

# TƯƠNG TÁC GIỮA THEOPHYLLIN VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ THỰC PHẨM

## *Tóm lược về Theophyllin*

Theophyllin có cấu trúc thuộc nhóm methylxanthine, được biết năm 1940 như là một loại thuốc làm giảm triệu chứng hoặc phòng ngừa hen phế quản và tình trạng co thắt phế quản. Theophyllin được bào chế dưới nhiều dạng chế phẩm: viên nang, viên giải phóng chậm, giải phóng kéo dài, xiro, dung dịch, thuốc tiêm... Thuốc có nhiều tác dụng dược lý:

- Trên hô hấp: giãn phế quản, kích thích trung tâm hô hấp ở hành não làm tăng biên độ và tần số hô hấp.
- Trên tim mạch: tăng biên độ, tần số và lưu lượng tim, tăng sử dụng oxy cơ tim.
- Trên hệ thần kinh trung ương: tác dụng kích thích hệ thần kinh trung ương kém cafein, làm dễ dàng cho các hoạt động vỏ não.
- Tác dụng trên thận như một thuốc lợi tiểu.

Thuốc được chỉ định trong hen phế quản. Tuy nhiên, hiện nay dạng thuốc theophyllin uống giải phóng nhanh không được chỉ định để làm giảm co thắt phế quản trong hen phế quản cấp hoặc viêm phế quản mạn vì tỷ lệ tác dụng phụ cao do hấp thu nhanh, mà được thay thế bằng thuốc hít kích thích  $\beta_2$  tác dụng ngắn, hiệu quả hơn và an toàn hơn. Nhưng các chế phẩm theophyllin giải phóng chậm vẫn có ích để điều trị dự phòng và kiểm soát cơn hen ban đêm, kiểm soát thở khò khè buổi sáng. Chế phẩm Aminophyllin tiêm tĩnh mạch được chỉ định trong điều trị cơn hen nặng không đáp ứng nhanh với thuốc phun mù kích thích  $\beta_2$ .

Để việc sử dụng loại thuốc này đạt được hiệu quả, ngăn ngừa tác dụng phụ không mong muốn là vấn đề cấp thiết mà bác sĩ, dược sĩ, người sử dụng thuốc cần phải lưu ý về cơ chế tác dụng, tác dụng dược lý, chuyển hóa thuốc, tương tác thuốc. Từ lâu, người ta đã biết rằng một vài loại thức ăn, thức uống hoặc thuốc khác có thể ảnh hưởng đến sự hấp thụ và tác dụng của thuốc đang sử

dụng. Khoa học gọi đây là hiện tượng **tương tác** (interaction) giữa thực phẩm và dược phẩm hoặc thuốc và thuốc. Trong phạm vi bài viết, chúng ta cùng nghiên cứu tương tác giữa thuốc theophylline và các thuốc khác, thức uống có cồn...

### ***Theophyllin và tương tác thuốc - thuốc:***

Theophylline tương tác với nhiều loại thuốc. Sự tương tác có thể là dược lực học, tức là, sự thay đổi trong đáp ứng điều trị với Theophylline hoặc một loại thuốc khác hoặc xuất hiện các tác dụng phụ mà không thay đổi nồng độ Theophylline trong huyết thanh. Tuy nhiên, thường xuyên hơn, sự tương tác là dược động học, tức là tốc độ thanh thải Theophylline bị thay đổi bởi một loại thuốc khác dẫn đến tăng hoặc giảm nồng độ Theophylline trong huyết thanh. Theophylline hiếm khi làm thay đổi dược động học của các loại thuốc khác. Nếu Theophylline đang được bắt đầu ở một bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế thanh thải Theophylline (ví dụ: cimetidine, erythromycin), liều Theophylline cần thiết để đạt được nồng độ Theophylline trong huyết thanh trị liệu sẽ nhỏ hơn. Ngược lại, nếu Theophylline đang được bắt đầu ở một bệnh nhân đang dùng thuốc tăng cường thanh thải Theophylline (ví dụ: rifampin), liều Theophylline cần thiết để đạt được nồng độ Theophylline trong huyết thanh trị liệu sẽ lớn hơn. Việc ngừng sử dụng thuốc đồng thời làm tăng độ thanh thải Theophylline sẽ dẫn đến việc tích lũy Theophylline đến mức độc hại tiềm tàng, trừ khi giảm liều Theophylline một cách thích hợp. Ngừng sử dụng thuốc đồng thời ức chế thanh thải Theophyllin sẽ dẫn đến giảm nồng độ Theophylline trong huyết thanh, trừ khi tăng liều Theophylline.

