

CYCLOSPORIN A TRONG DA LIỄU

BSNT. Trịnh Ngọc Phát¹, BS. Nguyễn Thị Huế²

1. ĐẠI CƯƠNG

Cyclosporin A (CsA) là một thuốc ức chế miễn dịch thường dùng trong y học nói chung và da liễu nói riêng. CsA được sử dụng nhiều trong ghép tạng, các bệnh tự miễn toàn thân. Trong da liễu, CsA có rất nhiều chỉ định, đặc biệt là trong điều trị vẩy nến nặng, hội chứng Lyell, viêm da cơ địa nặng...

2. KHÁI QUÁT VỀ CYCLOSPORIN A

2.1. Cơ chế tác dụng

Cyclosporin A là một sản phẩm chuyển hóa của nấm, có tác dụng ức chế miễn dịch mạnh.

Cơ chế hoạt động của CsA vẫn chưa được hiểu hoàn toàn đầy đủ. Vai trò được chứng minh nhiều nhất của CsA trong vẩy nến là tác dụng của nó lên tế bào lympho T. Điều này được cho là do sự ức chế enzym nội bào calcineurin bởi một phức hợp được hình thành giữa CsA và cyclophilin. Sự ức chế calcineurin dẫn đến giảm hoạt động của yếu tố phiên mã, yếu tố nhân của tế bào T hoạt hóa

(NFAT-1) trong việc điều hòa phiên mã của một số gen cytokin mà chủ yếu interleukin (IL) -2. Vì IL-2 gây ra hoạt hóa và tăng sinh của tế bào T trợ giúp (T helper, CD4+) và tế bào T gây độc (Tc, CD8+), nên việc giảm sản xuất IL-2 dẫn đến giảm số lượng tế bào T CD4+ và CD8+ hoạt hóa trong thượng bì. CsA cũng có thể ảnh hưởng trực tiếp đến các tế bào trình diện kháng nguyên (ví dụ như tế bào Langerhans), tế bào mast và tế bào sừng. CsA cũng ức chế sản xuất interferon- γ (IFN- γ), điều hòa làm giảm sản xuất phân tử kết dính gian bào 1 (ICAM-1). ICAM-1 được biểu lộ trên bề mặt của nhiều loại tế bào khác nhau bao gồm tế bào sừng và nội mô mao mạch ở da và đóng một vai trò trong quá trình miễn dịch bằng cách ảnh hưởng đến quá trình di chuyển các tế bào viêm khác nhau. Các phân tử kết dính này cho phép các bạch cầu trong tuần hoàn di chuyển hiệu quả hơn qua nội mô để vào mô, và một khi đã ở trong lớp thượng bì, các tế bào viêm sẽ khởi phát một loạt các phản ứng viêm. Vì CsA ức chế tế bào T tiết IFN- γ nên làm giảm ICAM-1 và kết quả là sự xâm nhập và gây viêm của tế bào lympho cũng có thể giảm ¹.

