

12

2015

tạp chí

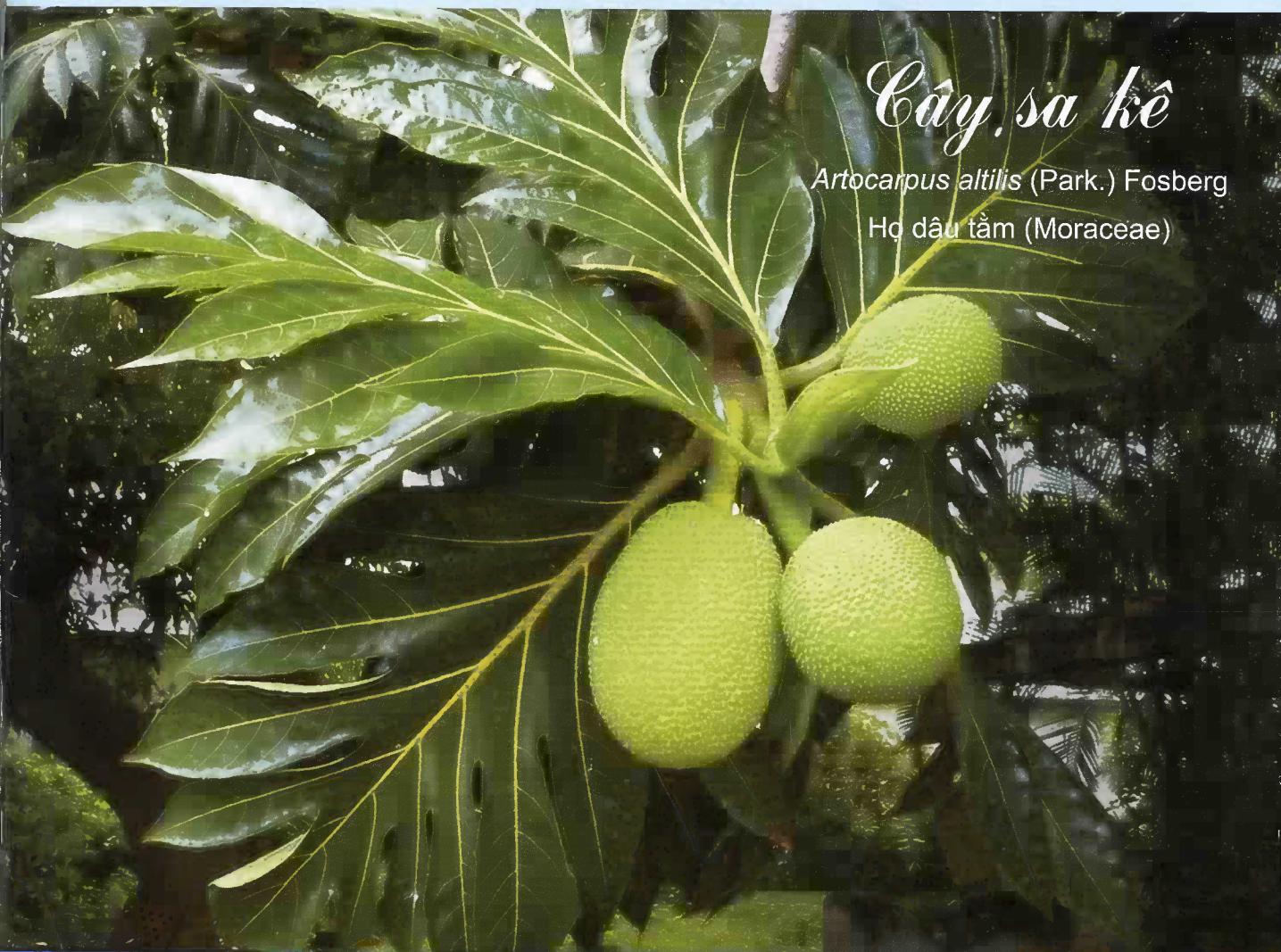
# DƯỢC HỌC

SỐ 476 \* NĂM THỨ 55 \* THÁNG RA 1 KỲ \* ISSN 0866 - 7861

Cây sa kê

*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg

Họ dâu tằm (Moraceae)



