



Tương tác thuốc trong điều trị duy trì nghiện chất dạng thuốc phiện

Chuyên đề về

Buprenorphine & Methadone



Tái bản lần thứ 4 năm 2009
Phiên bản tiếng Việt





HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Cuốn sổ tay này cung cấp các thông tin cập nhật nhất về tương tác thuốc giữa buprenorphine, methadone với một số loại thuốc khác thường hay được kê đơn cùng. Các thuốc này được sắp xếp theo từng nhóm và được mã hóa bằng màu sắc. Để tìm hiểu về loại thuốc bạn quan tâm, đơn giản, bạn chỉ cần đối chiếu màu và số của loại thuốc đó. Ví dụ, để tìm diazepam, bạn cần lưu ý các thuốc nhóm benzodiazepine là màu vàng và diazepam là số 3. Vậy bạn mở phần màu vàng và tìm thuốc số 3.

Biên dịch

BS. Ths. Võ Thị Tuyết Nhung, Cán bộ chương trình, FHI/Vietnam
BS. Ths. Phạm Huy Minh, Cán bộ chương trình, FHI/Vietnam

Hiệu đính

BS. TS. Nguyễn Tố Như, Quản lý chương trình, FHI/Vietnam
BS.Ths. Vũ Thị Thu Nga, Cán bộ chương trình, FHI/Vietnam

Dựa theo tái bản lần 4, tháng 4 năm 2009.
Bản quyền © Copyright Pharmacom Media UK Ltd.

Tài liệu này do Tổ chức Sức khỏe Gia đình Quốc tế (FHI/Vietnam) xuất bản với nguồn tài trợ U2G PS001172 từ Trung tâm Dự phòng và Kiểm soát Bệnh tật Hoa Kỳ (CDC Hoa Kỳ). Nội dung tài liệu do tác giả hoàn toàn chịu trách nhiệm và không nhất thiết phản ánh quan điểm của CDC.





Lời nói đầu

Cuốn sổ tay này được biên dịch lại sang tiếng Việt và ấn hành bởi Tổ chức Sức khỏe Gia đình Quốc tế (FHI/Vietnam) với sự cho phép của Pharmacom Media. Bản gốc tiếng Anh thuộc bản quyền của Công ty trách nhiệm hữu hạn Truyền thông về Dược phẩm (Pharmacom Media Ltd.), xuất bản bằng nguồn tài trợ dành cho giáo dục của tổ chức Reckitt Benckiser.

Thông tin quan trọng

Nội dung trong cuốn sổ tay này chỉ có mục đích cung cấp thông tin và được viết trên cơ sở xem xét tổng hợp tất cả các bài báo khoa học, các nghiên cứu đã được công bố cho đến thời điểm cuốn sổ tay được phát hành. Nhà xuất bản và các đơn vị liên quan không chịu trách nhiệm và không có bất kỳ nghĩa vụ pháp lý nào về tính cập nhật của thông tin, về những sai sót, những điểm chưa chính xác, cũng như những hậu quả có thể xảy ra do sử dụng các thông tin trong cuốn sổ này.

Người sử dụng không nên coi cuốn sổ tay này như một căn cứ duy nhất để đưa ra các quyết định lâm sàng mà phải tham khảo thêm các thông tin khác về thuốc và các hướng dẫn lâm sàng liên quan trước khi kê đơn sử dụng đồng thời bất kỳ loại thuốc nào. Trong trường hợp thông tin về thuốc và các hướng dẫn lâm sàng không đầy đủ, người kê đơn không được sử dụng tài liệu này làm tài liệu thay thế. Công ty trách nhiệm hữu hạn Truyền thông về Dược phẩm, Reckitt Benckiser, và FHI/Vietnam sẽ không phải chịu trách nhiệm về bất cứ các tương tác không mong muốn nào có thể xảy ra khi kê đơn buprenorphine/methadone với các thuốc khác. Cuốn sách này chỉ nên được sử dụng như một tài liệu tham khảo.

Ở Việt Nam, tỉ lệ nhiễm HIV và các bệnh lý tâm thần đồng diễn ở bệnh nhân nghiện các chất dạng thuốc phiện được điều trị bằng thuốc thay thế tương đối cao. Do đó, rất nhiều bệnh nhân điều trị methadone cũng đồng thời được điều trị các thuốc kháng virút, thuốc Lao, kháng nấm, thuốc điều trị các rối loạn tâm thần. Để đáp ứng nhu cầu cung cấp tài liệu tham khảo về tương tác thuốc cho các bác sĩ điều trị methadone cũng như các bác sĩ ở các chuyên ngành khác có bệnh nhân đang điều trị methadone, FHI/Vietnam đã đề nghị Pharma Media cho phép biên dịch và xuất bản cuốn sổ tay gốc ra tiếng Việt. FHI/Vietnam chịu trách nhiệm về chất lượng biên dịch, đảm bảo nội dung biên dịch không làm thay đổi nội dung tài liệu gốc. Tuy nhiên, trong quá trình biên dịch và xuất bản không tránh khỏi sai sót, chúng tôi rất mong nhận được ý kiến đóng góp của bạn đọc. Các ý kiến của quý vị xin gửi về:

Tổ chức Sức khỏe Gia đình Quốc tế (FHI/Vietnam)
Tầng 3, Số 1, Phố Bà Triệu, Quận Hoàn Kiếm, Hà Nội
hoặc Email: fhi@fhi.org.vn.

Xin chân thành cảm ơn.



Mục lục

GIỚI THIỆU	
Tổng quan	2
Những lưu ý quan trọng: Xoắn đỉnh (Torsades de Pointes)	4
Tài liệu tham khảo	7
THUỐC AN THẦN BENZODIAZEPINE VÀ THUỐC GÂY NGỦ NON-BENZODIAZEPINE	
Tổng quan	10
Tóm tắt	11
1. Alprazolam	13
2. Clonazepam	14
3. Diazepam	15
4. Flunitrazepam	17
5. Midazolam	19
6. Triazolam	20
7. Zolpidem	21
Tài liệu tham khảo	23
CÁC THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM VÀ GIẢI LO ÂU	
Tổng quan	26
Tóm tắt	28
1. Amitriptyline	30
2. Desipramine	31
3. Doxepin	32
4. Fluoxetine	33
5. Fluvoxamine	34
6. Imipramine	35
7. Moclobemide	36
8. Paroxetine	37
9. Phenobarbital	38
10. Sertraline	39
Tài liệu tham khảo	40



CÁC THUỐC CHỐNG CO GIẬT

Tổng quan	42
Tóm tắt	43
1. Carbamazepine	44
2. Phenytoin	45
Tài liệu tham khảo	46

THUỐC ĐIỀU TRỊ HIV VÀ CÁC THUỐC KHÁNG VI RÚT KHÁC

Tổng quan	48
Tóm tắt	49
1. Abacavir	51
2. Amantadine	52
3. Amprenavir	53
4. Atazanavir	54
5. Delavirdine	56
6. Didanosine	58
7. Efavirenz	59
8. Indinavir	61
9. Lopinavir	62
10. Nelfinavir	64
11. Nevirapine	65
12. Pegylated interferon alpha 2	66
13. Ritonavir	67
14. Saquinavir	69
15. Stavudine	70
16. Tenofovir	71
17. Zidovudine	72
Tài liệu tham khảo	74

Mục lục

CÁC THUỐC KHÁNG SINH VÀ KHÁNG NẤM

Giới thiệu	78
Tóm tắt	79
1. Ciprofloxacin	81
2. Clarithromycine	82
3. Fluconazole	83
4. Erythromycine	84
5. Ketoconazole	85
6. Pentamidine	86
7. Rifabutin	87
8. Rifampicin	88
9. Sparfloxacin	89
Tài liệu tham khảo	90

CÁC THUỐC TIM MẠCH VÀ CHỐNG LỘN NHỊP

Tổng quan	92
Tóm tắt	93
1. Amiodarone	95
2. Bepridil	96
3. Disopyramide	97
4. Dofetilide	98
5. Ibutilide	99
6. Mexiletine	100
7. Probucol	101
8. Procainamide	102
9. Quinidine	103
10. Sotalol	104
11. Verapamil	105
Tài liệu tham khảo	107

**CÁC THUỐC CHỐNG LOẠN THẦN**

Tổng quan	110
Tóm tắt	111
1. Chlorpromazine	112
2. Haloperidol	113
3. Mesoridazine	114
4. Pimozide	115
5. Thioridazine	116
Tài liệu tham khảo	117

CÁC THUỐC CHỐNG NÔN

Tổng quan	120
Tóm tắt	121
1. Domperidone	122
2. Droperidol	123
Tài liệu tham khảo	124

CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT

Tổng quan	126
Tóm tắt	127
1. Chloroquine	128
2. Halofantrine	129
Tài liệu tham khảo	130

CÁC THUỐC KHÁNG HISTAMINES

Tổng quan	132
Tóm tắt	133
1. Astemizole	134
2. Mizolastine	135
3. Terfenadine	136
Tài liệu tham khảo	137



Mục lục

CÁC THUỐC KHÁC

Tóm tắt	140
1. Arsenic trioxide	142
2. Aspirin	143
3. Cimetidine	144
4. Cisapride	145
5. Dextromethorphan	146
6. Disulfiram	147
7. Lofexidine	148
8. Nicotine (Hút thuốc lá)	149
9. Nifedipine	150
10. Omeprazole	151
11. Quetiapine	152
12. Spironolactone	153
13. Valsopodar	154
14. Vardenafil	155
Tài liệu tham khảo	156



Giới thiệu



Giới thiệu

Tương tác thuốc

Chất dạng thuốc편 đã được ghi nhận có tương tác đáng kể trên lâm sàng với nhiều thuốc khác. Hầu hết tương tác giữa các thuốc xảy ra thông qua cơ chế dược động học nhưng cũng có một số thuốc tương tác theo cơ chế dược lực học. Tương tác thuốc theo cơ chế dược động học thường bao gồm sự kích thích hoặc ức chế enzyme cytochrome P450 (CYP) của gan (người ta cũng cho rằng sự biến đổi khả năng thẩm thấu hàng rào máu não do thuốc gây ra cũng có thể làm thay đổi sự phân bố các thuốc khác được hấp thụ qua đường tiêu hóa). Tương tác dược lực học có thể bao gồm hiệp lực ức chế hệ thần kinh trung ương.

Các enzyme cytochrome P450 (CYP), được tìm thấy ở lưới nội bào nhân của các tế bào gan và tế bào biểu mô ruột non. Chúng được gọi tên như vậy bởi vì chúng hấp thụ ánh sáng ở bước sóng 450 nm. Các enzyme này gây oxy hóa nội sinh và ngoại sinh các chất, làm tăng khả năng hòa tan trong nước của các chất này và chuẩn bị cho các phản ứng pha II là phối hợp với acid glucuronic và sau đó bài tiết ra khỏi thể.

- Hầu hết các thuốc đều chuyển hóa qua gan.
- Cơ thể người có trên 40 loại enzyme CYP khác nhau.
- Sáu loại enzyme chịu trách nhiệm cho 90% chuyển hóa thuốc ở người: CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 và CYP2E1.
- CYP3A4 là loại enzyme đặc biệt quan trọng, chuyển hóa gần 50% các thuốc.
- CYP2A6, CYP2B6, CYP3A5 đóng vai trò tương tự trên lâm sàng nhưng ít quan trọng hơn.

Ảnh hưởng của tương tác thuốc

Tương tác giữa các thuốc cùng là đối tượng chuyển hóa của 1 loại enzyme có thể dẫn tới sự thay đổi về tốc độ chuyển hóa của một hoặc của cả hai thuốc và cuối cùng có thể ảnh hưởng tới nồng độ của thuốc trong huyết tương.

Các thuốc được chuyển hóa bởi cùng một loại enzyme sẽ cạnh tranh vị trí chuyển hóa với nhau. Các thuốc có ái lực cao đối với một enzyme có thể ức chế hoặc ngăn chặn chuyển hóa của các thuốc khác. Hệ thống enzyme CYP bị ảnh hưởng nhiều do cơ chế ức chế cạnh tranh này.

- Các thuốc ức chế hoạt động enzyme CYP có thể làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương dẫn đến nguy cơ quá liều hoặc ngộ độc.

Một số thuốc có thể làm tăng tổng hợp enzyme CYP và vì vậy làm tăng số lượng các điểm sẵn có cho quá trình chuyển hóa sinh học. Quá trình này được gọi là kích thích. Vì lẽ đó (trong cùng một thời điểm) số lượng thuốc được chuyển hóa sẽ nhiều hơn.



- Các thuốc gây kích thích các enzym CYP có thể gây tăng chuyển hóa thuốc và kết quả là làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương và dẫn đến giảm hiệu quả điều trị, và đối với các chất dạng thuốc phiện, điều này có thể gây hội chứng cai.

Buprenorphine: Do enzym CYP3A4 chuyển hóa

Buprenorphine được chuyển hóa thành norbuprenorphine nhờ enzym CYP3A4. Buprenorphine có ái lực thấp với CYP3A4 và vì thế cũng là chất ức chế yếu enzym này. Ở nồng độ điều trị, không có sự thay đổi hoạt động đáng kể của enzym CYP3A4 sau khi sử dụng buprenorphine.

Trong khi các chất ức chế CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ buprenorphine trong huyết tương, buprenorphine có đặc tính an toàn, cụ thể là có tác động trấn đối với ức chế hô hấp, nghĩa là tác động này hầu như không đe dọa đến tính mạng. Tuy nhiên, vẫn cần phải lưu ý theo dõi các tác dụng phụ, đặc biệt là tác dụng an thần, và các biến chứng khác như ngộ độc gan. Các chất kích thích CYP3A4 có thể làm tăng tốc độ chuyển hóa buprenorphine và dẫn đến giảm nồng độ buprenorphine trong huyết tương gây ra hội chứng cai chất dạng thuốc phiện.

Mặc dù có nhiều nghiên cứu trong phòng thí nghiệm (in vitro) cho thấy buprenorphine và norbuprenorphine cũng có tác động ức chế enzym CYP2D6, nhưng trên cơ thể (in vivo) các thuốc này không gây ra tình trạng tương tác có ý nghĩa lâm sàng với các thuốc khác được chuyển hóa bởi enzym CYP2D6 (Umeda và cộng sự, 2005; Zhang và cộng sự, 2003; Umehara và cộng sự, 2002).

Các tương tác theo cơ chế dược lực học có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời buprenorphine với các thuốc có tác dụng ức chế hô hấp như benzodiazepine. Mặc dù tác động trấn lên hô hấp của buprenorphine có thể giảm nguy cơ tác động nguy hiểm đến hệ thần kinh trung ương, một số trường hợp tử vong đã được ghi nhận khi lạm dụng đồng thời cả các thuốc nhóm benzodiazepine lẫn buprenorphine, đặc biệt khi sử dụng đường tiêm chích tĩnh mạch

Methadone: Do enzym CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 và CYP2D6 chuyển hóa

Nhiều enzym CYP ở gan đã được chứng tỏ có tham gia quá trình oxy hóa của methadone thành sản phẩm chuyển hóa ổn định là 2-ethylidene-1, 5-dimethyl-3, 3-diphenylpyrrolidine (EDDP). CYP3A4 được cho là enzyme CYP chủ yếu tham gia vào quá trình chuyển hóa methadone nhưng điều này không đồng nhất với các nghiên cứu tương tác thuốc ở người. Các số liệu gần đây (Gerber và cộng sự, 2004) cho thấy enzym CYP2B6 đóng vai trò quan trọng nhất trong quá trình chuyển hóa methadone và các enzym CYP2C19 và CYP3A4 tham gia ít hơn. CYP2C9 và CYP2D6 cũng có một số ảnh hưởng lên chuyển hóa methadone.



Giới thiệu

Do có nhiều enzyme tham gia vào quá trình chuyển hóa methadone nên methadone tương tác với rất nhiều nhóm thuốc khác nhau cùng được chuyển hóa bởi hệ thống enzyme CYP. Ngoài ra, sử dụng methadone cùng các thuốc ức chế các enzyme này sẽ làm giảm chuyển hóa methadone và kết quả là gây tăng nồng độ methadone huyết tương. Điều này có thể dẫn đến các biểu hiện quá liều, đặc biệt cơ nguy cơ tử vong do suy hô hấp.

Ngược lại, các thuốc kích thích hệ enzyme CYP này có thể làm tăng tốc độ chuyển hóa methadone có thể dẫn đến xuất hiện hội chứng cai chất dạng thuốc phiện trên bệnh nhân. Do đó cần phải theo dõi bệnh nhân chặt chẽ.

Các tương tác theo cơ chế dược lực học có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời methadone với các thuốc gây ức chế hô hấp như benzodiazepine. Nhiều trường hợp tử vong đã được ghi nhận khi lạm dụng đồng thời các thuốc nhóm benzodiazepine và methadone.

Những lưu ý quan trọng: Hội chứng xoắn đỉnh (Hội chứng Torsades de Pointes)

Hội chứng xoắn đỉnh (TdP) có liên quan đến việc sử dụng methadone và có khả năng xảy ra trên nhóm bệnh nhân đang sử dụng đồng thời các thuốc tương tác với hệ isoenzyme CYP3A4 (Walker và cộng sự, 2003). Trong một trường hợp gần đây, một bệnh nhân xuất hiện hội chứng xoắn đỉnh sau khi ngừng lopinavir có ritonavir tăng cường (Luthi và cộng sự, 2007), một phức hợp đã được biết làm giảm nồng độ methadone (McCance-Katz và cộng sự, 2003). Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc theo dõi sát trên lâm sàng đối với các tương tác thuốc và hội chứng xoắn đỉnh. Trong số 17 bệnh nhân xuất hiện hội chứng xoắn đỉnh sau khi điều trị duy trì bằng methadone (MMT) liều cao, 14 bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tiền loạn nhịp tim (Krantz và cộng sự, 2002). Các yếu tố nguy cơ đã được xác định bao gồm: Hạ kali máu, suy gan, đang sử dụng các thuốc khác có tác dụng kéo dài khoảng QT, có tiền sử bệnh tim (Ehret và cộng sự, 2007). Cocaine cũng có thể gây loạn nhịp tim và kéo dài khoảng QT thông qua cơ chế giống methadone (Krantz và cộng sự, 2005a).

Cho đến nay, hội chứng xoắn đỉnh chưa được ghi nhận trên bệnh nhân điều trị duy trì bằng buprenorphine. Trong thực tế, buprenorphine/naloxone (4/1) đã được chứng tỏ là không có ảnh hưởng đáng kể lên khoảng QT, kể cả hiện tại bệnh nhân có sử dụng cocaine hay không (Baker và cộng sự, 2006). Số liệu so sánh trên 450 bệnh nhân đã khẳng định là methadone có ảnh hưởng lên khoảng QT nhưng buprenorphine thì không (Fanoie và cộng sự, 2007). Mới chỉ có một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) được thực hiện để đánh giá nguy cơ tương đối giữa các liệu pháp điều trị bằng thuốc đối với nghiện chất dạng thuốc phiện (Wedam và cộng sự, 2007). Kết quả thu được cho thấy các bệnh nhân sử dụng



levo-alpha acetyl methadol (LAAM) hoặc methadone có nguy cơ xuất hiện thời gian QT > 470 – 490 ms hoặc tăng hơn 60 ms so với mức ban đầu.

Cơ chế

Các nghiên cứu trên phòng thí nghiệm (In vitro) cho thấy rằng methadone và LAAM, nhưng không thấy ở buprenorphine, chặn kênh vận chuyển K⁺ của cơ tim ở những nồng độ nhất định trên lâm sàng, các kết quả này giúp đưa ra cơ chế giải thích hợp lý về tác dụng ngoại ý trên tim mạch ở một số bệnh nhân sử dụng methadone (Katchman và cộng sự, 2002). Theo Eap và cộng sự (2007) những genotype chuyển hóa chậm của enzym CYP2B6 gây nên khoảng QT kéo dài liên quan đến methadone, do đó có thể làm gia tăng nguy cơ loạn nhịp tim và đột tử.

Chuyển bệnh nhân có hội chứng xoắn đỉnh sang sử dụng buprenorphine

Khi một bệnh nhân điều trị duy trì bằng methadone xuất hiện hội chứng xoắn đỉnh. Krantz và cộng sự đã chuyển bệnh nhân sang sử dụng buprenorphine. Sự chuyển đổi này có kết quả tốt và không quan sát thấy các khoảng QT kéo dài có ý nghĩa về lâm sàng trong bối cảnh điều trị tích cực hay ở giai đoạn theo dõi sau giai đoạn cấp (Krantz và cộng sự, 2005c).

Một báo cáo khác trình bày trường hợp một bệnh nhân duy trì methadone có hiện tượng ngắt tái diễn và có hội chứng xoắn đỉnh thứ phát sau kéo dài khoảng QT do methadone (Esses và cộng sự, 2008). Sau 12 tháng chuyển sang dùng buprenorphine thành công, khoảng QT của bệnh nhân vẫn bình thường và không có những triệu chứng tái phát hay ghi nhận hiện tượng loạn nhịp thất.

Thời gian và độ nhạy liều

Tỷ lệ có khoảng QT kéo dài ở các bệnh nhân đang được điều trị duy trì bằng methadone dao động từ 16% (trên các bệnh nhân bất kỳ (Ehret và cộng sự, 2006) đến 85% (trên các bệnh nhân điều trị thời gian dài ở liều 100-600 mg/ngày (Maremmani và cộng sự, 2005). Mặc dù điều này cho thấy việc điều trị liều cao methadone là có thể xảy ra vấn đề, và mặc dù khoảng QTc kéo dài đã được chứng minh là có tương quan với nồng độ methadone huyết tương (Martell và cộng sự, 2005), có bằng chứng cho thấy là khoảng QTc có thể bị ảnh hưởng ngay tại liều thấp của methadone (Maremmani và cộng sự, 2005), nguy cơ lớn hơn khi liều methadone > 50 mg (Fanoie và cộng sự, 2007). Thực tế, trong 10/42 bệnh nhân có khoảng QT kéo dài hoặc có hội chứng xoắn đỉnh được báo cáo lên Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA), tất cả các ảnh hưởng này đã xảy ra ở khoảng liều methadone được khuyến cáo dao động từ 60-100 mg/ngày (Pearson và Woosley, 2005). Một nửa số bệnh nhân có biểu hiện trên phải nhập viện và 8% trong số đó tử vong. Trong khi đó, một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng gần đây cho thấy khoảng QTc trên bệnh nhân nhận được liều cố định trong 2 tháng tiếp tục tăng dần theo thời gian (Wedam và cộng sự, 2007).



Giới thiệu

Các thông tin mới

Các báo cáo về việc kéo dài khoảng QTc trên bệnh nhân trưởng thành điều trị duy trì bằng methadone và thậm chí trên cả trẻ sơ sinh sinh ra từ mẹ đang điều trị duy trì bằng methadone (Hussain và cộng sự, 2007), đã đưa ra các khuyến cáo khác nhau bao gồm: sàng lọc các yếu tố nguy cơ về tim mạch trong các bệnh nhân điều trị duy trì bằng methadone, kiểm tra điện tim (ECG) thường quy trong trường hợp mới bắt đầu điều trị methadone hoặc với các bệnh nhân có liều methadone >100 mg; cảnh báo thận trọng về methadone tại Mỹ và cân nhắc lợi hại cho mỗi bệnh nhân dựa trên nguy cơ loạn nhịp tim của mỗi bệnh nhân (Schmittner và Krantz, 2006).

Dựa trên những số liệu ngày càng nhiều về vấn đề này, khuyến cáo của một nhóm chuyên gia độc lập đã được thống nhất gồm: (1) đánh giá các nguy cơ loạn nhịp tim liên quan đến methadone, (2) đánh giá bệnh sử lâm sàng, (3) sàng lọc ECG cho tất cả bệnh nhân, (4) phân loại bệnh nhân và theo dõi bệnh nhân có khoảng QT>450m giây, và (5) cảnh báo tương tác thuốc giữa methadone và những thuốc khác có nguy cơ kéo dài khoảng QT hoặc những thuốc làm chậm thải trừ methadone (Krantz và cộng sự, 2008).



Tài liệu tham khảo

Baker JR, Best AM, Pade PA, McCance-Katz EF. Hiệu quả của buprenorphine và các thuốc kháng retrovirus lên khoảng QT trên bệnh nhân lệ thuộc các chất dạng thuốc phiện. *Ann Pharmacother*, 2006;40(3):392–6.

Eap CB, Crettol S, Rougier JS, Schlapfer J, Sintra Grilo L, Deglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Carrupt PA, Abriel H. (S)-methadone chẹn kênh hERG và kéo dài thời gian QT đối với các chất chuyển hóa chậm CYP2B6. *Clin Pharmacol Ther*, 2007; 81(5):719–28.

Ehret GB, Voide C, Gex-Fabry M, Chabert J, Shah D, Broers B, Piguet V, Musset T, Gaspoz JM, Perrier A, Dayer P, Desmeules JA. Hội chứng QT kéo dài do thuốc kích thích trên bệnh nhân nghiện chích ma túy sử dụng methadone: tần suất cao trên bệnh nhân nhập viện và các yếu tố nguy cơ. *Arch Intern Med*, 2006;166 (12):1280–7.

Ehret GB, Desmeules JA, Broers B. Hội chứng QT kéo dài do methadone: tăng cường điều trị bằng thuốc đối với nghiện các chất dạng thuốc phiện bất hợp pháp và bài học từ dược lý học. *Chuyên gia về chất dạng thuốc phiện Saf*, 2007;6 (3):289–303.

Fanoë S, Hvidt C, Ege P, Jensen GB. Bất tỉnh và thời gian QT kéo dài trên các bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện được điều trị thay thế của thành phố Copenhagen. *Tạp chí tim mạch*, 2007 Mar 7; [Epub ahead of print].

George S. Biểu hiện QT kéo dài và torsades de pointes liên quan đến methadone. *Br J Hosp Med*, 2007;68 (4):221.

Gerber JG, Rhodes RJ, Gal J. Chuyển hóa methadone N-demethylation nhờ cytochrome P450 2B6 và 2C19. *Chirality*, 2004;16(1): 36–44.

Hussain T, Ewer AK. Điều trị methadone trên phụ nữ mang thai có thể gây lên rối loạn nhịp tim cho trẻ sơ sinh. *Acta Paediatr*, 2007;96(5):768–9.

Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, Kornick CA, Manfredi PL, Woosley RL, Ebert SN. Ảnh hưởng của các chất đồng vận chất dạng thuốc phiện lên các kênh ether-a-go-go-related gene K (+) ở tim người. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002; 303 (2):688–94.

Krantz MJ, Lewkowicz L, Hays H, Woodroffe MA, Robertson AD, Mehler PS. Torsade de pointes liên quan đến methadone liều cao. *Ann Intern Med*, 2002;137(6):501–4.

Krantz MJ, Rowan SB, Mehler PS. Torsade de pointes liên quan đến cocaine trên bệnh nhân điều trị thay thế bằng methadone. *J Addict Dis*, 2005a;24(1):53–60.

Krantz MJ, Garcia JA, Mehler PS. Tác động của buprenorphine lên tái cực tim trên bệnh nhân có torsade de pointes liên quan đến methadone. *Pharmacotherapy*, 2005c;25 (4):611–4.

Luthi B, Huttner A, Speck RF, Mueller NJ. Torsade de Pointes xuất hiện do sử dụng methadone sau khi ngừng lopinavir-ritonavir. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2007;26(5):367–9.

Maremmani I, Pacini M, Cesaroni C, Lovrecic M, Perugi G, Tagliamonte A. Kéo dài khoảng QTc trên bệnh nhân điều trị duy trì bằng methadone trong thời gian dài. *Eur Addict Res*, 2005;11(1):44–9.

Martell BA, Arnsten JH, Krantz MJ, Gourevitch MN. Ảnh hưởng của điều trị methadone lên quá trình tái cực và tính dẫn truyền của cơ tim trên bệnh nhân nghiện chích ma túy. *Am J Cardiol*, 2005;95(7):915–8.





Tài liệu tham khảo

McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland G, Jatlow P. Lopinavir-ritonavir có thể gây hội chứng cai trên bệnh nhân điều trị thay thế bằng methadone. Clin Infect Dis, 2003;37(4):476–82.

Pearson EC, Woosley RL. Kéo dài thời gian QT và torsades de pointes trên người sử dụng methadone:

Các báo cáo lên hệ thống báo cáo tự động của Cơ quan dược phẩm và thực phẩm Hoa Kỳ. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2005;14(11):747–53.