1: Trường Đại học Y Hà Nội

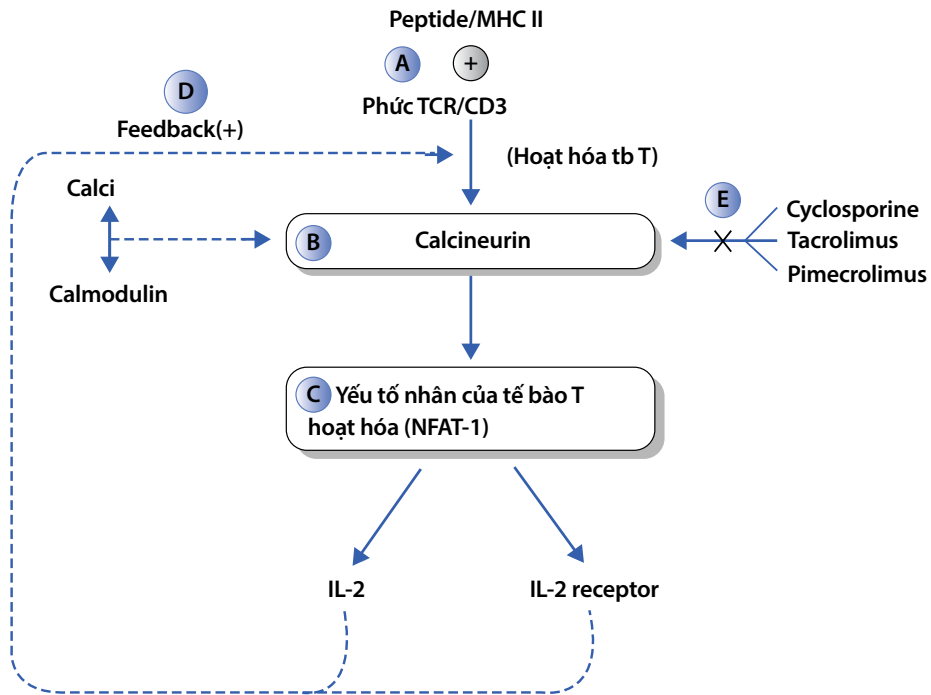
2: Bệnh viện Bạch Mai

DOI:10.56320/tcdlhnv.37.31



Bảng 1: Tóm tắt cơ chế tác dụng chính của cyclosporin A

Cơ chế	Tác động
Ức chế sản xuất IL-2 thông qua ức chế calcineurin	Giảm tăng sinh tế bào T khi đã kích hoạt
Ức chế calcineurin dẫn đến giảm hoạt tính của yếu tố phiên mã NFAT-1	Ức chế tăng sinh tế bào T
Ức chế sản xuất IFN- γ bởi tế bào lympho T	Giảm biểu lộ HLA-DR; giảm tăng sinh tế bào sừng
Gắn với thụ thể steroid liên quan đến protein sốc nhiệt 56	Ức chế sự phiên mã của các cytokin tiền viêm như GM-CSF, IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α



Hình 1: Cơ chế tác dụng của cyclosporin và liên quan đến ức chế calcineurin

A. Phức peptide/MHC II trên tế bào trình diện kháng nguyên tương tác với phức hợp thụ thể tế bào T (TCR)/CD3 và dẫn đến hoạt hóa tế bào T; một trong những kết quả của quá trình hoạt hóa tế bào T này là tăng hoạt động calcineurin.

B. Với calci là một đồng yếu tố, và thông qua tương tác với calmodulin (protein vận chuyển calci), hoạt động calcineurin làm tăng hoạt động của yếu tố phiên mã NFAT-1.

C. NFAT-1 làm tăng hình thành cả cytokin IL-2 và thụ thể IL-2.

D. Thông qua việc IL-2 gắn với thụ thể IL-2 tiếp theo, sự hoạt hóa tế bào T được khuếch đại hơn nữa.

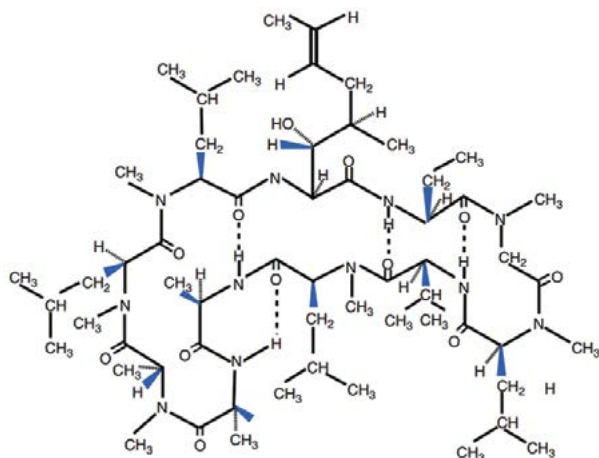
E. Cyclosporin (cũng như tacrolimus và pimecrolimus) ức chế enzym quan trọng - calcineurin trong hệ thống này làm giảm sản xuất thụ thể IL-2 và giảm IL-2, với tác dụng thực sự là ức chế "tín hiệu 1".

2.2. Đặc điểm dược lý học

- Cấu tạo:

CsA là một peptit mạch vòng trung tính bao gồm 11 acid amin (Hình 2).

