ra khỏi vị trí liên kết với protein huyết tương của clofibrat [16], nhưng cơ chế này chưa hoàn toàn hợp lý khi giải thích cho tương tác với các thuốc khác trong nhóm. Các fibrat còn được cho là có tác dụng chống đông hiệp đồng cộng với tác dụng của các coumarin [3], [17], [18]. Ngoài ra, các nghiên cứu còn cho thấy khả năng ức chế CYP P450 tham gia chuyển hóa đồng phân S-warfarin có hoạt tính cao hơn tại gan (CYP2C9

của fenofibrat, đặc biệt trên các bệnh nhân có đa hình di truyền (2C9*2, 2C9*3), do đó có thể làm giảm độ thanh thải và tăng tác dụng chống đông của các coumarin [6], [11].

Thông thường, không khuyến cáo sử dụng đồng thời AVK và fibrat. Trong trường hợp bắt buộc phối hợp, cần giám sát chặt chẽ đáp ứng chống đông khi bắt đầu dùng, ngừng thuốc hoặc thay đổi liều của fenofibrat (giảm liều của thuốc chống đông khoảng 30%-50%) [14]. Bệnh nhân cần được theo dõi xét nghiệm INR thường xuyên để hiệu chỉnh liều thuốc chống đông về đúng mục tiêu điều trị (INR trong khoảng 2-3, tương ứng với liều thuốc chống đông được giảm so với liều ban đầu, tùy đáp ứng trên từng bệnh nhân) [8], [12].

Đồng thuận từ nhiều tài liệu tra cứu tương tác thuốc cho thấy có khoảng 100 thuốc có tương tác có ý nghĩa lâm sàng với các AVK, đa số không ở mức độ chống chỉ định [4], [9], [14], [18]. Ngoài một số ít các thuốc làm giảm tác dụng chống đông (vitamin K, carbamazepin, cholestyramin, phenobarbital, rifampin, ...), đa số các thuốc gây tương tác có khả năng làm tăng tác dụng chống đông của các thuốc chống đông đường uống, và do vậy tăng nguy cơ chảy máu trên bệnh nhân [18]. Bệnh viện và đặc biệt các khoa có tần suất kê đơn các thuốc chống đông cao (ví dụ, khoa Tim mạch) nên xây dựng một danh mục tương tác cần lưu ý giữa các thuốc chống đông với các thuốc khác thường được dùng trong khoa cũng như cách quản lý cụ thể với từng cặp tương tác đó. Ví dụ, có thể lập danh sách các thuốc đang dùng có tương tác với các AVK được khuyến cáo nên tránh phối hợp, trừ trường hợp bắt buộc do lợi ích vượt trội nguy cơ (*tham khảo bảng 1*) để lưu ý khi kê đơn trong khoa phòng.

Một số thuốc đã được khuyến cáo tránh kê đơn đồng thời với các AVK và cần thay thế bằng thuốc khác không gây hoặc ít gây ra tương tác hơn (*bảng 2*). Ví dụ như các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) nên được thay bằng paracetamol hay các salicylat không acetyl hóa (cholin salicylat, magnesi salicylat, ...) do ít có ảnh hưởng trên tiêu hóa và tiểu cầu [14].

Biện pháp quản lý chính của các tương tác này là giám sát đáp ứng chống đông khi bắt đầu, ngừng hay thay đổi liều của thuốc gây tương tác thông qua thời gian prothrombin hay chỉ số INR của bệnh nhân. Chỉ số INR thường chính xác hơn

và là căn cứ để hiệu chỉnh liều thuốc chống đông. Nếu thuốc chống đông được bắt đầu sử dụng sau thuốc gây tương tác, cần dò liều từ từ cho đến khi đạt được INR mục tiêu (2-3) [7], [14]. Nếu bệnh nhân có biểu hiện chảy máu nhẹ, chỉ cần ngừng thuốc chống đông và dùng

vitamin K1 đường uống. Trường hợp chảy máu nghiêm trọng, cần tiêm tĩnh mạch vitamin K liều cao, truyền máu toàn phần, huyết tương đông lạnh hay các yếu tố đông máu nhiều lần để ổn định tình trạng đông máu cho bệnh nhân [10].