BỘ Y TẾ XUẤT BẢN

Địa chỉ Tòa soạn: 138A Giảng Võ - Hà Nội

Tel: 043.8461430 - 043.7368367

## MỤC LỤC

## NGHIÊN CỨU - KỸ THUẬT

- NGUYỄN DUY TÂN, NGUYỄN MAI HOA, NGUYỄN HOÀNG ANH: Đánh giá tương tác bất lợi trên bệnh án nội trú điều trị ung thư máu tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương 2
- HỒ HOÀNG NHÂN, TRẦN TRỌNG BIÊN, NGUYỄN NGỌC CHIỀN: Nghiên cứu bào chế tiểu phân nano artesunat với chất mang là PLGA và chitosan 8
- NGUYỄN THỊ THÚY AN, HOÀNG THÁI HÒA, NGUYỄN THÁI AN, THÁI NGUYỄN HÙNG THU: Thăm dò tác dụng điều trị gout của lá sa kê 12
- PHÙNG ĐỨC TRUYỀN: Nghiên cứu điều chế phức itraconazol – hydroxypropyl – beta – cyclodextrin 15
- NGÔ ĐỨC PHƯƠNG, NGUYỄN DUY NHƯ, NGUYỄN DUY THUẬN: Bổ sung một loài cây thuốc mới - *Canna warszewiczii* A. Dietr. - cho hệ thực vật Việt Nam 20
- KIM NHƯ NGÂN, PHAN BÁ HẬU, LÊ THỊ THU VÂN: Nghiên cứu sử dụng hydroxypropyl methyl cellulose trong bào chế viên nén verapamil hydrochloride 240 mg giải phóng kéo dài 23
- LÊ THỊ THU CÚC, NGUYỄN NHẬT TRƯỜNG, NGUYỄN ĐỨC TUẤN: Xây dựng quy trình phân tách đồng phân quang học sulpirid bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao 27
- LÊ THỊ HẢI YÊN, TẠ VĂN BÌNH, VŨ THỊ MINH HIỀN, PHẠM THỊ VÂN ANH, THÀM NGỌC TRUNG: Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp của cao đặc long đởm trên thực nghiệm 32
- PHAN ĐÌNH CHÂU, NGUYỄN VĂN THỊNH, NGUYỄN THỊ HỒNG THÂM, TRẦN THỊ HIỆN, VŨ BÌNH DƯƠNG: Nghiên cứu tổng hợp các dẫn chất của adamantan. Phần I: Nghiên cứu tổng hợp amantadin hydrochlorid 36
- NGUYỄN VĂN TÀI, NGUYỄN THỊ HÀ, NGUYỄN THỊ THU TRANG, PHAN THỊ TRANG: Nghiên cứu tổng hợp avanafil 40
- NGUYỄN THỊ NGỌC DUNG, TRẦN THỊ THÚY QUỲNH, PHẠM ĐÔNG PHƯƠNG, VĨNH ĐỊNH: Định lượng đồng thời ostruthin và 8-methoxystruthin trong rễ xáo tam phân (*Paramignya trimera* (Oliv.) Burkill) bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao 45
- VĂN THỊ MỸ HUỆ, LÊ NGUYỄN THÀNH: Tổng hợp và đánh giá hoạt tính gây độc tế bào của một số dẫn chất 2-aryl-7-methylquinazolin-4-amin 50
- TÓNG MINH TÂM, ĐỖ THỊ PHƯƠNG KHANH, HUỲNH NGỌC TRINH: Mô hình viêm tai chuột nhắt trắng bằng dầu ba đậu – Khảo sát tác động kháng viêm của cao chiết từ lá tía tô (*Perilla frutescens* L.) 55
- TRƯƠNG PHƯƠNG, BÙI TÂN PHƯƠNG: Nghiên cứu điều chế bisoprolol fumarate 59
- VÕ THỊ NGỌC MỸ, NGUYỄN VĂN THANH, LÊ THỊ THU TRANG, NGUYỄN THỊ CẨM DUYÊN, NGUYỄN ĐÌNH NGA: Phân lập, định danh và khảo sát hoạt tính kháng khuẩn của vi nấm nội sinh *Aspergillus terreus* N-GL1 phân lập từ cây nghệ (*Curcuma longa* L.) Việt Nam 66

TẠP CHÍ DƯỢC HỌC  
Kinh Biểu

## CONTENTS

## RESEARCH - TECHNIQUES

- NGUYỄN DUY TÂN, NGUYỄN MAI HOA, NGUYỄN HOÀNG ANH: Potential hemato-oncological drug interactions in the Chemotherapy Department of the Vietnam National Institute of Hematology and Blood Transfusion 2
- HỒ HOÀNG NHÂN, TRẦN TRỌNG BIÊN, NGUYỄN NGỌC CHIỀN: Formulation of nanoparticles for artensunate with PLGA and chitosan 8
- NGUYỄN THỊ THÚY AN, HOÀNG THÁI HÒA, NGUYỄN THÁI AN, THÁI NGUYỄN HÙNG THU: Hypouricemic activity of the aqueous and ethanolic extracts from the leaves of *Artocarpus communis* (J. R. Forst. & G. Forst.) 12
- PHÙNG ĐỨC TRUYỀN: Study on preparation of Itraconazol – hydroxypropyl – beta-cyclodextrin complex 15
- NGÔ ĐỨC PHƯƠNG, NGUYỄN DUY NHƯ, NGUYỄN DUY THUẬN: *Canna warszewiczii* A. Dietr. – A new medicinal plant to the Vietnamese Flora 20
- KIM NHƯ NGÂN, PHAN BÁ HẬU, LÊ THỊ THU VÂN: Study on the use of hydroxypropyl methyl cellulose in formulation of sustainable-released tablets of verapamil hydrochloride 240 mg 23
- LÊ THỊ THU CÚC, NGUYỄN NHẬT TRƯỜNG, NGUYỄN ĐỨC TUẤN: An HPLC procedure for analytical separation of sulpiride enantiomers 27
- LÊ THỊ HẢI YÊN, TẠ VĂN BÌNH, VŨ THỊ MINH HIỀN, PHẠM THỊ VÂN ANH, THÀM NGỌC TRUNG: Acute anti-inflammatory activity of the condensed extracts from *Genitiana rigescens* F. 32
- PHAN ĐÌNH CHÂU, NGUYỄN VĂN THỊNH, NGUYỄN THỊ HỒNG THÂM, TRẦN THỊ HIỆN, VŨ BÌNH DƯƠNG: Study on synthesis of adamantan derivatives. Part I: Synthesis of Amantadine hydrochloride 36
- NGUYỄN VĂN TÀI, NGUYỄN THỊ HÀ, NGUYỄN THỊ THU TRANG, PHAN THỊ TRANG: Study on synthesis of avanafil 40
- NGUYỄN THỊ NGỌC DUNG, TRẦN THỊ THÚY QUỲNH, PHẠM ĐÔNG PHƯƠNG, VĨNH ĐỊNH: Simultaneous determination of ostruthine and 8-methoxystruthine in the roots of *Paramignya trimera* (Oliv.) Burkill, by HPLC 45
- VĂN THỊ MỸ HUỆ, LÊ NGUYỄN THÀNH: Synthesis and cytotoxicity of some 2-aryl-7-methylquinazolin-4-amine derivatives 50
- TÓNG MINH TÂM, ĐỖ THỊ PHƯƠNG KHANH, HUỲNH NGỌC TRINH: Experimental anti-inflammatory effect of the extracts from the leaves of *Perilla frutescens* L. on croton oil-induced ear inflammation in mice 55
- TRƯƠNG PHƯƠNG, BÙI TÂN PHƯƠNG: Study on preparation of bisoprolol fumarate 59
- VÕ THỊ NGỌC MỸ, NGUYỄN VĂN THANH, LÊ THỊ THU TRANG, NGUYỄN THỊ CẨM DUYÊN, NGUYỄN ĐÌNH NGA: Identification, culture and antibacterial activity of endophytic fungi *Aspergillus terreus* N-GL1 isolated from *Curcuma longa* L. grown in Vietnam 66