CsA được bào chế được dạng công thức gốc (Sandimmune) hoặc công thức vi nhũ tương (nhũ tương micro) với sinh khả dụng cao và ổn định hơn (Neoral, Gengraf). Neoral là công thức duy nhất của CsA được chấp thuận để điều trị vẩy nến. Neoral gồm dạng viên nang hoặc dạng dung dịch uống. Dung dịch uống chứa 100mg/mL và nên được pha loãng, tốt nhất là với nước cam hoặc nước táo, ngay trước khi dùng, để tạo cảm giác dễ uống hơn. Nước bưởi ảnh hưởng đến sự trao đổi chất của CsA và vì vậy cần tránh. Các viên nang gelatin mềm thuận tiện hơn nhiều và có sẵn ở hàm lượng 25 và 100mg.



Hình 2: Cấu tạo cyclosporin A

- Hấp thu và sinh khả dụng:

Neoral ngay lập tức tạo thành một mạng vi nhũ tương trong môi trường nước. Sinh khả dụng tuyệt đối của Neoral vẫn chưa được xác định; tuy nhiên, sinh khả dụng của nó lớn hơn từ 10% đến 54% so với Sandimmune. Điều này chủ yếu là do Neoral là một dạng CsA “đã được tiêu hóa trước” nên ít phụ thuộc vào mật, thức ăn, chế độ ăn và

môi trường tiêu hóa để phù hợp với sự hấp thu.

CsA được bài tiết qua sữa mẹ, do đó nên tránh cho con bú khi đang điều trị CsA.

Gengraf là một sản phẩm generic thương mại tiếp theo được coi là tương đương sinh học với Neoral.

Một phiên bản generic khác của CsA được gọi là “cyclosporin biến đổi” được coi là tương đương sinh học với Neoral và Gengraf.

- Chuyển hóa và bài tiết:

CsA được chuyển hóa chủ yếu bởi hệ thống enzym cytochrom P-450 3A4 (CYP3A4) ở gan và được thải trừ chủ yếu theo đường mật qua phân, với chỉ 6% liều dùng (thuốc gốc và các chất chuyển hóa) được bài tiết qua nước tiểu. Suy gan có thể kéo dài thời gian bán thải và do đó cần điều chỉnh liều lượng. Việc lọc máu hay suy thận đều không làm thay đổi đáng kể sự thanh thải của thuốc.

2.3. Một số chỉ định chính trong da liễu

- Chỉ định được FDA chấp thuận.

+ Vẩy nến:

- Vẩy nến nặng (đợt bùng phát nặng, cấp tính hoặc hoặc vẩy nến viêm mạnh lan rộng).

- Vẩy nến kháng trị hoặc có chống chỉ định với các thuốc toàn thân khác.

- Làm mất khả năng hoạt động (gồm dạng khu trú như vẩy nến bàn tay và bàn chân).

Chỉ định mới cho những bệnh nhân sắp trải qua những sự kiện quan trọng của cuộc đời (như kết hôn) và cần giảm nhanh triệu chứng.

Bởi vì CsA hiệu quả cho tất cả các loại vẩy nến nên nó có thể được cân nhắc mạnh mẽ ở bệnh nhân vẩy nến đỏ da toàn thân và vẩy nến thể mũ.

- Chỉ định được chấp thuận ở các quốc gia khác (Australia và châu Âu).



- + Vẩy nến.
- + Viêm da cơ địa.
- Các chỉ định ngoài hướng dẫn (off-label).
- + Lichen phẳng.
- + Bệnh da bọng nước: Pemphigus, pemphigoid, ly thượng bì bọng nước mắc phải, bệnh da bọng nước IgA dạng dải.
- + Bệnh mô liên kết tự miễn: Viêm da cơ, lupus ban đỏ, xơ cứng bì.
- + Bệnh da tăng bạch cầu đa nhân trung tính: Bệnh Behcet, viêm da mụn hoại thư.
- + Viêm da cơ địa.
- + Rụng tóc: Rụng tóc từng mảng, lichen phẳng nang lông.
- + Bệnh da u hạt: U hạt hình vòng, sarcoidosis.
- + Rối loạn sừng hóa: Vảy phấn đỏ nang lông.
- + Bệnh da nhạy cảm ánh sáng: Viêm da ánh sáng mạn tính.
- + Bệnh da khác:
 - Hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử thượng bì nhiễm độc.
 - Đỏ da toàn thân dạng sẩn Ofuji.
 - Bệnh da ly gai dạng sẩn dai dẳng.
 - Scleromyxedema.
 - Mụn mụn lòng bàn tay - bàn chân.
 - Ban xuất huyết sắc tố mạn tính.
 - Bệnh Kimura.
 - Morphea.
 - Mày đay: mày đay mạn tính, mày đay do lạnh, mày đay ánh sáng.
 - Viêm mô bào tăng bạch cầu ái toan.
 - Sẩn cục.