Schmittner J, Krantz, M. Kéo dài thời gian QTc trên bệnh nhân điều trị thay thế bằng methadone. Các biểu hiện lâm sàng liên quan đến nghiện chất dạng thuốc phiện, 2006;41–52.

Walker PW, Klein D, Kasza L. Methadone liều cao và rối loạn nhịp thất: Báo cáo 3 trường hợp. Pain, 2003;103(3):321–4.

Wedam EF, Bigelow GE, Johnson RE, Nuzzo PA, Haigney MCP. Ảnh hưởng của methadone, Levomethadyl và buprenorphine lên thời gian QT trong thử nghiệm ngẫu nhiên. Arch Int Med, 2007;167(22):2469–75.



Thuốc an thần
Benzodiazepine
và thuốc gây ngủ
Non-benzodiazepine





Tổng quan

Thuốc nhóm benzodiazepine phối hợp với buprenorphine: tổng quan

Buprenorphine tương tác với một số thuốc nhóm benzodiazepine thông qua cơ chế hiệp lực cộng dược lực học. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc nhóm benzodiazepine cho các bệnh nhân đang điều trị duy trì bằng buprenorphine hoặc khi chỉ định buprenorphine cho bệnh nhân đang dùng các thuốc nhóm benzodiazepine. Bệnh nhân cần được cảnh báo về sự nguy hiểm khi phối hợp buprenorphine với các thuốc nhóm benzodiazepine không đúng, đặc biệt khi sử dụng đường tiêm chích vì có nguy cơ gây suy hô hấp, hôn mê và tử vong.

Thuốc nhóm benzodiazepine phối hợp với methadone: tổng quan

Methadone tương tác với nhiều thuốc nhóm benzodiazepine thông qua cơ chế hiệp lực cộng dược lực học. Cần trọng khi sử dụng các thuốc nhóm benzodiazepine cho bệnh nhân điều trị duy trì bằng methadone hoặc khi chỉ định methadone cho bệnh nhân đang sử dụng thuốc nhóm benzodiazepine. Bệnh nhân cần được cảnh báo về sự nguy hiểm khi phối hợp methadone không đúng với các thuốc nhóm benzodiazepine, đặc biệt khi sử dụng đường tiêm chích vì có nguy cơ gây suy hô hấp, hôn mê và tử vong.

Tóm tắt

Thuốc nhóm benzodiazepine phối hợp với buprenorphine: tóm tắt

- 1. Alprazolam:** Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này công bố về tương tác giữa alprazolam và buprenorphine, tuy nhiên cũng như các thuốc nhóm benzodiazepine khác, thuốc này cũng có thể là một yếu tố nguy cơ nghiêm trọng khi sử dụng đồng thời với bất kỳ chất dạng thuốc phiện nào vì các tương tác hiệp lực cộng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- 2. Clonazepam:** có thể là một yếu tố nguy cơ nghiêm trọng khi sử dụng đồng thời với bất kỳ chất dạng thuốc phiện nào vì các tương tác hiệp lực cộng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- 3. Diazepam:** được coi là một yếu tố nguy cơ nghiêm trọng khi sử dụng đồng thời với bất kỳ chất dạng thuốc phiện nào vì các tương tác hiệp lực cộng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- 4. Flunitrazepam:** được coi là một yếu tố nguy cơ nghiêm trọng khi sử dụng đồng thời với bất kỳ chất dạng thuốc phiện nào vì các tương tác hiệp lực cộng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- 5. Midazolam:** có thể là một yếu tố nguy cơ nghiêm trọng khi sử dụng đồng thời với bất kỳ chất dạng thuốc phiện nào vì các tương tác hiệp lực cộng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- 6. Triazolam:** Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này công bố về tương tác của triazolam với buprenorphine, tuy nhiên cũng như các thuốc nhóm benzodiazepine khác, thuốc này có thể là một yếu tố nguy cơ nghiêm trọng khi sử dụng đồng thời với bất kỳ chất dạng thuốc phiện nào vì các tương tác hiệp lực cộng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- 7. Zolpidem:** có thể ức chế chuyển hóa buprenorphine và làm tăng nồng độ buprenorphine huyết tương. Khi sử dụng đồng thời hai thuốc này, cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ các tác dụng phụ trên hệ thần kinh và hô hấp.





Tóm tắt

Thuốc nhóm benzodiazepine phối hợp với methadone: tóm tắt

- 1. Alprazolam:** Có nhiều trường hợp sử dụng alprazolam và methadone đã bị tử vong do quá liều và 1 trường hợp gây nhịp chậm xoang.
- 2. Clonazepam:** có thể là một yếu tố nguy cơ nghiêm trọng khi sử dụng đồng thời với bất kỳ chất dạng thuốc phiện nào vì các tương tác hiệp lực cộng ức chế hệ thần kinh trung ương. Thuốc này được sử dụng cho điều trị duy trì bằng benzodiazepine trên bệnh nhân điều trị duy trì bằng methadone có lệ thuộc benzodiazepine.
- 3. Diazepam:** được coi là một yếu tố nguy cơ nghiêm trọng khi sử dụng đồng thời với bất kỳ chất dạng thuốc phiện nào vì các tương tác hiệp lực cộng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- 4. Flunitrazepam:** được coi là một yếu tố nguy cơ nghiêm trọng khi sử dụng đồng thời với bất kỳ chất dạng thuốc phiện nào vì các tương tác hiệp lực cộng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- 5. Midazolam:** có thể là một yếu tố nguy cơ nghiêm trọng khi sử dụng đồng thời với bất kỳ chất dạng thuốc phiện nào vì các tương tác hiệp lực cộng ức chế hệ thần kinh trung ương.
- 6. Triazolam:** Gây giảm sút tâm thần vận động, an thần và trầm cảm trong các thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng, mù kép.
- 7. Zolpidem:** có thể ức chế chuyển hóa methadone và làm tăng nồng độ methadone trong huyết thanh. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các tác dụng phụ lên hệ thần kinh trung ương và hệ hô hấp khi sử dụng cùng lúc 2 thuốc này.

1. Alprazolam

Chuyển hóa:

Alprazolam được chuyển hóa ở người chủ yếu nhờ enzyme CYP3A4, hình thành hai sản phẩm chuyển hóa chính trong huyết tương là: 4-hydroxyalprazolam và α -hydroxyalprazolam. Alprazolam và các sản phẩm chuyển hóa của nó chủ yếu được thải trừ qua nước tiểu. Thời gian bán thải trung bình của alprazolam sau khi uống dạng viên phóng thích chậm khoảng từ 10,7–15,8 giờ ở người lớn khỏe mạnh.

Alprazolam phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Hiện nay chưa có số liệu về tương tác thuốc theo cơ chế dược lực học giữa buprenorphine và alprazolam. Cũng như với bất kỳ các chất dạng thuốc phiện khác, phải thận trọng khi sử dụng buprenorphine cùng các thuốc an thần khác như benzodiazepine, bởi vì đã có các trường hợp tử vong được ghi nhận sau khi sử dụng cùng hai loại thuốc này. Nguy cơ được cho là tăng lên khi sử dụng alprazolam cùng buprenorphine theo đường tĩnh mạch.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Alprazolam phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Các thuốc nhóm benzodiazepine được coi là yếu tố nguy cơ khi sử dụng với bất cứ chất dạng thuốc phiện nào do tương tác hiệp lực cộng ức chế hệ thần kinh trung ương. Do đó phải thận trọng khi sử dụng đồng thời các thuốc này. Có một số bằng chứng cho thấy alprazolam, cùng với diazepam, có khả năng bị lạm dụng nhiều hơn các loại benzodiazepine khác (Sellers và cộng sự, 1993).

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Ashwath cộng sự đã báo cáo về một trường hợp bệnh nhân có tiền sử lạm dụng alprazolam có biểu hiện nhịp chậm xoang khi bắt đầu điều trị methadone (Ashwath và cộng sự, 2005). Alprazolam cũng có liên quan đến một vài trường hợp tử vong do quá liều methadone/benzodiazepine (Rogers và cộng sự, 1997; Wolf và cộng sự, 2005).

Tài liệu tham khảo

Ashwath và cộng sự, 2005/Rogers và cộng sự, 1997/Sellers và cộng sự, 1993/Wolf và cộng sự, 2005

2. Clonazepam

Chuyển hóa:

Clonazepam được chuyển hóa phần lớn và chỉ có dưới 2% clonazepam được bài tiết qua nước tiểu (dưới dạng không chuyển hóa). Hệ thống enzyme CYP3A có thể đóng vai trò quan trọng trong quá trình biến đổi và oxy hóa clonazepam. Thời gian bán thải của clonazepam từ 30 đến 40 giờ

Clonazepam phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Mặc dù in vitro clonazepam không làm thay đổi chuyển hóa buprenorphine, nhưng tương tác dược lực học giữa 2 loại này là có thể xảy ra. Cũng như bất kỳ chất dạng thuốc phiện nào, cần phải thận trọng khi sử dụng buprenorphine cùng với các chất an thần khác như benzodiazepine, bởi vì đã có các trường hợp tử vong được ghi nhận sau khi sử dụng hai loại này. Nguy cơ được cho là tăng lên khi sử dụng clonazepam cùng buprenorphine theo đường tĩnh mạch.

Bằng chứng:

In vitro: Không thấy có sự ức chế chuyển hóa buprenorphine khi có mặt clonazepam (Chang và Moody, 2005).

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Chang và Moody, 2005

Clonazepam phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Benzodiazepine được coi là yếu tố nguy cơ do tương tác hiệp lực cộng ức chế hệ thần kinh trung ương khi sử dụng phối hợp với bất kỳ các chất gây nghiện nào.

Vi vậy, cần phải thận trọng khi sử dụng đồng thời 2 loại này. Tuy nhiên các nghiên cứu lâm sàng cho thấy một số lợi ích của sử dụng clonazepam để điều trị lệ thuộc benzodiazepine trong nhóm bệnh nhân điều trị duy trì bằng methadone.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Weizman và cộng sự (2003) điều trị clonazepam cho 66 bệnh nhân lệ thuộc benzodiazepine điều trị duy trì methadone và nhận thấy đây là phương pháp điều trị hiệu quả. Năm 2002, Bleich và cộng sự nhận thấy 20 bệnh nhân đang điều trị duy trì bằng methadone có lệ thuộc benzodiazepine dung nạp tốt với điều trị duy trì bằng clonazepam.

Tài liệu tham khảo

Bleich và cộng sự, 2002/Weizman và cộng sự, 2003

3. Diazepam

Chuyển hóa:

Diazepam được chuyển hóa chủ yếu bởi enzyme CYP3A4 và S-mephenytoin hydroxylase thành temazepam và desmethyldiazepam.

Diazepam phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Cũng như bất kỳ chất dạng thuốc phiện nào, cần phải thận trọng khi sử dụng buprenorphine cùng với các chất an thần khác như benzodiazepine, bởi vì đã có các trường hợp tử vong được ghi nhận sau khi sử dụng đồng thời hai loại này. Nguy cơ được cho là tăng lên khi sử dụng diazepam cùng buprenorphine theo đường tĩnh mạch.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Một nghiên cứu hồi cứu trên 34 bệnh nhân tử vong có liên quan tới buprenorphine đã phát hiện diazepam trên 4 trường hợp và nordiazepam trên 13 trường hợp (Pirnay và cộng sự, 2004). Các liều đơn diazepam gây tăng tác dụng an thần và tăng cường ảnh hưởng của thuốc trên các bệnh nhân điều trị duy trì bằng methadone và buprenorphine. Tuy nhiên, rối loạn nhận thức nghiêm trọng hơn ở nhóm bệnh nhân điều trị thay thế bằng methadone (Lintzeris và cộng sự, 2006).

Liều cao diazepam liên quan đến việc tăng cường độ tác động của thuốc mang tính chủ quan theo thời gian và giảm kết quả kiểm tra hoạt động tâm lý trong nhóm bệnh nhân điều trị bằng buprenorphine (Lintzeris và cộng sự, 2007). Tuy nhiên, ngược lại với methadone, liều cao buprenorphine (150% so với liều bình thường) không có bất kỳ liên quan tới việc giảm mức pO2 hoặc kết quả test kiểm tra.

Tài liệu tham khảo:

Pirnay và cộng sự, 2004/Lintzeris và cộng sự, 2006/Lintzeris và cộng sự, 2007

Diazepam phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Mặc dù những bằng chứng liên quan đến tương tác giữa methadone và diazepam không thống nhất, nhưng các thuốc nhóm benzodiazepine vẫn được coi là yếu tố nguy cơ chủ yếu tương tác với bất kỳ các chất dạng thuốc phiện nào. Vì vậy cần phải thận trọng khi sử dụng cùng các loại này do tương tác hiệp lực cộng ức chế hệ thần kinh trung ương.

3. Diazepam

Bằng chứng:

In vitro: Iribarne và cộng sự (1997) đã quan sát thấy sự ức chế chuyển hóa methadone trong khi đó thì Foster và cộng sự (1999) lại công bố diazepam không ảnh hưởng đến chuyển hóa methadone.

In vivo: Không thấy thay đổi nồng độ methadone huyết tương.

Lâm sàng: Liều đơn diazepam gây tăng tác dụng an thần và cường độ tác động của thuốc trên bệnh nhân điều trị duy trì bằng methadone và buprenorphine.

Tuy nhiên, rối loạn nhận thức nghiêm trọng hơn ở nhóm bệnh nhân điều trị thay thế bằng methadone (Lintzeris và cộng sự, 2006).

Liều cao của diazepam đã được chứng minh là liên quan tới việc tăng cường độ tác động mang tính chủ quan của thuốc theo thời gian và giảm kết quả kiểm tra hoạt động tâm lý trong nhóm bệnh nhân điều trị bằng methadone (Lintzeris và cộng sự, 2007). Liều cao của methadone (150% liều bình thường) có liên quan đến việc giảm mức pO₂ và giảm kết quả test kiểm tra.

Tài liệu tham khảo:

Iribarne và cộng sự, 1997/Foster và cộng sự, 1999/Preston và cộng sự, 1984/Lintzeris và cộng sự, 2006/Lintzeris và cộng sự, 2007

4. Flunitrazepam

Chuyển hóa:

Flunitrazepam chủ yếu được chuyển hóa thành desmethylflunitrazepam và 3-hydroxyflunitrazepam nhờ enzym CYP3A4 mặc dù enzym CYP2C19 cũng có vai trò nhất định.

Flunitrazepam phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Các tương tác lâm sàng xuất hiện theo cơ chế dược lực học, dù buprenorphine có thể thay đổi sự phân bố các chất chuyển hóa flunitrazepam in vivo như được gợi ý gần đây.

Bằng chứng:

In vitro: Có ba tiểu thể gan của người được sử dụng để đánh giá chuyển hóa thuốc. Kilicarslan và Sellers (2000) đã báo cáo không có các tác động đáng kể lên chuyển hóa của buprenorphine hoặc flunitrazepam, gợi ý một cơ chế tương tác tác thuốc do cơ chế dược lực học.

In vivo: Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên mù đơn trên động vật của Borron và cộng sự (2002) trên loài chuột Sprague-Dawley, flunitrazepam đã làm giảm liều gây chết trung bình của buprenorphine từ 234, 6 xuống còn 38,4 mg/kg. Nghiên cứu của Mégarbane và cộng sự (2006) cho thấy động lực phân bố của buprenorphine không bị thay đổi sau khi sử dụng flunitrazepam. Sự phối hợp này đã gây ra suy hô hấp kéo dài, trong bối cảnh không có tác động dược động học, cũng gợi ý cho tác động của cơ chế dược lực học. Pirnay và cộng sự (2008) kết luận rằng kết hợp buprenorphine liều cao với flunitrazepam ở chuột Sprague-Dawley là nguyên nhân làm gia tăng độc tính trên hệ hô hấp, trong đó sự thay đổi việc sắp xếp desmethylflunitrazepam qua trung gian buprenorphine đóng một vai trò quan trọng.

Lâm sàng: Phân tích tiếp theo trên 34 trường hợp tử vong có liên quan đến buprenorphine thì tìm thấy có flunitrazepam trên 3 trường hợp.

Tài liệu tham khảo:

Borron và cộng sự, 2002/Kilicarslan and Sellers, 2000/Pirnay và cộng sự, 2004/Mégarbane và cộng sự

4. Flunitrazepam

Flunitrazepam phối hợp với with methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Mặc dù chỉ có ít số liệu về khả năng tương tác giữa flunitrazepam và methadone, nhưng cả hai thuốc này đều phụ thuộc cùng một số enzym chuyển hóa do đó tương tác có thể xảy ra. Hơn nữa, các thuốc nhóm benzodiazepine được coi là yếu tố nguy cơ gây tương tác hiệp lực cộng ức chế hệ thần kinh trung ương khi sử dụng cùng với bất kỳ chất dạng thuốc phiện nào. Khuyến cáo phải thận trọng khi sử dụng cùng lúc hai loại thuốc này.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Flunitrazepam làm giảm liều gây chết trung vị của methadone trên chuột từ 22,5 mg/kg xuống còn 13 mg/kg (Borron và cộng sự, 2002).

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Borron và cộng sự, 2002

5. Midazolam

Chuyển hóa:

Chỉ có 0,03% midazolam được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng chưa chuyển hóa. Thuốc này nhanh chóng chuyển hóa thành 1-hydroxymethyl midazolam, sau đó được đào thải qua đường nước tiểu dưới dạng phối hợp. Thời gian bán thải trừ của chất chuyển hóa này giống midazolam. Nồng độ của midazolam cao gấp từ 10 đến 30 lần của 1-hydroxymethyl midazolam. Các enzym CYP3A1, CYP3A2 và CYP3A4 đều tham gia vào quá trình chuyển hóa thuốc.

Midazolam phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Cũng như với bất kỳ các chất dạng thuốc phiện nào, phải thận trọng khi sử dụng buprenorphine cùng các chất an thần khác như benzodiazepine, bởi vì đã có các trường hợp tử vong được ghi nhận sau khi sử dụng cùng lúc hai loại thuốc này. Nguy cơ được cho là tăng lên khi sử dụng midazolam cùng buprenorphine theo đường tĩnh mạch.

Bằng chứng:

In vitro: Quan sát trên in vitro cho thấy midazolam ức chế chuyển hóa buprenorphin ở mức độ yếu (26%) (Chang và Moody, 2005; Bomsien và cộng sự, 2006).

In vivo: Phối hợp sử dụng midazolam và buprenorphine gây ra suy hô hấp nhanh, mạnh và kéo dài trên 40 con chuột Sprague-Dawley (Gueye và cộng sự, 2002).

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Gueye và cộng sự, 2002/Chang and Moody, 2005/Bomsien và cộng sự, 2006

Midazolam phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Benzodiazepine được coi là yếu tố nguy cơ khi sử dụng cùng với bất kỳ chất dạng thuốc phiện nào do tương tác hiệp lực cộng ức chế hệ thần kinh trung ương. Cần thận trọng khi sử dụng cùng lúc hai loại thuốc này

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

6. Triazolam

Lưu ý: Triazolam đã tạm thời không được sử dụng trên thị trường tại một số quốc gia từ đầu những năm 1990 do những lo ngại về các tác dụng phụ nghiêm trọng, chủ yếu là các tác dụng phụ về tâm lý khi sử dụng liều cao. Sử dụng triazolam liều thấp được cho phép sử dụng tại nhiều quốc gia nhưng vẫn chưa được phép sử dụng tại Vương quốc Anh.

Chuyển hóa:

Triazolam và các chất chuyển hóa của nó phần lớn được bài tiết qua đường nước tiểu. Thời gian bán hủy trung bình trong huyết tương được báo cáo rất ngắn khoảng từ 1,5–5,5 giờ. Nồng độ đỉnh huyết tương đạt được sau 2 giờ kể từ sau khi uống. Theo liều khuyến cáo, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được dao động trong khoảng 1–6 ng/mL.

Triazolam phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này về tương tác dược lực học giữa buprenorphine và triazolam. Cũng như với bất kỳ các chất dạng thuốc phiện khác, phải thận trọng khi sử dụng buprenorphine cùng các chất an thần khác như benzodiazepine, bởi vì đã có các trường hợp tử vong được ghi nhận sau khi sử dụng đồng thời hai loại thuốc này. Sử dụng cùng với buprenorphine đường tĩnh mạch được coi là tăng nguy cơ

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Triazolam phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Các thuốc nhóm benzodiazepine được coi là yếu tố nguy cơ khi sử dụng cùng với bất kỳ chất dạng thuốc phiện nào do tương tác hiệp lực cộng ức chế hệ thần kinh trung ương. Khuyến cáo phải thận trọng khi sử dụng đồng thời hai loại thuốc này.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Thử nghiệm trên các đối tượng điều trị duy trì bằng methadone ngẫu nhiên, mù kép, có đối chứng, Farré và cộng sự phát hiện thấy triazolam làm suy giảm hoạt động tâm thần vận động, gây ngủ và trầm cảm (Farré và cộng sự, 1998).

Tài liệu tham khảo:

Farré và cộng sự, 1998

7. Zolpidem

Chuyển hóa:

Zolpidem phụ thuộc vào nhiều loại enzym trong gan để chuyển hóa sinh học. Cụ thể, CYP3A4 chịu trách nhiệm chuyển hóa khoảng 61% Zolpidem, CYP2C9 khoảng 22%, CYP1A2 khoảng 14%, và CYP2D6 và CYP2C19 khoảng <3% (Von Moltke và cộng sự, 1999).

Tài liệu tham khảo:

Von Moltke và cộng sự, 1999

Zolpidem phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Zolpidem được chứng minh gây ức chế chuyển hóa buprenorphine trên in vitro. Các thông tin về zolpidem cho thấy trong quá trình phối hợp sử dụng hai loại này, bệnh nhân cần phải được theo dõi nguy cơ hô hấp và ức chế hệ thần kinh trung ương nặng hoặc kéo dài. Bệnh nhân sử dụng đồng thời hai loại thuốc này cần được tư vấn để tránh các hoạt động nguy hiểm đòi hỏi phải tỉnh táo và phối hợp vận động cho đến khi họ có thể hiểu được các tác động của thuốc lên cơ thể của họ như thế nào, và thông báo cho các bác sĩ về các ảnh hưởng nặng và kéo dài đến hệ thần kinh trung ương có thể ảnh hưởng tới các hoạt động hàng ngày của bệnh nhân.

Bằng chứng:

In vitro: Zolpidem có hiệu lực ức chế mạnh sự chuyển hoá buprenorphine thành norbuprenorphine bởi enzym CYP3A4, tức là làm giảm chuyển hóa buprenorphine. Trước khi biến đổi, hiệu lực ức chế tăng lên và do đó gợi ý có sự hiện diện của một thành phần được kích hoạt thông qua cơ chế chuyển hóa trong quá trình ức chế (Bomsien và cộng sự, 2006).

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Bomsien và cộng sự, 2006

7. Zolpidem

Zolpidem phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Zolpidem gây ức chế chuyển hóa methadone. Các thông tin về zolpidem cho thấy trong quá trình phối hợp sử dụng hai loại thuốc này, bệnh nhân cần phải được theo dõi nguy cơ suy hô hấp và ức chế thần kinh trung ương nặng hoặc kéo dài. Bệnh nhân sử dụng đồng thời hai loại thuốc này cần được tư vấn để tránh các hoạt động nguy hiểm đòi hỏi phải tỉnh táo và phối hợp vận động cho đến khi họ biết được các tác động của các thuốc lên cơ thể họ thế nào, và thông báo cho bác sĩ các ảnh hưởng nặng và kéo dài lên hệ thần kinh trung ương có thể ảnh hưởng tới các hoạt động hàng ngày của bệnh nhân.

Bằng chứng:

In vitro: Zolpidem ức chế chuyển hóa methadone. Trên in vitro cũng thấy zolpidem có thể làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của methadone (Bomsien and Skopp, 2007).

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Bomsien và Skopp, 2007

Tài liệu tham khảo

- Ashwath ML, Ajjan M, Culclasure T. Methadone-induced bradycardia. *J Emerg Med*, 2005;29(1):73–5.
- Bleich A, Gelkopf M, Weizman T, Adelson M. Lạm dụng benzodiazepine tại cơ sở điều trị thay thế bằng methadone tại Israel: Đặc tính và tiếp cận điều trị dược lý. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 2002;39(2):104–12.
- Bomsien S, Aderjan R, Mattern R, Skopp G. Tác động của các thuốc điều trị tâm thần trên in vitro lên chuyển hóa buprenorphine qua các enzym cDNA-expressed cytochrome P450 ở người. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006;62(8):639–43.
- Bomsien S, Skopp G. Khả năng tương tác ức chế chuyển hóa methadone trên in vitro. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007;63(9):821–7.
- Borron SW, Monier C, Risède P, Baud FJ. Flunitrazepam gây thay đổi morphine, buprenorphine, và methadone dẫn đến có thể gây tử vong trên chuột. *Hum Exp Toxicol*, 2002;21(11):599–605.
- Chang Y, Moody DE. Ảnh hưởng của benzodiazepines lên chuyển hóa buprenorphine trên các microsome gan người. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005;60(12):875–81.
- Farré M, Terán MT, Roset PN, Mas M, Torrens M, Camí J. Lạm dụng flunitrazepam trong số các bệnh nhân điều trị thay thế bằng methadone. *Psychopharmacology (Berl)*, 1998;140(4):486–95.
- Foster DJ, Somogyi AA, Bochner F. Methadone N-demethylation trên microsomes gan người: Thiếu chuyển hóa và tham gia của CYP3A4. *Br J Clin Pharmacol*, 1999;47(4):403–12.
- Gueye PN, Borron SW, Risède P, Monier C, Buneaux F, Debray M, Baud FJ. Tương tác giữa buprenorphine và midazolam khi sử dụng đồng thời gây suy hô hấp ở chuột. *Toxicol Sci*, 2002;65(1):107–14.
- Iribarne C, Dréano Y, Bardou LG, Ménez JF, Berthou F. Tương tác của methadone cởi chất tác dụng của các enzym cytochrome P450 3A4. *Toxicology*, 1997;117(1):13–23.
- Kilicarslan T, Sellers EM. Không thấy tương tác của buprenorphine lên chuyển hóa flunitrazepam. *Am J Psychiatry*, 2000;157(7):1164–6.
- Lintzeris N, Mitchell TB, Bond A, Nestor L, Strang J. Tương tác giữa diazepam trên các bệnh nhân điều trị thay thế bằng methadone hoặc buprenorphine. *J Clin Psychopharmacol*, 2006 Jun;26(3):274–83.
- Lintzeris N, Mitchell TB, Bond AJ, Nestor L, Strang J. Dược động học của diazepam khi sử dụng cùng với methadone hoặc buprenorphine liều cao trên bệnh nhân nghiện các chất dạng thuốc phiện. *Drug Alcohol Depend*, 2007;91(2-3):187–94.
- Maany I, Dhopes V, Arndt IO, Burke W, Woody G, O'Brien CP. Tăng nồng độ desipramine huyết tương có liên quan đến điều trị methadone. *Am J Psychiatry*, 1989;146(12):1611–3.
- Mégarbane B, Marie N, Pirnay S, Borron SW, Gueye PN, Risède P, Monier C, Noble F, Baud FJ. Buprenorphine chống lại tác động ức chế của norbuprenorphine trên đường hô hấp. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2006;212(3):256–67.
- Pirnay S, Bouchonnet S, Herve F, Libong D, Milan N, D'Athis P, Baud F, Ricordel I. Xây dựng và đánh giá phương pháp đo phổ sắc ký khí khi sử dụng đồng thời buprenorphine, flunitrazepam và cơ chế chuyển hóa của các thuốc này trên huyết tương chuột: Ứng dụng nghiên cứu dược động học. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2004;807(2):335–42.

Tài liệu tham khảo

Preston KL, Griffiths RR, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA. Tương tác giữa diazepam và methadone trên bệnh nhân điều trị thay thế bằng methadone. *Clin Pharmacol Ther*, 1984;36(4):534–41.

Rogers WO, Hall MA, Brissie RM, Robinson CA. Phát hiện có alprazolam trên 3 bệnh nhân quá liều methadone/benzodiazepin. *J Forensic Sci*, 1997;42(1):155–6.

Sellers EM, Ciraulo DA, DuPont RL, Griffiths RR, Kosten TR, Romach MK, Woody GE. Alprazolam và phụ thuộc benzodiazepine. *J Clin Psychiatry*, 1993;54 Suppl:64–75; discussion 76–7.

Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Granda BW, Xiang Duan S, Grassi JM, Venkatakrisnan K, Harmatz JS, Shader RI. Chuyển hóa zolpidem trên in vitro: đáp ứng cytochromes, ức chế hóa học, và tương quan trên in vivo. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48(1):89–97.

