

tiên mà chỉ dành để điều trị những nhiễm khuẩn nặng, trường hợp đã dùng các kháng sinh khác không hiệu quả.

Imipenem - cilastatin có hiệu quả trên nhiều loại nhiễm khuẩn. Được chỉ định trong các trường hợp bệnh nặng, bao gồm nhiễm khuẩn đường tiết niệu và đường hô hấp dưới, nhiễm khuẩn trong ổ bụng và phụ khoa, nhiễm khuẩn da, mô mềm, xương và khớp. Nhiễm khuẩn nặng, nhiễm khuẩn hỗn hợp phải ở bệnh viện. Chấn thương nặng với nhiều tổn thương kèm theo nhiễm khuẩn. Nhiễm khuẩn ở chân của người bệnh đáy tháo đường do nhiều loại vi khuẩn hỗn hợp.

Nhiễm khuẩn sau mổ ở dạ dày - ruột hoặc đường sinh dục nữ.

Những trường hợp nhiễm khuẩn rất nặng, ngay cả khi không biết rõ loại vi khuẩn nào, hoặc trong những trường hợp nghi ngờ cả vi khuẩn ký sinh và ưa khí.

Điều trị nhiễm khuẩn do nhiều loại vi khuẩn hỗn hợp mà những thuốc khác có phô hợp hơn không có hiệu quả hoặc bị chống chỉ định do độc tính cao.

Không nên dùng phối hợp imipenem - cilastatin với những kháng sinh khác.

Chống chỉ định

Quá mẫn đối với imipenem - cilastatin hoặc các thành phần khác. Do dạng tiêm bắp có lidocain hydroclorid, nên chống chỉ định dạng bào chế này đối với những người bệnh có tiền sử nhạy cảm đối với các thuốc gây tê thuộc loại amid, và những người bệnh bị sốc nặng hoặc bị блок tim.

Thận trọng

ADR về TKTW như giật rung cơ, trạng thái lú lẫn hoặc cơn co giật đã xảy ra sau khi tiêm tĩnh mạch imipenem - cilastatin. Các ADR này thường gặp hơn ở những người bệnh có rối loạn TKTW đồng thời với suy giảm chức năng thận.

Cũng như đối với các kháng sinh khác, việc sử dụng kéo dài imipenem - cilastatin có thể dẫn tới sự phát triển quá mức các vi sinh vật không nhạy cảm.

Độ an toàn và hiệu lực ở trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định.

Liều cho người cao tuổi thường thấp hơn, vì chức năng thận bị giảm.

Thời kỳ mang thai

Imipenem đi qua nhau thai. Chưa có những nghiên cứu đầy đủ dùng imipenem - cilastatin ở phụ nữ mang thai. Chỉ dùng thuốc này cho phụ nữ mang thai khi lợi ích thu được hơn hẳn so với nguy cơ có thể xảy ra đối với người mẹ và bào thai.

Thời kỳ cho con bú

Vì imipenem phân bố trong sữa mẹ, cần dùng thận trọng imipenem - cilastatin đối với phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường gặp nhất là buồn nôn và nôn. Co giật có thể xảy ra, đặc biệt khi dùng liều cao cho người bệnh có thương tổn ở hệ TKTW và người suy thận. Người bệnh dị ứng với những kháng sinh beta-lactam khác có thể có phản ứng mẫn cảm khi dùng imipenem.

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch nơi tiêm.

Ít gặp, 1/100 >ADR >1/1 000

Tim mạch: Hạ huyết áp, đánh trống ngực.

TKTW: Cơn động kinh.

Da: Ban đỏ.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giáp.

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính (gồm cả mất bạch cầu hạt), tăng bạch cầu ái toan, thiếu máu, thử nghiệm Coombs (+), giảm tiểu cầu, tăng thời gian prothrombin.

Gan: Tăng AST, ALT, phosphatase kiềm và bilirubin.

Tại chỗ: Đau ở chỗ tiêm.

Thận: Tăng urê và creatinin huyết, xét nghiệm nước tiểu không bình thường.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Dùng thận trọng đối với người bệnh có tiền sử co giật hoặc mẫn cảm với các thuốc beta-lactam.

Nếu thấy buồn nôn và/hoặc nôn trong khi dùng thuốc, giảm tốc độ truyền.

Khi xảy ra ADR về TKTW trong khi điều trị, cần phải ngừng dùng imipenem - cilastatin. Sử dụng liệu pháp chống co giật cho người bệnh bị phản ứng co giật.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Hỗn hợp imipenem - cilastatin thường được dùng đường tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Dạng hỗn dịch được dùng tiêm bắp sâu trong các trường hợp nhiễm khuẩn nhẹ và trung bình. Thuốc tiêm bắp có thể pha trong thuốc tiêm lidocain hydroclorid 1% (không có epinephrin), tiêm trong vòng 1 giờ sau khi pha. Không tiêm trực tiếp thuốc dạng hỗn dịch vào tĩnh mạch.

Tiêm truyền tĩnh mạch: Pha thuốc với các dung dịch tiêm truyền thích hợp để có nồng độ cuối cùng khoảng 2,5 mg/ml, không quá 5 mg/ml. Liều thuốc có thể phân tán trong một lượng nhỏ dung dịch tiêm truyền, lắc kỹ sau đó chuyển vào lượng dung dịch tiêm truyền còn lại. Lắc mạnh cho đến khi thuốc tan hết và dung dịch thật trong mới được truyền, không được làm nóng dung dịch thuốc. Sử dụng các dịch truyền theo hướng dẫn trên nhãn của nhà sản xuất. Tốc độ truyền tùy thuộc vào liều, trong khoảng 30 - 60 phút. Dung dịch truyền thích hợp có thể dùng là dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5% hoặc 10%, manitol 10%.

Cần theo dõi bệnh nhân để kịp thời phát hiện nếu có thể bị co giật. Nếu thấy buồn nôn và/hoặc nôn trong khi dùng thuốc, giảm tốc độ truyền.

Liều dùng:

Liều thường dùng cho người lớn:

Tiêm truyền tĩnh mạch:

Nhiễm khuẩn từ nhẹ đến vừa: 250 - 500 mg, 6 - 8 giờ/lần (1 - 4 g/ngày).

Nhiễm khuẩn nặng với những vi khuẩn chỉ nhạy cảm mức độ vừa: 1 g/lần, cứ 6 - 8 giờ/lần. Liều tối đa mỗi ngày: 4 g hoặc 50 mg/kg. Tiêm truyền: 250 - 500 mg trong 20 - 30 phút, liều 1 g trong 40 - 60 phút.

Tiêm bắp:

Chỉ áp dụng với nhiễm khuẩn từ nhẹ đến vừa: 500 - 750 mg, cứ 12 giờ một lần (Ghi chú: Liều 750 mg được dùng cho những nhiễm khuẩn trong ổ bụng và những nhiễm khuẩn nặng hơn ở đường hô hấp, da và phụ khoa).

Tổng liều tiêm bắp không vượt quá 1 500 mg/ngày. Tiêm bắp sâu trong khối cơ lớn.

Trẻ em (dưới 12 tuổi):

Độ an toàn và hiệu lực của imipenem chưa được xác định đối với trẻ em, nhưng imipenem tiêm tĩnh mạch đã được sử dụng có hiệu quả, với liều 12 - 25 mg/kg (imipenem), 6 giờ một lần.

Trường hợp suy thận: Liều tối đa dựa trên độ thanh thải creatinin: Cl_{cr} : 31 - 70 ml/phút, 75% liều thường dùng: Liều 500mg, cách nhau 6 - 8 giờ.

Cl_{cr} : 21 - 30 ml/phút, 50% liều thường dùng: Liều 500 mg, cách nhau 8 - 12 giờ.

Cl_{cr} : 6 - 20 ml/phút, 25% liều thường dùng: Liều 250 mg (hoặc 3,5 mg/kg) cách nhau 12 giờ.

$Cl_{cr} \leq 5$ ml/phút: Chỉ nên cho dùng imipenem nếu bắt đầu thẩm tách máu trong vòng 48 giờ.

Dùng một liều bổ sung sau khi thẩm tách máu.

Chưa có thông tin về độ an toàn và hiệu quả dùng thuốc theo đường tiêm bắp cho người bệnh suy thận.

Người bệnh < 30 kg bị suy thận không nên chỉ định imipenem - cilastatin.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời probenecid, imipenem và cilastatin có thể gây tăng và kéo dài nồng độ cilastatin trong huyết tương, tăng rất ít nồng độ của imipenem. Do vậy, không nên dùng đồng thời các loại thuốc này.

In vitro, các aminoglycosid có tác dụng kháng khuẩn cộng hợp hoặc hiệp đồng với imipenem trên một số chủng vi khuẩn Gram dương nên có thể phối hợp khi cần thiết.

In vitro, imipenem đối kháng tác dụng kháng khuẩn của các kháng sinh beta lactam trên rất nhiều chủng vi khuẩn. Tác dụng đối kháng trên lâm sàng chưa được rõ, cho nên không phối hợp các thuốc này trong điều trị.

Ganciclovir: Cơn động kinh đã xảy ra ở một vài bệnh nhân dùng đồng thời imipenem và ganciclovir. Chỉ kết hợp điều trị các thuốc này khi lợi ích hơn hẳn nguy cơ có thể xảy ra.

Với các thuốc chống nhiễm khuẩn khác: *In vitro*, tác dụng kháng khuẩn của imipenem và co-trimoxazol nói chung có sự hiệp đồng, nhưng ý nghĩa trên lâm sàng chưa được xác định. Một vài thuốc kháng sinh có thể có tác dụng hiệp đồng hoặc đối kháng với imipenem. Tuy nhiên, mức độ tương tác trên lâm sàng chưa rõ, nên chưa xác định để có thể phối hợp trong điều trị.

Imipenem - cilastatin có thể làm giảm tác dụng của BCG, cyclosporin, divalproex, vắc xin thương hàn, acid valproic.

Độ ổn định và bảo quản

Độ bền của imipenem - cilastatin phụ thuộc vào nhiệt độ và độ pH.

Dung dịch thuốc ổn định nhất ở pH trung tính khoảng 6,5 - 7,5.

Bảo quản bột khô để pha tiêm ở nhiệt độ dưới 25 °C.

Dung dịch thuốc pha với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch dextrose 5% hoặc 10% ổn định trong khoảng 4 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc trong vòng 24 giờ nếu để trong tủ lạnh, không được để đóng băng. Dung dịch thuốc sau khi pha có thể bị sẫm màu (vàng, vàng thẫm), nhưng chưa ảnh hưởng tới hoạt lực của thuốc. Không được dùng nếu dung dịch chuyển màu nâu.

Dung dịch treo imipenem - cilastatin trong lidocain hydroclorid để tiêm bắp trong vòng một giờ sau khi pha.

Bảo quản thuốc bột pha tiêm ở nhiệt độ < 25 °C.

Tương ky

Imipenem mất hoạt tính ở pH acid hoặc kiềm. Không trộn lẫn imipenem - cilastatin vào những kháng sinh khác. Tuy nhiên, thuốc có thể dùng đồng thời, nhưng tiêm ở vị trí khác nhau, như khi phải kết hợp điều trị với các aminoglycosid.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều gồm tăng nhạy cảm thần kinh - cơ, co giật. Trong trường hợp quá liều, ngừng dùng imipenem - cilastatin, điều trị triệu chứng, và áp dụng những biện pháp hỗ trợ cần thiết.

Có thể áp dụng thẩm tách máu để loại trừ thuốc ra khỏi máu.

Thông tin qui chế

Imipenem - cilastatin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Acimp; Alimpenam-C; Bacqure; Beeimipem; Cbirocuten inj.; Cepemid; Choongwae Prepenem; Cilapenem; Dio-Imicil;

Empty; Entinam; Hawonneopenem; Ilascin; Im-Cil; Iminam; Iminen; Imipenem and Cilastatin; Imipenem Glomed I.V; Imisun; Kocezone; Lastinem; Lemibet IV; Licotam; Lykaspetin; Masoro; Milanem Inj; Mipalin; Mipanti; Newpenem; Philotus; Pythinam; Raxadin; Sanbepelastin; Sinraci Inj.; Spenem; Tabronem; Talispenem; Teonam Inj.; Tienam; Tiopame Inj.; Victoz; Winnam; Yahosi; Yungpenem; Zetedine Inj; Zmcintim-1000.

IMIPRAMIN

Tên chung quốc tế: Imipramine.

Mã ATC: N06AA02.

Loại thuốc: Thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Imipramin thường được dùng uống dạng hydroclorid và embonat. Liều lượng được biểu thị ở dạng hydroclorid.

100 mg imipramin hydroclorid tương ứng với 149,8 mg imipramin embonat và 88,5 mg imipramin bazơ.

Viên nén hoặc viên nén bao film: 10 mg, 25 mg, 50 mg dạng imipramin hydroclorid.

Viên nang: 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg dạng imipramin pamoat.

Óng tiêm 25 mg/2 ml.

Sirô 25 mg/5ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Là một thuốc chống trầm cảm ba vòng dẫn xuất dibenzazepin (dibenzodiazepin). Imipramin có tác dụng chống trầm cảm chủ yếu là do làm tăng nồng độ serotonin và/hoặc norepinephrin tại synap trên TKTW bằng cách ức chế sự tái thu hồi chúng ở màng trước synap của noron thần kinh. Ngoài ra imipramin còn có một số ảnh hưởng trên thụ thể như giảm nhẹ cảm của adenyl cyclase, điều hòa ngược thụ thể beta-adrenalin, điều hòa ngược thụ thể serotonin.

Dược động học

Thuốc hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng khoảng 95%; đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống khoảng 1 - 2 giờ và sau khi tiêm bắp khoảng 30 phút. Thuốc được phân bố rộng khắp các mô, qua được hàng rào máu - não, nhau thai và sữa mẹ. Thể tích phân bố là 10 - 20 lít/kg; tỷ lệ gắn với protein là 90%. Chuyển hóa chủ yếu ở gan qua CYP2D6 thành desipramin (dạng có hoạt tính) và các sản phẩm chuyển hóa khác. Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu chủ yếu ở dạng đã chuyển hóa, một phần ở dạng tự do và liên hợp. Một phần nhỏ thải trừ qua phân. Nửa đời thải trừ là 6 - 18 giờ.

Chỉ định

Trầm cảm nội sinh.

Trầm cảm cơ thể (trầm cảm ăn).

Trầm cảm tâm căn.

Trầm cảm loạn thần (hoang tưởng, áo giác,...).

Đái dầm (ở trẻ em), đái không tự chủ do gắng sức (ở người lớn). Rối loạn lo âu (con hoảng sợ), các vấn đề hành vi ở trẻ em như giảm chú ý, ám ảnh sợ khoáng trống.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với imipramin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc (có thể xảy ra mẫn cảm chéo với các dibenzodiazepin).

Sử dụng đồng thời với IMAO (trong vòng 14 ngày sau khi dừng imipramin không được dùng các IMAO).

Phụ nữ mang thai.

Người bệnh có cơn đau thắt ngực.

Thận trọng

Người bệnh trầm cảm nặng và các trường hợp rối loạn tâm thần khác: Các thuốc chống trầm cảm làm gia tăng ý nghĩ và hành vi tự sát ở trẻ em, thanh thiếu niên và những người trẻ (18 - 24 tuổi) bị trầm cảm nặng hoặc các rối loạn tâm thần khác. Vì vậy cần xem xét các nguy cơ trước khi kê đơn cho người bệnh. Các nghiên cứu đã chỉ ra không có sự tăng nguy cơ ở người bệnh > 24 tuổi và có sự giảm nguy cơ ở người bệnh > 65 tuổi. Theo dõi chặt chẽ các triệu chứng lâm sàng của người bệnh, hành vi tự sát hoặc những thay đổi bất thường về thái độ; gia đình người bệnh và hộ lý chăm sóc cần được hướng dẫn việc theo dõi hành vi của người bệnh và thông báo kịp thời cho nhân viên y tế.

Khả năng có găng tự sát là vốn có ở những người bệnh trầm cảm nặng và có thể tồn tại dai dẳng trừ khi hết bệnh. Do vậy, cần hết sức lưu ý khi người bệnh có dấu hiệu trầm cảm nặng hơn hoặc có ý định tự sát, đặc biệt trong suốt giai đoạn đầu điều trị (thường 1 - 2 tháng đầu) hoặc khi tăng hoặc giảm liều. Sử dụng thuốc một cách thận trọng với người bệnh có nguy cơ cao. Khi người bệnh có dấu hiệu trầm cảm nặng hơn hoặc có ý định tự sát cần dừng thuốc và đổi thuốc khác.

Với người bệnh có rối loạn cảm xúc lưỡng cực có thể có rối loạn tâm thần nặng hơn hoặc chuyển thành loạn thần hưng cảm khi dùng imipramin. Do vậy, với những người bệnh đang có dấu hiệu trầm cảm cần được sàng lọc để chắc chắn người bệnh không có rối loạn cảm xúc lưỡng cực. Với những người bệnh có rối loạn cảm xúc lưỡng cực nên tránh liệu pháp đơn trị liệu. FDA không thông qua việc sử dụng imipramin trong điều trị cho người bệnh rối loạn cảm xúc lưỡng cực.

Nguy cơ buồn ngủ, kháng cholinergic, hạ huyết áp thể đứng, bất thường dẫn truyền nhĩ - thất là tương đối cao với các thuốc chống trầm cảm. Imipramin có thể gây chóng mặt, buồn ngủ, làm giảm tinh táo. Vì vậy, cần thận trọng khi dùng cho người đang vận hành máy móc, tàu xe. Khả năng buồn ngủ tăng lên khi phối hợp với các thuốc úc chế TKTW khác hoặc rượu. Ngoài ra, cần sử dụng thận trọng với người bệnh có tiền sử tim mạch, bí tiểu, u tuyến tiền liệt, glôcôm góc đóng, rối loạn thị lực, táo bón, khô miệng, tắc ruột. Xem xét ngừng thuốc ngay khi có thể trước phẫu thuật. Tuy nhiên không nên dừng đột ngột ở người bệnh đang dùng liều cao kéo dài. Điều này có thể làm hạ thấp ngưỡng động kinh của người bệnh hơn, sử dụng thận trọng với người bệnh có tiền sử động kinh hoặc người bệnh có nguy cơ động kinh như tổn thương não, nghiên rượu hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc khác làm giảm ngưỡng động kinh.

Sử dụng thận trọng với người bệnh cường giáp, người bệnh đái tháo đường typ 2, người mắc các bệnh về gan, thận và người bệnh cao tuổi.

Thời kỳ mang thai

Imipramin qua được nhau thai. Không nên dùng thuốc này cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Imipramin được đào thải theo sữa mẹ. Tránh dùng imipramin ở phụ nữ cho con bú vì có thể gây ADR kiểu atropin ở trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tim mạch: Loạn nhịp tim, ngừng tim, tăng huyết áp, đau thắt ngực, hạ huyết áp thể, đột quỵ não, hồi hộp, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, suy tim sung huyết, rối loạn điện tâm đồ.

TKTW: Kích động, lo lắng, lú lẫn, áo giác, hưng cảm, ác mộng, loạn thần, bồn chồn, động kinh, rối loạn điệu phổi, mất định hướng, chóng mặt, lờ đờ, mệt mỏi, đau đầu, mất ngủ, bệnh thần kinh ngoại vi (tê bì), đau dây thần kinh.

Da: Rụng tóc, ngứa, xuất huyết, nhạy cảm với ánh sáng, phát ban, nổi mày đay.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng tiết sữa, vú to ở nam, rối loạn đường huyết, rối loạn tình dục, rối loạn cân bằng hormon chống bài niệu. **Tiêu hóa:** Đau quặn bụng, chán ăn, táo bón, ỉa chảy, đau thượng vị, tắc ruột, buồn nôn, viêm miếng, rối loạn vị giác, nôn mửa, sút cân, khô miệng.

Gan: Vàng da ú mật, tăng transaminase gan.

Sinh dục: Liệt dương, viêm tinh hoàn, bí tiểu.

Máu: Mát bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ura eosin, giảm tiểu cầu.

Cơ - xương - khớp: Triệu chứng ngoại tháp, run, yếu cơ.

Mắt: Nhìn mờ, giãn đồng tử, rối loạn thị lực.

Tai: Ù tai.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phần lớn các ADR là những biểu hiện do chẹn thần kinh phó giao cảm của thuốc. Giảm liều sẽ làm giảm hoặc mất các ADR này.

Liều lượng và cách dùng

Liều tiêm bắp:

Trong giai đoạn đầu điều trị, nếu không thể uống được, tiêm bắp liều ban đầu để điều trị trầm cảm cho tới 100 mg/ngày, chia làm nhiều lần nhưng phải thay thế bằng uống càng sớm càng tốt. Đối với thiếu niên và người bệnh ngoại trú, cần giảm liều.

Liều uống:

Liều cho trẻ em

Điều trị trầm cảm: Trẻ em dưới 6 tuổi không nên dùng. Trẻ em trên 6 tuổi, liều bắt đầu là 1,5 mg/kg/ngày, cách 3 - 4 ngày lại tăng liều lên 1 mg/kg tới tối đa là 5 mg/kg/ngày có thể chia 1 - 4 lần. Trẻ uống liều ≥ 3,5 mg/kg/ngày cần phải được theo dõi chặt chẽ. Đối với trẻ ở lứa tuổi thiếu niên, liều khởi đầu là 25 - 50 mg/ngày, có thể tăng dần liều đến tối đa là 100 mg/ngày, dùng một lần hoặc chia nhiều lần trong ngày.

Điều trị ái dâm: Trẻ em trên 6 tuổi cần bắt đầu với liều 25 mg uống trước khi đi ngủ 1 giờ. Nếu trong vòng 1 tuần mà không có hiệu quả thì có thể tăng liều thêm 25 mg/ngày; liều tối đa cho trẻ dưới 12 tuổi: Không vượt quá 2,5 mg/kg/ngày hoặc 50 mg/ngày; liều tối đa cho trẻ trên 12 tuổi: Không vượt quá 75 mg/ngày. Thời gian điều trị không quá 3 tháng.

Liều cho người lớn

Điều trị trầm cảm: Người bệnh ngoại trú: Liều khởi đầu 75 mg/ngày, có thể tăng dần liều đến 150 mg/ngày, liều tối đa 200mg/ngày. Có thể chia nhiều lần trong ngày hoặc dùng 1 lần vào giờ đi ngủ.