# Đánh giá tương tác bất lợi trên bệnh án nội trú điều trị ung thư máu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

Nguyễn Duy Tân<sup>1</sup>, Nguyễn Mai Hoa<sup>2</sup>, Nguyễn Hoàng Anh<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Viện Huyết học và Truyền máu Trung ương

<sup>2</sup> Trung tâm DI& ADR Quốc gia, Trường ĐH Dược Hà Nội

\*E-mail: anh90tk@yahoo.com

## Summary

The frequency of potential drug interactions (PDIs) in hematology-oncology at the Chemotherapy Department of the Vietnam National Institute of Hematology and Blood Transfusion was estimated and the influence of a typical anti-cancer drug-related interaction on the occurrence of bone marrow failure was assessed by retrospectively analyzing the medical records of all the patients treated therein during the whole month of March, 2014 who received at least two principle drugs (except supplementary dietaries, multi-vitamin/mineral, amino acids). PDIs were screened with Drug interactions - Micromedex Solutions with regard to significant interaction between mercaptopurin and allopurinol. Kaplan-Meier method was used to estimate adverse events (bone marrow failure) in two patient groups given both mercaptopurin and allopurinol, and mercaptopurin alone over time. The hazard ratio was identified by Cox multivariate regression analysis. 636 potential interactions were detected in 129 medical records (54.7 %). Most were clinically relevant interactions. PDIs between anti-cancer drugs and those unrelated to anti-cancer drugs and interactions among chemotherapy-unrelated ones were observed in a large percentage of the medical records with clinically relevant interactions, being 39.1 % and 54.7 %, respectively. Of anti-cancer drug-related interactions, the most common were those between mercaptopurin and allopurinol (9.3 %). Bone marrow failure occurred in patients with concomitant use of allopurinol and mercaptopurin earlier than in patients with mercaptopurin alone ( $p < 0.05$ ). Cox multivariate regression revealed that the risk of bone marrow failure was 3.24 times higher in patients given both mercaptopurin and allopurinol than mercaptopurin alone (95 % CI: 1.46 to 7.19). These findings proved a high frequency of drug interactions in oncology, significantly suggested the interaction of mercaptopurin and allopurinol should be taken into serious account to minimize their harmful interaction effects.

**Keywords:** Drug interaction, hematology, oncology, bone marrow failure.

## Đặt vấn đề

Ung thư máu là bệnh lý ác tính của tổ chức tạo máu và loại ung thư duy nhất không phát sinh khỏi u. Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương là viện chuyên khoa đầu ngành điều trị các bệnh lý huyết học, trong đó có số lượng lớn bệnh nhân ung thư máu được điều trị tại Khoa điều trị hóa chất (H7). Trong các phác đồ điều trị ung thư máu, hóa trị liệu vẫn là liệu pháp đầu tay, giúp thoái lui bệnh và cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân. Việc phối hợp hóa trị liệu với nhiều loại thuốc hỗ trợ trong quá trình điều trị ung thư, dẫn đến nguy cơ cao xảy ra tương tác thuốc (TTT). Các nghiên cứu

về TTT trên đối tượng bệnh nhân ung thư cho thấy, tỷ lệ xuất hiện TTT là khá lớn, dao động từ 12 - 63% tổng số bệnh nhân [2,5,6]. Trong đó, tương tác liên quan tới thuốc điều trị ung thư tuy ít gặp (chiếm 13 -19% tổng số TTT tiềm tàng [3]) nhưng đều là các tương tác đáng chú ý do hóa chất điều trị ung thư đều là các thuốc có khoảng điều trị hẹp và nguy cơ độc tính cao. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm xác định tần suất xuất hiện tương tác thuốc bất lợi và đánh giá ảnh hưởng của một cặp tương tác điển hình (mercaptopurin và allopurinol) lên khả năng xuất hiện suy tủy ở bệnh nhân ung thư máu.