Weizman T, Gelkopf M, Melamed Y, Adelson M, Bleich A. Điều trị phụ thuộc benzodiazepine trên bệnh nhân điều trị thay thế bằng methadone: so sánh hai phương pháp điều trị và vai trò của các thuốc điều trị tams thần. *Aust N Z J Psychiatry*, 2003;37(4):458–63.

Wolf BC, Lavezzi WA, Sullivan LM, Middleberg RA, Flannagan LM. Các trường hợp tử vong liên quan đến alprazolam tại quốc gia Palm Beach. *Am J Forensic Med Pathol*, 2005;26(1):24–7.



Các thuốc **Chống trầm cảm** và **Giải lo âu**



Tổng quan

Các thuốc chống trầm cảm và giải lo âu phối hợp với buprenorphine: tổng quan

Buprenorphine có thể tương tác với một số thuốc chống trầm cảm và thuốc hướng thần. Cần thận trọng khi sử dụng buprenorphine với các thuốc an thần khác do tương tác hiệp lực cộng với buprenorphine. Tương tác này có thể làm tăng nguy cơ suy hô hấp, hôn mê và tử vong. Bệnh nhân cần được khuyến cáo về nguy hiểm nếu phối hợp sử dụng không hợp lý buprenorphine với các thuốc ức chế thần kinh trung ương, đặc biệt khi sử dụng đường tĩnh mạch.

Điểm lưu ý quan trọng: Hội chứng ngộ độc serotonin là do tình trạng tăng quá mức lượng serotonin ở synap thần kinh. Vì thế phối hợp những thuốc serotonergic thông qua những cơ chế khác nhau có khả năng làm gia tăng nồng độ serotonin ở synapse thần kinh đến mức đe dọa tử vong (Gillman, 2005). Thường gặp nhất là phối hợp thuốc ức chế oxy hóa monoamine (IMAO) với thuốc ức chế tái hấp thu serotonin (SRI). Biểu hiện của ngộ độc serotonin bao gồm múa giật, giật rung, tăng phản xạ, run, sốt, tăng tiết mồ hôi, tăng nhịp tim, tăng nhịp thở, lo âu và lẫn lộn.

Mặc dù buprenorphine được cho là không có ảnh hưởng đến hệ thống serotonin (Gillman, 2005), theo cơ sở dữ liệu của WHO cho thấy đã có ba báo cáo về hội chứng ngộ độc serotonin có liên quan với việc phối hợp buprenorphine và IMAO. Một báo cáo đã công bố về trường hợp ngộ độc serotonin do dùng buprenorphine/naloxone tự ý ở một bệnh nhân đang dùng dosepín, amitriptyline và methadone (Isenberg và cộng sự, 2008).

Các thuốc chống trầm cảm và giải lo âu phối hợp với methadone: tổng quan

Các nghiên cứu cho thấy methadone tương tác với một số thuốc chống trầm cảm và giải lo âu. Thận trọng khi sử dụng methadone với các thuốc an thần khác do tương tác hiệp lực cộng với methadone vì có thể gây tăng nguy cơ suy hô hấp, hôn mê và tử vong. Bệnh nhân cần được khuyến cáo về nguy hiểm của việc phối hợp sử dụng không hợp lý methadone với các thuốc ức chế thần kinh trung ương, đặc biệt khi sử dụng đường tĩnh mạch.

Theo thông tin về sản phẩm, không nên dùng methadone cho những bệnh nhân đã từng dùng một thuốc IMAO trong 14 ngày qua.

Một nghiên cứu 493 trường hợp tử vong do methadone tại New York cho thấy phối hợp sử dụng methadone với TCAs và/hoặc BZDs có liên quan với nguy cơ gia tăng quá liều (Chan và cộng sự, 2006).



Điểm lưu ý quan trọng: Đã có những báo cáo đã được công bố về về khả năng ngộ độc serotonin dẫn đến tử vong khi sử dụng các chất ức chế oxy hoá monoamine (IMAO) phối hợp với methadone. Khả năng ức chế hấp thụ serotonin của methadone được cho rằng gây ra tình trạng tăng mạnh serotonin ở synap thần kinh (Gillman và cộng sự, 2005). Biểu hiện của ngộ độc serotonin bao gồm múa giật, giật rung, tăng phản xạ, run, sốt, tăng tiết mồ hôi, mạch nhanh, nhịp thở nhanh, lo âu và lẫn lộn.





Tóm tắt

Các thuốc chống trầm cảm và giải lo âu phối hợp với buprenorphine: tóm tắt

- 1. Amitriptyline:** có thể gây suy hô hấp và ngộ độc serotonin khi sử dụng cùng buprenorphine.
- 2. Desipramine:** không được coi là có thể gây ra tương tác nghiêm trọng với buprenorphine. Chưa quan sát được các biểu hiện lâm sàng của tương tác.
- 3. Doxepin:** có thể gây ngộ độc serotonin khi phối hợp với buprenorphine.
- 4. Fluoxetine:** Chưa quan sát thấy ảnh hưởng lên chuyển hóa buprenorphine khi sử dụng phối hợp hai loại thuốc này.
- 5. Fluvoxamine:** có thể ức chế chuyển hóa buprenorphine gây tăng nồng độ buprenorphine huyết tương.
- 6. Imipramine:** chưa có số liệu vào thời điểm in cuốn sách này.
- 7. Meclobemide:** chưa có số liệu vào thời điểm in cuốn sách này.
- 8. Paroxetine:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này về tương tác với buprenorphine. Có thể gây ức chế nhẹ chuyển hóa buprenorphine.
- 9. Phenobarbital:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này về tương tác với buprenorphine, nhưng các tương tác nếu xảy ra thường không nghiêm trọng.
- 10. Sertraline:** chưa có số liệu vào thời điểm in cuốn sách này.



Các thuốc chống trầm cảm và giải lo âu phối hợp với methadone: tóm tắt

- 1. Amitriptyline:** kết hợp methadone và amitriptyline có liên quan với tử vong do quá liều methadone.
- 2. Desipramine:** nồng độ desipramine tăng cao có thể xảy ra.
- 3. Doxepin:** kết hợp với methadone có thể gây nên khoảng QT kéo dài và ngất xỉu.
- 4. Fluoxetine:** ức chế chuyển hóa methadone và có thể tăng nồng độ methadone huyết thanh.
- 5. Fluvoxamine:** ức chế chuyển hóa methadone và có thể tăng nồng độ methadone huyết thanh.
- 6. Imipramine:** phối hợp với methadone có thể dẫn đến tăng độc tính tricyclic.
- 7. Moclobemide:** có thể gây tình trạng ngộ độc serotonin khi dùng chung với methadone, do moclobemide là chất ức chế men CYP2D6 nên có thể gây tăng nồng độ methadone huyết tương.
- 8. Paroxetine:** sử dụng đồng thời có thể gây tăng nồng độ methadone huyết tương.
- 9. Phenobarbital:** có thể kích thích chuyển hóa methadone và giảm nồng độ methadone huyết tương.
- 10. Sertraline:** đã chứng minh tăng nồng độ methadone trong in vivo.



1. Amitriptyline

Chuyển hóa:

Amitriptyline được loại methyl ở gan thành dạng chuyển hóa hoạt động là nortriptyline nhờ enzym CYP3A4.

Amitriptyline phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Các số liệu cho thấy cả buprenorphine và amitriptyline đều ảnh hưởng ở mức độ trung bình đến hoạt động tâm thần vận động nhưng các nhà nghiên cứu cho rằng tương tác thuốc giữa hai loại này thường nhẹ và chủ yếu tác động lên hệ hô hấp. Lưu ý theo dõi lâm sàng trong quá trình sử dụng cùng hai loại thuốc. Ngộ độ serotonin có thể xảy ra khi dùng amitriptyline và buprenorphine/naloxone.

Bằng chứng:

In vitro: Tăng buprenorphine cấp khi sử dụng amitriptyline gây tăng đáng kể suy hô hấp (Saarialho-Kere và cộng sự, 1987).

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Một trường hợp báo cáo về tình trạng ngộ độc serotonin khi tự ý dùng buprenorphine/naloxone ở một bệnh nhân đang uống doxepin, amitriptyline và methadone (Isenberg và cộng sự, 2008).

Tài liệu tham khảo:

Saarialho-Kere và cộng sự, 1987

Amitriptyline phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Amitriptyline đã được chứng tỏ gây ức chế chuyển hóa methadone trên in vitro do cạnh tranh các enzym CYP, gợi ý khả năng tăng nồng độ methadone huyết thanh khi sử dụng cùng lúc hai loại thuốc này. Trong khi chưa có các dữ liệu lâm sàng các điều tra phân tích cho thấy sự có mặt của amitriptyline không tương xứng trên các trường hợp tử vong liên quan đến methadone.

Bằng chứng:

In vitro: Amitriptyline ức chế chuyển hóa methadone. Amitriptyline có thể gây tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của methadone (Bomsien và Skopp, 2007).

In vivo: Khi xem xét 493 trường hợp tử vong liên quan đến methadone xảy ra năm 2003 tại New York, Hoa kỳ, amitriptyline được thấy có liên quan có ý nghĩa đến các ca tử vong do quá liều này (Chan và cộng sự, 2006).

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Bomsien và Skopp, 2007/Chan và cộng sự, 2006

2. Desipramine

Chuyển hóa:

CYP2D6 là enzym chuyển hóa desipramine quan trọng nhất, mặc dù phương thức chuyển hóa chính xác chưa được biết rõ.

Desipramine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Hiện nay chưa có bằng chứng cho thấy vai trò của CYP2D6 trong chuyển hóa buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Trong thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng, Oliveto và cộng sự (1995) đã điều trị 21 bệnh nhân lệ thuộc chất dạng thuốc phiện bằng buprenorphine (8 mg sl) phối hợp desipramine (150 mg ngày/1 lần) trong 12 tuần. Không thấy có tương tác lâm sàng xảy ra khi sử dụng cùng lúc cả 2 loại thuốc này.

Tài liệu tham khảo:

Oliveto và cộng sự, 1995

Desipramine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Do cả methadone và desipramine đều phụ thuộc chủ yếu vào enzym CYP2D6, do đó có thể có tương tác có ý nghĩa về lâm sàng. Vì vậy, cần phải theo dõi chặt chẽ đáp ứng lâm sàng và nồng độ cả hai thuốc desipramine và methadone.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Sử dụng cả methadone và desipramine có thể gây tăng nồng độ desipramine (Maany và cộng sự, 1989).

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Maany và cộng sự, 1989

3. Doxepin

Chuyển hóa:

Doxepin chủ yếu do enzym CYP2D6 chuyển hóa, CYP1A2 và CYP3A4 là những phương thức chuyển hóa phụ.

Doxepin phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Một vào số liệu gần đây cho thấy ngộ độc serotonin có thể xảy ra khi phối hợp sử dụng doxepin và buprenorphine/naloxone.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Sử dụng doxepin hàng ngày không làm thay đổi động của buprenorphine ở chim bồ câu (Macenski và cộng sự, 1990).

Lâm sàng: Báo cáo đầu tiên đã công bố về tình trạng ngộ độc serotonin khi tự ý dùng buprenorphine/naloxone ở bệnh nhân uống doxepin, amitriptyline và methadone (Isenberge và cộng sự, 2008).

Tài liệu tham khảo:

Macenski và cộng sự, 1990/Isenberge và cộng sự, 2008

Doxepin phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Doxepin có liên quan tới hội chứng " Xoắn đỉnh" TdP và phối hợp doxepin và methadone có thể gây ra khoảng QT kéo dài và ngắt xiu.

Do methadone là một chất ức chế CYP2D6, do vậy khi dùng chung với doxepin có thể gây tăng độc tính ba vòng. Gần đây, những hướng dẫn điều trị đã nêu rằng methadone có thể tác động hiệp lực cộng làm kéo dài khoảng QT khi phối hợp với những thuốc cùng có nguy cơ kéo dài khoảng QT.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Sử dụng doxepin hàng ngày có liên quan ý nghĩa với việc giảm tỉ lệ đáp ứng của methadone và ảnh hưởng đến độ dung nạp của những chất dạng thuốc phiện ở bồ câu (Macenski và cộng sự, 1990).

Lâm sàng: Một trường hợp ngắt xiu và khoảng QT kéo dài ở bệnh nhân dùng methadone, doxepin, và một thuốc chặn beta đã được công bố (Rademacher và cộng sự, 2005).

Tài liệu tham khảo:

Macenski và cộng sự, 1990/Rademacher và cộng sự, 2005

4. Fluoxetine

Chuyển hóa:

Fluoxetine được chuyển hóa phần lớn ở gan nhờ enzyme CYP2D6 thành norfluoxetine và một số sản phẩm chuyển hóa khác chưa được xác định.

Fluoxetine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Buprenorphine có ái lực thấp với hệ thống enzyme CYP. Cho tới nay, không có bằng chứng cho thấy CYP2D6 tham gia thực sự vào quá trình chuyển hóa buprenorphine. Do đó, các tương tác có ý nghĩa về mặt dược động học có thể không xảy ra.

Bằng chứng:

In vitro: Các nghiên cứu cho thấy không có ảnh hưởng của fluoxetine lên chuyển hóa buprenorphine (Iribarne và cộng sự, 1998).

In vivo: Trong thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng, Oliveto và cộng sự (1995) đã điều trị 21 bệnh nhân lệ thuộc chất dạng thuốc phiện bằng buprenorphine (8 mg sl) phối hợp với desipramine (150 mg 1 lần/ngày), amantadine (300 mg 1 lần/ngày), hoặc fluoxetine (60 mg 1 lần/ngày) trong 12 tuần. Không thấy có thông báo về tương tác giữa fluoxetine và buprenorphine trên lâm sàng.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Iribarne và cộng sự, 1998/Oliveto và cộng sự, 1995

Fluoxetine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Fluoxetine gây ức chế enzyme CYP3A4 và CYP2D6 và vì thế làm giảm chuyển hóa methadone, có khả năng làm tăng nồng độ methadone huyết tương. Tăng mạnh nồng độ methadone huyết tương có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong do suy hô hấp.

Bằng chứng:

In vitro: Fluoxetine gây ức chế methadone N-demethylation ($K_i = 55 \mu\text{M}$) (Iribarne và cộng sự, 1998).

In vivo: Fluoxetine gây tăng nồng độ methadone (Eap và cộng sự, 1997).

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Eap và cộng sự, 1997/Iribarne và cộng sự, 1998

5. Fluvoxamine

Chuyển hóa:

Cơ chế/phương thức/cách thức chuyển hóa fluvoxamine hiện chưa được biết rõ. Trên in vitro, fluvoxamine được xác định là gây ức chế enzym CYP3A4 và CYP2D6. Tuy nhiên, các enzym CYP1A2 và CYP2C19 được cho rằng đóng vai trò quan trọng hơn trong chuyển hóa fluvoxamine (Chritenseb và cộng sự, 2002). Tuy nhiên việc ức chế các enzym này chưa được chứng minh.

Fluvoxamine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Việc ức chế CYP3A4 bởi fluvoxamine có thể có một số ảnh hưởng tới chuyển hóa buprenorphine. Tuy nhiên, khả năng nồng độ buprenorphine tăng cao trong huyết tương gây suy hô hấp nặng bị hạn chế do tác động trần của buprenorphine. Buprenorphine có ái lực thấp đối với hệ thống enzym CYP. Chưa ghi nhận được các ảnh hưởng nghiêm trọng tới chuyển hóa của fluvoxamine.

Bằng chứng:

In vitro: Trong một thử nghiệm do Iribarne và cộng sự (1998) thực hiện cho thấy có sự ức chế khử nhân alkyl của buprenorphine khi sử dụng fluvoxamine cùng buprenorphine.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Iribarne và cộng sự, 1998

Fluvoxamine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

fluvoxamine gây ức chế enzym CYP3A4 và CYP2D6 và vì thế có thể giảm chuyển hóa methadone, có khả năng làm tăng nồng độ methadone huyết tương. Tăng nồng độ methadone huyết tương có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong do suy hô hấp.

Bằng chứng:

In vitro: Fluvoxamine gây ức chế methadone N-demethylation ($K_i = 7 \mu\text{M}$) trên in vitro (Iribarne và cộng sự, 1998).

In vivo: Fluvoxamine gây tăng nồng độ methadone lên tới 20 - 100% trên in vivo (Bertschy và cộng sự, 1994).

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Bertschy và cộng sự, 1994/Iribarne và cộng sự, 1998

6. Imipramine

Chuyển hóa:

Imipramine được chuyển hóa chủ yếu nhờ enzym CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 cũng như monoamine oxidase 1-4 (MAO-A và MAO-B) và UDP=glucuronosyltransferase 1-4 (UGT1A4).

Imipramine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này về tương tác giữa imipramine và buprenorphine. Chưa có bằng chứng cho thấy có tương tác lâm sàng rõ ràng giữa buprenorphine và những thuốc khác do men CYP2D6 chuyển hóa.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Thực nghiệm trên chuột chứng minh rằng imipramine ức chế tác dụng giảm đau của buprenorphine ở nồng độ thấp, nhưng ức chế này sẽ tăng mạnh ở nồng độ cao.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Imipramine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này về tương tác giữa imipramine và methadone. Do methadone là một chất ức chế enzyme CYP2D6 nên khi phối hợp với imipramine có thể làm tăng độc tính ba vòng.

Theo thông tin chi tiết về loại thuốc này, không nên phối hợp methadone cho bệnh nhân đã từng dùng MAOI trong 14 ngày qua.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Không như chỉ định dùng ngăn ngừa, nghiên cứu trên chim bồ câu cho thấy phối hợp imipramine và methadone trong điều trị lâu dài sẽ làm giảm hiệu quả của methadone (Cleary và cộng sự, 1986).

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Cleary và cộng sự, 1986

7. Moclobemide

Chuyển hóa:

Moclobemide được chuyển hóa nhờ đồng enzyme 2C19 và 206 thuộc hệ thống enzym CYP450 và MAO-a và MAO-B.

Moclobemide phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này về tương tác giữa moclobemide và buprenorphine. Chưa có bằng chứng cho thấy có tương tác lâm sàng rõ ràng giữa buprenorphine và những thuốc khác do men CYP2D6 chuyển hóa.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Moclobemide phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Cơ chế hoạt động của moclobemide liên quan đến sự ức chế có hồi phục và chọn lọc của MAO-A. Một số báo cáo đã công bố về những trường hợp nghi ngờ ngộ độc serotonin khi phối hợp methadone với những thuốc ức chế MAO. Theo thông tin sản phẩm, không nên phối hợp methadone cho những bệnh nhân đã từng dùng một thuốc ức chế MAO trong 14 ngày qua. Do là chất ức chế CYP2D6, moclobemide có thể giảm chuyển hóa methadone, làm tăng nồng độ methadone trong huyết thanh.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

8. Paroxetine

Chuyển hóa:

Paroxetine được chuyển hóa chủ yếu nhờ enzym CYP2D6 mặc dù có ít nhất một enzym khác tham gia vào quá trình chuyển hóa. Phần lớn thuốc bị oxy hóa thành catechin trung gian và sau đó được biến đổi thành glucuronide phân cực cao và các chất sulphate chuyển hóa nhờ các phản ứng methyl hóa và phản ứng kết hợp.

Paroxetine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này về tương tác giữa paroxetine và buprenorphine. Paroxetine ức chế mạnh CYP2D6 và ức chế mức độ nhẹ CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4 và do đó có thể tác động tới chuyển hóa buprenorphine. Buprenorphine có ái lực thấp với hệ thống enzym CYP. Tuy nhiên, khả năng nồng độ buprenorphine cao trong huyết tương gây ức chế nặng hệ hô hấp bị giới hạn do tác động trần của buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Paroxetine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Paroxetine gây ức chế mạnh CYP2D6 và ức chế mức độ nhẹ CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4 và như vậy ảnh hưởng tới chuyển hóa methadone. Điều này dẫn đến tăng nồng độ methadone trong huyết tương và có liên quan đến nguy cơ tử vong do suy hô hấp.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Paroxetine đã được chứng minh gây tăng nồng độ methadone (Begré và cộng sự, 2002).

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Begré và cộng sự, 2002

9. Phenobarbital

Chuyển hóa:

Phenobarbital được chuyển hóa chủ yếu nhờ enzym CYP2C9 và CYP2C19, mặc dù enzym CYP3A4 cũng có liên quan.

Phenobarbital phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Cho đến nay chưa có các nghiên cứu lâm sàng về tương tác thuốc giữa buprenorphine và phenobarbital. Sự kích thích hệ enzym CYP bởi phenobarbital dẫn đến tăng chuyển hóa buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Phenobarbital phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Phenobarbital là tác nhân kích thích cytochrome P450 ở gan bao gồm CYP3A4 and CYP2D6, cả hai enzym này đều rất cần cho chuyển hóa methadone. Do vậy, tương tác với methadone có thể xảy ra. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ và điều chỉnh liều khi cần thiết để tránh hội chứng cai.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Giảm nồng độ methadone huyết tương đã được quan sát thấy trên bệnh nhân uống đồng thời methadone và phenobarbital.

Lâm sàng: Biểu hiện hội chứng cai trên lâm sàng đã được quan sát thấy khi uống đồng thời methadone và phenobarbital. (Liu và Wang, 1984).

Tài liệu tham khảo:

Liu và Wang, 1984

10. Sertraline

Chuyển hóa:

Sertraline được chuyển hóa thành N-desmethylertraline chủ yếu nhờ enzym CYP2D6 và CYP3A4.

Sertraline phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Không có số liệu chi tiết về tương tác thuốc giữa sertraline và buprenorphine. Buprenorphine có ái lực thấp với CYP3A4 và cũng không có bằng chứng cho thấy CYP2D6 tham gia quá trình chuyển hóa thuốc này.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Sertraline phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Sử dụng cùng lúc sertraline và methadone có thể gây ảnh hưởng đến chuyển hóa methadone. Sự ức chế enzym CYP3A4 và CYP2D6 do sertraline gây ra có thể dẫn đến tăng nồng độ methadone huyết tương. Chưa rõ việc tăng nồng độ methadone này có đủ gây các ảnh hưởng trên lâm sàng hay không.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Sertraline gây tăng methadone trên in vivo trong giai đoạn đầu điều trị (Hamilton và cộng sự, 2000).

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Hamilton và cộng sự, 2000

Tài liệu tham khảo

Begré S, von Bardeleben U, Ladewig D, Jaquet-Rochat S, Cosendai-Savary L, Golay KP, Kosel M, Baumann P, Eap CB. Paroxetine tăng nồng độ ổn định của (R)-methadone do tác dụng mạnh của CYP2D6 nhưng không là chất chuyển hóa tối. *J Clin Psychopharmacol*, 2002;22 (2):211–5.

Bomsien S, Skopp G. Tương tác ức chế chuyển hóa methadone trên in vitro metabolic. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007;63(9):821–7.

Chan GM, Stajic M, Marker EK, Hoffman RS, Nelson LS. Xét nghiệm dương tính với methadone và thuốc chống trầm cảm hoặc benzodiazepine có liên quan đến các trường hợp tử vong do quá liều: phân tích số liệu khám nghiệm y tế. *Acad Emerg Med*, 2006;13(5):543–7.

Christensen M, Tybring G, Mihara K, Yasui-Furokori N, Carrillo JA, Ramos SI, Andersson K, Dahl ML, Bertilsson L. Liều thấp fluvoxamine hàng ngày 10-mg và 20-mg ức chế chuyển hóa cả caffeine (cytochrome P4501A2) và omeprazole (cytochrome P4502C19). *Clin Pharmacol Ther*, 2002;71(3):141–52.

Cleary J, Nader M, Thompson T. Ảnh hưởng của imipramine trên giảm đáp ứng của methadone. *Pharmacol Biochem Behav*. 1986;25(1):149-53

Gillman PK. Các ức chế oxy hóa monoamine, giảm đau do chất dạng thuốc phiện và gây độc serotonin. *Br J Anaesth*, 2005;95(4):434–41.

Hamilton SP, Nunes EV, Janal M, Weber L. Tác động của sertraline lên nồng độ methadone huyết tương trên bệnh nhân điều trị duy trì methadone. *Am J Addict*, 2000;9(1):63–9.

Iribarne C, Picart D, Dréano Y, Berthou F. Trên In vitro tương tác giữa fluoxetine hoặc fluvoxamine với methadone hoặc buprenorphine. *Fundam Clin Pharmacol*, 1998;12(2):194–9.

Isenberg D, Wong SC, Curtis JA. Serotonin syndrome triggered by a single dose of suboxone. *Am J Emerg Med*. 2008;26(7):840.

Liu SJ, Wang RI. Báo cáo ca bệnh có tăng chuyển hóa methadone do kích thích của barbiturate và hội chứng cai. *Am J Psychiatry*, 1984;141(10):1287–8.

Maany I, Dhopes V, Arndt IO, Burke W, Woody G, O'Brien CP. Tăng nồng độ desipramine liên quan với điều trị methadone. *Am J Psychiatry*, 1989;146(12):1611–3.

Macenski MJ, Cleary J, Thompson T. Effects on opioid-induced rate reductions by doxepin and bupropion. *Pharmacol Biochem Behav*. 1990;37(2):247-52.

Oliveto A, Kosten TR, Schottenfeld R, Falcioni J, Ziedonis D. Desipramine, amantadine, hoặc fluoxetine Trên bệnh nhân nghiện cocaine điều trị thay thế bằng buprenorphine. *J Subst Abuse Treat*, 1995;12(6):423–8.

Rademacher S, Dietz R, Haverkamp W. QT prolongation and syncope with methadone, doxepin, and a beta-blocker. *Ann Pharmacother*. 2005;39(10):1762-3.

Saarialho-Kere U, Mattila MJ, Paloheimo M, Seppala T. Ảnh hưởng của buprenorphine lên tâm thần tự động, hô hấp và thần kinh nội tiết. *Eur J Clin Pharmacol*, 1987;33(2):139–6.

Yasuda Y, Shioya Y, Nakai S, Shintani S, Hiyama T. Interactions between buprenorphine, narcotic analgesic, and centrally acting drugs in prolongation of halothane-induced sleeping and analgesia. *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 1982;79(3):163-72.



Các thuốc **Chống co giật**





Tổng quan

Các thuốc chống co giật phối hợp với buprenorphine: tổng quan

Chưa quan sát thấy tương tác mạnh trên lâm sàng khi sử dụng buprenorphine cùng với các thuốc chống co giật.

Các thuốc chống co giật phối hợp với methadone: tổng quan

Một số thuốc chống co giật được biết là gây kích thích hệ thống enzym CYP, và do đó có thể làm giảm nồng độ methadone huyết tương. Bệnh nhân phải được theo dõi các dấu hiệu của hội chứng cai và điều chỉnh liều cho phù hợp.

Tóm tắt



Các thuốc chống co giật phối hợp với buprenorphine: tóm tắt

1. **Carbamazepine:** không ghi nhận được các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng trong các thử nghiệm sử dụng đồng thời buprenorphine và carbamazepine.
2. **Phenytoin:** phenytoin được chuyển hóa nhờ các enzym của gan khác với buprenorphine. Các tác dụng phụ đã được báo cáo khi sử dụng buprenorphine cùng với phenytoin.

Các thuốc chống co giật phối hợp với methadone: tóm tắt

1. **Carbamazepine:** có thể gây giảm nồng độ methadone huyết tương do kích thích enzym CYP3A4.
2. **Phenytoin:** gây giảm nhanh methadone trong huyết tương do đó có thể xuất hiện hội chứng cai.

1. Carbamazepine

Chuyển hóa:

Carbamazepine được chuyển hóa phần lớn thành carbamazepine-10,11-epoxide chủ yếu nhờ enzym CYP3A4 và một phần bởi enzym CYP2C8.

Carbamazepine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Buprenorphine có ái lực thấp với hệ thống enzym CYP. Sự ức chế enzym CYP3A4 và CYP2C8 do carbamazepine gây ra có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa buprenorphine. Nguy cơ tăng nồng độ buprenorphine huyết tương gây suy hô hấp được giới hạn do tác động trần của buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Trong thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm chứng trên 26 bệnh nhân lệ thuộc chất dạng thuốc phiện, Seifert và cộng sự (2002) đã không phát hiện thấy các biểu hiện nghiêm trọng khi sử dụng đồng thời buprenorphine và carbamazepine. Điều này cũng đã quan sát thấy trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng khác do Paetzold và cộng sự thực hiện (2000) trên 27 đối tượng.