Người bệnh nội trú: Liều khởi đầu là 100 - 150 mg/ngày; có thể tăng dần liều đến 200 mg/ngày. Nếu sau 2 tuần vẫn chưa có đáp ứng, có thể tăng liều lên 250 mg - 300 mg/ngày; tối đa 300 mg/ngày, dùng một lần vào giờ đi ngủ hoặc chia nhiều lần trong ngày.

Liều cho người cao tuổi:

Điều trị trầm cảm: Liều khởi đầu 25 - 50 mg vào giờ đi ngủ; có thể tăng liều cách 3 ngày một lần cho người bệnh nội trú và hàng tuần cho người bệnh ngoại trú nếu dung nạp, liều tối đa là 100 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Tránh sử dụng đồng thời imipramin với bất kì thuốc nào trong các thuốc sau: Lobenguan ¹²³I, các thuốc IMAO, nilotinib, sibutramin, tetrabenazin, thioridazine, ziprasidon, artemether, dronedaron, xanh methylen, pimozid, quetiapine, quinin, toremifene, vandetanib, vemurafenib.

Chỉ nên bắt đầu sử dụng imipramin sau khi ngừng dùng các thuốc IMAO 3 tuần. Tương tự như vậy, chỉ nên bắt đầu sử dụng các thuốc IMAO sau khi ngừng imipramin 3 tuần.

Tăng tác dụng và độc tính:

Imipramin có thể làm tăng tác dụng và độc tính của: Rượu, các thuốc cường alpha 1 và cường beta 2-adrenalin, amphetamine, các

thuốc kháng cholinergic, các thuốc úc chế TKTW; các cơ chất của CYP2D6; desmopressin; fesoterodin; nebivolol; các thuốc chống viêm không steroid (các thuốc úc chế chọn lọc COX-2 và thuốc úc chế không chọn lọc), các thuốc gây kéo dài thời gian QT; quinidin; các chất điều biến serotonin; sulfonylurê; tamoxifen; tetrabenazin; thioridazine; tramadol; các thuốc kháng vitamin K; yohimbine; ziprasidon.

Các thuốc làm tăng tác dụng và độc tính của imipramin: Alfuzosin; altretamin; bubropion; cimetidine; cinacalcet; ciprofloxacin; các thuốc úc chế CYP2C19; các thuốc úc chế CYP2D6; darunavir; dexamethylphenidate; duloxetin; gabapentin; lithium; các IMAO; methylphenidate; nilotinib; pramlintide; propoxyphene; các chất úc chế protease; quinidin; các chất úc chế chọn lọc tái hấp thu serotonin; sibutramine; tesbinafin; acid valproic.

Giảm tác dụng:

Imipramin làm giảm tác dụng của: Các chất úc chế acetylcholinesterase; các chất cường alpha 2; codein; lobenguan ^{123}I .

Các thuốc làm giảm tác dụng của imipramin: Các chất úc chế acetylcholinesterase; các barbiturate; carbamazepine; các chất cảm ứng mạnh CYP2C19.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng ngộ độc cấp là các biểu hiện do tác dụng kiềm atropine của thuốc gây ra; tiếp theo là chóng mặt, mất thăng bằng, run, kích thích, sưng sờ, hôn mê giãn đồng tử, co giật, hô hấp bị úc chế vừa phải, rồi loạn tim (loạn nhịp, rối loạn dẫn truyền, hạ huyết áp, sốc tim). Điều trị ngộ độc cấp do quá liều bao gồm: Đặt ống nội khí quản, hỗ trợ hô hấp, rửa dạ dày chậm nhất là 12 giờ sau ngộ độc, cho uống than hoạt; dùng diazepam (nếu có co giật), natri lactate (nếu có rối loạn dẫn truyền), xoắn đỉnh, lidocaine (nếu rối loạn tính hưng phấn của tim) và dopamin (trong trường hợp có tụt huyết áp hay sốc tim).

Độ ổn định và bảo quản

Imipramin hydrochloride có màu hơi vàng hoặc hơi đỏ, sự chuyển màu nhẹ không làm giảm tác dụng của thuốc, nhưng nếu chuyển màu nhiều tác dụng của thuốc sẽ giảm. Dung dịch imipramin ổn định ở pH 4 - 5. Trong quá trình bảo quản, có thể có một ít tinh thể nhỏ được hình thành, điều này không ảnh hưởng tới hiệu quả điều trị của thuốc. Ngâm các ống thuốc tiêm vào nước nóng trong 1 phút thì các tinh thể sẽ tan.

Với các dạng thuốc uống: Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trong bao bì kín.

Với thuốc tiêm: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C, tránh để ở nhiệt độ đông lạnh.

INDAPAMID

Tên chung quốc tế: Indapamide.

Mã ATC: C03BA11.

Loại thuốc: Thuốc lợi tiểu - chống tăng huyết áp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 1,25 mg; 1,5 mg; 2,5 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Indapamide là một sulfonamide lợi tiểu, có nhân indol, không thuộc nhóm thiazid. Thuốc có tác dụng lợi tiểu và chống tăng huyết áp.

Tác dụng lợi tiểu:

Giống thuốc lợi tiểu thiazid, indapamide tăng bài tiết natri clorid và nước bằng cách úc chế tái hấp thu ion natri ở đoạn pha loãng của

ống lợn xa tại vỏ thận. Thuốc tác dụng không đáng kể lên tốc độ lọc cầu thận cũng như lưu lượng máu thận. Thuốc tăng bài tiết natri và clorid và ở mức độ ít hơn kali và magnezi, do đó tăng bài niệu. Dùng indapamide dài ngày có thể gây nhiễm kiềm chuyển hóa nhẹ, kèm theo giảm kali huyết và clor huyết. Giống thuốc lợi tiểu thiazid, indapamide làm tăng tái hấp thu calci ở ống lợn gần và không úc chế tái hấp thu calci ở ống lợn xa. Ở người bệnh tăng calci huyết, indapamide làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu. Giống thuốc lợi tiểu thiazid, indapamide, với liều điều trị, có thể giảm bài tiết acid uric qua nước tiểu. Đã có báo cáo trên một số người bệnh, xuất hiện tăng acid uric huyết kèm theo triệu chứng, khi sử dụng indapamide.

Tác dụng chống tăng huyết áp:

Tác dụng chống tăng huyết áp của indapamide có cơ chế chủ yếu ngoài thận. Cơ chế này làm tình trạng tăng phản ứng của mạch máu đối với các amin co mạch trở lại bình thường và giảm sức cản động mạch nhỏ ngoại vi. Cơ chế tác dụng trên mạch máu được giải thích bằng giảm tính co của cơ trơn mạch máu do thay đổi trao đổi các ion qua màng, đặc biệt là ion calci, bằng giãn mạch do kích thích tổng hợp các prostaglandin giãn mạch, hạ huyết áp như PGE₂, PGI₂, cuối cùng bằng tăng cường tác dụng giãn mạch của bradykinin.

Đã chứng minh tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc có cơ chế ngoài thận ở chỗ thuốc vẫn duy trì được hiệu lực chống tăng huyết áp ở những người bệnh tăng huyết áp không còn chức năng thận. Với liều lượng mỗi ngày 2,5 mg, indapamide có tác dụng chống tăng huyết áp lâu dài trên người bệnh tăng huyết áp. Nghiên cứu về liên quan liều lượng - tác dụng, đã chứng minh rằng với liều mỗi ngày uống 2,5 mg, tác dụng chống tăng huyết áp đạt mức tối đa, còn tác dụng lợi tiểu không có biểu hiện lâm sàng.

Tác dụng chuyển hóa:

Indapamide tỏ ra ít tác động đến nồng độ triglycerid, cholesterol toàn phần, lipoprotein tỷ trọng cao (HDL), lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) và lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) trong huyết thanh, tuy số liệu khi điều trị lâu dài còn hạn chế. Glucose huyết thường không thay đổi, tuy vậy đã xảy ra tăng glucose huyết ở một số người bệnh dùng thuốc. Indapamide có thể không có lợi thế điều trị hơn thuốc lợi tiểu thiazid liều thấp.

Dược động học

Indapamide được hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường dạ dày - ruột. Thức ăn hay thuốc kháng acid hầu như không ảnh hưởng đến sự hấp thu của thuốc. Sau khi uống, nồng độ đỉnh trong máu đạt được trong khoảng 2 - 2,5 giờ. Indapamide ưa lipid và phân bố rộng rãi trong các tổ chức của cơ thể. Khoảng 71 - 79% thuốc gắn với protein huyết tương. Thuốc cũng gắn một cách thuận nghịch với carbonic anhydrase trong hồng cầu. Nửa đời thải trừ của indapamide khoảng 14 - 18 giờ ở người trưởng thành với chức năng thận bình thường. Ở người suy giảm chức năng thận, nửa đời thải trừ của thuốc cũng không kéo dài. Indapamide chuyển hóa mạnh ở gan, chủ yếu thành các chất liên hợp glucuronid và sulfat. Khoảng 60% thuốc bài tiết qua nước tiểu trong vòng 48 giờ, chỉ có 7% thuốc bài tiết dưới dạng nguyên thể. Khoảng 16 - 23% thuốc bài tiết vào phân, qua đường mật. Thảm tách máu không loại bỏ được indapamide ra khỏi tuần hoàn nhưng không tích lũy trong những bệnh nhân suy thận.

Chỉ định

Indapamide dùng để điều trị bệnh tăng huyết áp vô căn. Hiệu lực điều trị tăng huyết áp của indapamide tương tự như thiazid. Thuốc có thể dùng một mình hoặc dùng phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác như các thuốc chẹn beta-adrenergic, thuốc úc chế enzym chuyển đổi angiotensin, thuốc chẹn kênh calci hoặc thuốc

chẹn alpha₁-adrenergic. Indapamid có thể hiệp đồng hoặc tăng cường tác dụng các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Indapamid cũng được dùng điều trị phù và giữ muối do suy tim hoặc nguyên nhân khác. Trong suy tim trái cấp, nặng, trước tiên phải dùng các thuốc lợi niệu mạnh hơn như bumetanid hoặc furosemid.

Chống chỉ định

Không được dùng indapamid cho người bệnh mới bị tai biến mạch máu não, người vô niệu, người bệnh có tiền sử dị ứng với indapamid hoặc với các dẫn chất sulfonamid.

Thận trọng

Phải dùng indapamid thận trọng ở người mắc bệnh thận nặng, vì thể tích huyết tương giảm kèm theo tốc độ lọc cầu thận giảm có thể thúc đẩy tăng nitrogen huyết. Nếu tồn thương thận tiến triển phải ngừng sử dụng indapamid. Cần thận trọng khi sử dụng indapamid cho người bệnh có chức năng gan suy giảm hoặc có bệnh gan đang tiến triển, đặc biệt khi xuất hiện kali huyết thanh giảm, vì mất cân bằng nồng độ kali huyết thanh có thể thúc đẩy hôn mê gan. Thận trọng khi dùng indapamid cho những bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân đang dùng kèm glycosid tim, bệnh nhân có tiền sử loạn nhịp tâm thất hoặc những trường hợp mà giảm kali huyết được coi là một nguy cơ.

Trong thời gian điều trị bằng indapamid, phải định kỳ xác định nồng độ đường huyết, đặc biệt ở người bệnh đã bị hoặc nghi ngờ đái tháo đường.

Giống thuốc lợi tiểu thiazid, phải thận trọng khi dùng indapamid ở những người bệnh cường cận giáp trạng hoặc các bệnh tuyến giáp trạng. Nếu trong quá trình sử dụng indapamid xuất hiện tăng calci huyết và giảm phosphat huyết, phải ngừng thuốc trước khi tiến hành thử chức năng cận giáp trạng. Vì các thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm trầm trọng thêm bệnh lupus ban đỏ hệ thống, nên khả năng này có thể xảy ra đối với indapamid. Đối với người bệnh phẫu thuật cắt bỏ thùy kinh giao cảm, sử dụng indapamid cũng phải thận trọng vì tác dụng hạ huyết áp của thuốc có thể tăng lên ở những người bệnh này.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc không gây độc hại đối với sự phát triển của thai. Tuy vậy, trên người mang thai chưa có nghiên cứu đầy đủ và hoàn chỉnh nên không được dùng indapamid cho người mang thai trừ phi lợi ích của việc sử dụng thuốc lớn hơn bất cứ nguy cơ tiềm tàng nào của thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết indapamid có phân bố ở trong sữa hay không. Nếu cần thiết phải sử dụng thuốc cho người cho con bú thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tăng bài niệu bằng indapamid có thể gây rối loạn chất điện giải thể dịch. Trong quá trình dùng indapamid, có thể xuất hiện giảm kali huyết, giảm natri huyết hoặc nhiễm kiềm do giảm clo huyết. Giảm kali huyết là dùng liều quá cao và là ADR thường gặp của indapamid với tỷ lệ 3 - 7% người bệnh dùng thuốc. Đôi khi có giảm natri huyết; giảm natri huyết phát triển âm i trong điều trị dài ngày, không biểu hiện triệu chứng và ở mức độ nhẹ. Tuy nhiên, cũng có thể xảy ra giảm natri huyết nặng, nhưng hiếm. Dưới 5% người bệnh dùng indapamid có biểu hiện tăng nồng độ creatinin huyết thanh nhưng không quan trọng về mặt lâm sàng. Một vài trường hợp tăng acid uric huyết và rất hiếm trường hợp dẫn đến bệnh gút lâm sàng, trừ trường hợp có tiền sử mắc bệnh gút hoặc gia đình có thiên hướng mắc bệnh gút, hoặc có suy thận mãn tính. Tăng đường huyết và đường niệu xuất hiện dưới 5% người bệnh dùng indapamid, do kết quả thứ phát của giảm kali huyết. Sử dụng

indapamid còn dẫn đến giảm dung nạp glucose ở một số ít người bệnh. Ở những bệnh nhân có tiền sử dung nạp glucose yếu (bệnh đái tháo đường tiềm tàng), bệnh đái tháo đường có thể trở nên rõ rệt hơn trong thời gian điều trị bằng indapamid.

Ngoài rối loạn về điện giải và chuyển hóa, indapamid còn có các ADR sau đây:

Thường gặp, ADR > 1/100

Chung: Mệt mỏi, yếu cơ.

Chuyển hóa: Rối loạn điện giải và dịch.

TKTW: Đau đầu, chóng mặt hoa mắt, lo âu, bồn chồn.

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, táo bón, ỉa chảy, khó chịu ở dạ dày.

Mắt: Mờ mắt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp thể đứng, đánh trống ngực.

Da: Phát ban, mẩn ngứa, mày đay. Nói chung ban sẽ mất trong khoảng 2 tuần sau khi ngừng điều trị, thường không cần phải điều trị.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Giảm tiểu cầu, mắt bạch cầu hạt.

Mắt: Cận thị cấp tính.

Cơ vận: Chuột rút, tê cứng tứ chi.

Sinh dục: Liệt dương, giảm ham muốn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Indapamid, với liều điều trị, thường được dung nạp tốt và ít xảy ra ADR. Giảm liều lượng đôi khi có thể hạ thấp tỷ lệ xuất hiện và mức độ nghiêm trọng của các ADR. Khoảng 2 - 10% người bệnh dùng indapamid phải ngừng sử dụng thuốc do các ADR gây nên. Vì indapamid có thể gây rối loạn điện giải nên cần định kỳ xác định nồng độ các chất điện giải trong huyết thanh đặc biệt đối với ion natri, kali, clorid và bicarbonat, cho những người đang sử dụng thuốc. Để phòng ngừa hoặc điều trị giảm kali huyết, cần tiến hành biện pháp duy trì nồng độ bình thường ở huyết thanh và điều trị bổ sung kali nếu cần. Phòng giảm kali huyết là điều đặc biệt quan trọng khi sử dụng indapamid với liều lớn (> 5 mg hàng ngày) đồng thời với glycosid tim hoặc thuốc làm mất kali như corticosteroid, corticotropin, hoặc cho người bệnh xơ gan hoặc tăng aldosteron và cho những trường hợp mà giảm kali huyết được coi là một nguy cơ, như có tiền sử loạn nhịp thất.

Định kỳ xác định nồng độ các chất điện giải trong huyết thanh đặc biệt quan trọng đối với người bệnh nôn nhiều, ỉa chảy, người bệnh đang truyền dịch, người đang bị bệnh có thể gây rối loạn các chất điện giải như suy tim, bệnh thận và người bệnh ăn chế độ nhạt.

Định kỳ xác định chức năng thận (nitrogenurê huyết, creatinin huyết thanh) cho những bệnh nhân dùng indapamid.

Người bệnh phù nề có thể tăng nguy cơ phát triển giảm natri huyết do máu loãng. Thường điều trị bằng hạn chế đưa dịch vào cơ thể (500 ml/ngày) và ngừng sử dụng thuốc.

Trong trường hợp tăng acid uric huyết và bệnh gút nên sử dụng chất tăng thải acid uric niệu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Nên uống thuốc vào buổi sáng. Trong trường hợp phải uống nhiều lần thì lần uống cuối cùng trong ngày nên trước 6 giờ tối.

Liều dùng:

Điều trị tăng huyết áp:

Liều ban đầu cho người lớn là 1,25 mg/ngày, uống một lần. Nếu đáp ứng không đủ, sau 4 tuần, có thể tăng lên tới 2,5 mg/ngày. Tác dụng của indapamid phát triển dần, huyết áp có thể tiếp tục giảm và chỉ đạt hiệu quả tối đa sau nhiều tháng điều trị. Không cần thiết dùng liều lớn hơn 2,5 mg indapamid vì tác dụng chống tăng huyết áp không tăng thêm mà tác dụng lợi tiểu lại tăng rõ. Sử dụng

indapamid đồng thời với các thuốc chống tăng huyết áp khác có kết quả hạ huyết áp tốt hơn và tỷ lệ người bệnh đáp ứng với thuốc tăng so với người bệnh dùng một thuốc, nhưng cũng cần thông báo cho người bệnh biết khi kết hợp với thuốc chống tăng huyết áp khác có thể gia tăng khả năng hạ huyết áp thêm.

Điều trị phù:

Liều dùng cho người lớn là 2,5 mg indapamid, dùng một lần trong ngày và sau 1 tuần có thể tăng tối 5 mg/lần/ngày. Hiện nay có những thuốc lợi tiểu mạnh hơn như bumetanid hoặc furosemid.

Chú ý: Chưa có kinh nghiệm dùng indapamid cho trẻ em.

Tương tác thuốc

Không được dùng indapamid kết hợp với các thuốc lợi tiểu khác vì có thể gây giảm kali huyết và tăng acid uric huyết. Giống thuốc lợi tiểu thiazid, không được dùng indapamid đồng thời với lithi vì các thuốc lợi tiểu giảm sự thanh thải của thận đối với lithi, do đó gây nguy cơ ngộ độc lithi. Thuốc làm tăng tác dụng của các thuốc hạ huyết áp và cũng tăng tiềm lực hạ huyết áp tư thế. Thuốc làm tăng mêt kali huyết khi dùng kèm digitalis, corticosteroid, corticotropin, amphotericin B.

Nếu dùng indapamid để chữa bệnh tăng huyết áp, tránh dùng đương quy vì đương quy có hoạt tính estrogen; tránh dùng ma hoàng, yohimbe, nhân sâm vì làm cho bệnh tăng huyết áp trở nên xấu hơn. Indapamid giảm đáp ứng của động mạch đối với chất gây co mạch như noradrenalin, nhưng mức giảm không đủ để ngăn cản tác dụng điều trị của noradrenalin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ dưới 30 °C. Tránh ánh sáng và ẩm.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng do quá liều gồm có rối loạn chất điện giải, hạ huyết áp, yếu cơ, rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, nôn, suy hô hấp.

Điều trị quá liều là điều trị triệu chứng, không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Nếu quá liều cấp tính, cần tiến hành rửa dạ dày hoặc gây nôn ngay. Cần đánh giá cẩn thận cân bằng nước và chất điện giải sau khi rửa dạ dày. Điều trị hỗ trợ duy trì chức năng hô hấp và tuần hoàn.

Thông tin qui chế

Indapamid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Diuresin SR; Indapa SR; Indapen; Indatab SR; Inpalix; Lorvas; Pamidstat 2,5; pms-Indapamide; Rafin SR; Rinalix-Xepa.

INDINAVIR SULFAT

Tên chung quốc tế: Indinavir sulfate.

Mã ATC: J05A E02.

Loại thuốc: Kháng retrovirus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang: 200 mg (tính theo indinavir).

Viên nén: 400 mg (tính theo indinavir).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Indinavir là chất ức chế enzym protease của virus gây hội chứng suy giảm miễn dịch ở người (HIV), thuốc có tác dụng mạnh và có khả năng chọn lọc cao. Tác dụng của indinavir là ức chế protease ghi mã của HIV-1 và HIV-2. Enzym này cần cho sự phân chia các tiền chất polypeptid để tạo ra các protein cấu trúc và các enzym thiết yếu của virus đó bao gồm các enzym phiên mã ngược, integrase và protease. Các chất ức chế protease ngăn cản sự trưởng thành của

virus, do đó có tác dụng trên các tế bào bị nhiễm bệnh cấp và mạn bao gồm các bạch cầu đơn nhân to; đại thực bào thường không bị các chất ức chế enzym phiên mã ngược nhóm dideoxynucleosid tác động.

Indinavir không tác động đến các giai đoạn đầu của chu trình sao chép của HIV, tuy nhiên thuốc ngăn cản và hạn chế được sự lan rộng thêm của virus ở trong cơ thể.

Indinavir là thuốc ức chế đặc hiệu cao trên protease của HIV, ở những nồng độ thích hợp trong lâm sàng thuốc không ảnh hưởng đến hoạt tính các enzym của người.

Nếu chỉ dùng indinavir đơn lẻ, virus kháng thuốc sẽ phát triển ngay trong vòng khoảng một tháng, do đó trong điều trị không bao giờ được dùng indinavir đơn lẻ. Ít có khả năng xảy ra kháng chéo giữa indinavir và các chất ức chế enzym phiên mã ngược của HIV, vì các enzym đích của chúng khác nhau. Có sự kháng chéo đáng chú ý giữa indinavir và ritonavir, chất ức chế protease. Kháng chéo giữa indinavir và các chất ức chế protease khác của HIV cũng đã xảy ra ở những mức độ khác nhau. Indinavir chuyển hóa qua hệ thống cytochrome P₄₅₀ ở gan và đường tiêu hóa.