## ● Nghiên cứu - Kỹ thuật

### Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

#### Đối tượng nghiên cứu

##### Xác định tần suất xuất hiện tương tác thuốc bất lợi trên bệnh nhân ung thư máu tại khoa H7

**Tiêu chuẩn lựa chọn:** Tất cả các bệnh án điều trị nội trú tại Khoa H7 - Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương có thời gian vào Khoa từ 1/3/2014 đến 31/3/2014.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh án chỉ được kê các thuốc bổ trợ như: vitamin, khoáng chất, acid amin ở dạng đơn chất hoặc phối hợp; Bệnh án có số thuốc được kê < 2 thuốc.

##### Đánh giá ảnh hưởng của một cặp tương tác điển hình (mercaptopurin và allopurinol) lên khả năng xuất hiện suy túy ở bệnh nhân ung thư máu

**Tiêu chuẩn lựa chọn:** Tất cả bệnh án thuộc nhóm bệnh bạch cầu túy (mã phân loại C92 trong hồ sơ bệnh án) nhập khoa điều trị hóa chất, Viện Huyết học - Truyền máu TW có sử dụng thuốc mercaptopurin trong khoảng thời gian 1/3/2014 - 31/5/2014.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh án của bệnh nhân suy túy thể rất nặng ngay trước thời điểm theo dõi; Bệnh án của bệnh nhân không được theo dõi xét nghiệm huyết học định kỳ theo quy định (3 ngày/lần) kể từ thời điểm bắt đầu theo dõi đến khi ra viện.

#### Phương pháp nghiên cứu

##### Xác định tần suất xuất hiện tương tác thuốc bất lợi trên bệnh nhân ung thư máu tại khoa H7

Tiến hành duyệt tương tác trong bệnh án bằng phần mềm Drug interactions - Micromedex Solutions (MM), đồng thời, xác định các cặp TTT có ý nghĩa lâm sàng (YNLS) theo định nghĩa của Cơ quan quản lý Dược phẩm Châu Âu. Theo đó, một tương tác thuốc được coi là có YNLS khi “dẫn đến hiệu quả điều trị và/hoặc độc tính của một thuốc bị thay đổi tới mức cần phải hiệu chỉnh liều hoặc biện pháp can thiệp y khoa” [8].

##### Đánh giá ảnh hưởng của một cặp tương tác điển hình (mercaptopurin và allopurinol) lên khả năng xuất hiện suy túy ở bệnh nhân ung thư máu

Phân nhóm bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và không thuộc tiêu chuẩn loại trừ thành hai nhóm: nhóm bệnh nhân chỉ sử dụng mercaptopurin đơn độc (nhóm 1) và nhóm bệnh nhân sử dụng đồng thời mercaptopurin – allopurinol (nhóm 2). Tiến hành khảo sát các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của hai nhóm bệnh nhân tại thời điểm ban đầu (thời điểm gần nhất trước khi sử dụng mercaptopurin ở nhóm 1 và thời điểm gần nhất trước khi sử dụng đồng thời mercaptopurin – allopurinol ở nhóm 2). Tiêu chuẩn chẩn đoán suy tuỷ và mức độ suy tuỷ được phân loại dựa trên Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị thiếu máu bất sản túy của Hội đồng Huyết học Anh [1].

Hai nhóm bệnh nhân này được giám sát các chỉ số huyết học để phát hiện biến cố suy tuỷ trong vòng 30 ngày kể từ thời điểm bắt đầu theo dõi. Trong quá trình theo dõi, bệnh nhân được coi là xuất hiện biến cố nếu bệnh nhân không suy tuỷ tại thời điểm bắt đầu theo dõi, sau đó xuất hiện suy tuỷ hoặc bệnh nhân trước đó đã có suy tuỷ nhưng trong quá trình theo dõi phát hiện suy tuỷ ở mức độ nặng hơn so với thời điểm ban đầu. Bệnh nhân được coi là không xuất hiện biến cố nếu bệnh nhân kết thúc thời gian theo dõi hoặc xuất viện mà không xuất hiện biến cố.

#### Xử lý kết quả

Số liệu được lưu trữ và phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS 20. Sử dụng phương pháp Kaplan-Meier để phân tích xác suất gấp biến cố suy tuỷ theo thời gian và sử dụng mô hình hồi quy đa biến Cox để lượng giá ảnh hưởng của yếu tố nguy cơ với sự xuất hiện biến cố suy tuỷ.

#### Kết quả nghiên cứu

##### Xác định tần suất xuất hiện tương tác thuốc bất lợi trên bệnh nhân ung thư máu tại khoa H7

##### Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Tổng số có 241 bệnh án được thu thập trong khoảng thời gian từ 1/3/2014 đến 31/3/2014, trong đó 236 bệnh án thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được trình bày trong bảng 1.

## ● Nghiên cứu - Kỹ thuật

**Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu**

Đặc điểm bệnh nhân	Số lượng	Tỷ lệ %
Tuổi (năm): Trung vị: 47,5 (Q1: 30 Q3:62)		
Số ngày nằm viện (ngày): Trung vị: 14 (Q1: 7,25 Q3:25)		
Giới tính: Nam	127	53,8
<b>Loại bệnh chính (ICD-10)</b>		
Bệnh bạch cầu túy (C92)	188	79,7
Bệnh bạch cầu lympho (C91)	40	16,9
Rối loạn tăng sinh túy (D46)	6	2,5
Lympho không Hodgkin thể lan tỏa (C83)	2	0,8

Trong 236 bệnh án, độ tuổi bệnh nhân có trung vị là 47,5 tuổi. Số ngày nằm viện của