Tài liệu tham khảo:

Paetzold và cộng sự, 2000/Seifert và cộng sự, 2002

Carbamazepine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Do carbamazepine được xác định là chất kích thích CYP3A4 nên nó có thể gây tăng chuyển hóa methadone do đó có thể gây biểu hiện hội chứng cai. Vì vậy, bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ biểu hiện hội chứng cai để được điều chỉnh liều cho phù hợp.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Giảm nồng độ methadone huyết tương trong các nghiên cứu trên in vivo.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Saxon và cộng sự, 1989

2. Phenytoin

Chuyển hóa:

Phenytoin được chuyển hóa phần lớn nhờ enzyme CYP2C9 và CYP2C19 thành arene – oxyt, sau đó chuyển thành 5-p-hydroxyphenyl-5-phenylhydantoin.

Phenytoin phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Không có dấu hiệu CYP2C9 và CYP2C19 tham gia vào chuyển hóa buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Yajnik và cộng sự (1992) phát hiện trong thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng, 3 trong số 25 bệnh nhân sử dụng phenytoin cùng với buprenorphine liều thấp (0,2 mg) để gây mê có biểu hiện tác dụng phụ trong một tháng điều trị.

Tài liệu tham khảo:

Yajnik và cộng sự, 1992

Phenytoin phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Do phenytoin là chất kích thích CYP3A4 nên có thể gây tăng chuyển hóa methadone do đó có thể gây ra các biểu hiện của hội chứng cai. Vì vậy, bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ biểu hiện hội chứng cai để được điều chỉnh liều cho phù hợp.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: các nghiên cứu nhận thấy có sự giảm mạnh nồng độ methadone huyết tương trong thời gian đầu sử dụng phenytoin cùng methadone.

Lâm sàng: Các triệu chứng của hội chứng cai đã quan sát được trên các bệnh nhân sử dụng đồng thời methadone và phenytoin (Tong và cộng sự, 1981).

Tài liệu tham khảo:

Tong và cộng sự, 1981

Tài liệu tham khảo

Paetzold W, Eronat V, Seifert J, Holze I, Emrich HM, Schneider U. Ngộ độc buprenorphine trên bệnh nhân đa nghiện. Ảnh hưởng tinh thần và hội chứng cai. [Article in German]. *Nervenarzt*, 2000;71(9):722–9.

Saxon AJ, Whittaker S, Hawker CS. Acid Valproic, không như các thuốc chống co giật, không ảnh hưởng lên chuyển hóa methadone: hai trường hợp. *J Clin Psychiatry*, 1989;50(6):228–9.

Seifert J, Metzner C, Paetzold W, Borsutzky M, Passie T, Rollnik J, Wiese B, Emrich HM, Schneider U. Ngộ độc chất dạng thuốc phiện trên bệnh nhân đa nghiện: so sánh buprenorphine và methadone. *Tâm thần dược học*, 2002;35(5):159–64.

Tong TG, Pond SM, Kreek MJ, Jaffery NF, Benowitz NL. Hội chứng cai do phenytoin kích thích methadone. *Ann Intern Med*, 1981;94(3):349–51.

Yajnik S, Singh GP, Singh G, Kumar M. Phenytoin là thuốc giảm đau cho bệnh nhân thư. *J Pain Symptom Manage*, 1992;7(4):209–13.



Thuốc điều trị HIV
và các thuốc
Kháng vi rút khác



Tổng quan

Thuốc điều trị HIV và các thuốc kháng vi rút khác phối hợp với buprenorphine: tổng quan

Buprenorphine có vẻ như được dung nạp tốt khi sử dụng đồng thời với hầu hết các thuốc kháng vi rút. Tuy nhiên bệnh nhân phải được theo dõi và điều chỉnh liều phù hợp để dự phòng tác dụng phụ hoặc giảm hiệu quả điều trị. Có một số bằng chứng cho thấy điều trị duy trì bằng buprenorphine có thể tăng tuân thủ điều trị các phác đồ kháng retrovirus hiệu quả cao (HAART). Khi sử dụng buprenorphine với hai thuốc kháng vi rút delavirdine và ritonavir đã phát hiện có hiện tượng khoảng QTc kéo dài nhưng hiện tượng này không xảy ra với efavirenz hoặc nelfinavir.

Thuốc điều trị HIV và các thuốc kháng vi rút khác phối hợp với methadone: tổng quan

Methadone có tương tác dược lực học và dược động học với nhiều thuốc điều trị HIV. Sử dụng đồng thời các thuốc này có thể ảnh hưởng tới nồng độ mỗi thuốc do đó phải theo dõi bệnh nhân chặt chẽ để tránh giảm hiệu quả điều trị hoặc các tác dụng phụ không mong muốn.

Tóm tắt

Thuốc điều trị HIV và các thuốc kháng vi rút khác phối hợp với buprenorphine: tóm tắt

- 1. Abacavir:** Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.
- 2. Amantadine:** dung nạp tốt khi sử dụng cùng với buprenorphine.
- 3. Amprenavir:** Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.
- 4. Atazanavir:** có thể gây ức chế chuyển hóa buprenorphine do đó làm tăng nồng độ buprenorphine huyết thanh.
- 5. Delavirdine:** tăng nồng độ buprenorphine huyết thanh. Khoảng QT kéo dài không có biểu hiện lâm sàng khi dùng kết hợp với buprenorphine. Không thấy tác dụng ngoại ý trên lâm sàng trong 7 ngày đầu sử dụng cả hai loại thuốc.
- 6. Didanosine:** Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.
- 7. Efavirenz:** không có ảnh hưởng đáng kể lên chuyển hóa một trong hai thuốc, trên khoảng QT hoặc hội chứng cai khi sử dụng cả hai loại thuốc này.
- 8. Indinavir:** có thể gây ức chế chuyển hóa buprenorphine.
- 9. Lopinavir:** không thay đổi dược động học buprenorphine và không thấy tác dụng phụ trên lâm sàng khi sử dụng phối hợp lopinavir/ritonavir với buprenorphine.
- 10. Nelfinavir:** số liệu hiện tại cho thấy không có các tác động đáng kể lên khoảng QT sau khi sử dụng cùng lúc 2 loại này.
- 11. Nevirapine:** kích thích hoạt động các enzym ở gan tuy nhiên chưa có nghiên cứu về việc sử dụng đồng thời thuốc này với buprenorphine.
- 12. Pegylated interferon alpha 2b:** Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.
- 13. Ritonavir:** gây tăng nồng độ buprenorphine huyết thanh nhưng không kèm theo các thay đổi quan trọng trên lâm sàng. Khoảng QT kéo dài đã được quan sát thấy trên cận lâm sàng khi sử dụng cùng buprenorphine.
- 14. Saquinavir:** có thể gây ức chế chuyển hóa buprenorphine do đó làm tăng nồng độ buprenorphine huyết thanh.
- 15. Stavudine:** gây ức chế hoạt động CYP3A4 nhưng chưa có các nghiên cứu liên quan đến ảnh hưởng khi sử dụng thuốc này cùng với buprenorphine.
- 16. Tenofovir:** Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.
- 17. Zidovudine:** chưa có số liệu liên quan đến chuyển hóa buprenorphine. Chưa quan sát thấy các ảnh hưởng lên nồng độ zidovudine in vivo.





Tóm tắt

Thuốc điều trị HIV và các thuốc kháng vi rút khác phối hợp với methadone: tóm tắt

- 1. Abacavir:** có thể gây tăng độ thanh thải methadone và vì vậy làm giảm nồng độ methadone huyết thanh.
- 2. Amantadine:** có vẻ như được dung nạp tốt trên bệnh nhân điều trị duy trì bằng methadone.
- 3. Amprenavir:** kích thích hoạt động của CYP3A4 và có thể gây giảm nồng độ methadone huyết thanh.
- 4. Atazanavir:** ức chế chuyển hóa methadone và có thể gây tăng nồng độ methadone trong huyết thanh.
- 5. Delavirdine:** ức chế chuyển hóa methadone và có thể gây tăng nồng độ methadone trong huyết thanh.
- 6. Didanosine:** khi sử dụng đồng thời didanosine và methadone có thể gây giảm nồng độ didanosine.
- 7. Efavirenz:** kích thích hoạt động một số enzym CYP và có thể gây giảm nồng độ methadone trong huyết thanh.
- 8. Indinavir:** ức chế chuyển hóa methadone và có thể gây tăng nồng độ methadone trong huyết thanh.
- 9. Lopinavir:** là chất kích thích mạnh chuyển hóa methadone. Gây hội chứng cai do vậy cần phải tăng liều methadone khi sử dụng đồng thời ritonavir và methadone.
- 10. Nelfinavir:** kích thích hoạt động của CYP3A4 và giảm diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian của methadone.
- 11. Nevirapine:** kích thích chuyển hóa methadone và có thể gây giảm nồng độ methadone trong huyết thanh.
- 12. Pegylated interferon alpha 2b:** gây tăng nồng độ methadone huyết tương sau khi sử dụng đồng thời. Sự thay đổi này có vẻ như không có ý nghĩa về lâm sàng.
- 13. Ritonavir:** có thể gây ức chế chuyển hóa methadone và tăng thâm nhập vào hệ thần kinh trung ương gây nên chuyển dịch đường cong đáp ứng nồng độ sang trái.
- 14. Saquinavir:** ức chế chuyển hóa methadone và có thể gây tăng nồng độ methadone trong huyết thanh.
- 15. Stavudine:** khi sử dụng stavudine cùng với methadone làm giảm sinh khả dụng và giảm hấp thụ của stavudine.
- 16. Tenofovir:** tỏ ra là dung nạp tốt trên bệnh nhân điều trị duy trì bằng methadone.
- 17. Zidovudine:** methadone có thể gây ức chế chuyển hóa zidovudine. Tăng liều zidovudine có thể gây triệu chứng tương tự như hội chứng cai methadone. Không được tăng liều methadone nếu không đánh giá bệnh nhân đầy đủ.

1. Abacavir (ABC)

Chuyển hóa:

Abacavir hầu hết không được chuyển hóa bởi hệ thống enzym cytochrome P450 của gan. Abacavir chuyển hóa chủ yếu qua thận nhờ enzym alcohol dehydrogenase và glucuronyl transferase.

Abacavir (ABC) phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Không có số liệu lâm sàng liên quan đến tương tác giữa buprenorphine và abacavir.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Abacavir (ABC) phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Ở liều điều trị, abacavir không thấy gây ảnh hưởng đến hoạt động của hệ thống enzym CYP450 nhưng gây tăng tốc độ thanh thải methadone. Sử dụng đồng thời hai thuốc này cũng thấy tăng thanh thải abacavir. Theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu lâm sàng và điều chỉnh liều phù hợp để tránh gây hội chứng cai do methadone và/hoặc giảm hiệu quả của abacavir.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Đã quan sát được sự tăng tốc độ thanh thải của methadone (23%).

Nghiên cứu khác thấy khi sử dụng kết hợp abacavir, một chất đã được biết là kích thích CYP3A4, amprenavir, và methadone dẫn đến giảm nồng độ methadone huyết tương. (Bart và cộng sự, 2001). Có thể điều này xảy ra chủ yếu do tác dụng ức chế CYP3A4 của amprenavir gây ra.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Bart và cộng sự, 2001

2. Amantadine

Chuyển hóa:

Amantadine được đào thải phần lớn dưới dạng không chuyển hóa trong nước tiểu.

Amantadine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Không thấy có tương tác trên lâm sàng khi sử dụng đồng thời buprenorphine và amantadine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên có kiểm chứng kéo dài 12 tuần trên bệnh nhân sử dụng cocaine ($n = 21$), Oliveto và cộng sự (1995) không quan sát thấy có tương tác giữa buprenorphine và amantadine.

Tài liệu tham khảo:

Oliveto và cộng sự, 1995

Amantadine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này về tương tác giữa amantadine và methadone. Các báo cáo lâm sàng không ghi nhận có tương tác thuốc khi sử dụng amantadine cùng lúc với methadone.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Amantadine có vẻ như được dung nạp tốt trên bệnh nhân điều trị thay thế bằng methadone (Leal và cộng sự, 1994).

Tài liệu tham khảo:

Leal và cộng sự, 1994

3. Amprenavir

Chuyển hóa:

Amprenavir, là thuốc ức chế protease, được chuyển hóa phần lớn nhờ CYP3A4.

Amprenavir phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Hiện tại chưa có các số liệu lâm sàng về tương tác giữa buprenorphine và amprenavir. Buprenorphine có ái lực thấp với hệ thống enzyme CYP. Sự ức chế enzyme CYP3A4 do amprenavir có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa buprenorphine. Khả năng nồng độ buprenorphine cao trong máu gây suy hô hấp nặng bị giới hạn do tác động trần của buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Amprenavir phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Amprenavir được biết là chất kích thích CYP3A4 và vì vậy được coi là làm tăng tốc độ chuyển hóa methadone. Bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ về lâm sàng và điều chỉnh liều phù hợp để tránh biểu hiện hội chứng cai, và vì vậy không cần thiết phải ngừng điều trị.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: trong một nghiên cứu, khi sử dụng đồng thời dạng kết hợp của amprenavir và abacavir với methadone dẫn đến giảm nồng độ methadone huyết tương từ 13% đến 21% (Hendrix và cộng sự, 2004) và 35% trong một nghiên cứu khác (Bart và cộng sự, 2001).

Lâm sàng: Không thấy có biểu hiện hội chứng cai sau khi nồng độ methadone giảm từ 13% đến 21%. Không cần phải tăng liều methadone. Fosamprenavir là một tiền chất của amprenavir và được FDA công nhận như là một dạng phóng thích chậm của amprenavir. Sau khi thêm fosamprenavir 700 mg – ritonavir 100 mg ngày 2 lần ở 26 người lớn lệ thuộc các chất dạng thuốc phiện, khỏe mạnh, đang điều trị thay thế bằng methadone, thì thấy không có ai có biểu hiện cai hoặc ngộ độc chất dạng thuốc phiện, hoặc đòi hỏi thay đổi liều methadone (Cao và cộng sự, 2008).

Tài liệu tham khảo:

Bart và cộng sự, 2001/Hendrix và cộng sự, 2004/Cao và cộng sự, 2008

4. Atazanavir

Chuyển hóa:

Atazanavir được chuyển hóa phần lớn nhờ enzyme cytochrome P450, là CYP3A4.

Atazanavir phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Sự ức chế enzyme CYP3A4 bởi atazanavir đã được thấy là gây giảm chuyển hóa buprenorphine trên vivo. Tuy nhiên, nguy cơ nồng độ buprenorphine cao trong máu gây suy hô hấp nặng bị giới hạn do tác động trần của buprenorphine.

Lưu ý: Biểu hiện an thần đã xuất hiện trên các bệnh nhân lệ thuộc chất dạng thuốc phiện khi sử dụng buprenorphine cùng với atazanavir và ritonavir. Nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ nếu sử dụng đồng thời các thuốc này và có thể phải giảm liều buprenorphine. Nồng độ atazanavir có vẻ như không bị ảnh hưởng.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Khi sử dụng buprenorphine cùng lúc với atazanavir 400 mg/ngày và atazanavir/ritonavir 300/100 mg/ngày gây giảm chuyển hóa buprenorphine và tăng nồng độ buprenorphine trên bệnh nhân lệ thuộc chất dạng thuốc phiện (McCance Katz và cộng sự, 2006a, 2007).

Lâm sàng: Biểu hiện an thần xuất hiện trên 3 trong số 10 bệnh nhân sử dụng buprenorphine cùng với atazanavir và ritonavir (Bruce và Altice, 2006).

Tài liệu tham khảo:

Bruce và Altice, 2006/McCance-Katz và cộng sự, 2006a/McCance-Katz và cộng sự, 2007



Atazanavir phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Atazanavir được biết gây ức chế CYP3A4, CYP1A2 và CYP29C, và tất cả các enzym này đều có vai trò quan trọng trong chuyển hóa methadone. Nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ do nồng độ methadone huyết tương tăng khi sử dụng cùng atazanavir. Tăng nồng độ methadone huyết tương có liên quan đến tăng nguy cơ quá liều methadone.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: trên 16 bệnh nhân sử dụng cùng lúc atazanavir và methadone, không thấy có ảnh hưởng đến nồng độ methadone trong huyết tương (Friedland và cộng sự, 2005).

Lâm sàng: Không có biểu hiện lâm sàng liên quan đến hội chứng cai hoặc quá liều chất dạng thuốc phiện và do đó không cần điều chỉnh liều khi sử dụng cả hai loại này (Tossonian và cộng sự, 2007).

Tài liệu tham khảo:

Friedland và cộng sự, 2005/Tossonian và cộng sự, 2007

5. Delavirdine

Chuyển hóa:

Delavirdine là chất ức chế mạnh hệ thống enzym CYP3A và cũng có thể được chuyển hóa nhờ CYP2D6. Thời gian bán hủy trong huyết tương của delavirdine tăng theo liều; thời gian bán hủy trung bình của liều 400 mg 3lần/ngày là 5,8 giờ, dao động từ 2 - 11 giờ.

Delavirdine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Buprenorphine có ái lực thấp đối với hệ thống enzym CYP. Sự ức chế enzym CYP3A4 bởi delavirdine có thể thay đổi chuyển hóa buprenorphine. Nguy cơ nồng độ buprenorphine cao trong máu gây suy hô hấp bị giới hạn do tác động trần của buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Delavirdine làm tăng nồng độ buprenorphine huyết tương trên nhóm người tình nguyện HIV âm tính, không gây tác động quan trọng về lâm sàng và không thấy thay đổi chuyển hóa delavirdine trong 7 ngày sử dụng cùng hai loại này (McCance-Katz và cộng sự, 2006b). Khi dùng chung với buprenorphine, delavirdine gây kéo dài đáng kể khoảng QT có ý nghĩa thống kê nhưng không thấy có ý nghĩa trên lâm sàng (Baker và cộng sự, 2006).

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Baker và cộng sự, 2006/McCance-Katz và cộng sự, 2006b



Delavirdine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Do methadone là chất chuyển hóa chủ yếu qua hệ thống enzym CYP3A và CYP2D6, delavirdine có khả năng gây tăng nồng độ methadone trong huyết tương. Có thể cần giảm liều methadone khi sử dụng cùng với delavirdine. (Rescriptor Product Information, 2001, Agouron Pharmaceuticals Inc).

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Methadone không làm thay đổi diện tích dưới đường cong (AUC) hoặc nồng độ đỉnh (Cmax) của delavirdine (600mg 2 lần/ngày) trên 16 người tình nguyện đang điều trị thay thế bằng methadone và không nhiễm HIV (40–120 mg/d) (Booker và cộng sự, 2001). Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây đã quan sát được sự thay đổi có ý nghĩa diện tích dưới đường cong (AUC) hoặc nồng độ tối thiểu (Cmin), trong đó dược động học của chất dạng thuốc phiện đã bị thay đổi sau khi sử dụng delavirdine gây tăng nguy cơ ngộ độc chất dạng thuốc phiện khi sử dụng methadone cùng với delavirdine (McCance-Katz và cộng sự, 2006).

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

McCance-Katz và cộng sự, 2006b

6. Didanosine

Chuyển hóa:

Didanosine được cho là chuyển hóa chủ yếu tại gan thông qua cơ chế tương tự việc tổng hợp purine.

Didanosine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Chưa có số liệu lâm sàng liên quan đến tương tác giữa buprenorphine và didanosine. Tuy nhiên, nguy cơ nồng độ buprenorphine cao trong máu gây suy hô hấp bị giới hạn do tác động trần của buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Didanosine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Các nghiên cứu đã cho thấy khi sử dụng cùng lúc didanosine và methadone có thể gây giảm sinh khả dụng và làm chậm quá trình hấp thụ didanosine. Vì vậy, cần sử dụng didanosine với liều cao hơn cho các bệnh nhân điều trị thay thế bằng methadone. Không có bằng chứng cho thấy methadone bị ảnh hưởng.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: sử dụng cùng didanosine và methadone giảm 63% diện tích dưới đường cong (AUC) và giảm 66% nồng độ đỉnh của didanosine trong huyết tương (Rainey và cộng sự, 2000).

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Rainey và cộng sự, 2000

7. Efavirenz

Chuyển hóa:

CYP3A4 và CYP2D6 được cho là các enzym chủ yếu tham gia vào quá trình chuyển hóa efavirenz.

Efavirenz phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Do buprenorphine có ái lực thấp với CYP3A4, cho nên không xảy ra tương tác dược động học quan trọng.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Không thấy có tác động đáng lưu ý đến chuyển hóa efavirenz khi sử dụng cùng với buprenorphine. Trong nhóm người tình nguyện HIV âm tính, sau 15 ngày sử dụng buprenorphine/naloxone cùng với efavirenz, diện tích dưới đường cong nồng độ của buprenorphine giảm đi nhưng không xảy ra hội chứng cai (McCance-Katz và cộng sự, 2006b). Trong một nghiên cứu được thiết kế đặc biệt để thăm dò ảnh hưởng lên tim mạch, không quan sát được các thay đổi ý nghĩa về khoảng QT (Baker và cộng sự, 2006).

Lâm sàng: Mặc dù buprenorphine bị giảm khi sử dụng cùng efavirenz, nhưng không có thay đổi trên thang điểm đánh giá hội chứng cai khách quan (OOWs) (McCance-Katz và cộng sự, 2005).

Tài liệu tham khảo:

Baker và cộng sự, 2006/McCance-Katz, 2005/McCance-Katz và cộng sự, 2006b

7. Efavirenz

Efavirenz phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Efavirenz được biết là gây kích thích các enzym cytochrome P450, đặc biệt là CYP3A4.

Giảm nồng độ methadone trong huyết tương có thể xảy ra do efavirenz làm tăng chuyển hóa methadone thông qua enzym CYP3A4. Nhiều nghiên cứu cho thấy cần phải tăng liều methadone khi sử dụng cùng efavirenz. Cần phải theo dõi các dấu hiệu lâm sàng và điều chỉnh liều phù hợp để giảm khả năng xảy ra hội chứng cai.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Sử dụng cùng efavirenz và methadone trên 11 bệnh nhân nhiễm HIV thấy có giảm nồng độ methadone tới 48%. Phải tăng liều methadone 22% để giải quyết tác động này (Clarke và cộng sự, 2001a). Tương tự, 61% trong số 18 bệnh nhân cần phải tăng liều khi sử dụng cùng lúc efavirenz và methadone: trong trường hợp này liều trung vị cần tăng là 7,5 mg (Tossonian và cộng sự, 2007). Một nghiên cứu sâu hơn trên bệnh nhân điều trị thay thế bằng methadone có sử dụng cùng efavirenz và didanosine thấy nồng độ methadone giảm 55% và đòi hỏi phải tăng liều methadone trung bình là 52% (McCance-Katz và cộng sự, 2002).

Lâm sàng: Nhận thấy có tái sử dụng heroin khi sử dụng methadone cùng efavirenz.

Tài liệu tham khảo:

Clarke và cộng sự, 2001a/McCance-Katz và cộng sự, 2002/Tossonian và cộng sự, 2007

8. Indinavir

Chuyển hóa:

Indinavir được chuyển hóa chủ yếu nhờ enzym cytochrome P450 là CYP3A4 ở gan.

Indinavir phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Sự ức chế CYP3A4 của indinavir đã cho thấy là dẫn đến giảm chuyển hóa buprenorphine và có thể gây tăng nồng độ buprenorphine trong huyết tương. Tuy nhiên, nguy cơ nồng độ buprenorphine tăng cao trong máu gây suy hô hấp bị giới hạn do tác động trần của buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Một bộ mẫu gồm 13 microsomes của gan người được sử dụng để đánh giá tương tác chuyển hóa giữa indinavir và buprenorphine. Nghiên cứu này cho thấy sử dụng đồng thời hai loại thuốc này dẫn đến ức chế chuyển hóa buprenorphine (Iribarne và cộng sự, 1998).

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Iribarne và cộng sự, 1998

Indinavir phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Indinavir gây ức chế enzym CYP3A4 có thể gây ra giảm chuyển hóa methadone. Nồng độ methadone tăng do hiện tượng này gây ra có thể dẫn đến nguy cơ quá liều.

Bằng chứng:

In vitro: Các nghiên cứu cho thấy indinavir ức chế methadone N-demethylation (Ki 3 μ M) (Iribarne và cộng sự, 1998).

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Iribarne và cộng sự, 1998

9. Lopinavir

Chuyển hóa:

Lopinavir trải qua quá trình chuyển hóa giai đoạn đầu nhanh và mạnh nhờ CYP3A4. Lopinavir đã được cho thấy là gây ức chế CYP3A và CYP2D6 in vitro.

Lopinavir phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Trong thực hành, lopinavir thường được kê đơn cùng với ritonavir. Sự phối hợp này có liên quan đến sự ức chế của CYP3A, kích thích vừa phải CYP1A2 và CYP2C9 và kích thích mạnh hoạt động của CYP2C19. Do buprenorphine được chuyển hóa hầu hết nhờ CYP3A4, nồng độ buprenorphine huyết tương có thể tăng. Tuy nhiên, sự phối hợp cũng gây kích thích quá trình kết hợp với acid glucuronic của buprenorphine, một đường thải trừ khác của buprenorphine, do đó làm cân bằng ảnh hưởng hoạt động CYP3A đã bị giảm.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Dược động học của buprenorphine không thay đổi khi điều trị chung với lopinavir/ritonavir, mặc dù buprenorphine gây tăng nồng độ lopinavir (McCance-Katz và cộng sự, 2006c).

Lâm sàng: Không thấy có ảnh hưởng quan trọng trên lâm sàng về nhận thức, các dấu hiệu ngộ độc, hội chứng cai hoặc các tác dụng phụ khác sau khi sử dụng lopinavir/ritonavir với buprenorphine/naloxone (McCance-Katz và cộng sự, 2006c).

Tài liệu tham khảo:

McCance-Katz và cộng sự, 2006c



Lopinavir phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Lopinavir là chất kích thích mạnh chuyển hóa methadone. Lopinavir thường được kê đơn cùng với ritonavir. Sự phối hợp này có liên quan đến sự kích thích vừa phải CYP1A2 và CYP2C9 và kích thích mạnh mẽ hoạt động của CYP2C19 - hai enzym sau là hai enzym cần cho chuyển hóa methadone. Tuy nhiên sự phối hợp này cũng ức chế CYP3A do đó tác động thực sự tới dược động học của methadone khó ước đoán. Các số liệu lâm sàng cho thấy cần thận trọng khi ngưng điều trị phức hợp lopinavir và ritonavir vì có thể dẫn tới tăng nồng độ methadone huyết tương.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Các nghiên cứu về sử dụng phối hợp lopinavir/ritonavir cho thấy có hiện tượng giảm đáng kể diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (McCance-Katz và cộng sự, 2003) tới 36% (Clarke và cộng sự, 2002) và cũng gây giảm đáng kể nồng độ tối đa và tối thiểu methadone (McCance-Katz và cộng sự, 2003).

Lâm sàng: Hội chứng cai dẫn đến tăng liều methadone trong một nghiên cứu phối hợp lopinavir/ritonavir (McCance-Katz và cộng sự, 2003) nhưng những nghiên cứu khác thì không thấy có biểu hiện hội chứng cai hoặc không cần phải tăng liều methadone (Clarke và cộng sự, 2002; Stevens và cộng sự, 2003; Tossonian và cộng sự, 2007). Ngừng lopinavir/ritonavir trên một bệnh nhân sẽ dẫn đến hội chứng xoắn đỉnh (TdP) cấp, hội chứng này được giải quyết bằng cách thay methadone bằng morphine (Lüthi và cộng sự, 2007). Các tác giả cũng nhận thấy khi ngừng điều trị ARV có thể gây tăng sinh khả dụng của methadone, và cùng các yếu tố nguy cơ khác, có thể gây ra TdP.

Tài liệu tham khảo:

Clarke và cộng sự, 2002/McCance-Katz và cộng sự, 2003/Stevens và cộng sự, 2003/Tossonian và cộng sự, 2007/Lüthi và cộng sự, 2007



10. Nelfinavir

Chuyển hóa:

Nhiều enzym cytochrome P450 bao gồm CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 và CYP2D6, tham gia vào chuyển hóa nelfinavir.

Nelfinavir phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Người ta đã thấy nelfinavir kích thích hoạt động CYP3A4. Vì vậy dùng nelfinavir chung với buprenorphine có thể tăng cường chuyển hóa buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Mặc dù quan sát thấy xu hướng nhẹ gây giảm chuyển hóa buprenorphine thành norbuprenorphine nhưng dường như bản thân nelfinavir cũng không có ảnh hưởng đến nồng độ buprenorphine trên giày (McCance-Katz và cộng sự, 2006c). Điều này có thể do những tác động đối nghịch xảy ra đồng thời của các đường chuyển hóa dược động học khác. Trong một nghiên cứu được thiết kế đặc biệt để thăm dò ảnh hưởng lên tim mạch cho thấy không có thay đổi đáng kể khoảng QT (Baker và cộng sự, 2006).