Indinavir có tác dụng kháng virus mạnh trong lâm sàng, làm giảm được lượng RNA của virus trong huyết tương 10 đến 100 lần ngay trong giai đoạn điều trị đầu tiên.

Để giảm nguy cơ kháng thuốc, có thể dùng phối hợp các chất ức chế protease với các thuốc kháng retrovirus khác (như các nucleosid). Dùng indinavir kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác không thể tiêu diệt hoàn toàn HIV, nhưng có thể ức chế sự phát triển virus, làm giảm nồng độ RNA của virus trong huyết thanh, làm tăng số lượng tế bào TCD₄⁽⁺⁾, do đó làm giảm nhiễm trùng cơ hội trong nhiễm HIV/AIDS.

Dược động học

Indinavir được hấp thu nhanh theo đường uống và đạt nồng độ đỉnh huyết tương trong 0,8 giờ. Sinh khả dụng khoảng 65% sau liều duy nhất.

Thức ăn ở dạ dày làm giảm đáng kể sự hấp thu của indinavir khi uống, do đó nên dùng thuốc lúc đói. Bữa ăn giàu calo, protein hoặc chất béo có thể làm giảm hấp thu thuốc khoảng 75%.

Khoảng 60% thuốc được gắn với protein trong huyết tương, thuốc qua hàng rào máu - não. Indinavir bị oxy hóa bởi isoenzym CYP3A4 của cytochrom P₄₅₀ và bị glucuronid hóa ở gan và cho ít nhất là 7 sản phẩm chuyển hóa, gồm 1 chất liên hợp glucuronid và 6 chất chuyển hóa oxy hóa. Indinavir được thải trừ nhanh, nửa đời thải trừ trong huyết tương trung bình 1 giờ 48 phút. Ở người xơ gan và suy gan, kéo dài tới 2 giờ 48 phút ± 30 phút. Thuốc đạt nồng độ thấp trong dịch não - tủy. Indinavir được thải trừ chủ yếu qua phân (> 80%) và qua nước tiểu (< 20%) ở cả dạng không biến đổi và dạng chuyển hóa.

Chỉ định

Điều trị nhiễm HIV. Thuốc luôn luôn được dùng kết hợp với ít nhất một thuốc kháng retrovirus khác (phác đồ điều trị 2 thuốc, thí dụ indinavir - zidovudin) hoặc với 2 thuốc kháng retrovirus khác [phác đồ điều trị 3 thuốc, thí dụ indinavir - lamivudin - zidovudin (hoặc stavudin)].

Chống chỉ định

Quá mẫn với indinavir.

Thận trọng

Cần lưu ý khi dùng cho người bị suy gan, vì indinavir và các thuốc tương tự ức chế protease của HIV được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Cần giám liều cho những người bệnh này. Nếu suy gan nặng không nên dùng.

Mặc dù thuốc bài tiết qua thận tương đối ít nhưng phải uống đủ nước để tránh nguy cơ sỏi thận, người bệnh suy chúc nặng thận

cần được theo dõi. Dùng thận trọng ở người đái tháo đường vì các thuốc ức chế protease của HIV làm tăng glucose huyết và làm bệnh xuất hiện hoặc nặng thêm lên. Indinavir có thể làm tăng chảy máu ở người bị hemophili.

Lưu ý ở người bị ia chảy nặng, vì sự hấp thu các thuốc ức chế protease của HIV có thể bị ngăn cản, do đó không đạt được nồng độ điều trị trong máu. Người bệnh dùng indinavir cần được thay thuốc có kinh nghiệm theo dõi chặt chẽ và được nhắc nhớ rằng nếu thấy có bất kỳ sự thay đổi nào về tình trạng sức khỏe thì phải tìm đến các cơ sở điều trị. Cần biết rằng việc trị liệu bằng indinavir cũng không làm giảm được nguy cơ lây truyền HIV qua quan hệ tình dục hoặc qua đường máu và vẫn phải duy trì những biện pháp để phòng lây truyền HIV trong thời gian trị liệu với các thuốc kháng retrovirus.

Thời kỳ mang thai

Vì indinavir có khả năng làm tăng bilirubin huyết và gây độc với thận ở trẻ sơ sinh, không nên dùng thuốc này trong thời kỳ mang thai.

Không dùng indinavir để phòng lây truyền HIV trực tiếp từ mẹ sang trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù còn chưa biết indinavir có đi vào sữa mẹ hay không nhưng do thuốc có thể gây ra những phản ứng phụ nguy hiểm cho trẻ đang bú mẹ, người mẹ dùng indinavir không nên cho con bú. Hơn nữa do khả năng lây truyền HIV cho những trẻ nhỏ chưa bị bệnh nên người ta vẫn khuyên mẹ bị nhiễm HIV không nên cho con bú, mặc dù có dùng thuốc kháng retrovirus hay không.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy, đắng miệng, mệt mỏi, đau đầu, choáng váng, nổi ban da, ngứa, suy chức năng thận.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Ợ chua, khó tiêu, khô miệng, giảm cảm giác, mất ngủ, khó tiêu tiên, khô da và tăng nhiễm sắc, tăng glucose huyết, sỏi thận, suy thận, hội chứng Stevens - Johnson.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản ứng dị ứng (đôi khi là phản ứng phản vệ), tiêu tiện ra máu, thiếu máu cấp do tan máu.

Viêm gan (ở người bệnh dùng indinavir phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác), vàng da.

Liều lượng và cách dùng

Chỉ dùng đơn lẻ indinavir trong điều trị sẽ rất nhanh chóng gây kháng thuốc; bởi vậy phải phối hợp với ít nhất 1 thuốc kháng retrovirus khác. Trong điều trị HIV, indinavir được dùng phối hợp với các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược của nucleosid. Phải uống thuốc ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi ăn. Khẩu phần ăn cần ít mỡ. Cần uống đủ nước (ít nhất là 1,5 lít/ngày). Có thể phải ngừng điều trị nếu có đợt sỏi thận cấp.

Liều dùng của indinavir sulfat được tính theo indinavir (116 mg indinavir sulfat tương đương với khoảng 100 mg indinavir).

Liều khuyến cáo cho người lớn là 800 mg/lần, cách 8 giờ uống một lần.

Người suy gan nhẹ hoặc trung bình do xơ gan dùng liều 600 mg/lần, cách 8 giờ uống một lần.

Liều ở trẻ em từ 4 tuổi trở lên: Uống cùng với thuốc kháng retrovirus khác, 500 mg/m², 8 giờ uống một lần, không được vượt quá liều của người lớn.

Tương tác thuốc

Indinavir và các thuốc tương tự ức chế protease của HIV được chuyển hóa chủ yếu nhờ cytochrom P₄₅₀. Chúng thường cạnh tranh với nhiều thuốc cũng được chuyển hóa theo cùng một con đường,

nên thường làm nồng độ của các thuốc trong huyết tương cùng tăng. Dùng đồng thời indinavir với astemizol, cisaprid, midazolam, terfenadin và triazolam có thể làm giảm chuyển hóa và tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này do tranh chấp cytochrom P₄₅₀ và có khả năng gây ra các tác dụng phụ nguy hiểm như chứng loạn nhịp tim, nhiễm độc thần kinh và các độc tính khác. Do đó chống chỉ định dùng đồng thời indinavir với các thuốc trên.

Chống chỉ định dùng đồng thời indinavir và rifampicin vì rifampicin là chất gây cảm ứng mạnh cho cytochrom P₄₅₀ và do đó có thể làm giảm nồng độ indinavir trong huyết tương xuống dưới mức có tác dụng điều trị.

Dùng đồng thời indinavir (800 mg, cách 8 giờ một lần) và rifabutin (300 mg/ngày) trong 10 ngày đã làm giảm diện tích dưới đường cong của nồng độ thuốc trong huyết tương biến thiên theo thời gian (AUC) của indinavir 32% và làm tăng AUC của rifabutin lên 204%, do đó nên giảm 50% liều rifabutin nếu dùng cùng với indinavir.

Dùng đồng thời indinavir (liều duy nhất 400 mg) và ketoconazol (liều duy nhất 400 mg) sẽ làm tăng AUC của indinavir 68%, do đó nên giảm liều dùng của thuốc ức chế protease của HIV xuống 600 mg/lần, cách 8 giờ uống một lần ở người bệnh đang điều trị với ketoconazol.

Mặc dù indinavir được dung nạp tốt khi dùng cùng với thuốc ức chế enzym phiên mã ngược dideoxynucleosid, nhưng dùng đồng thời indinavir với zidovudin có thể làm tăng tần suất một số tác dụng phụ nhất định (như suy nhược, mệt mỏi, buồn nôn, nôn, đau đầu, choáng váng) so với khi dùng thuốc đơn lẻ.

Trong khi pH acid có thể cần cho sự hấp thu tối ưu của indinavir thì didanosin lại bị phân hủy nhanh ở pH acid. Do đó, nếu dùng indinavir đồng thời với didanosin, phải uống cách xa nhau ít nhất một giờ và cả 2 thuốc phải đều uống lúc đôi.

Dùng đồng thời indinavir và nevirapin có thể làm giảm nồng độ indinavir trong huyết tương vì nevirapin là chất gây cảm ứng cytochrom P₄₅₀, do đó cần xem xét tăng liều indinavir cho người lớn lên 1 000 mg/lần, cách 8 giờ uống một lần ở người bệnh đang dùng nevirapin.

Dùng đồng thời indinavir và delavirdin sẽ làm tăng nồng độ đỉnh huyết tương và AUC của indinavir vì delavirdin ức chế chuyển hóa của indinavir. Do đó cần xem xét giảm liều indinavir cho người lớn xuống 600 mg/lần, cách 8 giờ uống một lần ở người bệnh phải điều trị đồng thời 2 thuốc này.

Carbamazepin, dexamethason, efavirenz, nevirapin, phenobarbital, phenytoin: Làm giảm nồng độ indinavir trong máu.

Ritonavir, saquinavir: Làm tăng nồng độ của indinavir trong máu. Nelfinavir dùng đồng thời với indinavir: Nồng độ của 1 trong 2 thuốc có thể tăng.

Indinavir làm tăng nguy cơ nhiễm độc nấm cưa gà, không dùng phối hợp 2 loại thuốc này.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản nang indinavir sulfat nơi khô ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C trong các chai lọ nút kín và có thêm chất hút ẩm.

Quá liều và xử trí

Liều gây chết cấp của indinavir cho người còn chưa được biết. Các liều duy nhất uống hoặc đưa vào trong màng bụng lớn gấp 10 đến 20 lần liều điều trị ở người đã không gây chết cho chuột nhắt hoặc chuột lớn.

Các biểu hiện quá liều indinavir chủ yếu là kéo dài các ADR thuốc. Nếu xảy ra quá liều cấp thì cần tiến hành điều trị hỗ trợ, điều trị triệu chứng và theo dõi chặt chẽ người bệnh. Vì còn chưa biết việc

thâm phân thận nhân tạo và thâm phân màng bụng có thể loại trừ được indinavir hay không, không nên dùng biện pháp này để tăng thai trừ thuốc khỏi cơ thể.

Thông tin qui chế

Indinavir có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Indinavir Stada; Indivir - 400.

INDOMETHACIN

Tên chung quốc tế: Indometacin.

Mã ATC: M01AB01, C01EB03, M02AA23, S01BC01.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 25 mg, 50 mg; viên nang giải phóng kéo dài 75 mg.

Dạng trực tràng 50 mg.

Lọ thuốc tiêm 1 mg indomethacin.

Thuốc nhỏ mắt 0,1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Indomethacin là thuốc chống viêm không steroid (NSAID), dẫn xuất từ acid indolacetic. Giống như các thuốc chống viêm không steroid khác, indomethacin có tác dụng giảm đau, hạ sốt, chống viêm và ức chế kết tập tiểu cầu. Cơ chế tác dụng của thuốc còn chưa được biết hết nhưng người ta cho rằng thuốc tác động chủ yếu qua ức chế enzym prostaglandin synthetase và do đó ngăn cản tạo prostaglandin, thromboxan và các sản phẩm khác của enzym cyclooxygenase. Tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu mất đi trong vòng 24 giờ sau khi ngừng thuốc và thời gian chảy máu trở về mức ban đầu. Indomethacin ức chế tổng hợp prostaglandin D₂, E₂ và I₂ nên làm giảm tưới máu thận.

Dược động học

Indomethacin được hấp thu tốt ở óng tiêu hóa (90% liều uống vào được hấp thu trong vòng 4 giờ, sinh khả dụng là 100%). Nồng độ đỉnh trong huyết tương phụ thuộc vào liều đã uống và đạt khoảng 2 giờ sau khi uống. Khi có thức ăn thì hấp thu thuốc bị giảm nhẹ, nhưng sinh khả dụng không thay đổi. Tuổi không ảnh hưởng đến hấp thu thuốc. Dạng thuốc đặt trực tràng có dược động học tương tự như dạng uống. Với liều điều trị thông thường, indomethacin gắn nhiều với protein huyết tương (99%). Thuốc ngấm vào dịch ổ khớp (tỷ lệ nồng độ trong dịch ổ khớp/nồng độ trong huyết thanh vào khoảng 20%), qua được nhau thai, hàng rào máu não, có trong sữa mẹ và trong nước bọt.

Nửa đời thai trừ khoảng 2,5 - 11,2 giờ, 60% liều uống thải qua nước tiểu dưới dạng không đổi hay đã chuyển hóa, khoảng 33% còn lại thải qua phân. Cần chú ý là thời gian đào thải thuốc ở trẻ sơ sinh để non dài hơn 10 - 20 lần so với người lớn. Sự hấp thu thuốc sau khi uống hay khi đặt hậu môn ở trẻ nhỏ cũng thay đổi nhiều.

Indomethacin là thuốc hạ sốt (mạnh hơn aspirin), giảm đau (đặc biệt đối với viêm khớp mạn tính thiếu niên) và chống viêm hữu hiệu. Cũng giống như các thuốc chống viêm không steroid khác, thuốc có thể gây ADR nặng, vì vậy, phải dùng đúng chỉ định và thời gian dùng thuốc càng ngắn càng tốt.

Chỉ định

Bệnh khớp do viêm, như viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, hội chứng Reiter.

Chỉ định tương đối: Điều trị tổn thương xương khớp trong các bệnh khác, tổn thương xương khớp khi điều trị giai đoạn tăng viêm và đau các cơ do thấp, nhưng chỉ trong 1 thời gian ngắn.

Đau sau phẫu thuật.

Nhức đầu kiểu đau nứa đầu kích phát kèm nhiều đợt đau hàng ngày ở vùng mắt, trán và thái dương ngày và đêm, kèm theo chảy nước mắt nước mũi.

Cơn cấp bệnh gút.

Dùng trong sơ sinh: Để đóng chứng còi óng động mạch ở trẻ đẻ non.

Chống chỉ định

Người có tiền sử mẫn cảm với indomethacin và các chất tương tự, kể cả với aspirin (viêm mũi, hen, nổi mày đay khi dùng aspirin hay các thuốc chống viêm không steroid khác).

Loét dạ dày tá tràng.

Suy gan nặng, xơ gan.

Suy thận nặng (mức lọc cầu thận dưới 30 ml/phút).

Người mang thai hoặc cho con bú.

Suy tim.

Trẻ em từ 2 - 4 tuổi, trừ các trường hợp đặc biệt và trẻ phải được theo dõi chặt chẽ khi dùng thuốc.

Trẻ sơ sinh thiếu tháng đang có chảy máu như chảy máu dạ dày, xuất huyết trong sọ, trẻ có giảm tiểu cầu và rối loạn đông máu, trẻ có nhiễm trùng chưa được điều trị, suy thận nghi ngờ có viêm ruột hoại tử.

Không dùng dạng đặt trực tràng cho người bị viêm hậu môn hoặc chảy máu hậu môn.

Thận trọng

Tránh dùng indomethacin cho người bệnh cao tuổi vì người cao tuổi thường có nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa hay các rối loạn thần kinh trung ương (nhức đầu, lú lẫn, áo giác).

Indomethacin có thể làm cho bệnh tinh nặng thêm ở những người rối loạn tâm thần, động kinh và bệnh Parkinson.

Indomethacin có thể che lấp các triệu chứng nhiễm khuẩn.

Indomethacin ức chế kết tập tiểu cầu và làm thời gian chảy máu kéo dài. Người bệnh có rối loạn về đông máu cần được theo dõi chặt chẽ khi dùng indomethacin. Bệnh nhân sử dụng indomethacin lâu dài cần đánh giá công thức máu thường xuyên.

Khi sử dụng indomethacin có thể làm tăng huyết áp hoặc làm tăng hơn bệnh tăng huyết áp, làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch. Indomethacin làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch nghiêm trọng do huyết khối. Nguy cơ biến cố tim mạch của indomethacin tăng ở các bệnh nhân có bệnh tim mạch hoặc có yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Để giám thiểu các biến cố tim mạch nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất. Bệnh nhân cần được thông tin về các triệu chứng đặc tính nghiêm trọng trên tim mạch (đau ngực, khó thở, yếu, nói khó) và hướng dẫn xử trí khi các triệu chứng này xảy ra.

Indomethacin có thể làm giảm lưu lượng máu qua thận. Dùng thuốc này cho người tăng huyết áp, suy tim, bệnh về thận, đái tháo đường, bệnh gan, đặc biệt là người bệnh đang dùng thuốc lợi tiểu cần phải được theo dõi cẩn thận để phát hiện sớm các dấu hiệu út nước, phù. Cần theo dõi chặt chẽ kali huyết vì nguy cơ tăng kali do indomethacin có thể xảy ra ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Indomethacin có thể làm mất tập trung chú ý. Cần thận trọng với người điều khiển máy móc, lái xe.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định tuyệt đối trong thời kỳ mang thai, tuy thực nghiệm không thấy có bằng chứng gây rối loạn phát triển thai ở động vật. Giống như các thuốc chống viêm không steroid khác, thuốc có thể làm ống động mạch của bào thai đóng lại sớm, nếu dùng trong 3 tháng cuối của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Indomethacin tiết qua sữa mẹ. Không nên dùng indomethacin trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Indomethacin gây ADR trên 30 - 60% bệnh nhân sử dụng indomethacin và bệnh nhân bị ADR nghiêm trọng xảy ra cần phải ngừng thuốc là 10%.

Indomethacin thường gây nhiều ADR, đặc biệt là thời gian chảy máu kéo dài (nguy cơ chảy máu ổ loét ống tiêu hóa) và nguy cơ gây rối loạn chức năng thận (gây út nước).

Mặc dù ADR trên trẻ sơ sinh khi điều trị đóng chứng còn ống động mạch bằng indomethacin đường tĩnh mạch là chưa biết nhưng phải cân nhắc vì ADR xảy ra ở người lớn khi dùng đường tĩnh mạch cũng có thể xảy ra trên trẻ sơ sinh.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Nhức đầu, chóng mặt, mất ngủ, hạ kali, hạ glucose huyết ở trẻ sơ sinh thiếu tháng.

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, đau vùng thượng vị, ỉa chảy, táo bón, chảy máu dạ dày ở trẻ sơ sinh thiếu tháng.

Thần kinh: Trầm cảm, đau đầu đặc biệt là đau nhiều về buổi sáng kèm theo mạch trán nổi lên, nôn và buồn nôn, run rẩy, co giật, chóng mặt.

Ít gặp, 1/100 >ADR >1/1 000

Toàn thân: Kém ăn, ngất.

Thính giác: Giảm sức nghe, điếc, rối loạn thính giác.

Máu: Giảm bạch cầu, ban xuất huyết, giảm tiểu cầu, đông máu nội mạch rái rác, thiếu máu thứ phát do chảy máu dai dẳng bên trong, thiếu máu tan huyết, ứ chẽ sinh túy xương, thiếu máu không tái tạo. Xuất huyết trong mạch, giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh điều trị chứng còn ống động mạch bằng indomethacin.

Tuần hoàn: Loạn nhịp tim, suy tim.

Tiêu hóa: Loét nhiều ổ ở dạ dày và tá tràng, thủng dạ dày, chảy máu đường tiêu hóa (là ADR nặng nhất), chảy máu ở các túi thừa hoặc ở khối u nếu có, viêm ruột, hẹp ruột, viêm loét miệng.

Thận: Giảm chức năng thận, suy thận.

Da: Tụ máu dưới da, châm xuất huyết, mảng xuất huyết, ban đỏ, ngứa, đỏ mồ hôi.

Chuyển hóa: Phù, út nước.

Thần kinh: Loạn cảm, bệnh thần kinh ngoại biên.

Tiết niệu - sinh dục: Đái ra máu, chảy máu âm đạo, chứng to vú ở đàn ông.

Hô hấp: Ngừng thở, làm nặng tình trạng nhiễm trùng hô hấp ở trẻ sơ sinh thiếu tháng.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Toàn thân: Mày đay, viêm mũi, hen, choáng phản vệ, phù, sốc.

Thị giác: Nhìn mờ, thay đổi ở giác mạc, nhiễm độc ở võng mạc.

Thính giác: Rối loạn thính giác, điếc.

Máu: Thiếu máu thiếu sản, thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu hạt.

Tuần hoàn: Tăng huyết áp, hạ huyết áp.

Tiêu hóa: Loét dạ dày ruột, hẹp dẫn tới tắc ruột, thủng đại tràng sigma.

Thần kinh: Đau hố mắt hay quanh hố mắt, động kinh, Parkinson, co giật, loạn thần.

Da: Viêm da, hồng ban da dạng, hội chứng Stevens - Johnson, hoại tử da do nhiễm độc.

Gan: Viêm gan (đã có những trường hợp tử vong), vàng da, tăng men gan.

Chuyển hóa: Tăng đường huyết, đường niệu, tăng kali huyết.

Tiết niệu - sinh dục: Protein niệu, viêm thận kẽ, hội chứng thận hư.

Xương khớp: Làm thay đổi tốc độ phá hủy sụn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cân hướng dẫn cẩn thận và theo dõi người bệnh đang dùng indomethacin để đề phòng các ADR có hại nghiêm trọng và không thể phục hồi, có thể gây tử vong.