**Bảng 2: Tỷ lệ bệnh án có tương tác và tương tác có YNLS trong mẫu nghiên cứu**

	Số lượng	Tỷ lệ %/Tổng số bệnh án	Tỷ lệ %/Tổng số bệnh án có TTT có YNLS
<b>Số bệnh án của mẫu nghiên cứu</b>	236	100	
Số bệnh án có tương tác	129	54,7	
<b>Số bệnh án có tương tác có YNLS</b>	128	54,2	100
Số bệnh án có tương tác chống chỉ định	25	10,6	19,5
<b>Số bệnh án có tương tác có YNLS liên quan thuốc điều trị ung thư</b>	58	24,6	45,3
Tương tác giữa các thuốc ung thư	8	3,4	6,3
Tương tác giữa thuốc ung thư và thuốc khác	50	21,2	39,1
<b>Số bệnh án có tương tác có YNLS không liên quan thuốc điều trị ung thư</b>	70	29,7	54,7

Trong 236 bệnh án, số bệnh án phát hiện có TTT là 129 bệnh án (chiếm 54,7%). Trong đó, 128 bệnh án có TTT có YNLS (chiếm 54,2%). Số bệnh án có TTT chống chỉ định là 25 bệnh án (chiếm 10,59%). Trong 128 bệnh án xuất hiện TTT có YNLS, 58 bệnh án có TTT liên quan tới thuốc điều trị ung thư (chiếm 45,3%). Trong đó, bệnh án có TTT liên quan giữa thuốc điều trị ung thư và các thuốc không phải là thuốc điều trị ung thư chiếm tỷ lệ chủ yếu (86%).

### Các cặp TTT có YNLS liên quan đến thuốc điều trị ung thư thường gặp trong mẫu nghiên cứu

Các cặp TTT có YNLS liên quan đến thuốc điều trị ung thư thường gặp trong mẫu nghiên cứu được ghi trong bảng 3.

**Bảng 3: Các TTT có YNLS của thuốc điều trị ung thư thường gặp trong mẫu nghiên cứu**

TT	Cặp TTT	Số lượng(tỷ lệ %/tổng số bệnh án)
1	Mercaptopurin - allopurinol	22 (9,3)
2	Cyclophosphamid - allopurinol	13 (5,5)
3	Methotrexat - omeprazol	13 (5,5)

bệnh nhân có trung vị là 14 ngày. Về loại ung thư máu, có 188 bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu túy (C92), chiếm 79,7% số bệnh nhân nhập khoa H7.

### Đặc điểm về tương tác thuốc và có tương tác có ý nghĩa lâm sàng

Tổng số 668 TTT được phát hiện trong 236 bệnh án, trong đó có 636 TTT được nhận định có YNLS (chiếm 95,2%). Kết quả về tỷ lệ TTT và tương tác có YNLS trong các bệnh án được trình bày trong bảng 2.

4	Vincristin - dexamethason	7 (3,0)
5	Mercaptopurin - methotrexat	6 (2,5)
6	Vincristin - filgrastim	5 (2,1)
7	Vincristin - ketoconazol	5 (2,1)
8	Tretinoin - fluconazol	4 (1,7)
9	Doxorubicin - dexamethason	3 (1,3)
10	Tretinoin - dexamethason	3 (1,3)
11	Methotrexat - esomeprazol	3 (1,3)
12	Tretinoin - methylprednisolon	3 (1,3)
13	Cyclophosphamid - doxorubicin	2 (0,9)

Sáu thuốc điều trị ung thư hay gặp tương tác là mercaptopurin, cyclophosphamid, methotrexat, vincristin, retinoin và doxorubicin. Trong đó, cặp tương tác thường gặp nhất là mercaptopurin – allopurinol, xuất hiện trong 22 bệnh án (chiếm 9,3%).

### Đánh giá ảnh hưởng của một cặp tương tác điển hình (mercaptopurin và allopurinol) lên khả năng xuất hiện suy túy ở bệnh nhân ung thư máu

Từ kết quả khảo sát ở trên, mercaptopurin – allopurinol là cặp TTT có tần suất xuất hiện

## ● Nghiên cứu - Kỹ thuật

cao nhất (9,3%). Nhóm bệnh nhân bạch cầu tủy tại Khoa điều trị hóa chất chiếm tỷ lệ cao nhất (79,6%). Vì vậy, để đánh giá hậu quả của cặp tương tác này đối với nguy cơ gây suy tủy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu hồi cứu so sánh biến cố suy tủy trên đối tượng bệnh nhân

**Bảng 4: Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của hai nhóm bệnh nhân**

Đặc điểm	Nhóm 1 (n = 49)	Nhóm 2 (n = 22)	p
Tuổi: Trung vị ( $Q_1; Q_3$ )	51 (28 – 67)	44 (20 – 59)	0,169
Giới tính: Nam	24 (49,0%)	11 (50,0%)	0,937
Chức năng thận: Bình thường	12 (24,5%)	5 (22,7%)	0,872
Chức năng gan: Bình thường	26 (53,1%)	16 (72,7%)	0,119
Có suy tủy trước khi bắt đầu theo dõi	18 (36,7%)	13 (59,1%)	0,738

Sự khác biệt giữa hai nhóm về tuổi, giới, chức năng gan, chức năng thận và mức độ suy tủy trước thời điểm bắt đầu theo dõi không có ý nghĩa thống kê.

### Tỷ lệ gặp biến cố suy tủy ở hai nhóm bệnh nhân

Sau 30 ngày theo dõi, tỷ lệ bệnh nhân gặp biến cố suy tủy trong mẫu nghiên cứu được trình bày tại bảng 5.