Lâm sàng: Không thấy có tác dụng phụ trên lâm sàng trong 5 ngày dùng nelfinavir chung với buprenorphine cho những người tình nguyện có HIV âm tính.

Tài liệu tham khảo:

Baker và cộng sự, 2006/McCance-Katz và cộng sự, 2006c

Nelfinavir phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Nelfinavir gây kích thích hoạt động CYP3A4 do đó có thể làm tăng chuyển hóa methadone. Nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ và điều chỉnh liều phù hợp để tránh hội chứng cai.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Thấy có giảm diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian từ 43 – 51% (Hsyu và cộng sự, 2006) và giảm nồng độ methadone huyết tương (McCance-Katz và cộng sự, 2004) sau khi dùng methadone chung với nelfinavir. Không quan sát thấy ảnh hưởng đến nồng độ nelfinavir.

Lâm sàng: Trong 8 ngày dùng phối hợp methadone và nelfinavir, không thấy có biểu hiện hội chứng cai và không cần thay đổi liều methadone (McCance-Katz và cộng sự, 2000).

Tài liệu tham khảo:

McCance-Katz và cộng sự, 2000/McCance-Katz và cộng sự, 2004/Hsyu và cộng sự, 2006

11. Nevirapine

Chuyển hóa:

Nevirapine được chuyển hóa chủ yếu ở gan nhờ enzym cytochrome P450, CYP3A4 và CYP2B6.

Nevirapine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Hiện không có số liệu lâm sàng về tương tác giữa buprenorphine và nevirapine. Nevirapine gây kích thích hoạt động CYP3A4 và do đó khi sử dụng buprenorphine cùng với nevirapine có thể gây tăng chuyển hóa buprenorphine. Vì vậy phải theo dõi hội chứng cai ở bệnh nhân dùng chung 2 thuốc này.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Nevirapine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Nevirapine gây kích thích hoạt động CYP3A4, do đó sử dụng cùng lúc methadone và nevirapine gây giảm nồng độ methadone huyết tương. Vì vậy phải theo dõi chặt chẽ biểu hiện hội chứng cai và phải tăng liều methadone ở bệnh nhân dùng chung 2 thuốc này.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Sau khi sử dụng methadone cùng với nevirapine (200 – 400 mg) gây giảm trung bình 36% - 63,3% nồng độ methadone, và mức độ giảm trung bình nồng độ đỉnh là 55,2% (Arroyo và cộng sự, 2007) và giảm tối đa đến 70% (Clarke và cộng sự, 2001b).

Lâm sàng: Xuất hiện hội chứng cai trên các bệnh nhân sử dụng methadone cùng với nevirapine (Altice và cộng sự, 1999). Trong một nghiên cứu có tới 90% bệnh nhân xuất hiện hội chứng cai. 70-86% số bệnh nhân cần phải tăng liều methadone. Mức tăng liều trung bình được thông báo là 15% trong một nghiên cứu (Stocker và cộng sự, 2004), 20mg/ngày trong một nghiên cứu khác (Tossonian và cộng sự, 2007).

Tài liệu tham khảo:

Altice và cộng sự, 1999/Clarke và cộng sự, 2001b/Stocker và cộng sự, 2004/Arroyo và cộng sự, 2007/Tossonian và cộng sự, 2007

12. Pegylated interferon alpha 2b (Interferon alpha 2b thải trừ chậm)

Chuyển hóa:

Liều cao interferon alpha 2b làm suy yếu chuyển hóa qua hệ CYP theo nhiều cách khác nhau, không ảnh hưởng đến một số enzym (CYP2E1) và ảnh hưởng đáng kể đến một số enzym khác (CYP1A2; giảm trung vị 60%). Dạng thải trừ chậm của interferons (interferon kết hợp polyethylene glycol) có thể tăng vai trò chuyển hóa của thận và giảm ảnh hưởng đối với hệ enzym của gan.

Pegylated interferon alpha 2b phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Pegylated interferon alpha 2b có thể gây ức chế một loạt các enzym của hệ CYP và vì vậy tăng ảnh hưởng của buprenorphine. Nguy cơ nồng độ buprenorphine huyết tương tăng cao trong máu gây suy hô hấp bị giới hạn do tác động trần của buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Baker và cộng sự, 2006/Iribarne và cộng sự, 1998/McCance-Katz và cộng sự, 2006c

Pegylated interferon alpha 2b phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Pegylated interferon alpha 2b có thể gây ức chế một loạt các enzym của hệ CYP và vì vậy làm gia tăng ảnh hưởng của methadone.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Pegylated interferon alpha 2b sử dụng cùng methadone làm tăng 15% chất đối hình hoạt động của methadone cũng như tăng S-methadone và methadone toàn phần (AUC và C(max)) (Gupta và cộng sự, 2007).

Lâm sàng: Các tác giả kết luận là sự thay đổi trong huyết tương của methadone thường không có ý nghĩa lâm sàng.

Tài liệu tham khảo:

Gupta và cộng sự, 2007

13. Ritonavir

Chuyển hóa:

Ritonavir được chuyển hóa phần lớn do enzym CYP3A4 mặc dù CYP2D6 cũng được coi là có tham gia.

Ritonavir phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Ritonavir gây kích thích một số enzym của hệ CYP, nhưng lại ức chế mạnh CYP3A4 và ức chế chuyển hóa buprenorphine. Các ảnh hưởng lên tim mạch được phát hiện khi dùng ritonavir chung với buprenorphine không có ý nghĩa lâm sàng.

Lưu ý: Thấy có biểu hiện của tác dụng an thần trên bệnh nhân phụ thuộc các chất dạng thuốc phiện có dùng buprenorphine chung với atazanavir và ritonavir. Nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ nếu dùng chung các loại này.

Bằng chứng:

In vitro: Các nghiên cứu trên 13 microsomes của gan người cho thấy có ức chế chuyển hóa buprenorphine sau khi sử dụng buprenorphine chung với ritonavir. In vivo: khi sử dụng chung với buprenorphine, ritonavir gây tăng vừa phải ảnh hưởng của buprenorphine (McCance-Katz và cộng sự, 2006c) và làm kéo dài khoảng QT có ý nghĩa thống kê nhưng không có ý nghĩa lâm sàng (Baker và cộng sự, 2006). Phối hợp atazanavir (300 mg) và ritonavir (100 mg) trong 5 ngày gây tăng đáng kể nồng độ buprenorphine và norbuprenorphine (McCance-Katz và cộng sự, 2007).

Lâm sàng: Tăng ảnh hưởng của buprenorphine khi sử dụng buprenorphine chung với ritonavir không thấy có liên quan đến bất cứ thay đổi lâm sàng nào (McCance-Katz và cộng sự, 2006c).

Tài liệu tham khảo:

Baker và cộng sự, 2006/Iribarne và cộng sự, 1998/McCance-Katz và cộng sự, 2006c/McCance-Katz và cộng sự, 2007

13. Ritonavir

Ritonavir phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Ritonavir là chất ức chế của CYP3A4 nhưng cũng gây kích thích một số enzym CYP khác. Điều này làm cho tương tác giữa các thuốc khó dự đoán. Cần theo dõi bệnh nhân dùng methadone chung với ritonavir vì nồng độ methadone huyết tương có thể dao động.

Bằng chứng:

In vitro: Ritonavir đã được cho thấy là gây ức chế chuyển hóa methadone theo cơ chế cạnh tranh (Hsu và cộng sự, 1998).

In vivo: Điều trị đơn thuần ritonavir không gây ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ methadone huyết tương (McCance-Katz và cộng sự, 2003). Ngừng ritonavir trong phối hợp với lopinavir có liên quan đến TdP trên bệnh nhân điều trị duy trì bằng methadone có thể do tăng methadone trong huyết tương (Lüthi và cộng sự, 2007).

Lâm sàng: Một bệnh nhân đang điều trị thay thế bằng methadone khi sử dụng ritonavir, saquinavir và stavudine đã xuất hiện hội chứng cai (Geletko và Erickson, 2000). Sau khi thêm ritonavir và fosamprenavir, một tiền dược và là dạng phóng thích chậm của amprenavir ở 26 người lớn lệ thuộc chất dạng thuốc phiện, khỏe mạnh, đang điều trị duy trì với methadone, thì không thấy có người nào xuất hiện ngộ độc hoặc hội chứng cai chất dạng thuốc phiện, hoặc đòi hỏi thay đổi liều methadone (Cao và cộng sự, 2008).

Tài liệu tham khảo:

Hsu A và cộng sự, 1998/Geletko and Erickson, 2000/McCance-Katz và cộng sự, 2003/McCance-Katz 2005/Lüthi và cộng sự, 2007/Cao và cộng sự, 2008

14. Saquinavir

Chuyển hóa:

CYP3A4 chịu trách nhiệm chuyển hóa 90% saquinavir ở gan.

Saquinavir phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Saquinavir ức chế hoạt động CYP3A4 và đưa đến giảm chuyển hóa buprenorphine in vitro. Tuy nhiên, nguy cơ nồng độ buprenorphine tăng trong máu gây suy hô hấp bị giới hạn do tác động trần của buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Iribarne và cộng sự (1998) sử dụng kết hợp buprenorphine và saquinavir trong một nghiên cứu trên 13 microsome gan người, kết quả cho thấy các thuốc này làm giảm chuyển hóa buprenorphine.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Iribarne và cộng sự, 1998

Saquinavir phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Saquinavir đã được biết là gây ức chế hoạt động CYP3A4 và việc ức chế chuyển hóa methadone đã được quan sát thấy in vitro.

Bằng chứng:

In vitro: Quan sát thấy có ức chế chuyển hóa methadone (15 μ M) (Iribarne và cộng sự, 1998).

In vivo: Giảm methadone tự do (Shelton và cộng sự, 2004) ở bệnh nhân HIV âm tính và giảm diện tích dưới đường cong ở bệnh nhân HIV dương tính (Gerber và cộng sự, 2001) đã được quan sát thấy sau khi sử dụng saquinavir và ritonavir trong 2 tuần.

Lâm sàng: Không có dấu hiệu của hội chứng cai và không cần điều chỉnh liều mặc dù có giảm diện tích dưới đường cong nồng độ methadone sau 2 tuần điều trị saquinavir và ritonavir trên bệnh nhân HIV âm tính (Shelton và cộng sự, 2004) và HIV dương tính (Gerber và cộng sự, 2001).

Tài liệu tham khảo:

Iribarne và cộng sự, 1998/Shelton và cộng sự, 2004/Gerber và cộng sự, 2001

15. Stavudine

Chuyển hóa:

Nhiều enzym thuộc hệ cytochrome P450, bao gồm CYP3A4, tham gia quá trình chuyển hóa stavudine.

Stavudine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Stavudine đã được biết là gây ức chế hoạt động CYP3A4. Chưa có số liệu lâm sàng về tương tác thuốc giữa buprenorphine and stavudine. Tuy nhiên, nguy cơ nồng độ buprenorphine tăng trong máu gây suy hô hấp bị giới hạn do tác động trần của buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Stavudine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Các nghiên cứu cho thấy khi sử dụng stavudine chung với methadone có thể gây giảm sinh khả dụng và làm chậm quá trình hấp thụ stavudine. Vì vậy, có thể cần liều stavudine cao hơn cho bệnh nhân điều trị bằng methadone. Không có bằng chứng cho thấy sự phân bố methadone bị ảnh hưởng.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Sử dụng methadone cùng với stavudine gây giảm 44% nồng độ đỉnh của stavudine. Diện tích dưới đường cong nồng độ của stavudine cũng giảm 25% (Rainey và cộng sự, 2000).

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Rainey và cộng sự, 2000

16. Tenofovir

Chuyển hóa:

Các nghiên cứu in vitro cho thấy cả tenofovir disoproxil (DP) và tenofovir đều không phải là chất chuyển hóa bởi enzyme hệ CYP450. Tenofovir được bài tiết qua màng lọc cầu thận và bài tiết qua ống thận. Có thể xảy ra sự cạnh tranh bài tiết giữa tenofovir và các thuốc được bài tiết qua thận khác.

Tenofovir phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Không có số liệu cho thấy tenofovir DP có tương tác có ý nghĩa lâm sàng với buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tenofovir phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Không có số liệu cho thấy tenofovir DP có tương tác có ý nghĩa lâm sàng với methadone.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Không thấy thay đổi chuyển hóa methadone hoặc ảnh hưởng của chất dạng thuốc phiện trên 14 bệnh nhân điều trị tenofovir DP cùng với methadone (Smith và cộng sự, 2004).

Tài liệu tham khảo:

Smith và cộng sự, 2004

17. Zidovudine (AZT)

Chuyển hóa:

Zidovudine được chuyển hóa theo một số đường trong đó hệ enzyme cytochrome P450 có vẻ như đóng vai trò thứ yếu. Zidovudine được chuyển hóa chủ yếu thành dạng glucuronide không hoạt động là GAZT thông qua các enzyme uridine-5'-diphosphateglucuronosyltransferase (UGT).

Zidovudine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Các nghiên cứu in vivo cho thấy buprenorphine không ảnh hưởng tới nồng độ zidovudine. Hiện cũng chưa có nghiên cứu nào cho thấy liệu chuyển hóa buprenorphine có bị ảnh hưởng do việc sử dụng đồng thời với zidovudine. Tuy nhiên, nguy cơ nồng độ buprenorphine tăng cao trong máu gây suy hô hấp bị giới hạn do tác động trần của buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Dược động học của zidovudine uống đã được đánh giá trên 52 bệnh nhân được điều trị lệ thuộc chất dạng thuốc phiện (LAAM, buprenorphine, hoặc naltrexone) và trên nhóm chứng bao gồm 17 bệnh nhân không lệ thuộc chất dạng thuốc phiện. Không thấy ảnh hưởng in vivo đến nồng độ zidovudine khi điều trị chung với buprenorphine (McCance-Katz và cộng sự, 2001).

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

McCance-Katz và cộng sự, 2001



Zidovudine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Methadone gây ức chế sự hình thành GAZT, có thể là thông qua ức chế UGT. Điều này có thể làm tăng nồng độ AZT huyết tương và có thể phải điều chỉnh liều AZT. AZT có vẻ như không gây ảnh hưởng đến chuyển hóa methadone mặc dù một vài trường hợp đã được báo cáo xuất hiện các triệu chứng giống các dấu hiệu của hội chứng cai. Tuy nhiên, các biểu hiện này cũng có thể do tăng nồng độ AZT. Vì vậy, thận trọng khi tăng liều methadone do có thể gây tăng độc tính của AZT.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Sử dụng methadone chung với AZT gây tăng nồng độ AZT huyết tương (AUC) và giảm độ thanh thải (McCance- Katz và cộng sự, 1998.

Lâm sàng: Không quan sát thấy các biểu hiện của hội chứng cai sau khi điều trị methadone chung với AZT.

Tài liệu tham khảo:

McCance-Katz và cộng sự, 1998/Schwartz và cộng sự, 1992

Tài liệu tham khảo

Altice FL, Friedland GH, Cooney EL. Hội chứng cai do nevirapine gây ra trên bệnh nhân nghiện chích ma túy nhiễm HIV được điều trị thay thế bằng methadone. *AIDS*, 1999;13(8):957–62.

Arroyo E, Valenzuela B, Portilla J, Clenzymt-Grana E, Pérez-Ruixo JJ, Merino E. Dược động học của methadone trên bệnh nhân nhiễm HIV điều trị nevirapine ngày một lần. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007;63(7):669–75.

Baker JR, Best AM, Pade PA, McCance-Katz EF. Tác động của buprenorphine và các thuốc kháng retrovirus lên khoảng QT trên các bệnh nhân nghiện các chất dạng thuốc phiện. *Ann Pharmacother*, 2006;40(3):392–6.

Bart PA, Rizzardi PG, Gallant S, Golay KP, Baumann P, Pantaleo G, Eap CB. Sử dụng abacavir và amprenavir gây giảm nồng độ methadone. *Ther Drug Monit*, 2001;23(5):553–5.

Bruce RD, Altice FL. 3 trường hợp có tương tác dược động học lâm sàng giữa buprenorphine và atazanavir có bổ sung ritonavir. *AIDS*, 2006 21;20(5):783–4.

Cao YJ, smith PF, Wire MB, Lou Y, Lancaster CT, Causon RC, Bigelow GE, Martinez E, Fuchs EJ, Radebaugh C, McCabe S, Hendrix CW. Dược động học và dược lực học của các chất đối hình methadone sau khi điều trị kết hợp methadone với fosamprenavir-ritonavir ở bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện. *Pharmacotherapy*. 2008;28(7):863-74.

Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG, Back DJ. Dược động học của methadone trên bệnh nhân nhiễm HIV được điều trị bằng NNRTI là efavirenz. *Br J Clin Pharmacol*, 2001(a);51(3):213–7.

Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG, Back DJ. Tương tác dược động học của nevirapine và methadone và hướng dẫn sử dụng nevirapine cho người nghiện chích ma túy. *Clin Infect Dis*, 2001(b);33(9):1595–7.

Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, Reynolds H, Boyle N, Barry M, Back DJ. Không xảy ra hội chứng cai trên bệnh nhân được điều trị thay thế bằng methadone và thuốc ức chế protease lopinavir-ritonavir. *Clin Infect Dis*, 2002;34(8):1143–5.

Friedland G, Andrews L, Schreibman T, Agarwala S, Daley L, Child M, Shi J, Wang Y, O'Mara E. Không có ảnh hưởng của atazanavir trên dược động học ổn định của methadone trên bệnh nhân được điều trị thay thế bằng methadone dài ngày. *AIDS*, 2005;19(15):1635–41.

Geletko SM, Erickson AD. Nồng độ methadone giảm sau khi bắt đầu điều trị bằng ritonavir. *Pharmacotherapy*, 2000;20(1):93–4.

Gerber JG, Rosenkranz S, Segal Y, Aberg J, D'Amico R, Mildvan D, Gulick R, Hughes V, Flexner C, Aweeka F, Hsu A, Gal J; ACTG 401 Study Team. Tác động của ritonavir/saquinavir trên dược động học của methadone: Các kết quả của nhóm thử nghiệm lâm sàng AIDS (ACTG) 401. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001;27(2):153–60.

Gupta SK, Sellers E, Somoza E, Angles L, Kolz K, Cutler DL. Ảnh hưởng của các liều của peginterferon alfa-2b trên dược động học của methadone trên bệnh nhân viêm gan C mạn tính đang điều trị thay thế bằng methadone. *J Clin Pharmacol*, 2007;47(5):604–12.

Hendrix CW, Wakeford J, Wire MB, Lou Y, Bigelow GE, Martinez E, Christopher J, Fuchs EJ, Snidow JW. Dược động học và dược lực học của các chất đối hình của methadone sau khi sử dụng với amprenavir trên bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện. *Pharmacotherapy*, 2004;24(9):1110–21.



Hsu A, Granneman GR, Bertz RJ. Dược động học lâm sàng của ritonavir và tương tác với các thuốc kháng HIV. *Clin Pharmacokinet*, 1998;35(4):275–91.

Hsyu PH, Lillibridge J, Daniels E, Kerr BM. Tương tác dược động học của nelfinavir và methadone trên bệnh nhân tiêm chích ma túy. *Biopharm Drug Dispos*, 2006;27(2):61–8.

Iribarne C, Berthou F, Carlhant D, Dréano Y, Picart D, Lohezic F, Riche C. Ba chất ức chế HIV- 1 protease ức chế methadone và buprenorphine N-dealkylations. *Drug Metab Dispos*, 1998;26(3):257–60.

Leal J, Ziedonis D, Kosten T. Rối loạn hành vi cá nhân là yếu tố tiên lượng cho điều trị bằng thuốc chứng nghiện cocain. *Drug Alcohol Depend*, 1994;35(1):31–5.

Lüthi B, Huttner A, Speck RF, Mueller NJ. Torsade de Pointes do methadone gây ra sau khi ngưng lopinavir-ritonavir. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2007;26(5):367–9.

McCance-Katz EF, Rainey PM, Jatlow P, Friedland G. Ảnh hưởng của methadone lên sự phân bố zidovudine (AIDS Clinical Trials Group 262). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1998;18(5):435–43.

McCance-Katz EF, Farber S, Selwyn PA, O'Connor A. Giảm nồng độ methadone khi sử dụng cùng nelfinavir mesylate. *Am J Psychiatry*, 2000;157(3):481.

McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland G, Kosten TR, Jatlow P. Tác động của điều trị bằng thuốc chứng nghiện chất dạng thuốc phiện đối với sự phân bố zidovudine. *Am J Addict*, 2001;10(4):296–307.

McCance-Katz EF, Gourevitch MN, Arnsten J, Sarlo J, Rainey P, Jatlow P. Điều trị có quan sát trực tiếp đã điều chỉnh (MDOT) trên bệnh nhân nhiễm HIV có tiêm chích ma túy. *Am J Addict*, 2002;11(4):271–8.

McCance-Katz EF, Moody D E, Morse G D, Ma Q, DiFrancesco R, Pade P, Rainey P M. Tương tác giữa buprenorphine và atazanavir hoặc atazanavir/ritonavir. *Drug Alc Dep*, 2007;91:269–78.

McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland G, Jatlow P. Thuốc ức chế protease lopinavir-ritonavir có thể gây hội chứng cai trên bệnh nhân điều trị thay thế bằng methadone. *Clin Infect Dis*, 2003;37(4):476–82.

McCance-Katz EF, Rainey PM, Smith P, Morse G, Friedland G, Gourevitch M, Jatlow P. Tương tác thuốc giữa chất dạng thuốc phiện và thuốc kháng retrovirus: tương tác với methadone, LAAM, và nelfinavir. *Am J Addict*, 2004;13(2):163–80.

McCance-Katz EF. Điều trị bệnh nhân nghiện các chất dạng thuốc phiện và đồng nhiễm HIV/viêm gan C trên bệnh nhân nghiện chất dạng thuốc phiện: tầm quan trọng của tương tác giữa chất dạng thuốc phiện và các thuốc kháng retrovirus. *Clin Infect Dis*, 2005;41 Suppl 1:S89–95.

McCance-Katz E, Pade P, Morse GD, Moody DE, Rainey PM. Tương tác giữa buprenorphine và atazanavir [Tóm tắt trình bày miệng]. Tại: Chương trình và tóm tắt tại Hội nghị hàng năm về các vấn đề nghiện các chất dạng thuốc phiện (Phoenix). Philadelphia: College on Problems of Drug Dependence, 2006(a):44.

McCance-Katz EF, Moody DE, Morse GD, Friedland G, Pade P, Baker J, Alvanzo A, Smith P, Ogundele A, Jatlow P, Rainey PM. Tương tác giữa buprenorphine và thuốc kháng retrovirus. I. Thuốc ức chế enzym sao chép ngược nonnucleoside là efavirenz and delavirdine. *Clin Infect Dis*, 2006(b); 43. Suppl 4:S224–34.



Tài liệu tham khảo

McCance-Katz EF, Moody DE, Smith PF, Morse GD, Friedland G, Pade P, Baker J, Alvanzo A, Jatlow P, Rainey PM. Tương tác giữa buprenorphine và thuốc kháng retrovirus. II. Các thuốc ức chế protease như nelfinavir, lopinavir/ritonavir, và ritonavir. *Clin Infect Dis*, 2006(c);43 Suppl 4:S235–46.

Oliveto A, Kosten TR, Schottenfeld R, Falcioni J, Ziedonis D. Desipramine, amantadine, hoặc fluoxetine trên bệnh nhân nghiện cocaine điều trị thay thế buprenorphine. *J Subst Abuse Treat*, 1995;12(6):423–8.

Rainey PM, Friedland G, McCance-Katz EF, Andrews L, Mitchell SM, Charles C, Jatlow P. Tương tác giữa methadone với didanosine và stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000;24(3):241–8.

Schwartz EL, Brechbühl AB, Kahl P, Miller MA, Selwyn PA, Friedland GH. Tương tác dược động học của zidovudine và methadone trên bệnh nhân nghiện chích ma túy nhiễm HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1992;5(6):619–26.

Shelton MJ, Cloen D, DiFrancesco R, Berenson CS, Esch A, de Caprariis PJ, Palic B, Schur JL, Buggé CJ, Ljungqvist A, Espinosa O, Hewitt RG. Tác động của saquinavir/liều nhỏ ritonavir ngày một lần trên tác động dược động học của methadone. *J Clin Pharmacol*, 2004;44(3):293–304.

Smith PF, Kearney BP, Liaw S, Cloen D, Bullock JM, Haas CE, Yale K, Booker BM, Berenson CS, Coakley DF, Flaherty JF. Tác động của tenofovir disoproxil trên dược động học và dược lực học của R-, và S-methadone. *Pharmacotherapy*, 2004;24(8):970–7.

Stevens RC, Rapaport S, Maroldo-Connelly L, Patterson JB, Bertz R. Không thay đổi liều methadone hoặc hội chứng cai trên bệnh nhân đang điều trị lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003;33(5):650–1.

Stocker H, Kruse G, Kreckel P, Herzmann C, Arastéh K, Claus J, Jessen H, Cordes C, Hintsche B, Schlote F, Schneider L, Kurowski M. Nevirapine giảm một cách có ý nghĩa nồng độ methadone và (R)-methadone trên bệnh nhân nhiễm HIV. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004;48(11):4148–53.

Tossonian HK, Raffa JD, Grebely J, Trotter B, Viljoen M, Mead A, Khara M, McLean M, Duncan F, Fraser C, DeVlaming S, Conway B. Chiến lược liều methadone trên bệnh nhân nhiễm HIV nghiện chích ma túy trong chương trình điều trị có quan sát trực tiếp. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007;45(3):324–7.



Các thuốc **Kháng sinh** và **Kháng nấm**





Tổng quan

Các thuốc kháng sinh và kháng nấm phối hợp với buprenorphine: tổng quan

Một số thuốc kháng sinh và kháng nấm có ảnh hưởng mạnh đến hoạt động của các enzym của gan. Vì vậy, cần thận trọng khi sử dụng các loại thuốc này cùng với buprenorphine. Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ và điều chỉnh liều phù hợp để dự phòng các biểu hiện liên quan đến hội chứng cai hoặc quá liều.

Các thuốc kháng sinh và kháng nấm phối hợp với methadone: tổng quan

Một số thuốc kháng sinh và kháng nấm đã được biết là gây ảnh hưởng đến hoạt động methadone. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ và điều chỉnh liều phù hợp.

Tóm tắt

Các thuốc kháng sinh và kháng nấm phối hợp với buprenorphine: tóm tắt

- 1. Ciprofloxacin:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này về tương tác với buprenorphine.
- 2. Clarithromycine:** ức chế men CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ buprenorphine trong huyết tương.
- 3. Fluconazole:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này về tương tác với buprenorphine. Tuy nhiên, fluconazole đã được biết là chất ức chế mạnh hoạt động CYP3A4 và vì vậy có thể gây tăng nồng độ buprenorphine huyết tương.
- 4. Erythromycine:** chống chỉ định dùng erythromycine chung với những thuốc cùng ức chế enzym CYP3A4. Buprenorphine là chất ức chế yếu enzym CYP3A4.
- 5. Ketoconazole:** có thể ức chế chuyển hóa buprenorphine dẫn đến tăng nồng độ buprenorphine huyết thanh.
- 6. Pentamidine:** chưa có số liệu vào thời điểm in cuốn sách này.
- 7. Rifabutin:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này về tương tác với buprenorphine.
- 8. Rifampicin:** không có nghiên cứu về sử dụng rifampicin với buprenorphine. Tuy nhiên, rifampicin là chất ức chế mạnh hoạt động của enzym CYP3A4.
- 9. Sparfloxacin:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.