### **Các thuốc tương tác với Theophyllin**

<b>Thuốc</b>	<b>Loại tương tác</b>	<b>Hậu quả</b>	<b>Hướng xử trí</b>
Adenosine	Theophylline khóa receptor adenosine	Tăng liều adenosin	Ngừng uống các sản phẩm có chứa methy xanthin ít nhất 24 giờ trước khi kiểm tra căng thẳng tim
Alcohol	Lượng lớn cồn (3 mL/kg) làm giảm độ thanh thải Theophylline	Tăng nồng độ Theophyllin 30%	Ngừng uống cồn trong quá trình điều trị

	lên tới 24 giờ		
Allopurinol	Giảm độ thanh thải Theophylline khi dùng liều allopurinol $\geq 600$ mg/day	Tăng nồng độ Theophyllin 25%	Theo dõi độc tính Theophyllin trong quá trình điều trị
Cimetidine	Giảm độ thanh thải Theophylline do ức chế cytochrome P450 1A2	Tăng nồng độ Theophyllin 70%	Điều chỉnh liều để đảm bảo an toàn cho 2 loại thuốc hoặc thay thế thuốc khác cùng tác dụng trị liệu.
Ciprofloxacin	Giống như cimetidine	Tăng nồng độ Theophyllin 40%	Điều chỉnh liều theophyllin hoặc thay thế thuốc khác cùng tác dụng trị liệu.
Clarithromycin	Chuyển hóa Clarithromycin làm giảm độ thanh thải Theophylline do ức chế cytochrome P450 3A3	Tăng nồng độ Theophyllin 25%	Điều chỉnh liều theophyllin hoặc thay thế thuốc khác cùng tác dụng trị liệu.
Diazepam	Benzodiazepines tăng nồng độ adenosine trong hệ TKTW, trong khi Theophylline khóa receptor adenosine	Giảm mức độ an thần mong muốn của diazepam	Tăng liều diazepam để tạo ra mức độ an thần mong muốn. Khi ngừng sử dụng Theophylline nên giảm liều Diazepam.
Disulfiram	Giảm độ thanh thải Theophyllin bằng cách ức chế hydroxyl hóa và demethyl hóa	Tăng nồng độ Theophyllin 50%	Theo dõi đáp ứng trên lâm sàng, điều chỉnh liều Theophyllin
Ephedrine	Tác dụng hiệp đồng trên TKTW.	Tăng triệu chứng buồn nôn, hồi hộp, mất ngủ.	Điều chỉnh liều theophyllin
Erythromycin	Chuyển hóa Erythromycin làm giảm độ thanh thải Theophylline do ức chế cytochrome P450 3A3	Tăng nồng độ Theophyllin 35%	Điều chỉnh liều theophyllin hoặc thay thế thuốc khác cùng tác dụng trị liệu.
Flurazepam	Giống diazepam	Giống diazepam.	Giống diazepam
Fluvoxamine	Giống cimetidine	Giống cimetidine.	Điều chỉnh liều theophyllin hoặc thay thế thuốc khác cùng tác dụng trị liệu.
Interferon, tái tổ hợp alpha-A	Giảm độ thanh thải Theophylline	Tăng nồng độ Theophyllin 100%	Theo dõi chặt chẽ đáp ứng trên lâm sàng và giảm liều theophyllin
Methotrexate (MTX)	Giảm độ thanh thải Theophylline	Tăng nồng độ Theophyllin 20% sau khi dùng liều thấp MTX, liều cao	Theo dõi đáp ứng trên lâm sàng, điều chỉnh liều Theophyllin