**Bảng 5: Tỷ lệ bệnh nhân gặp biến cố suy tủy của từng nhóm bệnh nhân**

Nhóm	Số bệnh nhân trong nhóm	Số bệnh nhân gặp biến cố (tỷ lệ %)
Bệnh nhân chỉ sử dụng mercaptopurin	49	25 (51,0%)
Bệnh nhân sử dụng đồng thời mercaptopurin-allopurinol	22	14 (63,6%)
Tổng	71	39 (54,9%)

Số bệnh nhân gặp biến cố suy tủy trong mẫu nghiên cứu là 39 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 54,9% trong tổng số bệnh nhân theo dõi. Tỷ lệ gặp biến cố suy tủy ở nhóm sử dụng đồng thời mercaptopurin – allopurinol cao hơn nhóm chỉ sử dụng mercaptopurin, với tỷ lệ xuất hiện biến cố tương ứng ở hai nhóm là 63,6% và 53,9%.

### Xác suất tích lũy gặp biến cố suy tủy theo thời gian điều trị

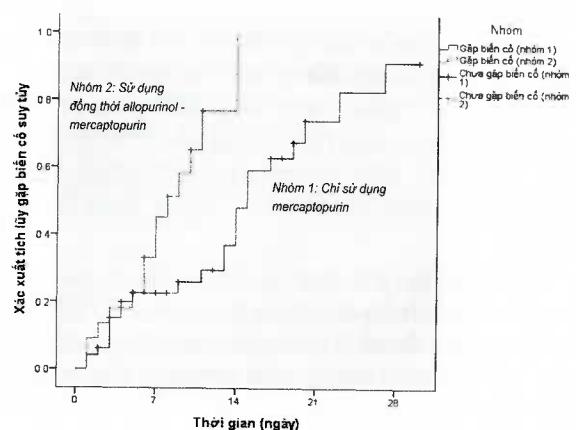
Xác suất tích lũy gặp biến cố suy tủy của hai nhóm tăng dần theo thời gian. Sau 4 khoảng tuần theo dõi (30 ngày), gần như toàn bộ bệnh nhân của nhóm sử dụng đồng thời mercaptopurin – allopurinol và nhóm chỉ sử dụng mercaptopurin

bạch cầu tủy (C92) giữa nhóm bệnh nhân sử dụng mercaptopurin và nhóm bệnh nhân sử dụng đồng thời mercaptopurin – allopurinol. Kết quả khảo sát các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của hai nhóm bệnh nhân được trình bày trong bảng 4.

**Bảng 4: Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của hai nhóm bệnh nhân**

Đặc điểm	Nhóm 1 (n = 49)	Nhóm 2 (n = 22)	p
Tuổi: Trung vị ( $Q_1; Q_3$ )	51 (28 – 67)	44 (20 – 59)	0,169
Giới tính: Nam	24 (49,0%)	11 (50,0%)	0,937
Chức năng thận: Bình thường	12 (24,5%)	5 (22,7%)	0,872
Chức năng gan: Bình thường	26 (53,1%)	16 (72,7%)	0,119
Có suy tủy trước khi bắt đầu theo dõi	18 (36,7%)	13 (59,1%)	0,738

đều xuất hiện biến cố suy tủy. Tuy nhiên, có sự khác biệt về sự xuất hiện tập trung của biến cố suy tủy giữa hai nhóm bệnh nhân. Đối với nhóm sử dụng đồng thời mercaptopurin – allopurinol, biến cố xuất hiện suy tủy tập trung trong tuần thứ 2. Ngược lại, đối với nhóm chỉ sử dụng mercaptopurin, biến cố xuất hiện suy tủy tập trung trong tuần thứ 3. Điều này được thể hiện trên độ dốc của đồ thị xác suất tích lũy gặp biến cố suy tủy. Sử dụng kiểm định log-rank cho thấy sự khác biệt về thời gian trung bình gặp biến cố suy tủy của hai nhóm có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,005$ ).



**Hình 1: Đồ thị xác suất tích lũy gặp biến cố suy tủy theo thời gian**

### Phân tích các yếu tố ảnh hưởng tới sự xuất hiện biến cố suy tủy

Nhóm nghiên cứu sử dụng mô hình hồi quy Cox để lượng giá ảnh hưởng các yếu tố nguy cơ sau tới khả năng xuất hiện biến cố của hai nhóm bệnh nhân. Kết quả được trình bày ở bảng 6.

## ● Nghiên cứu - Kỹ thuật

**Bảng 6:** *Ảnh hưởng các yếu tố nguy cơ tới khả năng xuất hiện biến cố của hai nhóm bệnh nhân*

Yếu tố ảnh hưởng	Hazard ratio (HR)	Khoảng tin cậy 95%		p
		Thấp nhất	Cao nhất	
Tuổi	0,99	0,97	1,01	0,314
Nam giới	0,93	0,48	1,79	0,818
<b>Sử dụng đồng thời mercaptopurin-allopurinol</b>	<b>3,24</b>	<b>1,46</b>	<b>7,19</b>	<b>0,004</b>
Bệnh nhân có chỉ số ALAT hoặc ASAT trên giới hạn bình thường	1,69	0,80	3,55	0,167
Bệnh nhân suy tủy	0,48	0,23	1,03	0,058
Bệnh nhân có suy giảm chức năng thận	1,88	0,71	4,98	0,206