Tóm tắt

Các thuốc kháng sinh và kháng nấm phối hợp với methadone: tóm tắt

- 1. Ciprofloxacin:** ức chế hoạt động enzym CYP của gan và có thể gây tăng nồng độ methadone huyết thanh.
- 2. Clarithromycine:** theo các hướng dẫn chuyên môn, cần thận trọng khi điều trị clarithromycine chung với methadone do có liên quan với TdP; là chất ức chế CYP3A4, clarithromycine có thể làm tăng nồng độ methadone huyết tương.
- 3. Fluconazole:** ức chế mạnh chuyển hóa methadone và gây tăng nồng độ methadone huyết tương.
- 4. Erythromycine:** theo các hướng dẫn chuyên môn, cần thận trọng khi điều trị clarithromycine chung với methadone do có liên quan với TdP; chống chỉ định điều trị kết hợp erythromycine với các thuốc ức chế CYP3A4.
- 5. Ketoconazole:** gây ra tăng nồng độ methadone huyết tương do ức chế chuyển hóa methadone.
- 6. Pentamidine:** theo các hướng dẫn chuyên môn, cần thận trọng khi điều trị kết hợp pentamidine với methadone do có liên quan với TdP.
- 7. Rifabutin:** có thể gây hội chứng cai.
- 8. Rifampicin:** có thể gây giảm mạnh nồng độ methadone huyết thanh do kích thích các enzym CYP của gan.
- 9. Sparfloxacin:** theo các hướng dẫn chuyên môn, cần thận trọng khi điều trị kết hợp sparfloxacin với methadone do có liên quan với TdP.

1. Ciprofloxacin

Chuyển hóa:

Ciprofloxacin được chuyển hóa chủ yếu nhờ enzyme CYP1A2 và CYP3A4, cùng với sự tham gia của một số enzyme khác.

Ciprofloxacin phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Hiện chưa có nghiên cứu nào về sử dụng ciprofloxacin cùng với buprenorphine. Tuy nhiên, buprenorphine có ái lực thấp với CYP3A4 và không chuyển hóa bởi CYP1A2.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Ciprofloxacin phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Các số liệu cho thấy ciprofloxacin có thể gây ức chế hoạt động của CYP3A4 và CYP1A2. Sử dụng cùng lúc hai thuốc này có thể gây tăng nồng độ methadone trong huyết tương và có thể tăng nguy cơ quá liều và gây các suy hô hấp nguy hiểm đến tính mạng.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: một bệnh nhân điều trị 6 năm bằng methadone đã trở nên lơ đãng và lẫn lộn khi sử dụng cùng ciprofloxacin (Herrlin và cộng sự, 2000).

Tài liệu tham khảo:

Herrlin và cộng sự, 2000

2. Clarithromycine

Chuyển hóa:

Clarithromycine được chuyển hóa bởi CYP2C19 và CYP3A4.

Đặc điểm chung:

Cần thận trọng khi dùng clarithromycine cho bệnh nhân có bệnh gan hoặc thận, có các vấn đề liên quan đến tim như kéo dài QT, nhịp tim chậm hoặc rối loạn điện giải. Thày thuốc phải được thông báo về bất kỳ thuốc nào khác mà bệnh nhân dùng cùng lúc với clarithromycine.

Clarithromycine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Hiện chưa có nghiên cứu nào về tương tác thuốc giữa clarithromycin và buprenorphine. Tuy nhiên, clarithromycine là chất ức chế CYP3A4 và như vậy nó có thể tác động đến chuyển hóa buprenorphine. Tuy nhiên, nguy cơ nồng độ buprenorphine tăng cao trong máu gây suy hô hấp bị giới hạn do tác động trần của buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Clarithromycine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Theo các khuyến cáo của các chuyên gia gần đây (Krantz và cộng sự, 2008), các thầy thuốc nên ý thức về nguy cơ tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc làm chậm thải trừ methadone. Ngoài ra, do tác động ức chế với CYP3A4, clarithromycine có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa methadone mặc dù cho đến nay chưa có số liệu cụ thể.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Krantz và cộng sự, 2008

3. Fluconazole

Chuyển hóa:

Fluconazole được đào thải chủ yếu qua đường tiết niệu, khoảng 80% dưới dạng chưa chuyển hóa.

Fluconazole phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Hiện chưa có nghiên cứu nào về tương tác thuốc giữa fluconazole và buprenorphine. Tuy nhiên, fluconazole là chất ức chế CYP3A4 rất mạnh và do đó có thể gây ảnh hưởng đáng kể đến chuyển hóa buprenorphine. Tuy nhiên, nguy cơ nồng độ buprenorphine tăng cao trong máu gây suy hô hấp bị giới hạn do tác động trần của buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Fluconazole phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Fluconazole đã được biết là gây ức chế CYP3A4, CYP2C9 và CYP2C19, mà tất cả các enzym này có vai trò quan trọng đối với chuyển hóa methadone. Do sự ức chế cao như vậy, nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ do nồng độ methadone cao có thể liên quan tới nguy cơ quá liều. Đã có một trường hợp suy hô hấp được ghi nhận.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Trên những người tình nguyện khi sử dụng fluconazole cùng methadone thấy có tăng nồng độ methadone huyết tương đến 48% (Cobb và cộng sự, 1998).

Lâm sàng: Một bệnh nhân đang điều trị với liều methadone ổn định xuất hiện các biểu hiện suy hô hấp sau khi sử dụng fluconazole (Tarumi và cộng sự, 2002).

Tài liệu tham khảo:

Cobb và cộng sự, 1998/Tarumi và cộng sự, 2002

4. Erythromycine

Chuyển hóa:

Erythromycine được chuyển hóa hầu hết bởi CYP3A4.

Đặc điểm chung:

Erythromycine uống gây kéo dài thời gian tái cực của tim và có liên quan đến những báo cáo về các trường hợp TdP. Các thuốc ức chế tác dụng của CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ erythromycine huyết tương và qua đó làm tăng nguy cơ loạn nhịp thất và đột tử.

Erythromycine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Chống chỉ định điều trị kết hợp erythromycine với các thuốc ức chế CYP3A4. Buprenorphine là một chất ức chế yếu (ái lực thấp) CYP3A4. Hiện không có số liệu về tương tác giữa erythromycine và buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Erythromycine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Theo các khuyến cáo của các chuyên gia gần đây (Krantz và cộng sự, 2008), các thầy thuốc nên ý thức về nguy cơ tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc làm chậm thải trừ methadone. Methadone là một chất ức chế CYP3A4 và cũng có thể có tương tác chuyển hóa với erythromycine cũng như có các tác động hiệp lực cộng trực tiếp lên tim. Chống chỉ định điều trị kết hợp erythromycine với các thuốc ức chế CYP3A4.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Krantz và cộng sự, 2008

5. Ketoconazole

Chuyển hóa:

Ketoconazole được bài tiết phần lớn qua đường mật vào ruột.

Ketoconazole phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Ketoconazole là chất ức chế mạnh CYP3A4 và đã được biết là gây ức chế chuyển hóa buprenorphine in vitro.

Bằng chứng:

In vitro: Trên bộ mẫu gồm 18 microsome của gan người, đã quan sát thấy có ức chế chuyển hóa buprenorphine sau khi sử dụng buprenorphine cùng với ketoconazole (Iribarne và cộng sự, 1997).

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Iribarne và cộng sự, 1997

Ketoconazole phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Ketoconazole là chất ức chế CYP3A4. Vì vậy, ketoconazole có thể gây giảm chuyển hóa methadone khi sử dụng cùng lúc hai loại thuốc này. Vì vậy, cần thận trọng khi sử dụng methadone chung với ketoconazole để đảm bảo việc tăng nồng độ methadone trong huyết tương không gây quá liều.

Bằng chứng:

In vitro: Các nghiên cứu đã công bố khi sử dụng ketoconazole và methadone có thể gây giảm đáng kể chuyển hóa methadone (Moody và cộng sự, 1997).

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Moody và cộng sự, 1997

6. Pentamidine

Chuyển hóa:

Pentamidine được chuyển hóa bởi CYP2C19 tại các microsomes ở gan và là chất ức chế CYP2C8/9.

Đặc điểm chung:

Pentamidine là một thuốc kháng khuẩn, kháng ký sinh trùng, được dùng qua đường tĩnh mạch để điều trị bệnh nhiễm trypanosoma, leishmania hoặc viêm phổi do pneumocystis. Pentamidine gây TdP và các rối loạn nhịp khác ở bệnh nhân AIDS và ở những người có suy giảm hệ miễn dịch. Tác động này được cho là do pentamidine có tương đồng cấu trúc với procainamide.

Pentamidine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Hiện chưa có các nghiên cứu về tương tác giữa pentamidine và buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Pentamidine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Theo các hướng dẫn của các chuyên gia gần đây (Krantz và cộng sự, 2008), các thầy thuốc nên lưu ý nguy cơ tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc làm chậm thải trừ methadone.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Krantz và cộng sự, 2008

7. Rifabutin

Chuyển hóa:

Rifabutin được chuyển hóa phần lớn do CYP3A4, mặc dù cơ chế chính xác vẫn chưa được biết rõ.

Rifabutin phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Rifabutin và buprenorphine đều là chất ức chế yếu CYP3A4. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào về sử dụng đồng thời hai loại này.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Rifabutin phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Rifabutin là chất ức chế yếu CYP3A4 và không có bằng chứng cho thấy khi sử dụng rifabutin cùng methadone gây ra tương tác thuốc đáng lưu ý. Tuy nhiên, có một số biểu hiện nhẹ của hội chứng cai đã được quan sát thấy và vì vậy vẫn cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Không quan sát thấy sự khác nhau có ý nghĩa đối với nồng độ đỉnh methadone huyết tương, thời gian đạt được nồng độ đỉnh, hoặc độ thải trừ khi sử dụng rifabutin cùng với methadone (Brown và cộng sự, 1996).

Lâm sàng: 75% bệnh nhân trong nghiên cứu về mức độ an toàn báo cáo có ít nhất một biểu hiện của hội chứng cai sau khi sử dụng methadone và rifabutin mặc dù các triệu chứng đều nhẹ (Brown và cộng sự, 1996).

Tài liệu tham khảo:

Brown và cộng sự, 1996

8. Rifampicin

Chuyển hóa:

Rifampicin được chuyển hóa qua chu trình ruột gan.

Rifampicin phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Hiện chưa có nghiên cứu nào đánh giá khả năng tương tác giữa rifampicin và buprenorphine. Tuy nhiên, rifampicin là chất kích thích mạnh CYP3A4. Vì vậy, theo dõi bệnh nhân chặt chẽ khi sử dụng cùng hai loại này.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Rifampicin phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Rifampicin đã được biết là chất kích thích mạnh nhiều loại enzyme cytochrome P450 bao gồm CYP3A4, CYP2B6 và CYP2C9 (Rae và cộng sự, 2001). Vì vậy, sử dụng cùng với methadone có thể gây tăng chuyển hóa methadone và có thể gây hội chứng cai. Cần phải theo dõi chặt chẽ lâm sàng và điều chỉnh liều phù hợp.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Sử dụng methadone cùng với rifampicin có liên quan đến giảm mạnh nồng độ methadone huyết tương (Kreek và cộng sự, 1976).

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Kreek và cộng sự, 1976/Rae và cộng sự, 2001

9. Sparfloxacin

Chuyển hóa:

Sparfloxacin được chuyển hóa ở gan và không ảnh hưởng đến CYP450.

Đặc điểm chung:

Sparfloxacin là một kháng sinh thuộc nhóm fluoroquinolone được chỉ định để điều trị bệnh viêm phổi mắc phải ở cộng đồng, đợt cấp của viêm phế quản mãn, bệnh phong, và bệnh lao. Sparfloxacin gây kéo dài khoảng QT và khi điều trị chung với methadone có thể làm tăng nguy cơ TdP.

Sparfloxacin phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Hiện chưa có các nghiên cứu về tương tác giữa sparfloxacin và buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Sparfloxacin phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Theo các hướng dẫn của các chuyên gia gần đây (Krantz và cộng sự, 2008), các thầy thuốc nên lưu ý nguy cơ tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc làm chậm thải trừ methadone.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Krantz và cộng sự, 2008

Tài liệu tham khảo

Brown LS, Sawyer RC, Li R, Cobb MN, Colborn DC, Narang PK. Không có tương tác dược lý giữa rifabutin và methadone trên bệnh nhân nghiện chích cũ có nhiễm HIV. *Drug Alcohol Depend*, 1996;43(1–2):71–7.

Cobb MN, Desai J, Brown LS, Zannikos PN, Rainey PM. Tác động của fluconazole trên dược động học lâm sàng của methadone. *Clin Pharmacol Ther*, 1998;63(6):655–62.

Herrlin K, Segerdahl M, Gustafsson LL, Kalso E. Methadone, ciprofloxacin, và tác dụng phụ của thuốc. *Lancet*, 2000;356(9247):2069–70.

Iribarne C, Picart D, Dréano Y, Bail JP, Berthou F. Sự tham gia của cytochrome P450 3A4 trên N-dealkylation của buprenorphine trên các microsomes gan của người. *Life Sci*, 1997;60(22):1953–64.

Krantz MJ, Martin J, Stimmel B, Mehta D, Haigney MC. Sàng lọc khoảng QTc trong điều trị Methadone. *Treatment. Ann Int Med*, 2008.

Kreek MJ, Garfield JW, Gutjahr CL, Giusti LM. Hội chứng cai do rifampin kích thích methadone. *N Engl J Med*, 1976;294(20):1104–6.

Moody DE, Alburges ME, Parker RJ, Collins JM, Strong JM. Sự tham gia của cytochrome P450 3A4 trên N-demethylation của L-alpha-acetylmethadol (LAAM), norLAAM, và methadone. *Drug Metab Dispos*, 1997;25(12):1347–53.

Rae JM, Johnson MD, Lippman ME, Flockhart DA. Rifampin là chất kích thích nhiều hướng lên gen chuyển hóa thuốc trên các tế bào gan người: các nghiên cứu cDNA và sự sắp xếp oligonucleotide. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001;299(3):849–57.

Tarumi Y, Pereira J, Watanabe S. Methadone and fluconazole: suy hô hấp do tương tác thuốc. *J Pain Symptom Manage*, 2002;23(2):148–53.



Các thuốc **Tim mạch** và **Chống loạn nhịp**



Tổng quan

Các thuốc chống loạn nhịp/các thuốc tim mạch phối hợp với buprenorphine: tổng quan

Các số liệu đối chiếu khẳng định methadone chứ không phải buprenorphine có những tác dụng quan trọng lên tình trạng kéo dài khoảng QT, và chưa có báo cáo về trường hợp TdP nào ở bệnh nhân được điều trị duy trì với buprenorphine. Theo các số liệu này, điều trị buprenorphine chung với các thuốc gây kéo dài QT bao gồm các thuốc chống loạn nhịp và các thuốc tim mạch không gây ra những nguy cơ đáng kể.

Tuy nhiên, do buprenorphine được chuyển hóa qua trung gian của isoenzyme CYP3A4 nên việc điều trị buprenorphine chung với các thuốc gây ức chế hoạt động của CYP3A4 có thể làm giảm thải trừ của buprenorphine.

Buprenorphine là một chất ức chế yếu CYP3A4 và trong một số trường hợp buprenorphine có thể ảnh hưởng đến các thuốc gây kéo dài khoảng QT được chuyển hóa qua CYP3A4. Cần thận trọng trong những trường hợp này.

Các thuốc chống loạn nhịp/các thuốc tim mạch phối hợp với methadone: tổng quan

Các thầy thuốc lâm sàng nên lưu ý khả năng có tương quan nhân quả giữa methadone và loạn nhịp tim trong bối cảnh ngày càng có nhiều số liệu cho thấy mối liên hệ giữa methadone với loạn nhịp tim (Krantz, 2008). Một trong những khuyến cáo của nhóm chuyên gia tim mạch cho rằng các bác sỹ nên lưu ý nguy cơ tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc làm chậm thải trừ methadone (Krantz và cộng sự, 2008). Các tương tác được lực học có thể xảy ra khi dùng methadone chung với các thuốc có khả năng ảnh hưởng đến nhịp tim bao gồm các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I và III và các thuốc chẹn kênh can-xi.

Cần thận trọng khi điều trị methadone chung với các thuốc có khả năng gây rối loạn điện giải (hạ magiê máu, hạ kali máu) gây kéo dài khoảng QT.

Ngoài ra, vì methadone được chuyển hóa qua trung gian của một số isoenzymes nên điều trị methadone chung với các thuốc ức chế hoạt động của các enzyme này có thể làm giảm tốc độ thải trừ của methadone.

Tương tự, methadone ức chế một số enzyme và có thể tăng tác động của các thuốc gây kéo dài QT được chuyển hóa bởi các enzyme này. Cần thận trọng trong những trường hợp này.

Tóm tắt

Các thuốc chống loạn nhịp/các thuốc tim mạch phối hợp với buprenorphine: tóm tắt

- 1. Amiodarone:** ức chế đáng kể CYP3A4 và có thể làm tăng nồng độ buprenorphine huyết tương.
- 2. Bepridil:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này; thuốc không còn được sử dụng tại Mỹ.
- 3. Disopyramide:** ức chế CYP3A4; có thể làm tăng nồng độ buprenorphine huyết tương.
- 4. Dofetilide:** buprenorphine, với vai trò ức chế CYP3A4, có thể làm tăng tác động toàn thân của dofetilide.
- 5. Ibutilide:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.
- 6. Mexiletine:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.
- 7. Probucol:** là chất ức chế CYP3A4 ở mức độ vừa phải; có thể làm tăng nồng độ buprenorphine huyết tương; không còn được sử dụng tại Mỹ.
- 8. Procainamide:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.
- 9. Quinidine:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.
- 10. Sotalol:** có thể có tương tác dược lực học hiệp đồng cộng khi phối hợp với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương.
- 11. Verapamil:** ức chế CYP3A4; có thể làm tăng nồng độ buprenorphine huyết tương.





Tóm tắt

Các thuốc chống loạn nhịp/các thuốc tim mạch phối hợp với methadone: tóm tắt

Theo các hướng dẫn chuyên môn, cần thận trọng khi điều trị methadone chung với các thuốc chống loạn nhịp/các thuốc tim mạch do nguy cơ gây TdP.

- 1. Amiodarone:** nguy cơ gây TdP thấp; ức chế đáng kể CYP3A4 và có thể làm tăng nồng độ methadone huyết tương.
- 2. Bepridil:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này; thuốc không còn được sử dụng tại Mỹ.
- 3. Disopyramide:** ức chế CYP3A4; có thể làm tăng nồng độ methadone huyết tương.
- 4. Dofetilide:** methadone, với vai trò ức chế CYP3A4, có thể làm tăng tác động toàn thân của dofetilide.
- 5. Ibutilide:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.
- 6. Mexiletine:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.
- 7. Robucol:** là chất ức chế CYP3A4 ở mức độ vừa phải; có thể làm tăng nồng độ methadone huyết tương; không còn được sử dụng tại Mỹ.
- 8. Procainamide:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.
- 9. Quinidine:** ức chế mạnh CYP2D6; làm tăng nồng độ methadone huyết tương.
- 10. Sotalol:** có thể có tương tác dược lực học hiệp đồng cồng khi phối hợp với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương và với các thuốc gây kéo dài QT; methadone thuộc hai nhóm này.
- 11. Verapamil:** ức chế CYP3A4; có thể làm tăng nồng độ methadone huyết tương; có thể tác động lên tim.

1. Amiodarone

Chuyển hóa:

Ở người, CYP3A4 là enzyme liên quan đến chuyển hóa amiodarone thành chất chuyển hóa chính là desethylamiodarone (DEA).

Đặc điểm chung:

Amiodarone được phân loại là thuốc chống loạn nhịp nhóm III, gây kéo dài pha 3 của điện thế động ở tim. Chất chuyển hóa chính DEA cũng có đặc tính chống loạn nhịp. Nguy cơ ở nữ giới cao hơn ở nam giới. Amiodarone là chất ức chế mạnh của một số isoenzyme khác nhau của hệ CYP kể cả CYP3A4.

Amiodarone phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Là chất ức chế CYP, amiodarone có thể tác động đến chuyển hóa buprenorphine. Tuy nhiên, nguy cơ gây suy hô hấp nặng do nồng độ cao của buprenorphine huyết tương bị giới hạn bởi tác động trần của buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Amiodarone phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Theo các hướng dẫn chuyên môn gần đây, các thầy thuốc nên ý thức về nguy cơ tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc làm chậm thải trừ methadone.

Bên cạnh đó, amiodarone ức chế đáng kể CYP3A4 nên theo dõi bệnh nhân cẩn thận vì nồng độ methadone có thể tăng và có nguy cơ quá liều.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

2. Bepridil

Chuyển hóa:

Các đường chuyển hóa của bepridil chưa được sáng tỏ một cách hoàn toàn, nhưng có lẽ CYP2D6 là enzyme chủ yếu liên quan đến chuyển hóa sinh học của bepridil.

Đặc điểm chung:

Bepridil là thuốc chẹn kênh can-xi với đặc tính chống đau thắt ngực. Thuốc hiện đã ngưng sử dụng ở Mỹ. Các biến cố liên quan đến tim như loạn nhịp kiểu TdP, QT kéo dài, chậm nhịp tim, block tim độ 1 đã xảy ra khi dùng bepridil.

Bepridil phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Hiện chưa có bất cứ nghiên cứu nào về tương tác giữa bepridil với buprenorphine. Không có bằng chứng về tương tác có ý nghĩa lâm sàng giữa buprenorphine với các thuốc được chuyển hóa qua CYP2D6.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Bepridil phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Theo các hướng dẫn chuyên môn gần đây, các thầy thuốc nên ý thức về nguy cơ tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc làm chậm thải trừ methadone.

Vì bepridil và methadone đều được chuyển hóa qua CYP2D6 nên có thể xảy ra các tương tác giữa 2 thuốc này.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

3. Disopyramide

Chuyển hóa:

Disopyramide được chuyển hóa nhờ CYP3A4. Disopyramide có tác dụng ức chế đối với CYP3A4.

Đặc điểm chung:

Disopyramide là thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I, nghĩa là ngăn cản trực tiếp việc khử cực của màng tim và do đó đóng vai trò một chất làm ổn định màng. Nguy cơ gây kéo dài QT của disopyramide ở nữ giới cao hơn nam giới. Nên tránh điều trị disopyramide chung với các thuốc gây kéo dài QT do làm tăng nguy cơ loạn nhịp.

Dysopyramide phối hợp với buprenorphine**Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:**

Hiện chưa có số liệu về tương tác giữa dysopyramide với buprenorphine. Tuy nhiên, disopyramide là một chất ức chế CYP3A4 và như vậy, nó có thể tác động lên chuyển hóa của buprenorphine. Tuy vậy, nguy cơ gây suy hô hấp nặng bị hạn chế bởi tác dụng trấn của buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Disopyramide phối hợp với methadone**Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:**

Là một chất ức chế CYP3A4, disopyramide ảnh hưởng đến chuyển hóa của methadone mặc dù cho đến bây giờ vẫn chưa có số liệu cụ thể. Theo các hướng dẫn chuyên môn gần đây, các thầy thuốc nên ý thức về nguy cơ tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc làm chậm thải trừ methadone.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

4. Dofetilide

Chuyển hóa:

Dofetilide được chuyển hóa một phần nhỏ nhờ CYP3A4. Các chất ức chế CYP3A4 có thể làm tăng tác động toàn thân của dofetilide.

Đặc điểm chung:

Dofetilide không phải là chất ức chế CYP3A4 hoặc những isoenzyme khác của hệ cytochrome P450 và không làm tăng nồng độ các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4.

Do việc kéo dài khoảng QT có tương quan với liều lượng của dofetilide, nhiều bác sỹ chỉ bắt đầu điều trị với dofetilide cho những bệnh nhân nào được theo dõi liên tục bằng monitor hoặc có thể thực hiện việc đo liên tục QT trên điện tâm đồ. Tỷ lệ TdP có liên quan với liều lượng và chiếm 0,3 - 10,5%.

Dofetilide phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Hiện chưa có số liệu về tương tác giữa dofetilide với buprenorphine. Tuy nhiên, là một chất ức chế CYP3A4, buprenorphine có thể làm tăng ảnh hưởng toàn thân của dofetilide.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Dofetilide phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Theo các hướng dẫn chuyên môn gần đây, các thầy thuốc nên ý thức về nguy cơ tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc làm chậm thải trừ methadone.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

5. Ibutilide

Chuyển hóa:

Mặc dù các đường chuyển hóa của ibutilide chưa được xác định đầy đủ, có vẻ như chúng không liên quan đến isoenzyme CYP3A4 hoặc CYP2D6.

Đặc điểm chung:

Ibutilide là thuốc chống loạn nhịp nhóm III, dùng qua đường tĩnh mạch để điều trị rung nhĩ và cuồng động nhĩ. Loạn nhịp gây tử vong (chẳng hạn như nhịp nhanh thất đa hình) có thể xảy ra với ibutilide, thường có liên quan với TdP; các nguy cơ xảy ra ở nữ giới cao hơn nam giới. Nên tránh điều trị ibutilide chung với các thuốc gây kéo dài QT.

Ibutilide phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Hiện chưa có số liệu về tương tác giữa ibutilide với buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Ibutilide phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Theo các hướng dẫn chuyên môn gần đây, các thầy thuốc nên ý thức về nguy cơ tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc làm chậm thải trừ methadone.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

6. Mexiletine

Chuyển hóa:

Mexiletine được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2D6, và CYP1A2.

Đặc điểm chung:

Mexiletine là thuốc chống loạn nhịp. Mexiletine ức chế nhẹ sự dẫn truyền và hoạt động cơ cơ tim; mexiletine có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp, và cũng có thể gây kéo dài khoảng QT.

Mexiletine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Hiện chưa có bất cứ nghiên cứu nào về tương tác giữa mexiletine với buprenorphine. Không có bằng chứng về tương tác có ý nghĩa lâm sàng giữa buprenorphine với các thuốc được chuyển hóa qua CYP2D6.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Mexiletine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Theo các hướng dẫn chuyên môn gần đây, các thầy thuốc nên ý thức về nguy cơ tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc làm chậm thải trừ methadone.

Vì mexiletine và methadone đều được chuyển hóa qua CYP2D6 nên các tương tác giữa 2 thuốc này có thể xảy ra.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

7. Probucol

Chuyển hóa:

Probucol là một chất ức chế CYP3A4 ở mức độ vừa phải.

Đặc điểm chung:

Probucol gây kéo dài khoảng QT ở người. Do đó, không nên điều trị probucol chung với các thuốc khác cũng gây tác dụng không mong muốn này.

Probucol phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Hiện không có số liệu về tương tác giữa probucol với buprenorphine.

Là chất ức chế CYP3A4, probucol có thể tác động lên chuyển hóa của buprenorphine và có thể tăng nồng độ buprenorphine huyết tương. Tuy nhiên, nguy cơ suy hô hấp nặng bị giới hạn bởi tác dụng trần của buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Probucol phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Theo các hướng dẫn chuyên môn gần đây, các thầy thuốc nên ý thức về nguy cơ tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc làm chậm thải trừ methadone.

Ngoài ra, tác dụng ức chế CYP3A4 có nghĩa là cần phải theo dõi cẩn thận bệnh nhân vì nồng độ methadone huyết tương có thể tăng.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

8. Procainamide

Chuyển hóa:

Procainamide được chuyển hóa nhờ hệ CYP2D6, tạo nên sản phẩm chuyển hóa chính là N-hydroxyprocainamide.

Đặc điểm chung:

Procainamide là thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia, được chỉ định để điều trị các loạn nhịp thất đe dọa đến tính mạng như nhịp nhanh thất kéo dài. Procainamide gây kéo dài khoảng QT và được nhìn nhận là có nguy cơ gây TđP.

Procainamide phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Hiện chưa có bất kỳ nghiên cứu nào liên quan đến tương tác giữa procainamide và buprenorphine. Không có bằng chứng về các tương tác có ý nghĩa lâm sàng giữa buprenorphine và các thuốc được chuyển hóa qua CYP2D6.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Procainamide phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Theo các hướng dẫn chuyên môn gần đây, các thầy thuốc nên ý thức về nguy cơ tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc làm chậm thải trừ methadone.

Vì procainamide và methadone đều được chuyển hóa qua CYP2D6 nên có thể xảy ra các tương tác giữa 2 thuốc này.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

9. Quinidine

Chuyển hóa:

CYP450NF là enzyme chính liên quan đến oxy hóa quinidine tại các microsomes ở gan. Quinidine là một chất ức chế mạnh và có chọn lọc của CYP2D6.

Đặc điểm chung:

Giống như các thuốc chống loạn nhịp khác thuộc nhóm Ia, quinidine gây kéo dài khoảng QT và có thể đưa đến TdP.

Quinidine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Hiện chưa có bất kỳ nghiên cứu nào liên quan đến tương tác giữa quinidine và buprenorphine. Không có bằng chứng về các tương tác có ý nghĩa lâm sàng giữa buprenorphine và các thuốc được chuyển hóa qua CYP2D6.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Quinidine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Theo các hướng dẫn chuyên môn gần đây, các thầy thuốc nên ý thức về nguy cơ tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc làm chậm thải trừ methadone.