		MTX có thể tăng nồng độ Theophyllin cao hơn.	
Mexiletine	Giống disulfiram	Tăng nồng độ Theophyllin 80%	Theo dõi đáp ứng trên lâm sàng, điều chỉnh liều Theophyllin
Phenytoin	Phenytoin làm tăng độ thanh thải Theophyllin bằng cách tăng hoạt động của enzyme microsome. Theophylline làm giảm hấp thu phenytoin	Nồng độ Theophylline và phenytoin trong huyết thanh giảm khoảng 40%.	Theo dõi nồng độ thuốc trong máu và điều chỉnh liều cả 2 thuốc.
Propranolol	Giống cimetidine và tương tác dược lý	Tăng nồng độ Theophyllin 100%. Ức chế Beta-2 có thể làm giảm hiệu quả của Theophylline.	Điều chỉnh liều theophyllin hoặc thay thế thuốc khác cùng tác dụng trị liệu.
Rifampin	Tăng độ thanh thải Theophylline bằng cách tăng hoạt tính cytochrom P450 1A2 và 3A3	Tăng nồng độ Theophyllin 20 - 40%	Điều chỉnh liều theophyllin
Tacrine	Giống cimetidine, cũng làm tăng độ thanh thải ở thận của Theophylline	Tăng nồng độ Theophyllin 90%	Điều chỉnh liều theophyllin
Thiabendazole	Giảm độ thanh thải Theophylline	Tăng nồng độ Theophyllin 190%	Điều chỉnh liều theophyllin hoặc thay thế thuốc khác cùng tác dụng trị liệu.
Ticlopidine	Giảm độ thanh thải Theophylline	Tăng nồng độ Theophyllin 60%	Điều chỉnh liều theophyllin
Verapamil	Giống disulfiram	Tăng nồng độ Theophyllin 20%	Điều chỉnh liều theophyllin hoặc thay thế thuốc khác cùng tác dụng trị liệu.

### ***Theophylline, tương tác giữa thuốc và thực phẩm***

Uống viên giải phóng kéo dài Theophylline ngay sau một bữa ăn có hàm lượng chất béo cao (45 g chất béo, 55 g carbohydrate, 28 g protein, 789 calo) có thể dẫn đến  $C_{max}$  (nồng độ thuốc tối đa trong máu sau khi dùng một liều đơn

độc) cao hơn và kéo dài  $T_{\max}$  (thời điểm đạt nồng độ thuốc tối đa) và mức độ hấp thụ nhiều hơn khi so sánh với việc dùng nó ở trạng thái nhịn ăn. Ảnh hưởng của loại và số lượng thực phẩm khác, cũng như khoảng thời gian giữa thuốc và thực phẩm, chưa được nghiên cứu.

Có nhiều yếu tố khác nhau có thể ảnh hưởng đến việc sử dụng thuốc an toàn, hiệu quả, trong đó, sự tương tác giữa thuốc với thuốc và giữa thuốc với thực phẩm là một trong những vấn đề thường gặp nhất. Sử dụng theophyllin cùng với các thuốc khác và chế độ ăn giàu chất béo có thể làm tăng nồng độ theophyllin trong máu. Do đó cần khuyến nghị với các bác sĩ trong dặn dò bệnh nhân khi sử dụng theophyllin hạn chế ăn thực phẩm giàu chất béo trong chế độ ăn. Cũng như cần thiết phải đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng thuốc ngay khi bắt đầu dùng bất cứ loại thuốc nào để có thể tuân thủ tốt các điều kiện dùng thuốc.

***Võ Hoàng Bảo***