Có thể giảm thiểu ADR đường tiêu hóa của indomethacin bằng cách uống thuốc ngay sau bữa ăn, khi có thức ăn hoặc uống với chất kháng acid. Với các bệnh nhân có nguy cơ loét dạ dày cần nhắc phối hợp với misoprostol hoặc thuốc chẹn bom proton để giảm ADR trên đường tiêu hóa của NSAID. Vì tính chất nghiêm trọng có thể xảy ra của ADR trên đường tiêu hóa, nên bác sĩ lâm sàng phải chú ý tới những biểu hiện và triệu chứng của phản ứng này ở người đang dùng indomethacin. Cần định kỳ kiểm tra phân về biểu hiện chảy máu dai dẳng bên trong ở người đang điều trị indomethacin dài ngày.

Tác dụng ứ chẽ kết tập tiểu cầu của indomethacin sẽ hết sau khi ngừng thuốc 24 giờ.

Cần phải ngừng sử dụng thuốc nếu xảy ra các trường hợp như chảy máu đường tiêu hóa, có các biểu hiện hoặc triệu chứng phản ứng nặng ở gan, các ADR nặng ở thần kinh trong quá trình điều trị indomethacin, đau đầu dai dẳng mặc dù đã giảm liều.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Indomethacin dùng đường uống hoặc đặt trực tràng. Natri indomethacin được dùng tiêm truyền tĩnh mạch để điều trị chứng còn ống động mạch.

Indomethacin viên thông thường, hỗn dịch hay đặt trực tràng dùng 2 - 4 lần/ngày, viên giải phóng kéo dài dùng 1 - 2 lần/ngày. Để giảm thiểu ADR trên đường tiêu hóa của thuốc, nên uống thuốc ngay sau bữa ăn, cùng thức ăn hoặc phối hợp với thuốc kháng acid, không được bẻ, nhai nghiền viên giải phóng kéo dài.

Viên indomethacin giải phóng kéo dài không khuyến cáo chỉ định điều trị trong trường hợp điều trị triệu chứng của cơn Gout cấp.

Để đảm bảo thuốc được hấp thu hoàn toàn, phải để viên đặt trực tràng indomethacin trong trực tràng ít nhất 1 giờ.

Để tiêm tĩnh mạch, bột vô khuẩn indomethacin natri trihydrat được pha với 1 - 2 ml nước cát vô khuẩn hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để được dung dịch có nồng độ 0,5 - 1 mg/ml.

Liều dùng:

Liều uống thông thường để điều trị các bệnh về cơ và khớp là 25 mg/lần, uống 2 - 3 lần mỗi ngày, vào bữa ăn. Nếu dung nạp tốt, có thể tăng hàng tuần 25 mg - 50 mg/ngày, cho đến tối đa là 150 - 200 mg mỗi ngày. Để giảm đau ban đêm và cứng khớp buổi sáng, có thể uống 100 mg hay đặt thuốc vào trực tràng lúc đi ngủ.

Đau nửa đầu mạn tính kịch phát (nhức đầu hàng ngày có nhiều đợt đau vùng mắt, trán, thái dương, có chảy nước mắt, nước mũi): Uống mỗi lần 25 mg, ngày 3 lần. Indomethacin đáp ứng tốt với kiểu đau đầu này (khác với nhức đầu kiểu đau nửa đầu).

Điều trị bệnh Gout (cơn cấp): Mỗi lần 50 mg, 3 lần mỗi ngày. Tránh dùng phối hợp với aspirin.

Điều trị thống kinh: Có thể dùng tới 75 mg mỗi ngày.

Điều trị viêm khớp mạn tính tiêu niêm: 1 - 2,5 mg/kg/ngày, chia làm 3 - 4 lần, tối đa 4 mg/kg/ngày hoặc liều không được quá 150 mg/ngày.

Để làm đóng ống động mạch ở trẻ để non: Đợt điều trị ngắn bằng indomethacin (muối natri) tiêm tĩnh mạch 3 lần cách nhau từ 12 - 24 giờ; mỗi liều phải truyền từ 20 - 30 phút. Liều indomethacin natri (quy về indomethacin) phụ thuộc vào tuổi của trẻ sơ sinh và liều tiếp theo phải dựa vào tuổi của đứa trẻ khi tiêm liều đầu tiên. Trẻ sơ sinh dưới 48 giờ tuổi, tiêm liều đầu tiên trên 200 microgam cho 1 kg thể trọng, sau đó tiêm 2 liều, mỗi liều tiêm 100 microgam cho 1 kg thể trọng; trẻ từ 2 đến 7 ngày tuổi, tiêm 3 liều, mỗi liều 200 microgam cho 1 kg thể trọng, sau đó tiêm 2 liều, mỗi liều 250

microgam. Nếu ống động mạch không đóng hoặc thông trở lại, có thể tiến hành đợt điều trị thứ hai. Nguy cơ nặng nhất đáng quan tâm của liệu pháp này là tác dụng của thuốc lên sự cấp máu tới thận. Nếu đợt điều trị thứ hai không có kết quả thì có thể cần phải phẫu thuật.

Tương tác thuốc

Vì indomethacin liên kết mạnh với protein nên nó cạnh tranh liên kết protein với các thuốc khác.

Không nên dùng indomethacin phối hợp với:

Thuốc chống đông theo đường uống và heparin: Nguy cơ gây xuất huyết nặng.

Aspirin: Làm giảm nồng độ indomethacin trong huyết tương và làm tăng nguy cơ và mức độ tổn thương dạ dày - ruột.

Diflunisal: Dùng diflunisal đồng thời với indomethacin có thể làm tăng nồng độ indomethacin trong huyết tương, làm giảm độ thanh thải indomethacin và có thể gây chảy máu ở đường tiêu hóa dẫn đến tử vong.

Lithi: Indomethacin có thể làm tăng nồng độ lithi trong huyết thanh đến mức gây độc. Nếu buộc phải dùng đồng thời, thì cần theo dõi người bệnh thật cẩn thận để phát hiện kịp thời dấu hiệu ngộ độc lithi và phải kiểm tra thường xuyên nồng độ lithi trong máu. Phải điều chỉnh liều lithi trong và sau điều trị bằng indomethacin.

Digoxin: Indomethacin có thể làm tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh và kéo dài nửa đời thải trừ của digoxin. Cần định lượng nồng độ digoxin trong máu và cần giảm liều digoxin nếu dùng đồng thời cả 2 thuốc.

Ticlopidin: Làm tăng nguy cơ chảy máu.

Dụng cụ tránh thai đặt trong tử cung: Có tài liệu cho biết dùng thuốc làm mất tác dụng của dụng cụ tránh thai.

Methotrexat: Indomethacin làm tăng độc tính của methotrexat.

Có thể dùng indomethacin, nhưng phải theo dõi chặt chẽ người bệnh khi phối hợp cùng các thuốc sau:

Cyclosporin: Nguy cơ bị ngộ độc cyclosporin. Cần thường xuyên theo dõi chức năng thận của người bệnh.

Lợi niệu: Indomethacin và thuốc lợi tiểu giữ kali có thể làm tăng kali huyết.

Muối magnesi, nhôm và calci, các oxyd hay hydroxyd (dùng để chống acid dạ dày).

Rượu: Uống rượu khi sử dụng indomethacin có thể gây kéo dài thời gian chảy máu.

Thuốc chữa tăng huyết áp (thuốc úc ché enzym chuyển dạng angiotensin, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu).

Aminoglycosid: Indomethacin làm tăng nồng độ đỉnh và đáy của các aminoglycosid ở trẻ sơ sinh thiếu tháng nên cần theo dõi chức năng thận và nồng độ aminoglycosid chặt chẽ.

Prednisolon: Khi phối hợp với prednisolon trong điều trị viêm khớp dạng thấp, indomethacin làm tăng nồng độ tự do của prednisolon trong máu nhưng nồng độ prednisolon toàn phần trong máu không đổi.

Phenylpropanolamin: Khi phối hợp với indomethacin gây tăng huyết áp nghiêm trọng.

Phenylbutazon: Indomethacin làm nặng tình trạng suy thận do phenylbutazon.

Penicillin, nafcillin: Khi dùng đồng thời với indomethacin gây suy thận cấp (xảy ra trên 2 bệnh nhân).

Dexamethason: Khi phối hợp indomethacin với dexamethason làm giảm nồng độ cortisol máu, hiệp đồng tác dụng trên trực dưới đối - tuyến yên - tuyến thượng thận trong nghiệm pháp úc ché dexamethason. Indomethacin khi dùng đơn độc không ảnh hưởng đến nồng độ cortisol trong huyết tương.

Desmopressin: Indomethacin làm tăng hiệu quả của desmopressin. Uống thuốc kháng acid có thể làm giảm kích ứng ruột bởi

indomethacin, nhưng lại có thể làm giảm nồng độ indomethacin trong huyết thanh.

Cimetidin có thể làm cho nồng độ indomethacin huyết thanh giảm đi một chút nhưng không làm giảm tác dụng chống viêm của thuốc. Cimetidin bảo vệ tá tràng khỏi tác dụng có hại của indomethacin. Probencid có thể làm cho nồng độ indomethacin tăng gấp đôi nếu dùng đồng thời. Điều này có thể có tác dụng lâm sàng tốt ở người bệnh viêm khớp, nhưng lại có thể xảy ra ngộ độc indomethacin, đặc biệt là ở những người bị suy giảm chức năng thận. Tác dụng làm thải acid uric niệu không bị ảnh hưởng. Nếu cần, thì giảm liều indomethacin.

Nếu dùng indomethacin, đáp ứng của cơ thể với miếng dịch băng vắc xin sống có thể xảy ra nặng hơn.

Độ ổn định và bảo quản

Indomethacin nhạy cảm với ánh sáng và không bền trong dung dịch kiềm. Bảo quản viên nang indomethacin trong lọ kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Bảo quản bột tiêm indomethacin natri ngâm 3 phân tử nước ở nhiệt độ dưới 30 °C và tránh ánh sáng. Chỉ pha thành dung dịch tiêm ngay trước khi dùng và chỉ dùng khi dung dịch trong suốt; phải vứt bỏ phần dung dịch đã pha không dùng đến. Pha thuốc với dung dịch có pH thấp hơn 6 có thể tạo tủa indomethacin không tan. Không nên pha loãng tiếp các dung dịch thuốc đã pha để làm dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch.

Tương kỵ

Pha indomethacin natri để tiêm với nước cất tiêm; dung dịch tiêm natri clorid 0,9%. Không được dùng dung dịch glucose để pha thuốc; dung dịch có pH dưới 6 có thể làm tủa indomethacin.

Quá liều và xử trí

Thường điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nếu đã dùng quá liều, cần áp dụng những biện pháp sau nhằm tăng đào thải và bắt hoạt thuốc: Hút dạ dày, rửa dạ dày, gây nôn và lợi tiểu, cho uống than hoạt hay thuốc nhuận tràng. Trường hợp nặng phải xem xét đến các biện pháp khác như truyền máu, lọc máu bằng thận nhân tạo. Vì tác dụng phụ gây loét dạ dày và xuất huyết xảy ra chậm nên cần theo dõi bệnh nhân vài ngày tiếp theo.

Thông tin qui chế

Indomethacin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Apo-Indomethacin; Indocollyre; Indoflam; Mobilat S; Phonixin.

INSULIN

Tên chung quốc tế: Insulin

Mã ATC: A10AB01 (người); A10AB02 (bò); A10AB03 (lợn); A10AB04 (lispro); A10AB05 (aspart); A10AB06 (glulisin); A10AC01 (người); A10AC02 (bò); A10AC03 (lợn); A10AC04 (lispro); A10AD01 (người), A10AD02 (bò), A10AD03 (lợn), A10AD04 (lispro), A10AE01 (người); A10AE02 (bò); A10AE03 (lợn); A10AE04 (glargin); A10AE05 (detemir), A10AF01 (người).

Loại thuốc: Hormon làm hạ glucose máu, hormon chống đái tháo đường, insulin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Đơn vị: Hiệu lực của insulin được chuẩn hóa theo khả năng làm giảm nồng độ glucose huyết của thỏ khỏe mạnh lúc đói như khi so sánh với chuẩn insulin đối chiếu USP. Hiệu lực được biểu hiện bằng đơn vị USP/ml.

Một đơn vị insulin bò chứa 0,03891 mg theo tiêu chuẩn quốc tế lần 1 (1986).

Một đơn vị insulin lợn chứa 0,03846 mg theo tiêu chuẩn quốc tế lần 1 (1986).

Một đơn vị insulin người chứa 0,03846 mg theo tiêu chuẩn quốc tế lần 1 (1986).

Các tá dược có trong các thành phẩm bán trên thị trường hiện nay có thể có một số tác dụng làm sàng quan trọng đối với một số người, trước khi dùng, cần tham khảo kỹ hướng dẫn của nhà sản xuất.

Thuốc tác dụng nhanh: Bắt đầu tác dụng trong 0,17 - 0,33 giờ.

Insulin Aspart: Thuốc sinh tổng hợp tương tự insulin người được điều chế bằng công nghệ tái tổ hợp DNA và *Saccharomyces cerevisiae* biến đổi gen.

Dung dịch để tiêm dưới da: 100 đơn vị/ml; ống chứa 300 đơn vị. 1 ml dung dịch chứa 100 đơn vị insulin aspart, tương đương 3,5 mg.

Tá dược: glycerol, phenol, metacresol, clorid kẽm, dinatri phosphat dihydrat, natri clorid, acid hydrochloric (để điều chỉnh pH), natri hydroxyd (để điều chỉnh pH), nước vđ (vừa đủ) để pha tiêm.

Insulin Glulisine: Dung dịch để tiêm dưới da (nước, trong, không màu) điều chế bằng công nghệ tái tổ hợp DNA trên *E. coli*: Lọ 1 000 đơn vị; ống chứa 300 đơn vị.

1 ml chứa 100 đơn vị tương đương với 3,49 mg.

Tá dược: Metacresol, natri clorid, trometamol, polysorbat 20, acid hydrochloric đậm đặc, natri hydroxyd, nước vđ để pha tiêm.

Insulin Lispro: dung dịch tiêm: 100 đơn vị/ml, lọ 10 ml kèm theo 1 bom tiêm thích hợp có chia độ tối 100 đơn vị. Ống 3 ml để dùng với một bút tiêm. Biệt dược: Humalog.

Tá dược: metacresol (3,15 mg/ml), glycerol, dinatri phosphat heptahydrat, kẽm oxyd, nước vđ để pha tiêm; acid hydrochloric và natri hydroxyd để điều chỉnh pH tối 7,0; 7,8.

Thuốc tác dụng ngắn: Bắt đầu tác dụng trong 0,5 - 1 giờ.

Insulin Human (regular) (insulin người, thông thường) không chiết xuất từ tụy người mà sinh tổng hợp bằng công nghệ tái tổ hợp DNA trên các chủng *E. coli* hoặc *Saccharomyces cerevisiae* đã biến đổi gen. Insulin người có cấu trúc giống hệt insulin nội sinh tiết từ các tế bào beta của tuyến tụy. Mỗi mg insulin người có hiệu lực sinh học không dưới 27,5 đơn vị USP insulin người tính trên dạng khan. Dung dịch tiêm insulin người, loại thường (R) chứa 100 đơn vị/ml, trong và không có màu. Mỗi 100 đơn vị USP insulin người, loại thường (R) chứa 10 - 40 microgam kẽm. Biệt dược Novolin R chứa khoảng 7 microgam/ml clorid kẽm. Humulin R cũng chứa 1,4 - 1,8% glycerin, và 0,225 - 0,275% cresol và có pH 7 - 7,8. Novolin R chứa 16 mg/ml glycerin và 3 mg/ml metacresol và có pH 7,4; 100 đơn vị/ml. Lọ 10 ml hoặc ống đựng 3 ml.

Thuốc tác dụng trung gian: Bắt đầu tác dụng từ 1 - 2 giờ.

Isophan insulin người là một hỗn dịch vô khuẩn của tinh thể insulin kẽm và protamin sulfat trong nước để tiêm. Mỗi 100 đơn vị USP isophan insulin người sinh tổng hợp (Humulin N) chứa 10 - 40 mg kẽm và 0,15 - 0,25% dibasic natri phosphat. Ngoài ra còn chứa 1,4 - 1,8% glycerin, 0,15 - 0,175% cresol, và 0,05 - 0,07% phenol, pH 7,1 - 7,4.

Hỗn dịch để tiêm 100 đơn vị/ml.

Thuốc tác dụng chậm, kéo dài: Bắt đầu tác dụng 1 - 2 giờ và kéo dài đến 24 giờ.

Insulin glargin: Insulin glargin là một thuốc sinh tổng hợp tương tự insulin người có tác dụng kéo dài, được điều chế bằng công nghệ tái tổ hợp DNA trên *E. coli* biến đổi gen và có cấu trúc khác với insulin người ở chỗ asparagin thay thế cho gycin ở vị trí 21 của chuỗi A và thêm 2 nhóm arginin vào điểm cuối C của chuỗi B.

Dung dịch chỉ để tiêm dưới da: 100 đơn vị/ml; Lọ 10 ml và ống 3 ml. 1 ml dung dịch chứa 100 đơn vị tương đương 3,64 mg hoạt chất.

Insulin detemir (nguồn gốc DNA) là một thuốc sinh tổng hợp tương tự insulin người được điều chế bằng công nghệ tái tổ hợp DNA trên *Saccharomyces cerevisiae* biến đổi gen. Insulin detemir

khác về cấu trúc với insulin người ở chỗ mất threonin ở vị trí 30 trên chuỗi B và ở chỗ acyl hóa lysin ở vị trí 29 trên chuỗi B với acid myristic, một acid béo 14 C. Ông đựng hoặc bút tiêm chứa đầy trước 300 đơn vị. 1 ml dung dịch chứa 100 đơn vị insulin detemir tương đương 14,2 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Insulin ngoại sinh thường có tất cả các tác dụng dược lý của insulin nội sinh. Insulin kích thích chuyển hóa carbohydrate ở mô cơ - xương, tim và mỡ bằng cách tạo thuận lợi cho quá trình vận chuyển glucose vào trong tế bào. Mô thần kinh, hồng cầu, và các tế bào ở ruột, gan và поч орган không cần insulin để vận chuyển glucose. Ở gan, insulin tạo thuận lợi cho phosphoryl hóa glucose thành glucose-6-phosphate, chất này được chuyển thành glycogen hoặc chuyển hóa tiếp.

Insulin cũng tác dụng trực tiếp đến chuyển hóa mỡ và protein. Hormon này kích thích tạo mỡ và ức chế tiêu mỡ và giải phóng acid béo tự do từ các tế bào mỡ. Insulin cũng kích thích tổng hợp protein. Cho insulin với liều thích hợp cho người đái tháo đường тип 1 (phụ thuộc insulin) phục hồi nhất thời khả năng chuyển hóa carbohydrate, mỡ và protein, để dự trữ glucose ở gan và để chuyển glycogen thành mỡ. Khi insulin với liều thích hợp cho cách đều nhau cho người đái tháo đường, nồng độ hợp lý glucose trong máu được duy trì, nước tiểu tương đối không có glucose và chất ceton, ngăn chặn được nhiễm toan đái tháo đường, hôn mê. Tác dụng của insulin bị đối kháng bởi somatropin (hormon tăng trưởng), epinephrin, glucagon, hormon vỏ tuyến thượng thận, tuyến giáp và estrogen. Insulin kích thích kali và magnezi chuyển vào trong tế bào, do đó tạm thời làm giảm nồng độ tăng cao của các ion đó.

Dược động học:

Insulin do bản chất là một protein nên bị phá hủy ở đường tiêu hóa và thường phải tiêm. Tuy vậy, insulin thường (regular) cũng đã được cho qua đường hít, qua đường mũi, hoặc trong da ở một số người bệnh. Tốc độ hấp thu phụ thuộc vào nhiều yếu tố như đường dùng (tiêm bắp hấp thu nhanh hơn tiêm dưới da), vị trí tiêm, thể tích và nồng độ thuốc và loại thuốc insulin. Hấp thu có thể bị chậm và/hoặc giảm do có kháng thể gắn vào insulin, kháng thể này phát triển ở tất cả người bệnh sau 2 - 3 tuần điều trị insulin. Các insulin có trên thị trường khác nhau chủ yếu ở thời gian bắt đầu tác dụng, tác dụng tối đa, và thời gian tác dụng sau khi tiêm dưới da.

Thời gian bắt đầu tác dụng, tác dụng tối đa, và tác dụng kéo dài ghi trên bảng sau chỉ có giá trị gần đúng; các trị số đó biến đổi nhiều giữa người bệnh và trên cùng người bệnh tùy theo vị trí tiêm, kỹ thuật tiêm, cung cấp máu đến mô, thân nhiệt, có kháng thể insulin, tập luyện, tá dược trong thuốc và/hoặc khác nhau về đáp ứng giữa các người bệnh và trên cùng một người bệnh.

Tác dụng	Bắt đầu tác dụng (giờ)	Tác dụng tối đa (giờ)	Tác dụng kéo dài (giờ)
<i>Nhanh</i>			
Insulin aspart tiêm	0,17 - 0,33	1 - 3	3 - 5
Insulin glulisin tiêm	0,41	0,75 - 8	4 - 5,3
Insulin lispro tiêm	0,25 - 0,5	0,5 - 2,5	3 - 6,5
<i>Ngắn</i>			
Insulin người tiêm	0,5 - 1	1 - 5	6 - 10
<i>Trung gian</i>			
Insulin người isophan (NPH) tiêm	1 - 2	6 - 14	16 - 24+
<i>Kéo dài</i>			
Insulin glargin tiêm	1,1	2 - 20	24
Insulin delemir tiêm	1,1 - 2	3,2 - 9,3	5,7 - 24

Phối hợp insulin:

Phối hợp	Bắt đầu tác dụng (giờ)	Tác dụng tối đa (giờ)	Tác dụng kéo dài (giờ)
Insulin người isophan (NPH) 70 đv/ml và insulin người 30 đv/ml (Novolin 70/30, Humulin 70/30)	0,5	1,5 - 12	24
Insulin người isophan (NPH) 50 đv/ml và insulin người 50 đv/ml	0,5 - 1	1,5 - 4,5	7,5 - 24
Insulin lispro protamin 75 đv/ml và insulin lispro 25 đv/ml (Humalog 75/25) hoặc insulin lispro protamin 50 đv/ml với insulin lispro 50 đv/ml (Humalog 50/50)	Thời gian bắt đầu tác dụng giống như khi dùng insulin lispro duy nhất: 0,25 - 0,5 giờ	2	> 22
Insulin aspart protamin 70 đv/ml và insulin aspart 30 đv/ml	0,2 - 0,3	1 - 4	24

Khi cho phối hợp cố định với insulin aspart protamin, hấp thu nhanh của thành phần insulin aspart được duy trì và hấp thu của thành phần insulin aspart protamin được kéo dài.