2.4. Chống chỉ định

- Quá mẫn với cyclosporin.
- Khối u ác tính.
- Xạ trị.
- Bất thường chức năng thận hoặc tăng huyết áp không kiểm soát được.
- Điều trị đồng thời PUVA/UVB, methotrexat, thuốc ức chế miễn dịch.

2.5. Thận trọng

- Các bệnh nhiễm trùng: Nhiễm vi khuẩn, virus, nấm, đờn bào nặng; tránh các vắc xin sống.
- Ung thư: Nguy cơ ác tính - lymphoma, khối u ác tính ở da tăng lên, nhưng không cao hơn so với điều trị ức chế miễn dịch khác (hoặc tỷ lệ nền).
- Chuyển hóa: Tăng kali máu, tăng acid uric máu, giảm magie máu.
- Độc thận và yếu tố liên quan: Đặc biệt khi dùng liều cao, tăng huyết áp, tránh phối hợp với các thuốc độc thận khác.
- Độc gan đặc biệt với liều cao.

2.6. Tác dụng phụ

- Quan trọng nhất là độc thận và tăng huyết áp. Nguy cơ bị hai tác dụng phụ này tăng theo liều và thời gian dùng thuốc.
- + *Độc thận*: Có một quan niệm phổ biến rằng việc sử dụng CsA thường xuyên khiến bệnh nhân vẩy nến có nguy cơ suy thận hoặc rối loạn chức năng thận nghiêm trọng. Bởi vì nhiều bác sĩ da liễu không nắm vững các hướng dẫn chuẩn của CsA, nên nhiều người không nhận ra rằng việc một số nghiên cứu đã được công bố có cách sử dụng CsA không chuẩn và dẫn đến những nghiên cứu này không giá trị. Ví dụ, trong nghiên cứu sinh thiết thận của Zachariae và cộng sự CsA đã được sử dụng theo cách không phù hợp với các hướng

dẫn hiện hành 4. Liều dùng thuốc trong nghiên cứu đã vượt quá liều CsA tối đa được khuyến nghị hiện tại là 5 mg/kg/ngày và CsA được sử dụng liên tục trong hơn 1 năm, ngay cả khi creatinine huyết thanh đã tăng vượt quá 30% giá trị ban đầu. Cách tiếp cận này chắc chắn đã góp phần vào các độc tính trên thận đã được báo cáo.

Nhiều biện pháp phòng ngừa có sẵn trong các hướng dẫn hiện hành để bảo vệ khỏi tổn thương thận. Trước đây, ngưỡng để điều chỉnh liều CsA là tăng creatinin huyết thanh lên 50% so với ban đầu. Điều này dựa trên khuyến cáo của các bác sĩ chuyên khoa thận rằng nếu mức tăng 50% creatinin so với ban đầu không kéo dài trong hơn 3 tháng, thì việc tăng creatinine huyết thanh rất có thể sẽ trở lại bình thường và nguy cơ tổn thương thận không thể phục hồi là không thể xảy ra 5,6. Khi Neoral được chấp thuận để điều trị vảy nến ở Hoa Kỳ, FDA đã thận trọng khi khuyến nghị rằng điều chỉnh liều CsA khi có sự gia tăng creatinine 25% so với giá trị ban đầu, mặc dù hầu hết các hướng dẫn da liễu hiện tại sử dụng 30% làm ngưỡng điều chỉnh liều. Với những biện pháp thận trọng này, mặc dù đã được sử dụng rộng rãi trong nhiều năm trên toàn thế giới, cho đến nay vẫn chưa có một trường hợp nào được ghi nhận trong tài liệu y văn về một bệnh nhân bị suy thận hoặc bất kỳ tổn thương thận đáng kể nào về mặt lâm sàng do sử dụng CsA cho bệnh nhân vảy nến theo hướng dẫn da liễu (creatinin huyết thanh được giữ trong khoảng 30% mức creatinin nền của bệnh nhân) ¹.