Bảng 1: Các thuốc được khuyến cáo tránh phối hợp và các ảnh hưởng trên lâm sàng khi phối hợp cùng các AVK [14]

Các thuốc phối hợp với các AVK	Hậu quả
Các thuốc tránh thai đường uống	Gây rối loạn đông máu (tăng giảm tùy trường hợp).
Rifampicin	Giảm tác dụng của các AVK.
Metronidazol, phenylbutazon, cimetidin, danazol, gemfibrozil, <i>Ginkgo biloba</i> , aspirin, diclofenac, etodolac, fenoprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, acid mefenamic, nabumeton, naproxen, piroxicam	Tăng nguy cơ xuất huyết.

Bảng 2: Các thuốc thay thế ít gây tương tác với các thuốc chống đông đường uống [14]

Thuốc được chỉ định	Thuốc có thể thay thế
Cloral hydrat, phenobarbital	Flurazepam, diazepam, clordiazepoxid, ...
Cimetidin	Ranitidin, famotidin, nizatidin
Clarithromycin, erythromycin	Azithromycin
NSAID: aspirin, diclofenac, ...	Paracetamol hoặc salicylat không acetyl hóa

Tài liệu tham khảo:

1. Aldridge MA, Ito MK. (2001), *Fenofibrate and warfarin interaction, Pharmacotherapy*, 21(7):886-9.
2. Ascah KJ, Rock GA, Wells PS. (1998), *Interaction between fenofibrate and warfarin. Ann Pharmacother*, 32:765-7.
3. Bjornsson TD, Meffin PJ, Blaschke TF. (1976), *Interaction of clofibrate with the optical enantio-morphs of warfarin, Pharmacologist*, 18, 207.
4. *Drug interaction facts* (2012), Lippincott William & Wilkins.
5. Harvengt C, Heller F, Desager JP. (1980), *Hypolipidemic and hypouricemic action of fenofibrate in various types of hyperlipoproteinemias, Artery*, 7, 73-82.
6. Higashi MKet al. (2002), *Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy, JAMA*, 287:1690-8.
7. J.G. Hardman, L.E. Limbird (1996), *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, McGraw-Hill, New York.
8. Karen Baxter (2010), *Stockley's drug interaction 9th ed, Pharmaceutical Press*.
9. Karen Baxter (2010), *Stockley's drug interaction pocket companion, Pharmaceutical Press*.
10. Karen Whalen (2012), *Illustrate Review: Pharmacology 6th ed, Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins*, pp. 291-305.
11. Kim KY, Mancano MA. (2003), *Fenofibrate potentiates warfarin effects, Ann Pharmacother*, 37:212-5.
12. Laboratoires SMB s.a. (per EMA) (2011), *Pravafenix oral capsules, pravastatin sodium fenofibrate oral capsules*, Brussels, Belgium.
13. Lauwers PL. (1979), *Effect of procetofene on blood lipids of subjects with essential hyperlipidaemia, Curr Ther Res*, 26, 30-8.
14. Philip D. Hansten, John R. Horn (2013), *Drug interactions analysis and management*, Lippincott Williams & Wilkins.
15. Rene R. Breault et al. (2005), *Warfarin Dosing after Initiation of Fenofibrate, CJHP*, 58:1.
16. Sanofi Withrop Ltd. (1997), *Personal communication*.
17. Zimmermann R, Ehlers W, Walter E, Hoffrichter A, Lang PD, Andrassy K, Schlierf G. (1978), *The effect of bezafibrate on the fibrinolytic enzyme system and the drug interaction with racemic phenprocoumon, Atherosclerosis*, 29, 477-85.
18. Truven Health Products: <http://www.thomsonhc.com>, accessed on 31 October 2014.