Phân bố: Insulin phân bố nhanh vào khắp dịch ngoài tế bào. Chưa biết insulin aspart có vào sữa mẹ không. Insulin aspart gắn rất ít vào protein huyết tương (0 - 9%).

Thải trừ: Ở người khỏe mạnh, nửa đời huyết tương bằng vài phút; tuy vậy, nửa đời sinh học có thể kéo dài ở người đái tháo đường, có thể là do hormon gắn vào kháng thể, và ở người suy thận, có thể do giáng hóa thay đổi/thanh thải giảm. Sau khi tiêm dưới da, nửa đời insulin aspart trung bình 81 phút. Nửa đời của insulin aspart trong phối hợp cố định với insulin aspart protamin khoảng 8 - 9 giờ. Độ thanh thải của insulin aspart giảm khoảng 28% ở người béo phì bị đái tháo đường typ 1 so với người gầy hơn.

Insulin chuyển hóa nhanh chủ yếu ở gan do enzym glutathion insulin transhydrogenase và ở một mức độ ít hơn ở thận và mô cơ. Ở thận, insulin được lọc qua cầu thận và hầu như được tái hấp thu hoàn toàn (98%) ở ống thận gần. Khoảng 40% insulin tái hấp thu đó trở lại máu tĩnh mạch, còn 60% được chuyển hóa ở tế bào lót ống lợn gần. Ở người bình thường, chỉ một lượng nhỏ (< 2%) liều insulin được bài tiết không biến đổi qua nước tiểu.

Trong một nghiên cứu về được động học trên một số ít người bệnh truyền tĩnh mạch (1,5 mili đv/kg/phút trong 120 phút) insulin aspart hoặc insulin người, độ thanh thải trung bình tương tự đối với 2 тип insulin (1,22 - 1,24 lít/giờ/kg).

Chỉ định

Tất cả các đái tháo đường typ 1, nhiễm toan ceton do đái tháo đường, tình trạng tăng glucose huyết tăng áp lực thẩm thấu.

Đái tháo đường typ 2 khi giảm cân, điều chỉnh chế độ ăn, và/hoặc uống thuốc chống đái tháo đường không duy trì được nồng độ glucose thỏa đáng trong máu lúc đói cũng như lúc no.

Đái tháo đường typ 2 ổn định nhưng phải đại phẫu, sốt, chấn thương nặng, nhiễm khuẩn, loạn chức năng thận hoặc gan, cường giáp, hoặc các rối loạn nội tiết khác, hoại thư, bệnh Raynaud và mang thai.

Phụ nữ đái tháo đường mang thai hoặc phụ nữ mang thai mới phát hiện đái tháo đường (gestational diabetes).

Đái tháo đường ở lần điều trị khởi đầu nếu mức HbA_{1C} > 9,0% và glucose máu lúc đói > 15,0 mmol/lít.

Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất insulin hoặc với một thành phần của thuốc. Hạ glucose huyết.

Thận trọng

Phải thận trọng khi dùng insulin vì dễ gây hạ glucose huyết. Nguy cơ hạ glucose huyết tăng ở người đái tháo đường typ 1, bệnh thần kinh thực vật hoặc ăn uống thất thường nhất là sau bữa tiệc hoặc đang dùng liệu pháp tăng cường insulin hoặc luyện tập mà không điều chỉnh liều insulin. Hạ glucose huyết cũng có thể xảy ra do hấp thu insulin nhanh (như nhiệt độ ở da tăng lên do tắm nắng hoặc tắm nước nóng). Hạ glucose huyết cũng có thể xảy ra do tăng nhạy cảm với insulin kèm với suy vỏ tuyến thượng thận thứ phát. Triệu chứng hạ glucose huyết ở người cao tuổi giống như tai biến mạch não. Do đó phải thường xuyên giải thích các biểu hiện hạ glucose huyết cho người bệnh và phải thường xuyên kiểm tra glucose huyết. Một số trường hợp như đái tháo đường lâu ngày, một liệu pháp insulin tăng cường, hoặc điều trị thuốc như khi dùng thuốc chẹn beta, có thể làm các triệu chứng báo hiệu hạ glucose huyết thay đổi hoặc lu mờ.

Phải thận trọng khi chuyển dùng typ insulin khác (nhanh, isophan, kẽm, v.v.), nhãn mác (nhà sản xuất), loại (động vật, người, thuốc tương tự insulin người), phương pháp sản xuất (tái tổ hợp DNA hoặc nguồn gốc động vật). Có thể cần thiết phải thay đổi liều.

Cần chú ý đến phản ứng tăng glucose huyết sau hạ glucose huyết. Cần phân biệt hiệu ứng Somogyi và “hiện tượng bình minh” cùng có biểu hiện tăng glucose huyết sáng sớm bằng cách giám sát glucose huyết lúc 3 giờ sáng. Nếu glucose huyết luôn luôn thấp, nên nghĩ đến hiệu ứng Somogyi: giảm dần liều insulin tác dụng trung gian tối hoặc ăn thêm bữa tối kèm theo giám sát glucose huyết. Hiện tượng bình minh phản ánh thiếu insulin và điều trị bằng tăng liều buổi tối insulin trung gian và/hoặc cho insulin muộn hơn (như lúc đi ngủ, không cho vào bữa chiều).

Nhu cầu insulin có thể giảm khi suy thận, suy gan (do giảm khả năng tạo glucose và giảm đào thải insulin). Tuy vậy, ở người suy gan mạn tính, tăng kháng insulin có thể dẫn đến tăng nhu cầu insulin.

Có thể cần thiết phải điều chỉnh liều khi người bệnh tăng hoạt động thể lực hoặc thay đổi chế độ ăn. Tập luyện thể lực ngay sau bữa ăn tăng nguy cơ hạ glucose huyết.

Thời kỳ mang thai

Đái tháo đường khi mang thai là một tình trạng có nguy cơ cao đối với mẹ và con. Phụ nữ mang thai hoặc dự kiến mang thai cần thiết phải kiểm soát tốt nồng độ glucose huyết. Trước khi mang thai, nồng độ HbA_{1C} càng gần bình thường càng tốt (< 7%) mà không làm hạ glucose huyết đáng kể. Theo khuyến cáo của các nhà lâm sàng nội tiết Hoa Kỳ (2011) mức glucose huyết tương trung bình nên ở mức dưới 5,6 mmol/lít tương đương với mức Hb_{1C} là 6,1%. Gần đây có một số hướng dẫn khuyến cáo nên để mức glucose máu toàn phần trước ăn từ 60 - 90 mg/dl (tương đương 3,3 - 5,0 mmol/lít); sau 1 giờ ăn, dưới 130 - 140 mg/dl (tương đương 7,2 - 7,8 mmol/lít); 2 giờ sau khi ăn, dưới 120 mg/dl (tương đương 6,7 mmol/lít). Lưu ý: Glucose máu mao mạch toàn phần phải cộng thêm khoảng 12 - 15% mới tương đương với glucose trong huyết tương. Đa số các nhà lâm sàng khuyên nên bắt đầu liệu pháp insulin tăng cường bằng insulin người trước khi mang thai cho người đái tháo đường đã được kiểm soát tốt bằng thuốc uống chống đái tháo đường và được coi là mang thai. Nhu cầu insulin thường giảm trong ba tháng đầu thai kỳ và tăng lên trong ba tháng giữa và cuối thai kỳ. Các thuốc tương tự insulin mới tác dụng nhanh ngày càng

được dùng nhiều cho người mang thai, và dựa trên chứng cứ hiện nay, insulin lispro và insulin aspart không gây quái thai. Các thuốc tương tự insulin tác dụng nhanh đó đã chứng tỏ an toàn và hiệu quả trong thời kỳ mang thai và có thể kiểm soát tốt glucose huyết sau ăn tốt hơn với ít gây hạ glucose huyết hơn so với insulin thường. Kinh nghiệm còn hạn chế đối với insulin glargin và insulin detemir ở phụ nữ mang thai. Duy trì glucose huyết bình thường khi mang thai làm giảm nguy cơ gây dị tật bẩm sinh, tật không lò cho thai nhi và các tật khác cho sơ sinh (như hạ glucose huyết, hạ calci huyết, chứng tăng hồng cầu, tăng bilirubin huyết) cũng như gây tử vong chu sinh (như sảy thai, thai chết lưu). Cần thông báo cho phụ nữ ở tuổi sinh đẻ về nguy cơ mang thai ngoài kế hoạch và phải dùng biện pháp tránh thai thích hợp cho đến khi kiểm soát được glucose huyết. Trong thời gian chu sinh, phải theo dõi cẩn thận trẻ sơ sinh về phát triển béo phì và các bất thường về dung nạp glucose.

Thời kỳ cho con bú

Insulin không qua sữa mẹ và dùng an toàn khi cho con bú. Nhu cầu về insulin của người mẹ có thể giảm xuống trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Hạ glucose huyết.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tăng glucose huyết phản ứng (tăng glucose huyết sau hạ glucose huyết, hiệu ứng Somogyi), hiện tượng bình minh.

Phản ứng tại chỗ: Dị ứng ban đỏ, ngứa ở chỗ tiêm, phát triển mờ (thường do tiêm thuốc dưới da nhiều lần tại một vị trí).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Kháng insulin.

Toàn thân: Nổi mày đay, phản ứng phản vệ, phù mạch.

Hạ kali huyết.

Teo mô mỡ ở chỗ tiêm thuốc dưới da (thường hay gặp hơn khi dùng thuốc insulin thông thường).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các phản ứng dị ứng tại chỗ có thể xảy ra với bất cứ loại insulin nào và có thể xảy ra trong vòng 1-3 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Các phản ứng tại chỗ thường tương đối nhẹ và thường hết trong vài ngày hoặc tuần. Kỹ thuật tiêm kém cũng góp phần vào phản ứng tại chỗ. Biểu hiện mẩn cảm tức thì thường xảy ra trong vòng 30 - 120 phút sau khi tiêm, có thể kéo dài trong vài giờ hoặc ngày và thường tự hết. Dị ứng insulin thực sự hiếm có, biểu hiện bằng nổi mày đay toàn thân, nốt phồng, khó thở, thở khò khè (wheezing), hạ huyết áp, tim đập nhanh, vã mồ hôi, phù mạch và phản vệ. Các phản ứng này chủ yếu xảy ra khi dùng insulin ngắn quãng hoặc ở người có kháng thể kháng insulin tăng trong máu. Nhiều trường hợp nặng đòi hỏi phải sẵn sàng cấp cứu. Người bệnh nào đã có phản ứng dị ứng nặng phải được làm test da trước khi dùng bất cứ thuốc insulin mới nào. Có thể giải mẩn cảm cho người bệnh có tiêm ngắn dị ứng. Vì thường hay bị dị ứng với insulin bò hoặc lợn, hoặc protamin, hoặc protein, có thể ngăn chặn các phản ứng dị ứng về sau bằng cách thay thế một insulin chứa ít protein (như các insulin tinh chế bao gồm insulin người) hoặc không chứa protamin.

Nếu có hiệu ứng Somogyi, giảm liều buổi chiều insulin tác dụng trung gian hoặc tăng bữa phụ tối. Nếu có hiện tượng bình minh, tăng liều buổi tối insulin tác dụng trung gian và/hoặc tiêm muộn (như tiêm vào lúc đi ngủ, không tiêm vào bữa chiều).

ADR phổ biến nhất của insulin là hạ glucose huyết và có thể cả hạ kali huyết. Đặc biệt chú ý đến người có nguy cơ cao như đói, có đáp ứng kém chống lại hạ glucose huyết (như người bệnh có bệnh thần kinh thực vật, suy tuyến yên hoặc thượng thận, người dùng thuốc chẹn beta) hoặc người dùng thuốc giảm kali. Nồng

độ glucose và kali huyết phải được theo dõi sát khi insulin được truyền tĩnh mạch. Thay đổi nhanh nồng độ glucose huyết có thể thúc đẩy biểu hiện hạ glucose huyết bất luận nồng độ glucose huyết là bao nhiêu. Có thể giảm nguy cơ tiềm ẩn hạ glucose huyết muộn sau ăn do insulin tác dụng nhanh bằng thay đổi giờ ăn, số lần ăn, lượng ăn, thay đổi tập luyện, giám sát thường xuyên glucose huyết, điều chỉnh liều insulin và/hoặc chuyển sang insulin tác dụng nhanh hơn (như insulin lispro, insulin glulisin). Hạ glucose huyết nặng và thường xuyên xảy ra là một chỉ định tuyệt đối thay đổi phác đồ điều trị. Người lái tháo đường trước khi lái xe, phải kiểm tra glucose huyết và phải có biện pháp tránh hạ glucose huyết (nguồn cung cấp glucose) trên xe.

Xử lý hạ glucose huyết: Đối với hạ glucose nhẹ, tốt nhất là cho qua miệng 10 - 20 g glucose, hoặc bất cứ thức ăn dạng carbohydrate chứa glucose như nước cam hoặc nước quả, đường, đường phèn... Liều lượng có thể lặp lại 15 phút sau nếu glucose huyết vẫn dưới 70 mg/dl (tự đo) hoặc vẫn còn triệu chứng của hạ glucose huyết. Một khi glucose huyết trở lại bình thường, nên ăn một bữa nếu gần đến giờ ăn hoặc ăn một bữa phụ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Insulin thường tiêm dưới da (hấp thu kéo dài và ít đau hơn tiêm bắp). Insulin thường (regular insulin) có thể tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp nhưng phải theo dõi sát glucose và kali huyết. Tiêm dưới da vào vùng đùi, cánh tay trên, mông hoặc bụng, dùng kim dài 1,3 - 1,6 cm cỡ 25 - 26. Nhất thiết chỉ dùng bơm tiêm định cỡ phù hợp với nồng độ insulin được dùng. Để tránh đau, phải tiêm insulin ở nhiệt độ phòng. Tiêm insulin kéo dài ít nhất trong 6 giây. Các vị trí tiêm dự kiến quay vòng trong một vùng để bắt cứ vị trí tiêm nào cũng không quá một mũi cách nhau 1 - 2 tuần. Nên chọn tiêm quay vòng trong một vùng nhất định (thí dụ vùng bụng) hơn là chọn nhiều vùng khác nhau để giảm tính thay đổi hấp thu insulin từng ngày. Hiện nay nhà sản xuất đã cung cấp các loại bơm truyền dưới da có kiểm soát. Cần tham khảo hướng dẫn.

Liều lượng:

Mục tiêu chung của liệu pháp insulin thay thế là cung cấp insulin gần giống như cơ thể tiết insulin nội sinh. Điều này đòi hỏi một nồng độ cơ bản insulin suốt ngày, được bổ sung thêm insulin vào bữa ăn. Vì các phối hợp thường dùng chứa nhiều loại insulin khác nhau nên khi điều chỉnh liều phải quan tâm vào thành phần của từng insulin có tác động trực tiếp nhất đến nồng độ glucose huyết đang quan tâm, dựa trên thời gian bắt đầu tác dụng và kéo dài của thành phần insulin đó.

Đái tháo đường typ 1: Người lớn và trẻ em: Liều hàng ngày dựa vào giám sát nồng độ glucose huyết (1 - 4 lần hàng ngày). Liều dưới đây là tổng liều đv/kg/ngày của tất cả các chế phẩm insulin được dùng.

Liều ban đầu: Tiêm dưới da 0,2 - 0,6 đv/kg. Liều thận trọng ban đầu 0,2 - 0,4 đv/kg/ngày thường được khuyến cáo để tránh khả năng bị hạ glucose huyết. Insulin thường (regular insulin) có thể là chế phẩm insulin duy nhất được dùng ban đầu.

Phân chia nhu cầu insulin hàng ngày (liệu pháp thông thường): Thường 50% cho tới 75% (hoặc 40 - 60%) tổng liều insulin hàng ngày được cho dưới dạng insulin tác dụng trung gian hoặc kéo dài (tiêm 1 hoặc 2 mũi mỗi ngày), phần còn lại cho tiêm trước bữa ăn dưới dạng insulin tác dụng nhanh hay ngắn (cùng thời gian trước điểm tâm và bữa chiều).

Trẻ em mới được chẩn đoán đái tháo đường typ 1 thường cần một tổng liều hàng ngày ban đầu khoảng 0,5 - 1 đv/kg; liều thấp hơn nhiều khi bệnh đỡ.

Hầu như tất cả các người bệnh đái tháo đường typ 1 và nhiều người bệnh typ 2 cần tiêm hàng ngày 2 mũi insulin hoặc hơn dưới dạng insulin tác dụng trung gian và/hoặc tác dụng nhanh hoặc ngắn để duy trì kiểm soát glucose huyết suốt đêm trong khi tránh được hạ glucose huyết ban ngày. Có thể dùng các phối hợp insulin sẵn có trên thị trường nếu tỷ lệ insulin thích hợp với nhu cầu insulin của người bệnh. Các chế phẩm này đặc biệt hữu ích cho người đái tháo đường typ 2 buổi trưa ăn ít, người cao tuổi không có khả năng dùng các phác đồ phức tạp hoặc mắt kém. Insulin phối hợp sẵn ít có khả năng ứng phó với bữa ăn ít hay nhiều, sớm hay muộn, đặc biệt đối với người thiếu insulin nặng (như đa số người bị đái tháo đường typ 1) vì hỗn hợp insulin này không cung cấp đủ insulin cho nhu cầu thời gian bữa trưa.

Đái tháo đường typ 1 không ổn định, có triệu chứng nặng, rối loạn chuyển hóa, hoặc có biến chứng: Phải nhập viện và dùng insulin thường. Người bệnh đái tháo đường typ 1 đa ceton hoặc thiếu niên đang tuổi lớn cần liều insulin ban đầu là 1 - 1,5 dv/kg/ngày. Nếu có kháng insulin, đặc biệt ở người béo, có thể cần liều hàng ngày ban đầu là 0,7 - 2,5 dv/kg. Trái lại, người có thể lực tốt có thể cần insulin ít hơn (0,5 dv/kg/ngày) vì tăng nhạy cảm với insulin hoặc còn khả năng sản xuất một ít insulin nội sinh. Thông thường ở người lớn có cân nặng trung bình có thể bắt đầu bằng 15 - 20 dv hàng ngày một insulin tác dụng trung gian (như insulin người isophan [NPH] hoặc tác dụng kéo dài (như insulin glargin, insulin detemir) tiêm dưới da trước bữa ăn sáng, bữa chiều hoặc lúc đi ngủ. Người béo, có thể bắt đầu cho 25 - 30 dv hàng ngày, vì có thể có kháng insulin.

Đái tháo đường typ 2 thất bại khi dùng thuốc uống chống đái tháo đường: Có thể thêm một insulin tác dụng trung gian hoặc kéo dài vào phác đồ uống hiện có. Các phối hợp insulin chứa sẵn trước insulin người isophan (NPH) có thể cho ngày 1 lần vào bữa chiều. Liều ban đầu của insulin cơ bản (như insulin tác dụng trung gian cho vào lúc đi ngủ, insulin tác dụng dài cho vào lúc đi ngủ hoặc sáng) dùng cho người đái tháo đường typ 2 không kiểm soát tốt bằng thuốc uống chống đái tháo đường thường là 0,1 - 0,2 dv/kg/ngày hoặc 10 dv/ngày. Liều phải điều chỉnh trong vài tuần sau. Liều insulin cơ bản có thể tăng 2 dv cách nhau 3 ngày nếu cần cho tới khi nồng độ glucose huyết lúc đói nằm trong phạm vi 70 - 130 mg/dl (3,9 - 7,2 mmol/lít). Ở người bệnh có glucose huyết tăng cao lúc đói (trên 180 mg/dl) (10 mmol/lít), liều insulin cơ bản có thể tăng mỗi lần 4 dv cách nhau 3 ngày cho tới khi glucose huyết trở về nồng độ đích.

Nếu xảy ra hạ glucose huyết, (như nồng độ glucose huyết lúc đói dưới 70 mg/dl [3,9 mmol/lít]), liều insulin cơ bản lúc đi ngủ có thể giảm 4 dv hoặc 10% bất luận liều thế nào.

Nếu đái tháo đường typ 2 không kiểm soát tốt glucose huyết (khi nồng độ HbA_{1c} 7% hoặc lớn hơn) sau 2 - 3 tháng điều trị bằng một mũi tiêm duy nhất insulin cơ bản và thuốc uống chống đái tháo đường nhưng nồng độ glucose huyết lúc đói vẫn nằm trong phạm vi đích, lúc đó nên kiểm tra glucose huyết trước bữa trưa, bữa chiều và lúc đi ngủ để xác định xem có cần tiêm 1 mũi thứ hai insulin tác dụng trung gian hay tác dụng nhanh không. Nếu glucose huyết trước bữa trưa nằm ngoài phạm vi đích, hàng ngày tiêm thêm một mũi insulin tác dụng nhanh vào bữa sáng. Nếu glucose huyết trước bữa chiều nằm ngoài phạm vi đích ở người ban đầu tiêm một insulin tác dụng trung gian lúc đi ngủ, có thể hàng ngày tiêm thêm một mũi insulin người isophan (NPH) vào bữa sáng, hoặc một insulin tác dụng nhanh vào bữa trưa. Nếu glucose huyết trước khi đi ngủ nằm ngoài phạm vi đích, có thể hàng ngày cho thêm một mũi insulin tác dụng nhanh vào bữa chiều. Liều ban đầu của mũi tiêm thứ hai khoảng 4 dv, có thể tăng thêm 2 dv cách nhau 3 ngày cho tới khi glucose huyết trước bữa ăn nằm trong phạm vi đích.