Nếu creatinin huyết thanh tăng cao hơn 30% so với mức creatinin nền của bệnh nhân, thì nên kiểm tra lại trong vòng 2 tuần. Nếu xác định mức tăng liên tục lớn hơn 30%, nên giảm liều CsA ít nhất 1 mg/kg/ngày trong ít nhất 2 đến 4 tuần. Nếu sau đó creatinine giảm mức tăng xuống <

30% so với mức nền của bệnh nhân, thì có thể tiếp tục điều trị; nếu không, giảm liều một lần nữa ít nhất 1 mg/kg/ngày hoặc ngừng điều trị CsA. FDA đã khuyến cáo một cách thận trọng rằng nên giảm ngưỡng này xuống còn 25% creatinin nền đối với các bác sĩ da liễu Hoa Kỳ. Trong thực hành lâm sàng, sự phân biệt này hiếm khi dẫn đến sự khác biệt đáng kể về lâm sàng giữa ngưỡng 25% "mới hơn" và các hướng dẫn "truyền thống" 30% về giảm liều CsA.

Đối với bất kỳ bệnh nhân nào mà creatinin huyết thanh tăng ít nhất 50% so với ban đầu, nên ngừng CsA cho đến khi creatinin huyết thanh trở lại mức ban đầu. Các bác sĩ lâm sàng nên thận trọng trong việc tái sử dụng CsA trong tình huống lâm sàng này ¹.

+ *Tăng huyết áp*: Trong nhiều trường hợp, sự xuất hiện tăng huyết áp (huyết áp tâm thu trung bình > 140mmHg, huyết áp tâm trương trung bình > 90mmHg) trong quá trình sử dụng CsA được cho là do tác dụng cơ mạch trực tiếp của CsA trên các cơ trơn mạch máu ở thận 7. Tuy nhiên, sự phát triển của tăng huyết áp cũng có thể là thứ phát sau rối loạn chức năng thận. Tăng huyết áp xuất hiện ở khoảng 27% bệnh nhân vảy nến sử dụng CsA [8]. Nó thường nhẹ và thường có thể hồi phục sau khi giảm liều hoặc ngừng thuốc. Ở những bệnh nhân vảy nến được điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng ở Hoa Kỳ trong phạm vi liều khuyến cáo, có 1% bệnh nhân ngừng sử dụng CsA vì tăng huyết áp 8. Bản thân việc xuất hiện tăng huyết áp không phải là chống chỉ định tiếp tục điều trị với CsA, miễn là tăng huyết áp có thể được kiểm soát bằng các thuốc hạ huyết áp thích hợp.

Trong trường hợp xuất hiện tăng huyết áp, có thể giảm liều CsA hoặc điều trị tăng huyết áp bằng các thuốc chặn kênh calci như nifedipin



hoặc isradipin, vì hai thuốc này không làm thay đổi nồng độ CsA trong huyết thanh. Isradipin có một ưu điểm hơn nifedipine ở chỗ nó không liên quan đến phì đại lợi, trong khi nifedipin đã được ghi nhận là gây phì đại lợi. Thuốc chẹn kênh calci diltiazem và verapamil không được khuyến cáo vì chúng có thể làm thay đổi nồng độ CsA trong máu. Tốt nhất nên tránh dùng thuốc lợi tiểu giữ kali, vì CsA có xu hướng làm tăng nồng độ kali huyết thanh.

- Rối loạn thần kinh là tác dụng phụ thường gặp nhất, đặc biệt thường xảy ra trong 2 tháng đầu dùng cyclosporin, bao gồm đau đầu, dị cảm...

- Rậm lông: Cũng thường gặp.
- Tăng kali máu, tăng acid uric máu, giảm magie máu.
- Rối loạn lipid máu: Tăng cholesterol, LDLC, triglycerid.
- Ung thư da không phải melanoma, lymphoma.
- Phì đại lợi.
- Khác: Buồn nôn, nôn, chán ăn, tiêu chảy...