Bệnh nhân sử dụng đồng thời mercaptopurin - allopurinol có nguy cơ xuất hiện biến cố suy tủy cao hơn 3,24 lần so với nhóm bệnh nhân chỉ sử dụng mercaptopurin (khoảng tin cậy 95%: 1,46 - 7,19). Các yếu tố về tuổi, giới tính, chức năng gan, thận hoặc mức độ suy tủy đều không ảnh hưởng tới nguy cơ xuất hiện biến cố suy tủy của mẫu nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

### Bàn luận

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 129 bệnh án phát hiện có TTT, trong đó 128 bệnh án có TTT có YNLS. Tỷ lệ này thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của Molouk (62,88%) và Paula Stoll (100%) trên bệnh nhân nhập khoa ung thư máu tại Iran và Brazil [2,8]. Trong số các bệnh án có TTT có YNLS, các TTT chống chỉ định chỉ liên quan đến hai cặp TTT là ketoconazol - ondansetron, fluconazol - ondansetron. Đối với bệnh nhân ung thư máu đang trong quá trình hóa trị, suy giảm miễn dịch dẫn đến nhiễm nấm là khó tránh khỏi. Vì vậy, việc sử dụng các thuốc chống nấm là cần thiết nhưng cần tránh sử dụng đồng thời với ondansetron. Tại thời điểm nghiên cứu của chúng tôi (tháng 3/2014), ketoconazol dạng uống vẫn còn được kê đơn, tuy nhiên, hiện ketoconazol không còn được sử dụng tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

Số tương tác liên quan tới thuốc điều trị ung thư trong một bệnh án khá thấp (trung vị 1 TTT/bệnh án), trong đó, đa số là tương tác giữa thuốc điều trị ung thư và thuốc không phải là thuốc điều trị ung thư. Các tương tác liên quan tới thuốc điều trị hỗ trợ chiếm số lượng lớn (trung vị 3 TTT/bệnh án). Tổng quan hệ thống của Riechelmann và cộng sự 2009 về tương tác liên quan tới thuốc điều trị ung thư cho thấy, 87% bệnh nhân gặp tương tác không liên quan tới thuốc điều trị ung thư<sup>[4]</sup>. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có hai cặp tương tác giữa các thuốc điều trị ung thư là methotrexat – mercaptopurin (2,54%) và cyclophosphamid – doxorubicin (0,85%). Việc sử dụng đồng thời nhiều thuốc điều trị ung thư nằm trong phác đồ điều trị

cho bệnh nhân. Tuy nhiên, để giảm nguy cơ gây hại của các cặp tương tác thuốc này, cần có biện pháp sử dụng và theo dõi phù hợp.

Các tương tác giữa thuốc điều trị ung thư và thuốc không phải là thuốc điều trị ung thư thường gặp trong mẫu nghiên cứu đa phần là các TTT nghiêm trọng. Các tương tác này chủ yếu theo cơ chế được động học (chiếm 81,8%). Tỷ lệ này tương tự nghiên cứu của Paula và cộng sự (87,4%) trên bệnh nhân nhập khoa ung thư máu tại Brazil [8]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu này khi cùng cho thấy, các TTT thường gặp là tương tác giữa thuốc điều trị ung thư với corticosteroid, thuốc chống nấm nhóm azol, thuốc ức chế bơm proton và allopurinol. Các tương tác với corticosteroid và thuốc chống nấm nhóm azol thường liên quan tới quá trình chuyển hóa pha I của thuốc điều trị ung thư, dẫn đến giảm hiệu quả điều trị hoặc tăng độc tính của thuốc điều trị ung thư. Tương tác giữa thuốc điều trị ung thư tới allopurinol (một thuốc dùng để ngăn ngừa tình trạng tăng acid uric máu trong hội chứng ly giải khối u) cũng đáng lưu ý. TTT này gây tăng độc tính suy tủy xương trên bệnh nhân khi sử dụng kèm với mercaptopurin hoặc cyclophosphamid. Trong trường hợp bắt buộc phải sử dụng mercaptopurin hoặc cyclophosphamid thì phải hiệu chỉnh liều và giám sát chặt chẽ độc tính của hai thuốc này, đặc biệt là độc tính suy tủy xương. Các tài liệu cũng ghi nhận rằng tương tác giữa methotrexat và các chất ức chế bơm proton có thể gây ra tăng độc tính của methotrexat thông qua giảm thải trừ methotrexat tại thận.

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, cặp TTT giữa allopurinol và mercaptopurin có tần suất xuất hiện trên bệnh án cao nhất (9,3%) và tập trung trên nhóm bệnh nhân bạch cầu tủy (C92). Đây là một tương tác được nhận định ở mức độ nghiêm trọng nhưng việc sử dụng allopurinol đồng thời với mercaptopurin là bắt buộc trong trường hợp bệnh nhân tăng acid uric máu hoặc trong hội chứng ly giải khối u. Điều đó đặt ra sự cần thiết đánh giá hậu quả của cặp tương tác này trên

## ● Nghiên cứu - Kỹ thuật

lâm sàng để đưa ra những khuyến cáo xử trí phù hợp. Kết quả nghiên cứu cho thấy, biến cố suy tủy xảy ra sớm hơn ở nhóm bệnh nhân sử dụng đồng thời allopurinol – mercaptopurin (8,5 ngày so với thời gian trung bình gấp biến cố suy tủy ở nhóm bệnh nhân chỉ sử dụng mercaptopurin là 15,4 ngày). Kết quả của phân tích hồi quy đa biến Cox cho thấy, việc sử dụng đồng thời allopurinol và mercaptopurin là yếu tố tiên lượng độc lập làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố suy tủy 3,9 lần so với việc chỉ sử dụng mercaptopurin (khoảng tin cậy 95%: 1,46 – 7,19). Các yếu tố về tuổi, giới, chức năng gan, chức năng thận của bệnh nhân không ảnh hưởng tới biến cố này.