Liệu pháp insulin tăng cường thường quy cho các phác đồ insulin

bao gồm từ 3 mũi tiêm insulin trở lên mỗi ngày tiêm dưới da hoặc truyền dưới da liên tục thông qua một bơm với liều điều chỉnh tùy theo kết quả xét nghiệm máu tự làm (ít nhất 3 - 4 lần/ngày)

Đái tháo đường typ 2 có glucose huyết không kiểm soát tốt mặc dù đã tiêm 2 mũi insulin cơ bản hoặc insulin cơ bản phối hợp với một insulin tác dụng nhanh, có thể tăng cường thêm một mũi thứ 3 insulin tác dụng nhanh hay ngắn vào trước bữa ăn. Nếu nồng độ HbA_{1c} vẫn tiếp tục ở trên đích, phải kiểm tra glucose huyết 2 giờ sau bữa ăn, và phải điều chỉnh liều insulin tác dụng nhanh trước bữa ăn. Đái tháo đường typ 1 đang điều trị theo phác đồ thông thường, có thể bắt đầu điều trị tăng cường bằng cách tăng dần số lần tiêm mỗi ngày cho tới khi kiểm soát được glucose huyết cơ bản và sau bữa ăn gần bình thường. Có thể dùng một phác đồ mềm dẻo hơn bao gồm một liều hoặc hơn insulin tác dụng trung gian (insulin người isophan [NPH] trước bữa sáng và/hoặc trước bữa chiều phối hợp với liều insulin tác dụng nhanh (như insulin lispro, insulin aspart, insulin glulisin) hoặc tác dụng ngắn (như insulin thường) trước mỗi bữa ăn. Người bệnh hạ glucose huyết ban đêm và tăng glucose huyết lúc đói trong phác đồ này có lợi vì 2/3 tổng liều hàng ngày insulin được cho trước bữa ăn sáng dưới dạng insulin tác dụng nhanh hoặc ngắn cộng thêm insulin tác dụng trung gian; 1/6 tổng liều hàng ngày insulin sau đó được cho thêm vào bữa chiều dưới dạng insulin tác dụng nhanh hoặc ngắn; 1/6 tổng liều hàng ngày còn lại cho vào lúc đi ngủ dưới dạng insulin tác dụng trung gian nên tác dụng hạ glucose huyết tối đa xảy ra vào sáng hôm sau khi bắt đầu ăn.

Truyền tĩnh mạch insulin thường (regular insulin) cho người bệnh nằm bệnh viện vì nhiễm toan ceton do đái tháo đường, trạng thái tăng áp lực thẩm thấu không có ceton, sốc tim, tăng glucose huyết quá mức trong liệu pháp liều cao corticosteroid, đái tháo đường kiểm soát kém, glucose huyết dao động mạnh, kháng insulin mạnh hoặc kế hoạch tim liều trước khi bắt đầu hoặc bắt đầu lại liệu pháp tiêm insulin dưới da. Truyền tĩnh mạch insulin thường cũng được khuyến cáo dùng trong thời gian trước, trong và sau phẫu thuật như thời gian sau phẫu thuật tim hoặc ghép cơ quan. Tốc độ truyền ban đầu duy trì insulin ở người đang đại phẫu là 0,2 dv/kg/giờ. Khi insulin thường truyền tĩnh mạch liên tục, phải làm xét nghiệm glucose tại giường cách 1 giờ 1 lần cho tới khi glucose huyết ổn định trong 6 - 8 giờ; sau đó có thể giảm làm xét nghiệm cách 2 - 3 giờ 1 lần.

Khi glucose huyết bình thường sau truyền insulin tĩnh mạch ở người bệnh nằm viện, một số bệnh nhân cần phải duy trì tiêm dưới da insulin, một số khác đái tháo đường typ 2 cần chuyển sang uống thuốc uống chống đái tháo đường. Đối với người cần tiêm insulin dưới da, phải cho một liều insulin tác dụng ngắn hoặc nhanh 1 - 2 giờ trước khi ngừng truyền và phải tiêm một insulin tác dụng trung gian hoặc kéo dài 2 - 3 giờ trước khi ngừng insulin tĩnh mạch. Có thể bắt đầu liệu pháp insulin trước bữa ăn, có thể dùng một liều hay nhiều liều lặp lại insulin cơ bản để tạo thuận lợi chuyển sang phác đồ thông thường trước khi vào viện.

Tương tác thuốc

Thuốc có tác dụng thay đổi đối với kiểm soát glucose huyết: Steroid đồng hóa, muối lithi, pentamidin, clonidin, và thuốc chẹn beta adrenergic có nhiều tác dụng thay đổi đối với chuyển hóa glucose: có thể tác động xấu đến dung nạp glucose hoặc làm tăng số lần hoặc mức độ nặng của hạ glucose huyết. Thuốc chẹn beta làm mất triệu chứng tim đập nhanh do hạ glucose huyết, nhưng không làm mất triệu chứng vã mồ hôi, làm chậm tốc độ phục hồi glucose huyết sau hạ glucose huyết do thuốc, làm thay đổi đáp ứng huyết động đối với hạ glucose huyết, có thể dẫn đến tăng huyết áp và có thể ảnh hưởng xấu đến tuần hoàn ngoại vi. Các thuốc chẹn beta

không chọn lọc (như propranolol, nadolol) không có hoạt tính giao cảm nội tại có nhiều khả năng tác động đến chuyển hóa glucose hơn các thuốc chẹn beta chọn lọc (như metoprolol, atenolol) hoặc thuốc có hoạt tính giao cảm nội tại (như acebutolol, pindolol). Các thuốc này phải dùng thận trọng cho người đái tháo đường, đặc biệt khi bệnh không ổn định, hoặc hay bị hạ glucose huyết. Dùng liều thấp, thuốc chẹn beta chọn lọc (như metoprolol, atenolol) hoặc có hoạt tính giao cảm nội tại, về lý thuyết có thể làm giảm nguy cơ tác động đến kiểm soát glucose huyết ở người đang dùng insulin. Khi phối hợp insulin cùng thuốc chẹn beta, cần khuyên người bệnh theo dõi sát glucose huyết.

Thuốc khác có tác động đến kiểm soát glucose huyết: Hoạt tính hạ glucose huyết có thể tăng lên khi phối hợp với rượu, thuốc chẹn alpha-adrenergic, disopyramide, một số thuốc chống trầm cảm (như thuốc ức chế monoamin oxidase), fibrat, fluoxetine, guanethidine, thuốc uống hạ glucose huyết, pentoxifyline, propofenone, salicylate, kháng sinh sulfamid, một số thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin, và thuốc ức chế chức năng tụy (như octreotide). Khi dùng thêm hoặc ngừng dùng các thuốc này cho người đang dùng insulin, bao gồm cả insulin lispro, phải theo dõi sát người bệnh để phát hiện thay đổi glucose huyết và có khả năng giảm nhu cầu insulin.

Thuốc có hoạt tính làm tăng glucose huyết có thể đối kháng hoạt tính của insulin, làm khó kiểm soát glucose huyết ở người đái tháo đường dùng insulin gồm có: Asparaginase, thuốc chống loạn thần không điển hình (như olanzapine, clozapine), thuốc chẹn calci, diazoxide, một số thuốc chống mồ (như niacin); corticosteroid, danazol, estrogen, glucagon, thuốc tránh thai uống, isoniazid, phenothiazine, thuốc ức chế protease, somatropin, thuốc giống thần kinh giao cảm (như epinephrine, albuterol, terbutaline), lợi tiểu thiazide, furosemid, acid ethacrynic, và hormon giáp. Khi dùng thêm hoặc ngừng dùng thuốc này ở người đang dùng insulin, phải theo dõi sát người bệnh vì nhu cầu insulin có thể tăng lên.

Tương kỵ

Pha lẩn insulin: Insulin thường (người) (regular insulin, human insulin) có thể pha với các chế phẩm insulin khác có pH xấp xỉ trung tính (như insulin người isophane [NPH]). Insulin người khi pha với bất cứ chế phẩm insulin nào cũng phải hút đầu tiên vào bơm tiêm để tránh truyền chế phẩm insulin biến đổi sang lô insulin người (thường). Khi insulin người pha lẩn vào insulin NPH, insulin người được gắn thêm *in vitro* vì thừa protamine trong chế phẩm NPH. Sự gắn insulin người (thường) vào insulin NPH xảy ra nhanh và rõ *in vitro* trong vòng 5 - 15 phút sau khi pha lẩn. Nhưng thay đổi hóa học đó không có ý nghĩa lâm sàng, vì thời gian bắt đầu và kéo dài tác dụng của hỗn hợp tương tự như khi tiêm riêng rẽ.

Hỗn hợp chứa insulin người và insulin NPH ổn định ít nhất 1 tháng khi bảo quản ở nhiệt độ phòng hoặc 3 tháng khi bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C; tuy nhiên, phải chú ý đến nhiễm khuẩn. Hiện nay trên thị trường có các phối hợp sẵn chứa 30 đơn vị/ml dung dịch tiêm insulin người và 70 đơn vị/ml hỗn dịch insulin người isophane (NPH) (Humulin 70/30, Novolin 70/30); 25 đơn vị/ml insulin lispro và 75 đơn vị/ml hỗn dịch insulin lispro protamine (Humalog mix 75/25); 30 đơn vị/ml insulin aspart và 70 đơn vị/ml insulin aspart protamine (Novolog mix 70/30); 50 đơn vị/ml insulin lispro và 50 đơn vị/ml insulin lispro protamine (Humalog 50/50); 50 đơn vị/ml dung dịch tiêm insulin người và 50 đơn vị/ml hỗn dịch insulin người isophane (NPH).

Insulin thường (người) có thể pha với bất cứ tỷ lệ nào với nước để tiêm, dung dịch natri clorid 0,9% để tiêm, dùng cho bơm truyền dưới da. Nhưng dung dịch pha loãng phải dùng trong vòng 24 giờ sau khi pha, vì pH thay đổi và chất đậm đặc pha loãng có thể tác động đến độ ổn định. Insulin thường (người) có thể tạo ra các tinh thể trên ống truyền của bơm tiêm.

Insulin thường (người) khi thêm vào một dung dịch truyền tĩnh mạch có thể dẫn đến hấp phụ insulin vào bình chứa hoặc dây truyền. Lượng insulin của liều bị mất do hấp phụ vào hệ thống truyền thay đổi nhiều, phụ thuộc vào nồng độ insulin, typ và diện tích bề mặt của hệ thống truyền, thời gian tiếp xúc và tốc độ truyền. Cho thêm insulin vào dung dịch có thể bao hòa các vị trí gắn ở hệ thống truyền. Một cách khác, dung dịch insulin có thể cho trực tiếp vào tĩnh mạch hoặc vào ống truyền với lượng mất do hấp phụ không đáng kể. Hấp phụ insulin giảm khi có mặt protein điện tích âm, như albumin huyết thanh bình thường.

Insulin aspart, insulin glulisine, insulin lispro. Khi pha lẩn một insulin tác dụng nhanh với một insulin tác dụng dài hơn (như insulin người isophane [NPH]), bắt đầu tác dụng nhanh của insulin tác dụng nhanh (như insulin lispro, insulin aspart) không thay đổi, do đó các insulin này có thể pha lẩn. Tốc độ hấp thu giảm nhẹ nhưng không giảm toàn bộ sinh khả dụng khi pha lẩn insulin tác dụng nhanh với insulin người isophane (NPH). Kiểm soát glucose huyết sau bữa ăn tương tự khi một insulin tác dụng nhanh pha với insulin người isophane hoặc insulin kèm người tác dụng kéo dài (extended insulin human zinc). Insulin lispro pha lẩn với các insulin khác có thể làm thay đổi đặc tính lý hóa (ngay tức khắc hoặc sau một thời gian) làm thay đổi đáp ứng sinh lý đối với insulin. Tính tương hợp của dung dịch tiêm insulin lispro với các thuốc khác phụ thuộc vào nhiều yếu tố (như pH dung dịch, nồng độ các thuốc, dung môi được dùng, nhiệt độ, pH cuối cùng). Để tiện, insulin lispro đã được tiêm với một insulin tác dụng dài hơn trong cùng một bơm tiêm. Insulin lispro (Humalog) khi pha lẩn với insulin người isophane (NPH) phải tiêm ngay trong vòng 5 phút sau khi pha. Hỗn hợp không được tiêm tĩnh mạch. Khi insulin lispro cho qua bơm truyền dưới da, thuốc không được pha loãng hoặc pha lẩn với bất kỳ insulin nào khác.

Insulin aspart hoặc insulin glulisine có thể pha lẩn với insulin người isophane (NPH) tuy có giảm đôi chút nồng độ đỉnh insulin aspart hoặc insulin glulisine, nhưng thời gian đạt nồng độ đỉnh và toàn bộ sinh khả dụng của insulin aspart không bị ảnh hưởng nhiều.

Khi insulin aspart, insulin lispro, insulin glulisine được dùng cho bơm truyền dưới da thuốc không được pha loãng hoặc pha lẩn với bất kỳ insulin nào. Bơm truyền hoạt động không tốt hoặc insulin bị giáng hóa có thể dẫn đến tăng glucose huyết hoặc tích ceton trong cơ thể trong một thời gian ngắn. Bất cứ khi nào insulin lispro pha lẩn với một insulin tác dụng dài hơn cũng phải hút insulin lispro vào bơm tiêm đầu tiên để tránh kết tủa hoặc vẫn đục.

Độ ổn định và bảo quản

Insulin người (regular, human), insulin isophane sinh tổng hợp: dung dịch tiêm và hỗn dịch đóng gói và cung cấp do nhà sản xuất, hạn dùng không quá 24 - 36 tháng. Lọ dung dịch tiêm insulin người, bơm tiêm đầy sẵn và hỗn dịch chưa mở phải bảo quản ở 2 - 8 °C, không được làm đông lạnh, để gần nhiệt hoặc ánh sáng mặt trời. Phải bỏ các lọ chưa mở dung dịch hoặc hỗn dịch bị đông lạnh. Lọ đang dùng có thể để ở nhiệt độ phòng tới 1 tháng. Tránh để ở nhiệt độ dưới 2 °C và trên 30 °C hoặc trực tiếp dưới ánh nắng. Lọ insulin đã dùng để trong tủ lạnh có thể dùng quá 30 ngày. Thời gian bảo quản các lọ insulin trong tủ lạnh phụ thuộc vào ánh sáng, lắc, và kỹ thuật khi chuẩn bị liều. Lọ voi phải bỏ đi nếu sau vài tuần chưa dùng. Hỗn dịch insulin người isophane duy nhất hoặc phối hợp với insulin người phải bỏ đi nếu thấy hỗn dịch trong và vẫn trong sau khi xoay tròn hoặc thấy kết tủa từng đám. Các ống đựng dung dịch tiêm hoặc hỗn dịch phải bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C, không làm đông lạnh, tránh ánh sáng.

Túi truyền chứa insulin người (thường) ổn định ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Một lượng insulin ban đầu sẽ hấp phụ vào thành túi. Insulin aspart duy nhất hoặc phối hợp cố định với insulin aspart

protamin phải được bảo quản ở 2 - 8 °C cho tới thời hạn hết hạn và tránh ánh sáng, tránh làm đông lạnh. Tránh để ở nhiệt độ trên 37 °C. Lọ, ống đựng, bút tiêm đang dùng chứa duy nhất insulin aspart phải được bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C cho tới 28 ngày. Lọ đã dùng chứa insulin aspart phôi hợp cố định với insulin aspart protamin phải bảo quản dưới 30 °C cho tới 28 ngày, miễn là các lọ ấy phải được giữ càng lạnh càng tốt, tránh nóng và ánh sáng trực tiếp. Insulin glargin: Bảo quản ở 2 - 8 °C, tránh làm đông lạnh. Thời gian bảo quản sau lần mở đầu lọ, ống đựng, hoặc bút tiêm: có thể bảo quản tối đa 4 tuần ở nhiệt độ không vượt quá 25 °C, tránh nóng và ánh sáng trực tiếp.

Quá liều và xử trí

Hậu quả chính của quá liều là hạ glucose huyết với các triệu chứng nhược cơ, cảm giác đói, vã mồ hôi toàn thân, nhức đầu, run, rối loạn thị giác, dễ bị kích thích, lú lẫn và rời hôn mê do hạ đường huyết. Các yếu tố thuận lợi làm xuất hiện hạ đường huyết là rượu, đói, hoạt động thể lực quá mức so với thường ngày, nhầm liều, do tiêm bắp, đổi dùng từ dạng insulin hòa tan thông thường sang loại insulin đơn loại tinh khiết cao hay do tương tác thuốc.

Xử trí: Hạ glucose huyết nhẹ (vã mồ hôi, nhợt nhạt, đánh trống ngực, run, nhức đầu, thay đổi hành vi) có thể cho ăn thức ăn chứa carbohydrate (bánh ngọt, viên đường, kẹo) hoặc uống (nước ép quả, cam). Hạ glucose huyết nặng (hôn mê, co giật) đòi hỏi phải điều trị bằng glucagon hoặc dung dịch glucose tĩnh mạch. Hạ glucose huyết nặng do insulin ít xảy ra nhưng là một cấp cứu nội khoa đòi hỏi phải điều trị ngay. Người lớn hạ glucose huyết nặng (như li bì, đau đầu, lú lẫn, vã mồ hôi, vật vã, co giật) hoặc hôn mê do quá liều insulin và có đủ dự trữ glycogen ở gan, phải cho tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 1 dv (1 mg) glucagon; người bệnh phải có sẵn một lọ glucagon trong gia đình để tiêm trong trường hợp cấp cứu. Nếu người bệnh không đáp ứng hoặc không có glucagon, phải cho khoảng 10 - 25 g glucose dưới dạng dung dịch glucose tiêm tĩnh mạch 50%, 20 - 50 ml. Trong trường hợp nặng (cố ý quá liều), có thể cản glucose tĩnh mạch liều cao hơn hoặc lặp lại nhiều lần. Tiếp tục truyền glucose tĩnh mạch liên tục 5 - 10 g/giờ để duy trì nồng độ glucose huyết thỏa đáng cho tới khi người bệnh tỉnh và ăn được. Phải giám sát chặt người bệnh vì hạ glucose huyết có thể trở lại. Để phòng phản ứng hạ glucose huyết, phải cho ăn ngay carbohydrate khi người bệnh tỉnh.

Ở trẻ em và thiếu niên bị hạ glucose huyết nặng, glucagon với liều 30 microgam/kg tiêm dưới da, tối đa 1 mg (1 đơn vị) làm tăng nồng độ glucose huyết trong 5 - 10 phút nhưng có thể gây nôn hoặc buồn nôn. Cho glucagon liều thấp hơn (10 microgam/kg) ít gây buồn nôn nhưng tăng glucose huyết ít hơn.

Thông tin qui chế

Insulin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Actrapid HM; Apidra; Apidra SoloStar; Glaritus; Insugen-30/70 (Biphasic); Insugen-N (NPH); Insulatard HM; Insulidd 30:70; Insulidd N; Insunova-N; Lantus; Lantus SoloStar; Mixtard 30; NovoMix 30 Flexpen; Wosulin 30/70; Wosulin-N; Wosulin-R.

INTERFERON ALFA

Tên chung quốc tế: Interferon alfa.

Mã ATC: Interferon alfa natural: L03AB01,
Interferon alfa-2a: L03AB04,

Interferon alfa-2b: L03AB05

Interferon alfa-n1: L03AB06.

Loại thuốc: Interferon. Chất điều biến miễn dịch, thuốc chống ung thư, thuốc kháng virus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Interferon alfa-2a (nguồn gốc DNA tái tổ hợp):

Dung dịch tiêm dưới da: 3 triệu dv/0,5 ml; 6 triệu dv/0,5 ml (6 triệu và 18 triệu dv); 10 triệu dv/0,5 ml (9 triệu dv); 36 triệu dv/0,5 ml.

Interferon alfa-2b (nguồn gốc DNA tái tổ hợp)

Dung dịch tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch 10 triệu dvqt/ml.

Dung dịch tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch 18 triệu dvqt/3 ml.

Dung dịch tiêm dưới da 18 triệu dvqt/1,2 ml tới 30 triệu dvqt/1,2 ml và tới 60 triệu dvqt/1,2 ml.

Interferon alfa-n1: (dạng nguyên bào lympho người):

Dung dịch tiêm chua 3, 5, 10 triệu dvqt/1 ml.

Interferon alfa-n3 (nguồn gốc bạch cầu người)

Dung dịch tiêm, 5 triệu dvqt/0,5 ml.

Interferon Alfacon-1 (nguồn gốc DNA tái tổ hợp):

9 microgam/0,3 ml và 15 microgam/0,5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Interferon là một họ gồm nhiều phân tử protein nhỏ có khối lượng phân tử khoảng 15 000 tới 21 000 dalton. Interferon được tiết ra từ các tế bào để đáp ứng với nhiễm virus hoặc với các chất gây cảm ứng sinh học và tổng hợp khác. Đã xác định được 3 lớp chính interferon: alfa, beta, và gamma. Bên thân 3 lớp chính đó cũng không thuần nhất và có thể tập hợp lại nhiều loại phân tử interferon khác nhau. Trên 14 interferon alfa khác nhau về di truyền ở người đã được xác định.

Interferon alfa ít nhất có 23 protein và đôi khi là glycoprotein, có hoạt tính phức tạp chống virus, chống tăng sinh và điều biến miễn dịch. Interferon alfa nội sinh được sản xuất chủ yếu để đáp ứng đối với nhiễm virus (đặc biệt đối với virus RNA sợi kép) và được tiết ra chủ yếu do các bạch cầu ngoại biên (như bạch cầu đơn nhân, đại thực bào; tế bào lympho không B không T, tế bào tiêu diệt tự nhiên, [tế bào NK]), nhưng còn do một số chất tổng hợp và sinh học (như một số vi khuẩn hoặc vi sinh có khả năng phát triển trong tế bào, nội độc tố, glycoprotein bì mặt, lipopolysaccharid, polynucleotid) cũng có thể kích thích sản xuất interferon. Ngoài ra, các tế bào khác cũng có thể sản xuất và tiết ra các interferon đó. Interferon được sản xuất nội sinh tùy theo thông tin được các gen interferon mã hóa và có hoạt tính kháng virus không đặc hiệu ít nhất ở các tế bào tương đồng, thông qua quá trình tổng hợp RNA và protein.