Ngoài ra, quinidine làm tăng đáng kể nồng độ methadone và chất chuyển hóa có hoạt tính của methadone trong pha hấp thụ. Điều này được suy đoán là do tác dụng ức chế của quinidine lên hệ thống bơm P-glycoprotein (P-gp) ra khỏi tế bào ở ruột hơn là qua trung gian các microsomes ở gan. Quinidine cũng tác động đến chuyển hóa của methadone thông qua khả năng ức chế mạnh CYP2D6.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Hai nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược ở những người khỏe mạnh cho thấy 600 mg quinidine làm tăng ($P < 0,05$) nồng độ methadone huyết tương trong giai đoạn hấp thụ, làm giảm tmax và làm tăng co đồng tử sau khi uống methadone (Kharasch và cộng sự, 2004).

Tài liệu tham khảo:

Kharasch và cộng sự, 2004

10. Sotalol

Chuyển hóa:

Sotalol có sinh khả dụng gần 100% và dường như không bị ảnh hưởng bởi chuyển hóa giai đoạn đầu. Sotalol được thải trừ chủ yếu qua đường tiết niệu.

Đặc điểm chung:

Sotalol được chỉ định để điều trị các rối loạn nhịp nhanh thất hoặc nhĩ. Với liều 160 mg hoặc cao hơn, sotalol thường gây kéo dài QT theo tương quan liều lượng.

Sotalol phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Điều trị sotalol chung với buprenorphine có thể làm tăng tác dụng gây hạ huyết áp và/hoặc ức chế hệ thần kinh trung ương.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Sotalol phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Theo các hướng dẫn chuyên môn gần đây, các thầy thuốc nên ý thức về nguy cơ tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc làm chậm thải trừ methadone.

Điều trị sotalol chung với methadone có thể làm tăng tác dụng gây hạ huyết áp và/hoặc ức chế hệ thần kinh trung ương.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

11. Verapamil

Chuyển hóa:

Verapamil được chuyển hóa sinh học chủ yếu nhờ CYP3A4. CYP1A2 và các enzymes thuộc phân nhóm CYP2C cũng có liên quan đến chuyển hóa của verapamil.

Đặc điểm chung:

Verapamil là thuốc chẹn kênh can-xi và là thuốc chống loạn nhịp nhóm IV. Verapamil làm giảm dẫn truyền tim và có thể gây nhịp tim chậm.

Verapamil phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Cần thận trọng khi điều trị verapamil chung với buprenorphine vì cả 2 thuốc này đều được chuyển hóa qua CYP3A4. Tuy nhiên, buprenorphine có ái lực thấp đối với CYP3A4 và có tác dụng trấn đối với ức chế hô hấp. Các số liệu in vivo gợi ý là verapamil có thể làm tăng hấp thu buprenorphine ở não.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Sự liên quan của P-glycoprotein (P-gp) trong vận chuyển buprenorphine ở hàng rào máu-não của chuột đã được nghiên cứu in vivo (Suzuki và cộng sự, 2007). Các chất ức chế P-gp bao gồm cả verapamil đã làm tăng hấp thu biểu kiến của buprenorphine vào não lên gấp 1,5 lần.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Suzuki và cộng sự, 2007

11. Verapamil

Verapamil phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Điều trị verapamil chung với các thuốc ức chế CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ methadone huyết tương. Cần xem xét khả năng kéo dài và/hoặc làm tăng các tác động dược lý của methadone, như ức chế hô hấp và hệ thần kinh trung ương. Theo các hướng dẫn chuyên môn gần đây, các thầy thuốc nên ý thức về nguy cơ tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc làm chậm thải trừ methadone.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Một nghiên cứu về vận chuyển methadone qua nhau thai người cho thấy là methadone đã làm thay đổi vị trí gắn kết vào P-gp ở nhau của verapamil và sự biểu hiện cùng hoạt tính của P-gp đã ảnh hưởng đến sự phân bố methadone ở nhau (Nanovskaya và cộng sự, 2005).

Lâm sàng: Trong một nghiên cứu thí điểm của Úc, verapamil được điều trị chung với methadone trong 2 tuần lễ với giảm liều methadone uống hàng ngày (Shulman và cộng sự, 1998). Không ghi nhận có tác dụng phụ.

Tài liệu tham khảo:

Nanovskaya và cộng sự, 2005/Shulman và cộng sự, 1998

Tài liệu tham khảo

Kharasch DE, Hoffer C, Whittington D. Tác dụng của quinidine, trong vai trò một đầu dò tìm sự liên quan của P-glycoprotein, đối với sự hấp thu ở ruột và dược lực học của methadone. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57(5): 600–610.

Krantz MJ. Tác động khác nhau của methadone đối với khoảng QTc: Đầu là những gợi ý thực hành? *J Addict Dis*. 2008; 27(4):5-9.

Krantz MJ, Martin J, Stimmel B, Mehta D, Haigney MC. Sàng lọc khoảng QTc trong điều trị Methadone. *Treatment. Ann Int Med*, 2008.

Nanovskaya T, Nekhayeva I, Karunaratne N, Audus K, Hankins GD, Ahmed MS. Vai trò của P-glycoprotein trong vận chuyển methadone qua nhau. *Biochem Pharmacol*. 2005;69(12):1869-78.

Shulman A, Jagoda J, Laycock G, Kelly H. Các thuốc chẹn kênh can-xi trong điều trị lệ thuộc thuốc, cai thuốc, và thêm thuốc. Một nghiên cứu thí điểm lâm sàng với nifedipine và verapamil. *Aust Fam Physician*. 1998;27 Suppl 1:S19-24.

Suzuki T, Zaima C, Moriki Y, Fukami T, Tomono K. P-glycoprotein làm trung gian vận chuyển buprenorphine từ não vào máu qua hàng rào máu-não. *J Drug Target*. 2007;15(1):67-74.





Các thuốc Chống loạn thần





Tổng quan

Các thuốc chống loạn thần phối hợp với buprenorphine: tổng quan

Buprenorphine có thể tương tác với một số thuốc chống loạn thần. Cần thận trọng khi điều trị buprenorphine chung với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương do nguy cơ tương tác dược lực học hiệp đồng cộng. Các tương tác chuyển hóa cũng có thể xảy ra khi điều trị buprenorphine chung với các thuốc được chuyển hóa nhờ CYP3A4.

Các thuốc chống loạn thần phối hợp với methadone: tổng quan

Methadone có thể tương tác với một số thuốc chống loạn thần. Cần thận trọng khi điều trị methadone chung với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương do nguy cơ tương tác dược lực học hiệp đồng cộng.

Các hướng dẫn chuyên môn về tác dụng đối với tim của methadone khuyến các thầy thuốc lâm sàng nên ý thức về nguy cơ tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc làm chậm thải trừ methadone (Krantz và cộng sự, 2008). Một số thuốc chống loạn thần có tác dụng làm kéo dài khoảng QT, và/hoặc có tác dụng ức chế đối với CYP3A4 hoặc CYP2D6. Do đó, cần thận trọng khi điều trị methadone chung với các thuốc này.

Tóm tắt

Các thuốc chống loạn thần phối hợp với buprenorphine: tóm tắt

- 1. Chlorpromazine:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.
- 2. Haloperidol:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này; điều trị haloperidol chung với các thuốc gây kéo dài khoảng QT và/hoặc với các thuốc được chuyển hóa qua hệ CYP có thể đặc biệt nguy hiểm; buprenorphine là chất ức chế yếu CYP3A4.
- 3. Mesoridazine:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.
- 4. Pimozide:** có thể có tương tác dược lực học hiệp đồng cộng khi phối hợp với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương và các thuốc chuyển hóa bởi CYP3A4; buprenorphine thuộc hai nhóm thuốc này.
- 5. Thioridazine:** có thể có tương tác dược lực học hiệp đồng cộng khi điều trị chung với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương.

Các thuốc chống loạn thần phối hợp với methadone: tóm tắt

Theo các hướng dẫn chuyên môn, cần thận trọng khi điều trị methadone chung với các thuốc chống loạn thần do nguy cơ gây TdP.

- 1. Chlorpromazine:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.
- 2. Haloperidol:** điều trị haloperidol chung với các thuốc gây kéo dài khoảng QT và/hoặc với các thuốc được chuyển hóa qua hệ CYP có thể đặc biệt nguy hiểm; methadone thuộc cả hai nhóm thuốc này.
- 3. Mesoridazine:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.
- 4. Pimozide:** có thể có tương tác dược lực học và/hoặc tương tác dược động học khi phối hợp với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương, các thuốc chuyển hóa bởi CYP3A4 và các thuốc gây kéo dài khoảng QT; methadone thuộc các nhóm thuốc này.
- 5. Thioridazine:** có thể có tương tác dược lực học hiệp đồng cộng khi điều trị chung với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương.



1. Chlorpromazine

Chuyển hóa:

Sự chuyển hóa của chlorpromazine cần đến các isoenzymes CYP1A2 và CYP2D6 của hệ CYP450.

Đặc điểm chung:

Chlorpromazine là một thuốc an thần kinh được dùng để điều trị bệnh tâm thần phân liệt. Ở một số bệnh nhân dùng chlorpromazine thấy có biến dạng không đặc hiệu sóng Q và T nhưng thường có khả năng hồi phục; đột tử do ngừng tim cũng được báo cáo.

Chlorpromazine phối hợp với buprenorphine**Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:**

Hiện chưa có bất kỳ nghiên cứu nào liên quan đến tương tác giữa chlorpromazine và buprenorphine. Không có bằng chứng về các tương tác có ý nghĩa lâm sàng giữa buprenorphine và các thuốc được chuyển hóa qua CYP2D6.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Chlorpromazine phối hợp với methadone**Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:**

Theo các hướng dẫn chuyên môn gần đây, các thầy thuốc lâm sàng nên ý thức về nguy cơ tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc làm chậm thải trừ methadone.

Chlorpromazine có thể tương tác chuyển hóa với methadone vì cả hai thuốc này đều được chuyển hóa qua CYP2D6.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

2. Haloperidol

Chuyển hóa:

Haloperidol được chuyển hóa nhờ CYP2D6 và CYP1A2.

Đặc điểm chung:

Cho đến năm 2007, yêu cầu của FDA về nhãn hiệu của haloperidol đã được sửa đổi để đưa vào một cảnh báo về nguy cơ gây kéo dài khoảng QT và nguy cơ gây hội chứng xoắn đỉnh. Các nguy cơ này sẽ gia tăng khi dùng haloperidol đường tĩnh mạch hoặc với liều cao hơn bình thường.

Haloperidol phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Hiện chưa có bất kỳ nghiên cứu nào liên quan đến tương tác giữa haloperidol và buprenorphine. Không có bằng chứng về các tương tác có ý nghĩa lâm sàng giữa buprenorphine và các thuốc được chuyển hóa qua CYP2D6.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Haloperidol phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Những thuốc gây kéo dài khoảng QT có thể có tác dụng hiệp đồng cộng khi dùng chung với haloperidol, và việc dùng haloperidol chung với các thuốc được chuyển hóa qua hệ CYP có thể đặc biệt nguy hiểm. Methadone thuộc cả hai nhóm này, do đó tránh dùng methadone chung với haloperidol.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

3. Mesoridazine

Chuyển hóa:

Mesoridazine được chuyển hóa nhờ CYPD6.

Đặc điểm chung:

Mesoridazine là một thuốc chống loạn thần loại phenothiazine được chỉ định để điều trị các bệnh nhân bị tâm thần phân liệt không đáp ứng hoặc không dung nạp với các thuốc chống loạn thần khác. Mesoridazine gây kéo dài khoảng QT khi tăng liều. Tác dụng này có thể làm gia tăng nguy cơ loạn nhịp thất nặng gây tử vong, như rối loạn nhịp kiểu xoắn đỉnh.

Mesoridazine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Hiện chưa có số liệu liên quan đến tương tác giữa mesoridazine và buprenorphine. Tuy nhiên, ở bệnh nhân dùng phối hợp hai thuốc này có thể làm gia tăng tác dụng hiệp đồng cộng hoặc hiệp đồng tăng mức lên hệ thần kinh trung ương như tác dụng an thần, nhất là ở bệnh nhân cao tuổi hoặc suy nhược.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Mesoridazine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Theo các hướng dẫn chuyên môn gần đây, các thầy thuốc lâm sàng nên ý thức về nguy cơ tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc làm chậm thải trừ methadone. Ngoài ra, ở bệnh nhân dùng phối hợp các thuốc này có thể làm gia tăng tác dụng hiệp đồng cộng hoặc hiệp đồng tăng mức lên hệ thần kinh trung ương như tác dụng an thần, nhất là ở bệnh nhân cao tuổi hoặc suy nhược.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

4. Pimozide

Chuyển hóa:

Pimozide được chuyển hóa một phần nhờ CYP3A4, và một phần nhỏ hơn với CYP1A2. Do đó, không nên điều trị pimozide chung với các thuốc ức chế hệ enzyme chuyển hóa này.

Đặc điểm chung:

Pimozide là một thuốc uống chống loạn thần. Thuốc được chỉ định để ngăn chặn chứng máy cơ vận động và phát âm ở bệnh nhân bị hội chứng Tourette. Pimozide có liên quan đến nguy cơ gây kéo dài khoảng QT. Không nên điều trị pimozide chung với các thuốc khác cũng gây kéo dài khoảng QT hoặc với các thuốc được chuyển hóa qua CYP3A4.

Pimozide phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Vì pimozide có liên quan đến nguy cơ gây kéo dài khoảng QT, do đó không nên điều trị pimozide chung với các thuốc khác cũng gây kéo dài khoảng QT hoặc với các thuốc được chuyển hóa qua CYP3A4. Buprenorphine là một chất ức chế yếu (có ái lực thấp) của CYP3A4.

Pimozide cũng có thể làm tăng tác dụng của các chất ức chế hệ thần kinh trung ương bao gồm các thuốc giảm đau, an thần, giải âu lo, và rượu. Vì lý do này, pimozide có thể làm tăng tác dụng gây ngủ của buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Pimozide phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Vì pimozide có liên quan đến nguy cơ gây kéo dài khoảng QT, do đó không nên điều trị pimozide chung với các thuốc khác cũng gây kéo dài khoảng QT hoặc với các thuốc được chuyển hóa qua CYP3A4. Vì methadone thuộc cả hai nhóm này, do đó nên tránh điều trị pimozide chung với methadone.

Pimozide cũng có thể làm tăng tác dụng của các chất ức chế hệ thần kinh trung ương bao gồm các thuốc giảm đau, an thần, giải âu lo, và rượu. Vì lý do này, pimozide có thể làm tăng tác dụng gây ngủ của methadone.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

5. Thioridazine

Chuyển hóa:

Thioridazine được chuyển hóa nhờ CYP2D6.

Đặc điểm chung:

Thioridazine là một thuốc chống loạn thần dẫn xuất từ piperidine và thuộc nhóm thuốc phenothiazine. Thioridazine gây kéo dài khoảng QT và tác động này có tương quan với liều lượng thuốc.

Thioridazine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Hiện chưa có số liệu liên quan đến tương tác giữa thioridazine và buprenorphine. Tuy nhiên, ở bệnh nhân dùng phối hợp hai thuốc này có thể làm gia tăng tác dụng hiệp đồng cộng hoặc hiệp đồng tăng mức lên hệ thần kinh trung ương như tác dụng an thần nhất là ở bệnh nhân cao tuổi hoặc suy nhược. Do đó, không nên điều trị thioridazine chung với các thuốc giảm đau như buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Thioridazine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Theo các hướng dẫn chuyên môn gần đây, các thầy thuốc nên ý thức về nguy cơ tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc làm chậm thải trừ methadone.

Ngoài ra, thioridazine có thể gây buồn ngủ và không nên điều trị chung với các thuốc giảm đau gây ngủ như methadone vì có thể gây tác dụng hiệp đồng cộng hoặc hiệp đồng tăng mức, nhất là ở bệnh nhân cao tuổi hoặc suy nhược.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.



Tài liệu tham khảo

Krantz MJ, Martin J, Stimmel B, Mehta D, Haigney MC. Sàng lọc khoảng QT trong điều trị methadone. Ann Int Med, 2008







Các thuốc **Chống nôn**





Tổng quan

Các thuốc chống nôn phối hợp với buprenorphine: tổng quan

Một số thuốc chống nôn chống chỉ định dùng chung với các thuốc ức chế CYP3A4. Buprenorphine là một chất ức chế yếu của CYP3A4.

Các thuốc chống nôn phối hợp với methadone: tổng quan

Các hướng dẫn chuyên môn về tác dụng lên hệ tim mạch của methadone khuyến các thầy thuốc lâm sàng nên ý thức về nguy cơ tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc làm chậm thải trừ methadone (Krantz và cộng sự, 2008).

Do tác dụng làm kéo dài khoảng QT nên một số thuốc chống nôn chống chỉ định dùng chung với các thuốc gây kéo dài QT và/hoặc với các thuốc ức chế CYP3A4; methadone thuộc cả hai nhóm này.

Tóm tắt



Các thuốc chống nôn phối hợp với buprenorphine: tóm tắt

- 1. Domperidone:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này; burpenorphine có tác dụng ức chế yếu với CYP3A4; chống chỉ định dùng domperidone với các thuốc ức chế CYP3A4.
- 2. Droperidol:** không quan sát thấy droperidol có tác dụng đối với hiệu quả giảm đau của burpenorphine ở chuột; điều trị droperidol chung với các thuốc kéo dài QT và/hoặc với các thuốc được chuyển hóa bởi hệ CYP có thể đặc biệt nguy hiểm; buprenorphine là chất ức chế yếu của CYP3A4.

Các thuốc chống nôn phối hợp với methadone: tóm tắt

- 1. Dromperidone:** chống chỉ định dùng chung với các thuốc kéo dài QT và/hoặc với các thuốc ức chế CYP3A4; methadone thuộc cả hai nhóm này.
- 2. Droperidol:** sử dụng droperidol cùng với các thuốc kéo dài QT và/hoặc với các thuốc được chuyển hóa bởi hệ CYP có thể đặc biệt nguy hiểm; methadone thuộc cả hai nhóm này.

1. Domperidone

Chuyển hóa:

Domperidone được chuyển hóa bởi enzyme CYP3A4.

Đặc điểm chung:

Đã có một vài trường hợp báo cáo là có kéo dài khoảng QT và loạn nhịp nhanh thất với domperidone.

Domperidone phối hợp với buprenorphine**Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:**

Hiện chưa có số liệu liên quan đến tương tác giữa domperidone và buprenorphine. Nhà sản xuất đưa ra chống chỉ định dùng domperidone với các thuốc ức chế CYP3A4, do đó tránh dùng chung domperidone với buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Domperidone phối hợp với methadone**Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:**

Vì domperidone ở nồng độ cao có thể kéo dài khoảng QT, nên nhà sản xuất đưa ra chống chỉ định dùng domperidone chung với các thuốc ức chế CYP3A4 và/hoặc với các thuốc gây kéo dài khoảng QT. Methadone thuộc cả hai nhóm này nên tránh dùng domperidone chung với methadone.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

2. Droperidol

Chuyển hóa:

Droperidol là một chất chuyển hóa bởi enzyme CYP3A4.

Đặc điểm chung:

Droperidol là một thuốc phối hợp trong gây mê và là một thuốc chống nôn. Droperidol liều cao gây kéo dài khoảng QT. Năm 2001, Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã thay đổi yêu cầu về nhãn hiệu đối với thuốc tiêm droperidol bao gồm một cảnh báo trong khung màu đen nói về nguy cơ kéo dài khoảng QT và nguy cơ gây hội chứng xoắn đỉnh.

Droperidol phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Buprenorphine có tác dụng ức chế yếu đối với CYP3A4, do đó tránh dùng chung droperidol với buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Droperidol không ảnh hưởng đến tác dụng giảm đau của buprenorphine ở chuột (Yasuda và cộng sự, 1982).

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Yasuda và cộng sự, 1982

Droperidol phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Những thuốc gây kéo dài khoảng QT có thể có tác dụng hiệp đồng cộng khi dùng chung với droperidol, và việc điều trị droperidol chung với các thuốc được chuyển hóa qua hệ CYP có thể đặc biệt nguy hiểm. Methadone thuộc cả hai nhóm này, do đó tránh điều trị methadone chung với droperidol.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo

Krantz MJ, Martin J, Stimmel B, Mehta D, Haigney MC. Sàng lọc khoảng QT trong điều trị methadone. *Ann Int Med*, 2008

Yasuda Y, Shioya Y, Nakai S, Shintani S, Hiyama T. Tương tác giữa buprenorphine, thuốc giảm đau và các thuốc tác động lên hệ thần kinh trung ương đối với việc kéo dài tác dụng giảm đau và gây ngủ do halothane. *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 1982; 79(3): 163-72.



Các thuốc Điều trị sốt rét





Tổng quan

Các thuốc điều trị sốt rét phối hợp với buprenorphine: tổng quan

Các tương tác chuyển hóa có thể xảy ra nếu buprenorphine được điều trị cùng với các thuốc được chuyển hóa qua CYP3A4.

Các thuốc điều trị sốt rét phối hợp với methadone: tổng quan

Các hướng dẫn chuyên môn về tác dụng lên hệ tim mạch của methadone khuyến các thầy thuốc lâm sàng nên ý thức về nguy cơ các tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc làm chậm thải trừ methadone (Krantz và cộng sự, 2008). Do đó, cần thận trọng khi điều trị methadone chung với các thuốc điều trị sốt rét làm kéo dài khoảng QT.

Tóm tắt



Các thuốc điều trị sốt rét phối hợp với buprenorphine: tóm tắt

1. **Chloroquine:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.
2. **Halofantrine:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Các thuốc điều trị sốt rét phối hợp với methadone: tóm tắt

Theo các hướng dẫn chuyên môn, cần thận trọng khi điều trị cùng lúc các thuốc điều trị sốt rét này với methadone do nguy cơ gây hội chứng xoắn đỉnh.

1. **Chloroquine:** có thể gây kéo dài khoảng QT và làm tăng nồng độ methadone huyết tương do tác động ức chế lên CYP2D6; cần thận trọng khi điều trị chloroquine chung với methadone.
2. **Halofantrine:** có thể gây kéo dài khoảng QT; cần thận trọng khi điều trị halofantrine cùng với methadone.

1. Chloroquine

Chuyển hóa:

CYP2C8 và CYP3A4/5 là những enzyme chính chịu trách nhiệm khử N-ethylation đối với cloroquine tại các microsomes ở gan người. Chloroquine có đặc tính ức chế CYP450, nhất là với CYP2D6.

Đặc điểm chung:

Chloroquine được dùng để điều trị hoặc dự phòng sốt rét và cũng được dùng trong một số rối loạn tự miễn. Độc tính trên tim của chloroquine có liên quan đến tác dụng giống quinidine của chloroquine (tác dụng ổn định màng). Hạ kali máu có thể xảy ra trong trường hợp ngộ độc cấp.

Chloroquine phối hợp với buprenorphine**Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:**

Chưa có bất cứ nghiên cứu nào liên quan đến tương tác giữa chloroquine và buprenorphine. Không có bằng chứng về tương tác chuyển hóa có ý nghĩa lâm sàng giữa buprenorphine và các thuốc tương tác với CYP2D6.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Chloroquine phối hợp với methadone**Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:**

Theo các hướng dẫn chuyên môn gần đây, các thầy thuốc nên ý thức về nguy cơ các tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc với các thuốc làm chậm thải trừ methadone. Vì là một chất ức chế CYP2D6 nên chloroquine có thể làm tăng nồng độ methadone huyết tương.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

2. Halofantrine

Chuyển hóa:

Halofantrine được chuyển hóa nhờ CYP3A4 và CYP2D6.

Đặc điểm chung:

Halofantrine là thuốc điều trị sốt rét tổng hợp. Độc tính mạnh đối với tim có liên quan đến nồng độ cao halofantrine trong huyết tương nhưng không liên quan đến nồng độ sản phẩm chuyển hóa của halofantrine là N-debutylhalofantrine.

Halofantrine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Hiện không có các số liệu liên quan đến tương tác giữa halofantrine và buprenorphine. Tuy nhiên, halofantrine và buprenorphine có thể có tương tác chuyển hóa vì cả hai đều được chuyển hóa nhờ CYP3A4.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Halofantrine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Theo các hướng dẫn chuyên môn gần đây, các thầy thuốc nên ý thức về nguy cơ các tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc với các thuốc làm chậm thải trừ methadone. Halofantrine có thể nằm trong hai nhóm này vì được chuyển hóa nhờ CYP3A4 và CYP2D6.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo

Krantz MJ, Martin J, Stimmel B, Mehta D, Haigney MC. Sàng lọc khoảng QT trong điều trị Methadone. Ann Int Med, 2008.



Các thuốc **Kháng histamine**





Tổng quan

Các thuốc kháng histamine phối hợp với buprenorphine: tổng quan

Bệnh nhân dùng buprenorphine cùng với thuốc kháng histamine có thể gây ức chế hệ thần kinh trung ương.

Các thuốc kháng histamine phối hợp với methadone: tổng quan

Bệnh nhân dùng methadone cùng với thuốc kháng histamine có thể có biểu hiện tăng ức chế hệ thần kinh trung ương.

Một khuyến nghị liên quan đến các tác dụng trên tim của methadone trong các hướng dẫn chuyên môn khẳng định rằng các thầy thuốc lâm sàng nên ý thức về nguy cơ các tương tác giữa methadone với các thuốc gây kéo dài khoảng QT hoặc các thuốc làm chậm thải trừ methadone (Krantz và cộng sự, 2008). Do đó, cần thận trọng khi điều trị methadone cùng với các thuốc kháng histamine gây kéo dài khoảng QT.

Tóm tắt



Các thuốc kháng histamine phối hợp với buprenorphine: tóm tắt

- 1. Astemizole:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này; hiện không còn sử dụng ở Mỹ.
- 2. Mizolastine:** là chất ức chế yếu của CYP3A4; có thể làm tăng nồng độ buprenorphine huyết tương.
- 3. Terfenadine:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này; hiện không còn sử dụng ở Mỹ.

Các thuốc kháng histamine phối hợp với methadone: tóm tắt

Theo các hướng dẫn chuyên môn, cần thận trọng khi điều trị cùng lúc các thuốc kháng histamine với methadone do nguy cơ gây TdP.

- 1. Astemizole:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này; hiện không còn sử dụng ở Mỹ.
- 2. Mizolastine:** là chất ức chế yếu của CYP3A4; có thể làm tăng nồng độ methadone huyết tương.
- 3. Terfenadine:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này; hiện không còn sử dụng ở Mỹ.

1. Astemizole

Chuyển hóa:

CYP2J2 đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa astemizole.

Đặc điểm chung:

Astemizole là chất đối kháng thụ thể histamine H1, có cấu trúc tương tự như terfenadine và haloperidol. Astemizole đã được thu hồi khỏi thị trường Mỹ do các vấn đề về an toàn và hiệu quả. Mặc dù hiếm gặp, các vấn đề nghiêm trọng liên quan đến tim (đôi khi gây tử vong) có thể xảy ra ở bệnh nhân dùng astemizole.

Astemizole phối hợp với buprenorphine**Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:**

Chưa có bất cứ nghiên cứu nào liên quan đến tương tác giữa astemizole và buprenorphine, tuy nhiên hiện chưa có tài liệu nào chứng tỏ CYP2J2 có vai trò trong chuyển hóa của buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Astemizole phối hợp với methadone**Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:**

Theo các hướng dẫn chuyên môn gần đây, các thầy thuốc nên ý thức về nguy cơ các tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc với các thuốc làm chậm thải trừ methadone.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

2. Mizolastine

Chuyển hóa:

Mizolastine được chuyển hóa hoàn toàn ở gan bằng glucuronidation và sulphation. Enzym CYP3A4 có liên quan đến một trong các đường chuyển hóa bổ sung đối với mizolastine. Mizolastine là một chất ức chế yếu in vivo của CYP 2E1, 2C9, 2D6 và 3A4.

Đặc điểm chung:

Mizolastine là thuốc kháng histamine không gây buồn ngủ. Mizolastine có khả năng làm kéo dài khoảng QT. Chống chỉ định dùng mizolastine cho bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng bệnh tim mạch hoặc có tiền sử loạn nhịp tim, bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ có khoảng QT kéo dài, bệnh nhân mất cân bằng điện giải (đặc biệt hạ kali máu), và bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng nhịp tim chậm.