Trên thế giới chưa có nghiên cứu nào theo dõi hậu quả lâm sàng của tương tác giữa allopurinol và mercaptopurin. Một số báo cáo ca lâm sàng chỉ mô tả về hiện tượng suy tủy xương trên bệnh nhân sử dụng đồng thời allopurinol và azathiopurin và có sự khác biệt nhất định so với kết quả thu được từ nghiên cứu của chúng tôi<sup>[7,10]</sup>. Thứ nhất, về thời gian xuất hiện biến cố suy tủy ở các báo cáo khá dao động (từ 2 đến 6 tuần) cao hơn nhiều so với thời gian trung bình xuất hiện biến cố (8,3 ngày) ở nhóm sử dụng đồng thời allopurinol và mercaptopurin trong nghiên cứu của chúng tôi. Thứ hai, các báo cáo ca lâm sàng cũng cho thấy biến cố suy tủy chỉ xuất hiện khi sử dụng đồng thời allopurinol - azathiopurin và chức năng tủy xương ở bệnh nhân được phục hồi sau 4 tới 8 tuần nếu không sử dụng đồng thời hai thuốc. Ngược lại, trong nghiên cứu của chúng tôi, xác suất tích lũy gặp biến cố suy tủy xuất hiện trong cả hai nhóm, với tỷ lệ khác nhau. Theo chúng tôi, những sự khác biệt này liên quan tới đặc điểm bệnh nhân và phác đồ điều trị. Trong báo cáo ca lâm sàng về suy tủy xương, các bệnh nhân có chức năng tủy xương bình thường trước thời điểm sử dụng đồng thời allopurinol và azathiopurin. Ngược lại, bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi thuộc nhóm bạch cầu tủy (C92), đã trải qua liệu trình điều trị hóa chất liều cao gây tổn thương nặng nề cho tủy xương. Với tủy xương đã tổn thương nặng nề như vậy, hậu quả của tương tác mercaptopurin – allopurinol (làm gia tăng nồng độ mercaptopurin từ đó tăng độc tính trên tủy xương) là thực sự đáng lo ngại. Điều này đòi hỏi bác sĩ cần hiệu chỉnh liều mercaptopurin theo đúng khuyến cáo và giám sát định kỳ các xét nghiệm đánh giá chức năng tủy xương để có giảm thiểu hậu quả của tương tác trên lâm sàng.

## Kết luận

Kết quả nghiên cứu đã cho thấy tần suất xuất hiện tương tác thuốc khá cao (54,7%) trên bệnh nhân nội trú điều trị ung thư máu tại Khoa H7. Trong đó, tương tác giữa thuốc điều trị ung thư với các thuốc điều trị hỗ trợ hoặc giữa các thuốc không phải thuốc điều trị ung thư với nhau chiếm tỷ lệ chủ yếu, với tỷ lệ tương ứng là 39,1% và 54,7%. Tương tác giữa mercaptopurin và allopurinol là cặp tương tác thuốc liên quan đến thuốc điều trị ung thư thường gặp nhất trong mẫu nghiên cứu (chiếm 9,3%). Nguy cơ xuất hiện biến cố suy tủy ở nhóm bệnh nhân dùng đồng thời mercaptopurin và allopurinol cao hơn 3,24 lần so với nhóm dùng mercaptopurin đơn độc (khoảng tin cậy 95%: 1,46 - 7,19).

## Tài liệu tham khảo

1. Judith C. W. Marsh, et al. (2009), "Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia", *British Journal of Haematology*, 147, pp. 43-70.
2. Mouzon A., et al. (2013), "Potential interactions with anticancer agents: a cross-sectional study", *Cancer Chemotherapy*, 59(2), pp. 85-92.
3. Munir Pirmohamed, Sally James, et al. (2004), "Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients", *BMJ*, 329(7456), pp. 15-19.
4. Riechelmann R. P. and Del Giglio A. (2009), "Drug interactions in oncology: how common are they?", *Ann. Oncol.*, 20(12), pp. 1907-1912.
5. Riechelmann R. P., Frederico Moreira, et al. (2005), "Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients", *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 56(3), pp. 286-290.
6. Riechelmann R. P., Tannock I. F., et al. (2007), "Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients", *Journal of the National Cancer Institute*, 99(8), pp. 592-600.
7. S. Weiler, N. Aellig, et al (2014), "Treatment of gout in a renal transplant patient leading to severe thrombocytopenia", *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 39, pp. 571-572.
8. Stoll P. and Kopittke L. (2015), "Potential drug-drug interactions in hospitalized patients undergoing systemic chemotherapy: a prospective cohort study", *Int. J. Clin. Pharm.*, 37(3), pp. 475-484.
9. The European Agency for the Evaluation of Medicinal products (1995), *Note for guidance on the investigation of drug interactions*.
10. Venkat Raman G., Sharman V. L. (1990), "Azathioprine and allopurinol: a potentially dangerous combination", *Journal of Internal Medicine*, 228, pp. 69-71.

(Ngày nhận bài: 18/09/2015 - Ngày duyệt đăng: 03/12/2015)