2.7. Tương tác thuốc

Bảng 2: Tương tác thuốc cyclosporin A

Nguy cơ tương tác tương đối cao		
Nhóm thuốc	Loại thuốc	Cơ chế
Kháng sinh nhóm macrolid	Erythromycin >> clarithromycin > azithromycin	Những thuốc này ức chế CYP3A4 làm tăng nồng độ CsA và làm tăng độc tính trên thận, tăng huyết áp, lipid...
Kháng nấm azol, triazol	Ketoconazol >> itraconazol > fluconazol (chỉ với liều > 200mg/ngày)	Tương tự bên trên
Chẹn kênh calci	Diltiazem, verapamil	Tương tự bên trên (tất cả thuốc chẹn kênh calci khác chỉ là cơ chất CYP3A4)
Fluoroquynolon	Ciprofloxacin	Tương tự bên trên
Ức chế HIV-1 protease	Ritonavir, indinavir >> saquynavir, nelfinavir	Tương tự bên trên
Sản phẩm dinh dưỡng	Quả bưởi, nước bưởi	Tương tự bên trên
Thuốc khác	Danazol, ticlopidin	Tương tự bên trên
Kháng sinh rifamycin	Rifampin, rifabutin	Gây cảm ứng CYP3A4, làm giảm nồng độ CsA và làm mất hiệu quả; tác dụng này mất 1 - 2 tuần để khởi phát; quan trọng nhất với các trường hợp ghép tạng đặc và các bệnh tự miễn nặng
Thuốc chống co giật nhân thơm	Phenytoin, carbamazepin, phenobarbital	Tương tự bên trên
Aminoglycosides	Gentamicin, tobramycin, TMP/SMX, vancomycin	Tăng nguy cơ độc thận (cũng có thể cả tăng huyết áp) khi phối hợp với CsA

Kháng nấm	Amphotericin B	Tương tự bên trên
Kháng viêm	NSAID; indomethacin, naproxen	Tương tự bên trên
Ức chế miễn dịch	Gồm nhiều loại, nhưng tương đối ít gặp các biến cố bất lợi nghiêm trọng trong da liễu	Thuốc sinh học, thuốc ức chế JAK, ức chế miễn dịch kinh điển (azathioprin, mycophenolates...), hóa trị liệu, corticosteroid liều cao, làm tăng nguy cơ nhiễm trùng nặng và/hoặc suy tủy
Thuốc khác	Các thuốc làm tăng kali máu	Thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II, thuốc lợi tiểu giữ kali, bổ sung kali
Thuốc khác	Digoxin, lovastatin, prednisolon	CsA có thể làm giảm mức lọc cầu thận, nên có thể làm tăng nồng độ của các thuốc này
Vaccin	Sống giảm độc lực (ví dụ Zostavax)	Tiêm chủng ít nhất 2 tuần trước khi dùng CsA; nguy cơ (1) thấp/không có đáp ứng miễn dịch, (2) VZV lan tỏa (hoặc các bệnh nhiễm trùng nặng khác tùy thuộc vào loại vắc xin)
Nguy cơ tương tác tương đối thấp		
Corticosteroids	Dexamethason, methylprednisolon	Là các cơ chất CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ CsA thông qua cơ chế chưa rõ
Thuốc tránh thai hormon	Các loại estrogen và progesteron	Tương tự bên trên

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin and FK506. *Immunol Today*. 1992;13(4):136-142.

2. Stephen E. Wolverton, 2020. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*, fourth edition. Elsevier, 1028-1035.

3. Nguyễn Trọng Hòa, 2019. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh da liễu, Nhà xuất bản Y học.

4. Zachariae H, Hansen HE, Kragballe K, Olsen S. Morphologic renal changes during cyclosporine treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(3Pt2):415-419.

5. Berth-Jones J, Voorhees JJ. Consensus conference on cyclosporin a microemulsion for psoriasis, June 1996. *Br J Dermatol*. 1996;135(5):775-777.

6. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, et al. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(3):464-475.

7. Luke RG. Mechanism of cyclosporine-induced hypertension. *Am J Hypertens*. 1991;4(5Pt1):468-471

8. Novartis Pharmaceuticals. Neoral prescribing information; 2015. <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/neoral.pdf>. Accessed February 6, 2019.