Cơ chế tác dụng của interferon chưa biết chính xác nhưng phức tạp và các hoạt tính liên quan với nhau. Không giống như các thuốc có điện kháng virus và gây độc tế bào, tính chất kháng virus và kháng tăng sinh của interferon là do kết quả của nhiều quá trình phức tạp của điều hòa sinh học và tác dụng được lý, hơn là tác dụng trực tiếp diệt virus và gây độc tế bào. Các thuốc có thể tác động đến nhiều chức năng tế bào tạo khôi phục, tăng và/hoặc điều biến hệ thống miễn dịch của túc chũ; hoạt tính trực tiếp kháng tăng sinh và kháng virus; điều biến biệt hóa tế bào; và điều biến phiên mã và dịch mã tế bào, kể cả giảm biểu hiện gen ung thư. Một số hoặc tất cả các tác dụng đó liên quan với nhau và cuối cùng dẫn đến tác dụng kháng virus và kháng u của interferon.

Interferon phải gắn vào các thụ thể đặc hiệu và có ái lực cao trên bì mặt tế bào để có tác dụng sinh học và được lý (như hoạt tính kháng virus). Tác dụng chính của interferon không do từ tác dụng trực tiếp nội bào mà do từ phức hợp ligand - thụ thể trên bì mặt tế bào có thể làm trung gian và kích thích các quá trình nội bào. Tác

dụng sinh học và dược lý của interferon tương đối đặc hiệu đối với loài, tính đặc hiệu này có thể nằm ở thụ thể. Trong khi interferon alfa và interferon beta cạnh tranh nhau để gắn vào cùng thụ thể thì interferon gamma lại gắn vào các thụ thể khác và do đó có khả năng tác động qua các đường tế bào khác. Khi phối hợp interferon gamma với interferon alfa hoặc beta có tác động hiệp đồng kháng virus và kháng u.

Kết quả nhiều nghiên cứu cho thấy một khi cố định vào màng tế bào, interferon khởi phát một chuỗi phản ứng nội bào phức tạp và đặc biệt kích thích một số enzym. Người ta nghĩ rằng quá trình này, ít nhất một phần, đã gây ra các đáp ứng khác nhau của tế bào đối với interferon, như ức chế sao chép của virus trong các tế bào bị nhiễm virus, ức chế tăng sinh tế bào và các hoạt tính điều biến miễn dịch như tăng hoạt tính thực bào của các đại thực bào và tăng tính độc hại tế bào đặc hiệu của tế bào lympho đối với các tế bào đích. Các hoạt tính này, toàn bộ hoặc riêng từng hoạt tính, có thể góp phần vào các tác dụng điều trị của interferon.

Tác dụng kháng virus và kháng tăng sinh cả hai phụ thuộc vào tổng hợp RNA và protein; tuy vậy, hiện nay chưa có chứng cứ thuyết phục tác dụng lâm sàng kháng u nói kêt với đặc tính kháng virus của thuốc ở người. Hoạt tính kháng virus của interferon alfa thường rõ ở liều thấp hơn so với tác dụng kháng tăng sinh của thuốc.

Tác dụng kháng virus: Interferon alfa có phổ tác dụng rộng chống nhiều virus bao gồm virus HIV, virus u nhú (papillomavirus) ở người, virus viêm gan B, C, D, herpes simplex, virus cự bào (cytomegalovirus) typ 1 và 2, virus thủy đậu - zona, virus bại liệt (poliovirus), virus đậu mùa (vaccinia virus), rhinovirus, coronavirus, adenovirus, virus viêm não - cơ tim (encephalomyocarditis virus), virus viêm miệng mụn nước (vesiculovirus). Hoạt tính kháng virus của interferon chống một virus đã biết phụ thuộc một phần vào tế bào túc chủ, kích cỡ chất chủng, loại interferon đã dùng.

Tác dụng chống tăng sinh: Interferon có tác dụng chống tăng sinh đối với tế bào bình thường và ác tính và có thể làm thay đổi cấu trúc và hoạt động của các tế bào này. Interferon có thể ức chế phát triển của u tiên phát và cả các ống di căn. Tác dụng chống tăng sinh phụ thuộc vào liều và có thể đảo ngược, tốc độ phát triển bình thường có thể khôi phục trong vòng 24 - 72 giờ sau khi ngừng thuốc. Tiếp tục điều trị bằng interferon *in vitro* và *in vivo* đã dẫn đến ức chế tăng sinh tế bào kéo dài hơn. Úc chế tùy xương do thuốc có thể hồi phục được. Tính chất kim tế bào của interferon không có tính chất chọn lọc đối với tế bào ác tính nên có thể tác động đến các tế bào bình thường. Hoạt tính tối ưu chống tăng sinh thường đạt được khi cho interferon lặp lại và cho tiếp xúc trực tiếp với tế bào u. Các dòng tế bào ở người được coi là nhạy cảm với thuốc gồm có dòng tế bào dạng nguyên bào lympho, sarcom xương, u melanin (melanom), adenocarcinom phổi, bệnh bạch cầu thể tủy, bệnh bạch cầu dạng nguyên bào lympho tế bào T, carcinom đại tràng, u gan, u nguyên bào thần kinh, mô vú bình thường, tăng sản và ác tính.

Tác dụng đối với hệ thống miễn dịch: Interferon là các cytokin có hoạt tính miễn dịch phức tạp và thay đổi, bao gồm cả hai tác dụng điều biến và ức chế miễn dịch. Hoạt tính điều biến miễn dịch có tác dụng quan trọng đối với mối liên quan miễn dịch giữa các u và túc chủ. Mặc dù interferon có tác dụng điều hòa rộng lớn đến hệ thống miễn dịch và khả năng các tác dụng đó có thể góp ít nhất một phần vào hoạt tính kháng u của thuốc, nhưng hiện nay có ít chứng cứ chứng tỏ hoạt tính kháng u của các interferon phụ thuộc vào tác dụng của chúng đến hệ thống miễn dịch.

Các interferon có thể tác động đến tăng sinh của các tế bào tác động miễn dịch chẳng hạn như các tế bào gây độc cho tế bào u và cũng có thể điều biến sản xuất kháng thể và giải phóng các lymphokin khác (như interleukin-2 [IL-2], MIF, LIF) quan trọng trong đáp

ứng miễn dịch của túc chủ đối với u. Interferon cũng có thể làm thay đổi đáp ứng của túc chủ đối với u bằng cách bộc lộ kháng nguyên bề mặt tế bào, bao gồm kháng nguyên phù hợp tế bào chính (MHC) hoặc HLA (như interferon alfa làm tăng các phân tử phù hợp mô lớp 1 trên tế bào lympho) và kháng nguyên do u, và như vậy có thể làm thay đổi tính sinh miễn dịch của u và của các tế bào khác. Interferon cũng tăng cường hoạt tính của tế bào diệt tự nhiên (NK) và của đại thực bào, nhưng tăng cường độc tính tế bào cho các tế bào tác động miễn dịch như vậy cũng chưa chứng tỏ được tác dụng điều trị của interferon. Tác dụng của interferon lên hệ thống miễn dịch của túc chủ có thể là quan trọng đối với hoạt tính kháng tăng sinh nhưng có chứng cứ tác dụng của thuốc đối với đáp ứng của túc chủ thông qua một cơ chế không phải miễn dịch như cản kiệt yếu tố tăng trưởng và ức chế phát triển tạo mạch và chất đệm (stroma).

Interferon cũng có thể làm tăng độc tính tế bào của các tế bào T đặc tế bào (CTL, killer T cells) và các tế bào tiêu diệt được lymphokin hoạt hóa (LAK) bằng cách tăng giải phóng interleukin-2 (IL-2). Kích thích sản xuất LAK thông qua interferon có thể làm tăng đáp ứng của túc chủ chống tế bào u, nhưng một số chứng cứ *in vitro* cho thấy interferon có thể ức chế kích thích hoạt tính của LAK.

Interferon cũng làm suy giảm hệ thống enzym cytochrom P₄₅₀ ở gan và bón chất gây sốt. Sốt khi dùng interferon có thể gián tiếp do thuốc làm tăng sản xuất và/hoặc giải phóng prostaglandin (PGE₂) ở hạch đòn hơn là do tăng interleukin-2 hoặc thuốc bị ô nhiễm.

Kháng thuốc: Các tế bào nhạy cảm với tác dụng kháng virus và kháng tăng sinh của interferon alfa có các vị trí thụ thể interferon đặc hiệu ái lực cao bão hòa trên bề mặt tế bào, nhưng sự có mặt các thụ thể như vậy không nhất thiết là một tiêu chuẩn đủ để bảo đảm tính nhạy cảm của tế bào. Tế bào u có thể kháng tác dụng kháng tăng sinh của interferon mặc dù có các thụ thể interferon đặc hiệu ái lực cao trên bề mặt tế bào. Kháng tác dụng kháng tăng sinh của interferon alfa thường xảy ra ở mức tế bào. Cơ chế chính xác của kháng thuốc có thể khác giữa các quần thể tế bào. Mỗi liên quan nhân quả giữa kháng thể interferon alfa và tiến triển bệnh và/hoặc kháng liệu pháp interferon alfa chưa được xác định và một số người bệnh có kháng thể trung hòa interferon tiếp tục đáp ứng với thuốc.

Dược động học:

Hấp thu: Interferon alfa phải tiêm vì thuốc sẽ bị giáng hóa qua đường tiêu hóa do các enzym tiêu protein. Interferon alfa hấp thu tốt sau khi tiêm bắp hoặc tiêm dưới da; liều hấp thu sau tiêm bắp hoặc dưới da trên 80%. Nồng độ đỉnh interferon alfa huyết thanh sau tiêm tĩnh mạch đạt được trong vòng 15 - 60 phút và cao hơn nhiều so với tiêm bắp hoặc dưới da. Tuy vậy, nồng độ interferon alfa sau tiêm bắp hoặc dưới da được duy trì lâu hơn so với khi tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch nhanh (như 40 phút hoặc ít hơn). Sau khi tiêm tĩnh mạch, hoặc tiêm bắp, hoặc tiêm dưới da một liều 36 triệu đơn vị, nồng độ đỉnh interferon alfa huyết thanh trung bình khoảng 2320, 340, hoặc 290 đv/ml theo thứ tự; 24 giờ sau khi tiêm bắp tất cả mọi đường, nồng độ interferon alfa dưới 17 đv/ml. Phụ thuộc vào liều dùng, nồng độ interferon alfa huyết thanh có thể phát hiện được khoảng 4 - 8 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch hay truyền nhanh hoặc khoảng 16 - 30 giờ sau tiêm bắp hoặc dưới da.

Sau khi tiêm bắp interferon alfa liều từ 1 - 198 triệu đv, nồng độ đỉnh interferon alfa huyết thanh theo thứ tự từ 18 - 1 000 đv/ml, 1 - 8 giờ (phạm vi: 2 - 12 giờ) sau khi tiêm. Nồng độ interferon alfa huyết thanh tăng tỷ lệ với liều cho tới 198 triệu đv tiêm bắp. Sau khi tiêm bắp interferon alfa-2a tái tổ hợp với liều 3 triệu đv cho người bị u đặc và huyết học ác tính, nồng độ interferon alfa huyết thanh đạt được vào lúc 3, 4, và 8 giờ là 14, 12, và 16 đv/ml.

Sau khi tiêm dưới da interferon alfa, nồng độ huyết thanh và thời gian đạt được tương tự như khi tiêm bắp, tuy nồng độ đỉnh thuốc huyết thanh đạt được chậm hơn đôi chút. Sau khi tiêm dưới da interferon alfa-2a hoặc alfa-2b từ 1 - 36 triệu đv nồng độ đỉnh trung bình interferon huyết thanh xếp theo thứ tự từ 18 - 346 đv/ml và thường đạt được trong vòng 6 - 8 giờ (phạm vi: 3 - 12 giờ). Sau khi tiêm interferon alfa-n3 vào trong tổn thương hột cơm ở hậu môn - sinh dục, không phát hiện được nồng độ thuốc trong huyết tương (giới hạn phát hiện là 3 đv/ml); tuy vậy, hấp thu toàn thân vẫn có, vì vẫn xảy ra các tác dụng phụ ở các người bệnh này. Bởi tại chỗ cũng có thể hấp thu qua da tuy ít và hiếm. Nồng độ interferon alfa có thể cao và kéo dài trong nước não tuy khi tiêm vào trong khoang dưới màng nhện hoặc vào não thất. Tiêm vào trong màng bụng, interferon alfa hấp thu toàn thân, nồng độ cao, kéo dài trong huyết thanh sau vài tuần điều trị; vẫn phát hiện được interferon alfa trong huyết thanh 5 ngày sau điều trị, nhưng nồng độ trong màng bụng gấp 30 - 1 000 lần nồng độ trong huyết thanh. Sau khi nhổ mắt tại chỗ một dung dịch đậm interferon alfa với liều 0,25; 0,75; 2,5 hoặc 5 triệu đv, nồng độ thuốc trong khoang mũi sau 1 giờ là 602, 1 461, 1 197, hoặc 4 360 đv/ml, theo thứ tự; thuốc còn phát hiện được ít nhất 8 giờ sau khi nhổ thuốc. Hiện nay chưa biết mức độ thuốc vào trong nhĩn cầu.

Phân bố: Các dữ liệu còn hạn chế về phân bố interferon vào các mô ở động vật, gợi ý các hỗn hợp interferon tự nhiên người hoặc động vật được phân bố rộng và nhanh vào các mô cơ thể sau khi tiêm, tập trung cao nhất vào lá phổi, thận, gan và phổi. Chứng cứ còn hạn chế cũng cho thấy interferon thâm nhập và/hoặc gắn vào các u và các mô khác. Nghiên cứu trên động vật tiêm interferon alfa-2a hoặc alfa-2b tái tổ hợp cho thấy các interferon này không tập trung vào bất cứ cơ quan nào mà chỉ tập trung vào thận. Thận là vị trí chính chuyên hóa interferon, chứng minh thận hấp thu thuốc nhiều. Tiêm interferon alfa-2a tái tổ hợp gắn phóng xạ cho người bị sarcom xương cho thấy gan và mô u hấp thu thuốc. Dựa vào các nồng độ đỉnh khác nhau sau tiêm interferon bạch cầu người gợi ý interferon alfa gắn mạnh vào u ở hạch bạch huyết và tủy xương hơn là vào u vú. Sau khi tiêm bắp hoặc tiêm dưới da interferon alfa-2a người tái tổ hợp vào cơ chân của động vật, interferon alfa phân bố ngay vào mô bạch huyết.

Thể tích phân bố interferon alfa ở người xấp xỉ bằng 20 - 60% cân nặng cơ thể; Ở người khỏe mạnh tiêm tĩnh mạch trong 40 phút 36 triệu đv interferon alfa-2a tái tổ hợp, thể tích phân bố ở trạng thái ổn định dao động từ 0,23 - 0,75 lít/kg (trung bình: 0,4 lít/kg). Interferon alfa không phân bố ngay vào dịch não tủy sau khi tiêm toàn thân hỗn hợp interferon tự nhiên người hoặc tái tổ hợp, tuy đã phát hiện được nồng độ thấp trong dịch não tủy sau khi tiêm một liều lớn toàn thân. Interferon alfa có trong dịch não tủy cũng chưa bao đảm thuốc vào được nhu mô não, tuy vậy, khi bị nhiễm virus đại sống sót sau khi tiêm vào khoang dưới màng nhện interferon bạch cầu người cho thấy interferon phải vào được chất xám và trắng của não. Chưa biết interferon có qua nhau thai không. Ở người chưa biết thuốc có vào sữa không.

Thái trù: Nửa đời thái trù của interferon alfa khoảng 2 - 7 giờ sau tiêm dưới da hoặc bắp thịt và 2 giờ sau truyền tĩnh mạch. Interferon alfa chuyên hóa ở thận. Một lượng không đáng kể interferon thái trù vào nước tiểu; bài tiết qua mật và chuyên hóa ở gan là con đường thái trù phụ.

Trong một số ít người bệnh suy thận mạn dùng liều thấp, duy nhất (như 3 triệu đv) interferon alfa tinh chế một phần hoặc tái tổ hợp, nồng độ huyết thanh và thanh thải thuốc không thay đổi nhiều; tuy nhiên, interferon alfa có thể tích lũy trong dịch cơ thể người bệnh có tốc độ lọc cầu thận và thanh thải creatinin suy giảm nhiều. Thảm phân máu loại bỏ interferon alfa không hiệu quả ra khỏi cơ thể.

Chỉ định

Viêm gan B mạn tính: Có HBV DNA và kháng nguyên HBeAg, nồng độ huyết thanh alanin-aminotransferase (ALAT) tăng và viêm gan hoạt động và xơ hóa gan được chứng minh bằng tổ chức học. Mục tiêu của liệu pháp kháng virus ở người bệnh nhiễm HBV là làm ngừng lâu dài HBV sao chép và làm chậm hoặc ngăn cản bệnh tiến triển nặng lên ở gan.

Viêm gan C mạn tính: người lớn: có nồng độ transaminase tăng cao và có HCV RNA kèm chức năng gan chưa mất bù. Cần phối hợp với ribavirin. Trẻ em từ 3 tuổi trở lên, thiếu niên: interferon alfa được chỉ định cùng với ribavirin để điều trị viêm gan C trước đây chưa được điều trị, chức năng gan còn bù và có HCV RNA dương tính. Điều quan trọng cần chú ý là điều trị phối hợp này làm trẻ em chậm phát triển và chưa biết có hồi phục được không. Quyết định phải tùy từng trường hợp.

Bệnh bạch cầu tế bào tủy.

Bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy: Đơn trị liệu: người lớn bị bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính. Điều trị phối hợp với cytarabin (Ara-C).

Đa u tủy xương: Điều trị duy trì.

U nang bạch huyết khổng lồ (giant follicular lymphoma): Điều trị phối hợp với một phác đồ hóa trị liệu gây cảm ứng typ CHOP (Cyclophosphamid, Hydroxydaunomycin, Oncovin, Prednison). Khối u to được định nghĩa khi có ít nhất một tiêu chuẩn sau: khối u gốc (> 7 cm), tồn thương hạch ít nhất ở 3 vị trí (mỗi hạch > 3 cm), có các triệu chứng toàn thân (sụt cân > 10%, sốt > 38 °C trên 8 ngày hoặc ra mồ hôi đêm), lách to vượt quá rốn, hội chứng chèn ép hoặc tắc một cơ quan lớn, tồn thương mắt hoặc khoang ngoài màng cứng, tràn dịch hoặc bệnh bạch cầu.

U dạng carcinom: Điều trị các u dạng carcinom có tổn thương hạch hoặc di căn vào gan khi có "hội chứng dạng carcinom"

U melanin ác tính: Điều trị bổ trợ khi bệnh đã thoái lui do phẫu thuật, nhưng được coi là có nguy cơ cao bị lại toàn thân, chẳng hạn người bệnh bị tổn thương hạch tiên phát hay thứ phát.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc với một chất trong tá dược (như benzin alcohol, protein chuột, trứng gà).

Tiền sử bệnh tim mạch nặng (như suy tim sung huyết không kiểm soát được, mót nhồi máu cơ tim, rối loạn nhịp tim nặng).

Suy thận hoặc suy gan nặng, kể cả các rối loạn do di căn gây ra.

Động kinh và/hoặc tổn thương chức năng hệ TKTW

Viêm gan mạn kèm xơ gan mất bù.

Viêm gan mạn vừa mới điều trị hoặc đang điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch, trừ liệu pháp corticosteroid ngắn ngày.

Viêm gan tự miễn hoặc tiền sử bệnh tự miễn; người bệnh ghép cơ quan.

Rối loạn tuyến giáp từ trước, trừ phi đã được kiểm soát bằng các điều trị thông thường.

Trẻ em và thiếu niên: Tiền sử hoặc hiện nay có các rối loạn tâm thần nặng, đặc biệt trầm cảm nặng, ý tưởng tự sát.

Thận trọng

Phải hết sức thận trọng khi dùng cho người bệnh có tiền sử bệnh tâm thần, đặc biệt trầm cảm nặng, tốt nhất là không dùng interferon alfa. Cần thông báo cho người bệnh biết interferon alfa có ADR là trầm cảm và ý tưởng tự sát và cần báo cáo cho thầy thuốc biết bất cứ biểu hiện của ADR này.

Các nhà sản xuất cho rằng các ADR, đường dùng và liều lượng của interferon alfa có thể thay đổi giữa các chế phẩm, do đó không nên thay đổi chế phẩm trong khi đang điều trị một thuốc.

Do liệu pháp interferon alfa thường gây sốt và hội chứng giống cúm, nên phải dùng thận trọng cho người suy nhược như bệnh tim

(đau thắt ngực không ổn định, suy tim sung huyết không kiểm soát được), bệnh phổi hoặc đái tháo đường dễ bị nhiễm toan keton. Người bệnh điều trị interferon alfa thường có tăng nồng độ huyết thanh AST và ALT nên trước khi điều trị bệnh gan cần phải làm test gan trước.

Interferon alfa có thể gây ADR ở thận làm mất nước và điện giải nên phải thận trọng khi dùng cho người bị bệnh thận nặng. Ngoài ra, người bệnh phải được cung cấp nước đầy đủ trong khi điều trị interferon alfa, đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị.

Phải khám mắt trước khi bắt đầu điều trị interferon alfa cho người đái tháo đường hoặc tăng huyết áp để phân biệt với tai biến phụ về thận do interferon.

Phải thận trọng khi dùng interferon alfa cho người xơ cứng rải rác vì các biểu hiện thần kinh thường nặng lên sau khi bắt đầu liệu pháp interferon alfa.

Phải định lượng thyrotropin huyết thanh trước khi điều trị interferon alfa vì đôi khi có loạn chức năng tuyến giáp do interferon alfa.

Phải thận trọng đối với bệnh tự miễn vì interferon alfa có thể thúc đẩy và làm nặng thêm các biểu hiện của bệnh. Tốt nhất là không dùng interferon alfa.

Phải dùng thận trọng interferon alfa cho người bị suy tụy hoặc đang dùng thuốc có khả năng gây suy tụy. Cũng cần thận trọng đối với người có rối loạn đông máu.