Mizolastine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Hiện chưa có số liệu nào được công bố liên quan đến tương tác giữa mizolastine và buprenorphine. Mặc dù cả mizolastine và buprenorphine đều không phải là chất ức chế mạnh của CYP3A4, nên thận trọng khi sử dụng cùng lúc 2 thuốc này.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Mizolastine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Theo các hướng dẫn chuyên môn gần đây, các thầy thuốc nên ý thức về nguy cơ các tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc với các thuốc làm chậm thải trừ methadone. Vì là một chất ức chế yếu của CYP3A4, CYP2C9, và CYP2D6 nên mizolastine có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa của methadone.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

3. Terfenadine

Chuyển hóa:

Terfenadine là một tiền dược được chuyển hóa hoàn toàn thành fexofenadine có hoạt tính nhờ enzyme CYP3A4 ở ruột. Những enzyme khác có liên quan đến chuyển hóa terfenadine là: CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 và CYP2D6.

Đặc điểm chung:

Terfenadine là thuốc kháng histamine không gây buồn ngủ được chỉ định để làm giảm các triệu chứng dị ứng. Terfenadine được thu hồi khỏi thị trường Mỹ vào năm 1998. Terfenadine làm kéo dài khoảng QT và loạn nhịp thất, kể cả hội chứng xoắn đỉnh, đặc biệt khi dùng kết hợp với các thuốc có cùng tác dụng lên khoảng QT.

Terfenadine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Hiện chưa có nghiên cứu nào về tương tác thuốc giữa terfenadine và buprenorphine. Tuy nhiên, do cả hai terfenadine và buprenorphine đều chuyển hóa qua CYP3A4, nên cần thận trọng khi dùng chung hai thuốc này.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Terfenadine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Theo các hướng dẫn chuyên môn gần đây, các thầy thuốc nên ý thức về nguy cơ các tương tác giữa methadone với các thuốc có đặc tính làm kéo dài khoảng QT hoặc với các thuốc làm chậm thải trừ methadone. Terfenadine có thể có tương tác chuyển hóa với methadone vì cả hai đều được chuyển hóa nhờ CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 và CYP2C19.

Bằng chứng:

In vitro: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.



Tài liệu tham khảo

Krantz MJ, Martin J, Stimmel B, Mehta D, Haigney MC. Sàng lọc khoảng QT trong điều trị Methadone. Ann Int Med, 2008.







Các thuốc khác





Tóm tắt

Các thuốc khác phối hợp với buprenorphine: tóm tắt

- 1. Arsenic trioxide:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.
- 2. Aspirin:** có thể làm hạn chế tác dụng ngăn huyết khối của aspirin khi sử dụng cùng với buprenorphine.
- 3. Cimetidine:** có thể giảm chuyển hóa buprenorphine gây tăng buprenorphine trong huyết tương.
- 4. Cisapride:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này; kéo dài khoảng QT có thể xảy ra nếu điều trị cisapride chung với các thuốc khác gây kéo dài khoảng QT hoặc với các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4; buprenorphine có tác dụng ức chế yếu lên CYP3A4.
- 5. Dextromethorphan:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.
- 6. Disulfiram:** không thấy gây tương tác mạnh với buprenorphine. Cần tránh uống rượu.
- 7. Lofexidine:** điều trị kết hợp lofexidine và buprenorphine không gây ra bất cứ tác dụng không mong muốn nào ở bệnh nhân được chuyển đổi từ methadone sang buprenorphine.
- 8. Nicotine:** thường không có tác động đáng kể lên chuyển hóa buprenorphine.
- 9. Nifedipine:** có thể ức chế chuyển hóa buprenorphine và tăng nồng độ buprenorphine huyết tương có thể xảy ra.
- 10. Omeprazole:** không gây ảnh hưởng mạnh lên chuyển hóa buprenorphine.
- 11. Quetiapine:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.
- 12. Spironolactone:** là chất kích thích CYP3A4; điều trị chung với các chất dạng thuốc phiện có thể gây tác dụng hiệp đồng cộng lên huyết áp và làm tăng thải trừ buprenorphine.
- 13. Valsopodar:** không gây ảnh hưởng quan trọng lên chuyển hóa buprenorphine.
- 14. Vardenafil:** chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.



Các thuốc khác phối hợp với methadone: tóm tắt

- 1. Arsenic trioxide:** theo các hướng dẫn chuyên môn, nên thận trọng khi ghi toa cùng lúc arsenic trioxide với methadone do nguy cơ gây hội chứng xoắn đỉnh.
- 2. Aspirin:** có thể hạn chế tác dụng ngăn huyết khối của aspirin khi sử dụng cùng với methadone.
- 3. Cimetidine:** có thể ức chế chuyển hóa methadone và gây tăng nồng độ methadone huyết tương.
- 4. Cisapride:** Có thể xuất hiện khoảng QT kéo dài nếu cisapride được dùng chung với các thuốc khác gây kéo dài khoảng QT hoặc với các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4; methadone nằm trong cả hai nhóm này.
- 5. Dextromethorphan:** một nghiên cứu trường hợp đã ghi lại các phản ứng không mong muốn khi sử dụng dextromethorphan với methadone, các phản ứng này chấm dứt khi ngừng dextromethorphan.
- 6. Disulfiram:** chưa được ghi nhận có các tương tác có ý nghĩa với methadone. Tránh sử dụng cùng với các chế phẩm methadone có rượu.
- 7. Lofexidine:** bệnh nhân đang điều trị duy trì bằng methadone được kê lofexidine có thể xuất hiện các thay đổi về nhận thức và tim mạch.
- 8. Nicotine:** có thể gây tăng chuyển hóa methadone và giảm nồng độ methadone huyết thanh.
- 9. Nifedipine:** chuyển hóa nifedipine có thể bị ức chế khi sử dụng cùng methadone.
- 10. Omeprazole:** có thể ức chế chuyển hóa methadone do đó khi sử dụng cùng methadone có thể gây tăng nồng độ methadone huyết thanh.
- 11. Quetiapine:** có thể gây tăng nồng độ methadone nhưng không có biểu hiện lâm sàng.
- 12. Spironolactone:** là chất kích thích CYP3A4; dùng chung với các chất dạng thuốc phiện có thể gây tác dụng hiệp đồng cộng lên huyết áp và tăng thải trừ methadone.
- 13. Valspodar:** có thể gây tăng sinh khả dụng của methadone.
- 14. Vardenafil:** theo các hướng dẫn chuyên môn, cần thận trọng khi điều trị cùng lúc vardenafil và methadone do nguy cơ gây hội chứng xoắn đỉnh.



1. Arsenic trioxide

Chuyển hóa:

Arsenic trioxide được chuyển hóa chủ yếu với CYP1A1.

Đặc điểm chung:

Arsenic trioxide là một tác nhân hóa trị liệu có chức năng ban đầu là để điều trị ung thư máu khi không đáp ứng với các thuốc bậc 1. Arsenic trioxide có thể gây kéo dài khoảng QT, dẫn đến loạn nhịp thất kiểu xoắn đỉnh. Các tác dụng bất lợi còn có hạ kali-máu. Cần thận trọng khi điều trị arsenic trioxide chung với các thuốc gây kéo dài khoảng QT hoặc các thuốc gây rối loạn về điện giải.

Arsenic trioxide phối hợp với buprenorphine**Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:**

Hiện chưa có nghiên cứu nào về tương tác giữa arsenic trioxide và buprenorphine, cũng chưa có tài liệu cho thấy vai trò của CYP1A1 đối với chuyển hóa của buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Arsenic trioxide phối hợp với methadone**Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:**

Theo các hướng dẫn gần đây (Krantz và cộng sự, 2008), các bác sỹ cần ý thức về nguy cơ của các tương tác thuốc giữa methadone với các thuốc khác gây kéo dài khoảng QT hoặc các thuốc làm chậm thải trừ methadone.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Krantz và cộng sự, 2008

2. Aspirin

Chuyển hóa:

Aspirin được chuyển hóa phần lớn ở gan với UGT1A6 được cho là đóng vai trò chính.

Aspirin phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

UGT1A6 được cho là không có vai trò trong bất cứ khâu nào của chuyển hóa buprenorphine. Tuy nhiên, hiện chưa có nghiên cứu nào về việc sử dụng aspirin cùng với buprenorphine. Nhưng cần chú ý là tương tác dược lực học hạn chế hiệu quả ngăn huyết khối của aspirin đã quan sát được khi sử dụng cùng với methadone. Vì vậy, sử dụng các chất dạng thuốc phiện cần lưu ý khi kê đơn aspirin điều trị các bệnh mạch vành.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Aspirin phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Tương tác dược lực học giữa methadone với aspirin có thể hạn chế hiệu quả ngăn huyết khối của aspirin. Vì vậy, sử dụng các chất dạng thuốc phiện cần lưu ý khi kê đơn aspirin điều trị các bệnh mạch vành.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Hiệu quả của aspirin điều trị dự phòng bệnh mạch vành bị giảm trên bệnh nhân điều trị duy trì bằng methadone.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Malinin và cộng sự, 2001

3. Cimetidine

Chuyển hóa:

Cimetidine được chuyển hóa một phần ở gan nhưng hầu hết (70%) thuốc được bài tiết ở dạng không thay đổi.

Cimetidine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Cimetidine đã được biết là gây ức chế hoạt động CYP3A4, CYP2D6 và CYP1A2. Mặc dù chưa có nghiên cứu nào về tương tác giữa hai loại này, nhưng khi sử dụng cimetidine cùng buprenorphine có thể gây giảm chuyển hóa buprenorphine và do đó gây tăng nồng độ buprenorphine huyết tương. Tuy nhiên, nguy cơ nồng độ buprenorphine tăng cao trong máu gây suy hô hấp bị giới hạn do tác động trần của buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Cimetidine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Cimetidine gây ức chế hoạt động CYP3A4, CYP2D6 and CYP1A2. Vì vậy, khi sử dụng cimetidine cùng methadone có thể gây giảm chuyển hóa methadone và do đó gây tăng nồng độ methadone huyết tương. Cần theo dõi đáp ứng lâm sàng để phát hiện biểu hiện quá liều.

Bằng chứng:

In vitro: ức chế chuyển hóa methadone đã được quan sát thấy sau khi sử dụng cimetidine cùng với methadone (Dawson and Vestal, 1984).

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Dawson and Vestal, 1984

4. Cisapride

Chuyển hóa:

Cisapride được chuyển hóa chủ yếu nhờ CYP3A4.

Đặc điểm chung:

Cisapride là một chất kích thích dạ dày-ruột. Ở nhiều quốc gia, cisapride đã bị thu hồi hoặc hạn chế sử dụng do có những báo cáo về tác dụng gây kéo dài QT. Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã gửi thư cảnh báo đến các bác sĩ và cisapride đã được rút ra khỏi thị trường Mỹ vào năm 2000.

Cisapride phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Buprenorphine có tương tác với các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4 mặc dù hiện chưa có số liệu cụ thể về tương tác giữa cisapride và buprenorphine. Tuy là một chất ức chế yếu CYP3A4, buprenorphine có thể gây tăng nồng độ cisapride và do đó có nguy cơ gây kéo dài khoảng QT.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Cisapride phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Những thuốc ức chế đáng kể CYP3A4 có thể gây tăng nồng độ cisapride, làm tăng nguy cơ loạn nhịp do kéo dài khoảng QT. Nếu cisapride được điều trị chung với các thuốc khác gây kéo dài khoảng QT hoặc với các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4 thì vẫn có thể xảy ra kéo dài khoảng QT, do đó cần tránh dùng chung cisapride với methadone vì methadone thuộc 2 nhóm này.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

5. Dextromethorphan

Chuyển hóa:

Dextromethorphan được chuyển hóa chủ yếu nhờ CYP2D6.

Dextromethorphan phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Chưa có số liệu về tương tác giữa dextromethorphan và buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Dextromethorphan phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Methadone là chất chuyển hóa bởi CYP2D6. Một nghiên cứu trường hợp gợi ý rằng có thể xảy ra tương tác giữa dextromethorphan và methadone.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Trên bệnh nhân sử dụng methadone cùng với dextromethorphan thấy có các biểu hiện mê sảng, ngủ lịm, lẫn lộn, lơ đãng, mất tập trung và ăn kém. Các triệu chứng mất đi khi ngừng dextromethorphan (Lotrich và cộng sự, 2005).

Tài liệu tham khảo:

Lotrich và cộng sự, 2005

6. Disulfiram

Chuyển hóa:

Disulfiram chuyển hóa chậm trong gan với khoảng 20% disulfiram vẫn chưa được chuyển hoá sau 1-2 tuần.

Disulfiram phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Các nghiên cứu lâm sàng hiện nay về tương tác giữa buprenorphine và disulfiram không ghi nhận được bất cứ tương tác nào. Tuy nhiên, bệnh nhân nên được tư vấn tránh uống rượu.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Thử nghiệm trên 20 đối tượng lệ thuộc chất dạng thuốc phiện và cocaine, bắt đầu tham gia thử nghiệm điều trị thay thế bằng buprenorphine có đối chứng, và sau đó chia 2 nhóm ngẫu nhiên để sử dụng disulfiram (250 mg hàng ngày; n=11) hoặc giả dược (n=9) trong 12 tuần, không phát hiện thấy bất cứ biểu hiện tương tác thuốc nào (George và cộng sự, 2000).

Tài liệu tham khảo:

George và cộng sự, 2000

Disulfiram phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Disulfiram ức chế chuyển hóa rượu dẫn đến các tác dụng phụ có hại. Vì vậy, tránh sử dụng disulfiram chung với các chế phẩm methadone chứa rượu. Hiện chưa có bằng chứng cho thấy có tương tác giữa disulfiram với hầu hết các chế phẩm methadone.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Khi sử dụng methadone cùng với disulfiram không thấy có ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê lên chuyển hóa methadone (Tong và cộng sự, 1980).

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Tong và cộng sự, 1980

7. Lofexidine

Chuyển hóa:

Lofexidine được hấp thụ hoàn toàn và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau 3 giờ kể từ khi uống liều đơn. Thời gian bán hủy là 11 giờ với thời gian tích lũy là 4 ngày khi uống liều nhắc lại. Lofexidine được chuyển hóa hoàn toàn ở gan và bài tiết chủ yếu qua thận.

Lofexidine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Lofexidine được sử dụng thành công ở các cơ sở điều trị nội trú nhằm hỗ trợ việc chuyển đổi từ methadone sang buprenorphine. Tuy nhiên, lofexidine gây hạ huyết áp nên cần theo dõi chặt chẽ những thay đổi tim mạch ở bệnh nhân được điều trị buprenorphine và lofexidine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Lofexidine được sử dụng thành công ở các cơ sở điều trị nội trú nhằm hỗ trợ việc chuyển đổi sang buprenorphine ở những bệnh nhân dùng liều methadone hàng ngày 30-70mg (Glasper và cộng sự, 2005).

Tài liệu tham khảo:

Glasper và cộng sự, 2005

Lofexidine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Cơ chế tương tác trong y văn hiện nay chưa rõ ràng. Tuy nhiên, bệnh nhân sử dụng methadone với lofexidine cần được theo dõi chặt chẽ những thay đổi về nhận thức và tim mạch.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Các bệnh nhân sử dụng methadone ~80 mg/ngày và lofexidine ~1.6 mg/ngày có thấy giảm huyết áp tâm thu và tâm trương một cách có ý nghĩa và giảm nhận thức khi so sánh với bệnh nhân chỉ sử dụng methadone với liều tương đương (Schroeder và cộng sự, 2007).

Tài liệu tham khảo:

Schroeder và cộng sự, 2007

8. Nicotine (Hút thuốc lá)

Chuyển hóa:

Nicotine được chuyển hóa chủ yếu ở gan nhờ CYP2A6.

Nicotine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này về tương tác giữa việc hút thuốc lá với điều trị buprenorphine. Nicotine kích hoạt enzyme CYP2A6 và CYP1A2, nhưng buprenorphine thì không được chuyển hóa đáng kể bằng hai enzyme trên.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Nicotine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Bằng chứng cho thấy hút thuốc có thể kích thích CYP1A2 và gây giảm nồng độ methadone. Cần tư vấn cho bệnh nhân biết việc hút thuốc lá có thể giảm tác dụng của methadone. Tăng liều methadone nếu cần.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Giảm nồng độ methadone huyết tương đã được quan sát thấy trên bệnh nhân điều trị thay thế bằng methadone có hút thuốc lá.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Yue và cộng sự, 1995

9. Nifedipine

Chuyển hóa:

Nifedipine được chuyển hóa phần lớn nhờ enzym cytochrome P450, CYP3A4.

Nifedipine phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Nifedipine gây ức chế chuyển hóa buprenorphine. Khi sử dụng nifedipine cùng với buprenorphine có thể gây tăng nồng độ buprenorphine huyết tương. Tuy nhiên, nguy cơ nồng độ buprenorphine tăng cao trong máu gây suy hô hấp bị giới hạn do tác động trần của buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Quan sát thấy có ức chế chuyển hóa buprenorphine trên bộ chuẩn 18 microsome của gan người (Iribarne và cộng sự, 1997b).

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Iribarne và cộng sự, 1997b

Nifedipine phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Sử dụng nifedipine cùng với methadone có thể gây ức chế chuyển hóa nifedipine. Ảnh hưởng của nifedipine lên chuyển hóa methadone hiện chưa được đánh giá. Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ khi sử dụng cùng lúc hai thuốc này.

Bằng chứng:

In vitro: Quan sát thấy có ức chế chuyển hóa nifedipine khi sử dụng nifedipine cùng với methadone (Iribarne và cộng sự, 1997a).

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Iribarne và cộng sự, 1997a

10. Omeprazole

Chuyển hóa:

Omeprazole được chuyển hóa chủ yếu nhờ CYP2C19.

Omeprazole phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Omeprazole gây ức chế hoạt động của cả hai enzym CYP2C19 và CYP3A4, nhưng chưa quan sát thấy có ức chế đáng kể chuyển hóa buprenorphine hoặc omeprazole.

Bằng chứng:

In vitro: Không quan sát thấy có tương tác đáng lưu ý trên 3 micrososome gan ở người sau khi sử dụng omeprazole cùng với buprenorphine (Kilicarslan và Sellers, 2000).

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Kilicarslan và Sellers, 2000

Omeprazole phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Omeprazole gây ức chế hoạt động cả hai enzym CYP2C19 và CYP3A4 và vì vậy có thể gây giảm chuyển hóa methadone. Vì thế, nồng độ methadone có thể tăng khi sử dụng cùng hai loại thuốc này. Nên theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng và điều chỉnh liều phù hợp.

Bằng chứng:

In vitro: quan sát thấy có ức chế chuyển hóa methadone sau khi sử dụng methadone cùng với omeprazole (Foster và cộng sự, 1999).

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Foster và cộng sự, 1999

11. Quetiapine

Chuyển hóa:

Quetiapine được chuyển hóa chủ yếu tại gan với sự tham gia chính của CYP450 3A4 trong quá trình oxy hóa sulphur.

Quetiapine phối hợp với buprenorphine**Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:**

Được động học của quetiapine bị ảnh hưởng khi sử dụng cùng với ketoconazole và carbamazepine (Grimm và cộng sự, 2006) và vì thế các thuốc khác có ảnh hưởng nhiều đến hoạt động của CYP3A4 có thể dự đoán là có ảnh hưởng tới tác dụng của quetiapine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Grimm và cộng sự, 2006

Quetiapine phối hợp với methadone**Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:**

Được động học của quetiapine bị ảnh hưởng khi sử dụng cùng lúc với ketoconazole và carbamazepine (Grimm và cộng sự, 2006) và vì thế các thuốc khác có ảnh hưởng nhiều đến hoạt động của CYP3A4 có thể dự đoán là có ảnh hưởng tới tác dụng của quetiapine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Liều quetiapine trung bình 138 mg/ngày trong thời gian trung bình 30 ngày gây tăng nồng độ R-methadone huyết tương đáng kể. Các chất được giả thiết là cơ sở của tương tác bao gồm enzym gan CYP2D6 và/hoặc chất vận chuyển P-glycoprotein (Uehlinger và cộng sự, 2007).

Lâm sàng: Không có dấu hiệu quá liều nào được ghi nhận khi nồng độ methadone huyết tương tăng ở những bệnh nhân sử dụng cùng lúc với quetiapine (Uehlinger và cộng sự, 2007).

Tài liệu tham khảo:

Grimm và cộng sự, 2006/Uehlinger và cộng sự, 2007

12. Spironolactone

Chuyển hóa:

Spironolactone được chuyển đổi thành một sản phẩm chuyển hóa có khả năng bất hoạt các enzym P450 cytochrome của tinh hoàn và tuyến thượng thận. Spironolactone là một chất kích thích của CYP3A4.

Đặc điểm chung:

Spironolactone là một thuốc lợi tiểu, chống tăng huyết áp và có hoạt tính kháng-androgen. Spironolactone làm tăng kali máu, một yếu tố nguy cơ gây hội chứng xoắn đỉnh.

Spironolactone phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Vì các thuốc dạng thuốc phiện có thể gây hạ huyết áp, đặc biệt trong giai đoạn khởi liều và tăng liều, nên việc dùng cùng lúc với các thuốc chống tăng huyết áp có thể gây nên tác dụng hiệp đồng cộng lên huyết áp. Mặc dù chưa có tài liệu nào ghi nhận tương tác thuốc giữa spironolactone và buprenorphine, vẫn cần thận trọng khi sử dụng cùng lúc 2 thuốc này và nên theo dõi sát vấn đề hạ huyết áp. Spironolactone cũng là một chất kích thích CYP3A4, do đó nó có thể làm tăng thải trừ buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Spironolactone phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Vì các thuốc dạng thuốc phiện có thể gây hạ huyết áp, đặc biệt trong giai đoạn khởi liều và tăng liều, nên việc dùng cùng lúc với các thuốc chống tăng huyết áp có thể gây nên tác dụng hiệp đồng cộng lên huyết áp. Mặc dù chưa có tài liệu nào ghi nhận tương tác thuốc giữa spironolactone và methadone, tuy nhiên nên thận trọng khi sử dụng cùng lúc 2 thuốc này và nên theo dõi sát vấn đề hạ huyết áp. Spironolactone cũng có thể gây tăng kali-máu, một yếu tố nguy cơ gây hội chứng xoắn đỉnh (TdP). Spironolactone là một chất kích thích CYP3A4, do đó nó có thể làm tăng thải trừ methadone.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

13. Valspodar

Chuyển hóa:

Sự ức chế mạnh của valspodar lên các cơ chế giải độc qua cytoplasmic và qua màng của các tế bào tại hàng rào hấp thụ và thải trừ của cơ thể gây ra nhiều tương tác dược động học với các thuốc khác được chuyển hóa bởi một hoặc cả hai loại enzym là P-glycoprotein và các enzym giải độc thuộc hệ thống CYP.

Valspodar phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Valspodar có thể có tương tác với các thuốc được chuyển hóa bởi hệ enzym CYP, tuy nhiên, hiện chưa có thông tin cụ thể về bản chất của tương tác này tại thời điểm in cuốn sách này.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Valspodar phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Valspodar có thể có tương tác với các thuốc được chuyển hóa bởi hệ enzym CYP.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Trên chuột, quan sát thấy valspodar gây tăng sinh khả dụng của methadone do ức chế P-glycoprotein. Quan sát thấy tăng tác dụng an thần, giảm đau của methadone (Ortega và cộng sự, 2007).

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Ortega và cộng sự, 2007

14. Vardenafil

Chuyển hóa:

Vardenafil được chuyển hóa phần lớn bởi enzyme CYP3A4 và CYP3A5 và phần nhỏ hơn bởi CYP2C9.

Đặc điểm chung:

Vardenafil là một chất ức chế PDE5 được sử dụng để điều trị rối loạn cương dương. Thuốc này đã được cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa kỳ cảnh báo về gia tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT khi dùng chung với những thuốc khác gây ra tác động này.

Vardenafil phối hợp với buprenorphine

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Do vardenafil được chuyển hóa chủ yếu nhờ enzyme CYP3A4, không nên dùng chung với những thuốc cũng ức chế hệ thống chuyển hóa này. Hiện không có số liệu chi tiết về tương tác thuốc giữa vardenafil và buprenorphine.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Vardenafil phối hợp với methadone

Khả năng tương tác với các chất dạng thuốc phiện:

Theo tài liệu hướng dẫn của các chuyên gia gần đây (Krantz và cộng sự, 2008), các thầy thuốc cần ý thức về nguy cơ tương tác giữa methadone và các thuốc khác có đặc tính kéo dài khoảng QT hoặc làm chậm thải trừ methadone.

Bằng chứng:

In vitro: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

In vivo: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Lâm sàng: Chưa có số liệu tại thời điểm in cuốn sách này.

Tài liệu tham khảo:

Krantz và cộng sự, 2008

Tài liệu tham khảo

Bigler J, Whitton J, Lampe JW, Fosdick L, Bostick RM, Potter JD. Kiểu gen CYP2C9 và UGT1A6 điều chỉnh ảnh hưởng bảo vệ của aspirin đối với nguy cơ ung thư đại tràng, 2001;61(9):3566–9.

Dawson GW, Vestal RE. Cimetidine ức chế N-demethylation của methadone trên in vitro. Res Commun Chem Pathol Pharmacol, 1984;46(2):301–4.

Foster DJ, Somogyi AA, Bochner F. Methadone N-demethylation trên các microsomes gan của người: không thay đổi chuyển hóa và có sự tham gia của CYP3A4. Br J Clin Pharmacol, 1999;47(4):403–12.

George TP, Chawarski MC, Pakes J, Carroll KM, Kosten TR, Schottenfeld RS. Disulfiram hoặc placebo đối với nghiện cocaine trên các đối tượng điều trị thay thế bằng buprenorphine: thử nghiệm ban đầu. Biol Psychiatry, 2000;47(12):1080–6.

Grimm SW, Richtand NM, Winter HR, Stams KR, Reece SB. Tác động của cytochrome P450 3A4 điều chỉnh ketoconazole và carbamazepine trên dược động học của quetiapine. Br J Clin Pharmacol, 2006;61(1):58–69.

Iribarne C, Dréano Y, Bardou LG, Ménez JF, Berthou F. Tương tác của methadone với chất tác dụng của cytochrome P450 3A4 gan người. Toxicology, 1997(a);117(1):13–23.

Iribarne C, Picart D, Dreano Y, Bail JP, Berthou F. Sự tham gia của cytochrome P450 3A4 lên N-dealkylation của buprenorphine ở microsomes gan người. Life Sci, 1997(b);60(22):1953–64.

Kilicarslan T, Sellers EM. Không có tương tác của buprenorphine lên chuyển hóa flunitrazepam. Am J Psychiatry, 2000;157(7):1164–6.

Lotrich FE, Rosen J, Pollock BG. G. Mê sảng do dextromethorphan bị kích thích và có thể do tương tác của methadone. Am J Geriatr Pharmacother, 2005;3(1):17–20.

Malinin AI, Callahan KP, Serebruany VL. Tác động nghịch lý của các thụ thể tiểu cầu trên các bệnh nhân điều trị thay thế bằng methadone sau viên đơn aspirin. Thromb Res, 2001;104(4):297–9.

Ortega I, Rodriguez M, Suarez E, Perez-Ruixo JJ, Calvo R. Mô hình dược động học methadone trên chuột khi có mặt của chất ức chế P-glycoprotein lên valsopodar. Pharm Res, 2007;24(7):1299–308.

Schroeder JR, Schmittner J, Bleiberg J, Epstein DH, Krantz MJ, Preston KL. Động lực máu và ảnh hưởng lên nhận thức khi sử dụng lofexidine cùng với methadone: Nghiên cứu thử nghiệm. Pharmacotherapy, 2007;27(8):1111–9.

Tong TG, Benowitz NL, Kreek MJ. Tương tác methadone-disulfiram trên bệnh nhân điều trị thay thế bằng methadone. J Clin Pharmacol, 1980;20(8–9):506–13.

Uehlinger C, Crettol S, Chassot P, Brocard M, Koeb L, Brawand-Amey M, Eap CB. Tăng nồng độ trong huyết tương (R)- methadone do quetiapine tác động trên bệnh nhân có kiểu gen cytochrome P450s và ABCB1. J Clin Psychopharmacol, 2007;27(3):273–8.

Yue, QY, Svensson, JO, Bertilsson, L & Säwe, J. Racemic. Dược động học methadone liên quan đến debrisoquine hydroxylation polymorphism ở người. Tóm tắt báo cáo tại Hội nghị lần thứ nhất châu Âu về dược lý học và điều trị lâm sàng. September 27–30. Therapie, [1995, suppl], 88.