Dùng thận trọng, có khi phải điều chỉnh liều, khi dùng cho người bị đái tháo đường, suy giáp, bạch cầu dưới $2\,000/\text{mm}^3$, tiểu cầu dưới $80\,000/\text{mm}^3$, phụ nữ mang thai, phụ nữ cho con bú, khi phổi hợp với ribavirin.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng các chế phẩm interferon alfa trong thời kỳ mang thai nếu thấy lợi ích nhiều hơn so với nguy cơ có thể xảy ra cho thai. Các nhà sản xuất khuyên phụ nữ có khả năng mang thai phải dùng một phương pháp tránh thai hiệu lực trong thời gian dùng thuốc. Mặc dù chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có đối chứng trên người với interferon, interferon alfa-2a và interferon alfa-2b có tác dụng gây sẩy thai ở khỉ Rhesus, khi tiêm bắp các thuốc trên với các liều tương ứng 1 - 25 triệu đơn vị/kg hàng ngày (gấp 20 - 500 lần liều cho người) và 7,5 - 30 triệu đơn vị/kg theo thứ tự trong giai đoạn đầu và giữa của thai kỳ (như vào ngày 22 - 70 thai kỳ).

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết ở người interferon alfa có tiết vào sữa mẹ hay không nhưng ở chuột, các interferon đều tiết vào sữa. Tuy nhiên, do tiềm năng ADR nghiêm trọng đối với trẻ còn bú, cần tránh cho con bú trong thời gian dùng interferon.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu như tất cả các người bệnh dùng interferon alfa đều có ADR ở một lúc nào đó. ADR phổ biến nhất do interferon alfa là hội chứng giống cúm (98%) thường xảy ra trong vòng vài giờ đầu tới vài ngày. Đa số các ADR do interferon alfa thường nhẹ cho tới vừa, giảm dần khi tiếp tục điều trị. Interferon alfa cũng có thể gây các rối loạn tâm thần đi đến tử vong.

Rất thường gặp, $ADR > 10/100$

Tim mạch: Đau ngực, phù, tăng huyết áp.

TKTW: Sốt, mệt mỏi, đau đầu, cảm rét, trầm cảm, đau, chóng mặt, trạng thái tâm thần giảm sút, cáu gắt, mất ngủ, rối loạn giấc ngủ.

Da: Phát ban, rụng tóc, ngứa, da khô.

Nội tiết: Giảm calci huyết, giảm phosphat huyết.

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, ợ chúa, sụt cân, kích ứng họng, đau bụng.

Huyết học: Thường do bệnh đã có: Úc chẽ tuy xương, giảm bạch cầu đa nhân trung tính, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu.

Gan: Phosphatase kiềm tăng, transaminase tăng.

Tại chỗ: Phản ứng tại chỗ tiêm.

Cơ thần kinh, cơ xương: Yếu cơ, đau cơ, đau khớp, đau xương, đau lưng, tê cứng, dị cảm.

Hô hấp: Ho, viêm mũi, chảy nước mũi, khó thở, viêm phổi, viêm xoang.

Khác: Hội chứng giống cúm, vã mồ hôi.

Thường gặp, $10/100 > ADR > 1/100$

Tim mạch: Loạn nhịp, giảm huyết áp, ngất, tiếng thổi, viêm tắc tĩnh mạch, đánh trống ngực, viêm mạch,

Thần kinh trung ương: Lú lẩn, lo âu, li bì, bồn chồn, chóng mặt, mất tập trung, mất trí nhớ, co giật, rối loạn hành vi, khó chịu.

Da: Bầm tím, tổn thương da.

Nội tiết: Tăng phosphat huyết, đái tháo đường, cường giáp, tăng triglycerid huyết, thay đổi dục tính, loạn năng tình dục, kinh nguyệt không đều.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng, xuất huyết dạ dày - ruột, viêm tụy, đầy bụng, thay đổi vị giác, viêm miệng, táo bón, chảy máu lợn, tiêu hóa kém.

Huyết học: Bệnh về đông máu, thiếu máu huyết tán, bọc máu.

Gan: Đau gan.

Cơ thần kinh, cơ xương: Viêm khớp, viêm đa khớp, rối loạn dáng đi, chuột rút ở chân.

Mắt: Rối loạn thị giác, viêm màng tiếp hợp, đau mắt

Tai: Thính giác thay đổi.

Thận: Protein niệu.

Hô hấp: Khô/viêm họng miệng, sung huyết phổi.

Khác: Tái hoạt hóa virus herpes, hội chứng luput ban đỏ.

Ít gặp, $ADR < 1/100$

(chỉ giới hạn những ADR nặng, đe dọa tính mạng)

Sốc phản vệ, phản vệ, phù mạch, thiếu máu bất sản, cỗ trướng, phản ứng tự miễn kèm theo bệnh gan nặng lên, suy thận cấp, đột quy, cơn thiếu máu cục bộ, bệnh cơ tim, suy tim sung huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đa số các ADR do interferon alfa thường nhẹ tới vừa và giảm dần khi tiếp tục điều trị, nhưng khoảng từ 3 - 11% người bệnh phải ngừng thuốc và thường hết khi được phát hiện sớm. Hội chứng giống cúm phổ biến nhất. Sốt thường tới $38 - 40^\circ\text{C}$ trong vòng 6 giờ sau khi tiêm interferon alfa, kéo dài trong 2 - 12 giờ nếu không điều trị và thường có cảm rét run. Điều trị trước bằng thuốc NSAID hoặc paracetamol có thể làm giảm nguy cơ sốt, đau cơ. Tuy vậy, sốt thường hết sau vài tuần điều trị hoặc sốt nhẹ không cần điều trị. Do đó, nếu thấy sốt cao sau này trong khi điều trị kéo dài interferon alfa, phải tìm nguyên nhân để loại trừ các nguyên nhân khác như nhiễm khuẩn. Đau cơ, đau khớp thường đi kèm hội chứng giống cúm. Các triệu chứng này thường nhẹ tự hết. Đau cơ nặng hơn thường ở chi dưới làm vận động bị hạn chế đòi hỏi nằm tại giường 1 - 2 tuần và dùng corticosteroid hoặc thuốc giảm đau. Đau cơ nặng thường gặp ở người bị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy. Tuy interferon alfa phân bố kém vào hệ TKTW, nhưng đã gặp các ADR từ nhẹ như lo âu, cáu gắt đến trầm cảm nặng, có ý tưởng tự sát. Phải theo dõi sát, nếu trầm cảm nặng, phải ngừng thuốc. Tuy giảm liều hoặc ngừng thuốc, có thể các triệu chứng trầm cảm đỡ, nhưng trầm cảm có thể kéo dài và tự sát đã xảy ra sau khi ngừng interferon alfa.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Phải theo hướng dẫn của nhà sản xuất và phải do thầy thuốc chuyên khoa sử dụng.

Interferon alfa-2a và -2b tái tổ hợp tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

Interferon alfa-2b cũng được truyền tĩnh mạch. Nên tiêm vào

buổi chiều để tránh nồng độ thuốc tối đa ban ngày. Vì các chế phẩm interferon alfa của các nhà sản xuất có thể khác nhau về hiệu lực, liều lượng khuyến cáo, đường tiêm, nên khuyến cáo chế phẩm interferon alfa đã được chọn phải được dùng suốt trong thời gian điều trị. Không được tự ý giảm liều mà không có ý kiến của thầy thuốc.

Liều lượng:

Viêm gan B mạn tính: Người lớn: Liều khuyến cáo tiêm bắp hoặc tiêm dưới da interferon alfa-2b: 30 - 35 triệu đv/tuần (5 triệu đv, ngày 1 lần hoặc 10 triệu đv, 3 lần mỗi tuần) trong thời gian 16 tuần. Trẻ em từ 1 tuổi trở lên: 3 triệu đv/m², 3 lần mỗi tuần trong tuần đầu điều trị, sau đó tăng liều tới 6 triệu đv/m², 3 lần mỗi tuần (tối đa 10 triệu đv, 3 tuần mỗi tuần) trong thời gian 16 - 24 tuần.

Thay đổi liều do độc tính: Trong khi điều trị interferon alfa-2b nếu thấy ADR nghiêm trọng hoặc xét nghiệm bất thường, nhà sản xuất khuyến cáo phải giảm 50% liều hoặc ngừng thuốc. Phải giảm 50% liều khi số lượng bạch cầu < 1 500/mm³, số lượng bạch cầu hạt < 750/mm³, hoặc tiểu cầu < 50 000/mm³. Thuốc phải ngừng vĩnh viễn nếu số lượng bạch cầu < 1 000/mm³, số lượng bạch cầu hạt < 500/mm³, hoặc tiểu cầu < 25 000/mm³. Liệu pháp bắt đầu lại tới 100% liều ban đầu khi số lượng bạch cầu, bạch cầu hạt, tiểu cầu trở lại bình thường hoặc trị số lúc bắt đầu điều trị. Đáp ứng với liệu pháp interferon alfa ở người bị HBV được xác định bằng virus học khi mất HbeAg (kháng nguyên e viên gan B) và/hoặc hết HBV DNA trong huyết thanh và được xác định bằng sinh hóa khi nồng độ aminotransferase huyết thanh trở lại bình thường. Mất HBeAg và xuất hiện kháng thể kháng HBe (anti-HBe) là sự kiện quan trọng trong diễn biến tự nhiên của bệnh HBV vì các dấu hiệu nặng thường chứng tỏ bệnh chuyển từ nhiễm HBV mạn tính thành trạng thái mang HBsAg không hoạt động và bệnh thuyên giảm. 25 - 40% người bệnh sau 4 - 6 tháng điều trị có bệnh thuyên giảm lâu dài (5 - 15% người không được điều trị tự phát có kháng thể kháng HBe mỗi năm). Nhiều người bệnh có kháng thể kháng HBe cuối cùng trở thành âm tính đối với HBsAg và dương tính đối với kháng thể kháng HBsAg; Các người này có tổn thương tối thiểu hoặc không có viêm - hoại tử khi làm sinh thiết gan.

Viêm gan C mạn tính: Liệu pháp interferon alfa-2b phối hợp với ribavirin: Người lớn: điều trị ban đầu (đối với người chưa điều trị interferon alfa bao giờ), liều thông thường: 3 triệu đv, 3 lần mỗi tuần tiêm dưới da phối hợp cùng với uống ribavirin liều 1 000 mg mỗi ngày (400 mg buổi sáng và 600 mg buổi chiều) cho người cân nặng ≤ 75 kg, hoặc 1 200 mg mỗi ngày (600 mg sáng và chiều) cho người cân nặng > 75 kg. Trẻ em (bất luận cân nặng bao nhiêu) liều ban đầu interferon alfa-2b: 3 triệu đv, 3 lần mỗi tuần tiêm dưới da; uống ribavirin, trẻ em cân nặng 25 - 36 kg: 400 mg mỗi ngày (200 mg mỗi sáng và chiều); trẻ em cân nặng 37 - 49 kg: 600 mg mỗi ngày (200 mg mỗi sáng và 400 mg mỗi chiều); trẻ em cân nặng 50 - 61 kg: 800 mg mỗi ngày (400 mg mỗi sáng và chiều); trẻ em nặng trên 61 kg: liều người lớn interferon alfa-2b và ribavirin. Thời gian điều trị 24 - 48 tuần thay đổi tùy theo tình trạng bệnh lúc đầu, đáp ứng với điều trị, dung nạp thuốc, тип gen người bệnh, nồng độ HCV RNA huyết thanh ban đầu. Vì kết quả nghiên cứu lâm sàng cho thấy 96 - 100% người bệnh có đáp ứng với điều trị khi có HCV RNA sẽ không phát hiện được trong huyết thanh vào tuần 24 điều trị, nên được khuyến cáo ngừng điều trị nếu nồng độ HCV RNA không giảm tới nồng độ không phát hiện được sau 24 tuần điều trị phối hợp interferon alfa-2b với ribavirin.

Đơn trị liệu bằng interferon alfa: Interferon alfa-2a: Người lớn, viêm gan C mạn tính: Liều thông thường: 3 triệu đv, 3 lần mỗi tuần tiêm dưới da trong 48 - 52 tuần. Một cách khác, theo nhà sản xuất: Bắt đầu bằng liều cảm ứng, 6 triệu đv, 3 lần mỗi tuần trong 3 tháng

đầu (12 tuần), tiếp theo 3 triệu đv, 3 lần mỗi tuần trong 9 tháng (36 tuần). Nếu người bệnh dung nạp và đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn với interferon alfa-2a nhưng tái lại sau khi ngừng thuốc có thể điều trị lại với 3 hoặc 6 triệu đv, 3 lần mỗi tuần, tiêm dưới da trong 6 - 12 tháng.

Interferon alfa-2b, người lớn viêm gan C mạn tính: Liều thông thường: 3 triệu đv, 3 lần mỗi tuần tiêm bắp hoặc dưới da trong 48 tuần.

Interferon alfacon-1, người lớn viêm gan C mạn tính, liều thông thường: 9 microgam, tiêm dưới da, 3 lần mỗi tuần trong 24 tuần. Người bệnh trước đây đã dung nạp được liệu pháp interferon alfa nhưng không đáp ứng hoặc tái lại sau khi ngừng thuốc có thể sau đó cho interferon alfacon-1 với liều 15 microgam, tiêm dưới da 3 lần mỗi tuần cho tới 48 tuần.

Liều pháp một thuốc được khuyến cáo dùng trong 48 tuần trừ khi có chứng cứ không đáp ứng. Phải đánh giá nồng độ HCV RNA sau 3 tháng điều trị và phải ngừng thuốc nếu nồng độ HCV RNA vẫn phát hiện được sau 3 tháng điều trị (người bệnh không đáp ứng) vì nếu tiếp tục điều trị cũng rất ít khả năng đáp ứng.

Viêm gan D mạn tính, người lớn, interferon alfa-2a: tiêm bắp 9 triệu đv, 3 lần mỗi tuần, trong 48 tuần.

Bệnh bạch cầu té bào tủy: Điều trị tạm thời, giai đoạn cảm ứng bệnh thoái lui, liều thông thường interferon alfa-2a: 3 triệu đv, tiêm bắp hoặc dưới da mỗi ngày trong 16 - 24 tuần. Điều trị duy trì: 3 triệu đv, tiêm bắp hoặc dưới da 3 lần mỗi tuần. Liều khuyến cáo: 2 triệu đv/m², tiêm dưới da 3 lần mỗi tuần (cách 2 ngày 1 lần). Một hoặc nhiều thông số huyết học trở lại bình thường trong vòng 2 tháng sau khi bắt đầu điều trị. Số lượng bạch cầu hạt và tiểu cầu trở lại bình thường đòi hỏi 6 tháng hoặc lâu hơn. Phải điều trị ít nhất 6 tháng (có người cho ít nhất 12 tháng) trước khi quyết định ngừng thuốc vì không đáp ứng, hoặc bệnh tiến triển xấu. Nếu có ADR nặng, phải giảm nửa liều hoặc tạm thời ngừng thuốc.

Sarcom Kaposi liên quan đến bệnh AIDS: Cảm ứng bệnh thoái lui, interferon alfa-2a, liều thông thường, 36 triệu đv mỗi ngày tiêm dưới da hoặc tiêm bắp trong 10 - 12 tuần. Để duy trì, liều thông thường, 36 triệu đv tiêm bắp hoặc dưới da 3 lần mỗi tuần. Interferon alfa-2b, liều thông thường 30 triệu đv/m², 3 lần mỗi tuần, tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

Bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy (CML): Người lớn, interferon alfa-2a, liều ban đầu thông thường: 9 triệu đv hàng ngày tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Phác đồ leo thang, trong đó liều hàng ngày 3 triệu và 6 triệu interferon alfa-2a được cho trong 3 ngày, tiếp theo là 9 triệu đv mỗi ngày trong phần còn lại của liệu pháp, có thể làm tăng dung nạp thuốc một thời gian ngắn. Tuy chưa xác định được liều tối ưu đối với bệnh bạch cầu mạn tủy, một số chứng cứ cho thấy liều thấp (như 2 triệu đv/m², 3 lần mỗi tuần) cho tỷ lệ đáp ứng thấp hơn. Thời gian điều trị tối ưu cũng chưa biết nhưng thời gian trung bình tới lúc bệnh cải thiện hoàn toàn về huyết học là 5 tháng; đáp ứng huyết học còn thấy tới 18 tháng sau khi bắt đầu điều trị. Liệu pháp interferon alfa phải tiếp tục cho tới khi bệnh tiến tốt. Nhà sản xuất interferon alfa-2a cho rằng trẻ em bị CML typ người lớn (nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính) có thể đáp ứng tốt với liều 2,5 - 5 triệu đv/m² mỗi ngày. Người lớn, interferon alfa-2b (Intron A), liều khuyến cáo 4 - 5 triệu tiêm dưới da hàng ngày. Khi kiểm soát được số lượng bạch cầu, cho liều tối đa dung nạp được Intron A 4 - 5 triệu đv hàng ngày để duy trì sự cải thiện về huyết học. Phải ngừng Intron A sau 8 - 12 tuần điều trị nếu không đạt được ít nhất một phần cải thiện về huyết học hoặc giảm tế bào đáng kể về lâm sàng.

U melanin: Interferon alfa-2b, để cảm ứng, liều thông thường 20 triệu đv/m² cho truyền tĩnh mạch hàng ngày trong 5 ngày liên

tiếp trong một tuần, cho trong 4 tuần. Để duy trì, liều khuyến cáo 10 triệu dv/m² tiêm dưới da 3 lần mỗi tuần trong 48 tuần. Nếu ADR xảy ra trong khi điều trị interferon alfa-2b (như số lượng bạch cầu hạt giảm xuống dưới 500/mm³, nồng độ huyết thanh ALT và/hoặc AST tăng gấp trên 5 lần giới hạn cao bình thường) tạm thời ngừng thuốc cho tới khi ADR giảm. Liệu pháp interferon alfa-2b có thể bắt đầu lại với liều giảm 50%. Phải ngừng hẳn nếu vẫn không dung nạp thuốc. Phải duy trì trong 1 năm điều trị trừ khi bệnh tiến triển xấu.

Carcinom tế bào thận: Ở người bệnh bị carcinom tế bào thận di căn, liều lượng interferon alfa dao động từ 5 - 20 triệu dv mỗi ngày hoặc 3 lần mỗi tuần tỏ ra có đáp ứng tối ưu và độc tính có thể dễ quản lý.

Đau u tuy xương (điều trị duy trì): Khi giảm trên 50% protein trong máu sau hóa trị liệu cảm ứng: interferon alfa-2b tiêm dưới da với liều 3 triệu dv/m², 3 lần mỗi tuần.

U nang bạch huyết không lở: Kết hợp với hóa trị liệu, interferon alfa-2b tiêm dưới da với liều 5 triệu dv 3 lần mỗi tuần trong 18 tháng. Nên dùng hóa trị liệu phác đồ CHOP gồm cyclophosphamid, hydroxydaunomycin, oncovin, prednisolon (kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế đối với phác đồ CHVP [cyclophosphamid, doxorubicin (hydroxydaunomycin), teniposid (Vumon), prednisolon].

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng/dộc tính: Interferon alfa có thể làm tăng nồng độ tác dụng của: Aldesleukin, ribavirin, các dẫn chất của theophylin, zidovudin.

Giảm tác dụng: Chưa biết tương tác nào làm giảm tác dụng.

Độ ổn định và bảo quản

Interferon alfa-n3, dung dịch tiêm, phải bảo quản ở 2 - 8 °C và không để đông lạnh. Khi bảo quản như vậy, có thể để tới 18 tháng kể từ khi sản xuất. Dung dịch tiêm để ở nhiệt độ phòng không được vượt quá 24 giờ.

Interferon alfa-2a (nguồn gốc tái tổ hợp) phải để ở 2 - 8 °C. Khi bảo quản như vậy, thuốc để được 12 tháng kể từ ngày sản xuất. Không được để quá 24 giờ ở nhiệt độ phòng.

Interferon alfa-2b (nguồn gốc tái tổ hợp) bột để tiêm, dung dịch tiêm, dung dịch thuốc đã pha dùng phải để ở 2 - 8 °C. Khi bảo quản như hướng dẫn, bột để tiêm để được 24 tháng kể từ khi sản xuất. Nếu để ở 45 °C, bột để tiêm ổn định được tới 7 ngày. Khi đã pha dùng như hướng dẫn, dung dịch ổn định trong 1 tháng ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Khi không có điều kiện để lạnh, bột để tiêm và dung dịch đã pha ổn định trong thời gian ngắn (như 1 - 2 ngày) ở nhiệt độ môi trường tới 40 °C.

Quá liều và xử trí

Chưa có trường hợp quá liều cấp tính nào được báo cáo. Các nghiên cứu trên động vật không thể tiên đoán được đáp ứng ở người vì các tác dụng do interferon alfa thường có tính chất đặc hiệu đối với loài. Cũng như đối với tất cả các thuốc có tác dụng được lý, phải theo dõi chặt người bệnh, nếu cần, điều trị triệu chứng và hồi sức.

Thông tin qui chế

Interferon alfa có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Blauferon A; Blauferon B; Gentef 5; IntronA; Roferon-A.

INTERFERON BETA

Tên chung quốc tế: Interferon beta.

Mã ATC: Interferon beta natural: L03AB02;

Interferon beta-1a: L03AB07;

Interferon beta-1b: L03AB08.

Loại thuốc: Interferon.

Dạng thuốc và hàm lượng

Interferon beta-1a, dung dịch để tiêm bắp 30 microgam (6 triệu dvqt)/0,5 ml: bơm tiêm 1 ml đổ đầy trước 0,5 ml kèm kim tiêm để tiêm bắp.

Interferon beta-1a dung dịch để tiêm bắp:

6,6 triệu dvqt (33 microgam)

Interferon beta-1a dung dịch để tiêm dưới da:

2,4 triệu dvqt (8,8 microgam) /0,2 ml

6 triệu dvqt (22 microgam)/0,5 ml

12 triệu dvqt (44 microgam)/0,5 ml

Interferon beta-1b dung dịch để tiêm dưới da 9,6 triệu dvqt (0,3 mg).

Interferon beta-1b, bột để pha tiêm dưới da: Lọ 300 microgam (9,6 triệu đơn vị) kèm dung môi.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Interferon là những protein có tính chất đặc hiệu đối với loài và đôi khi là những glycoprotein, có hoạt tính kháng virus, kháng tăng sinh, và có hoạt tính điều biến miễn dịch. Interferon nội sinh là những cytokin mạnh được sản xuất và tiết ra chủ yếu do các bạch cầu ngoại vi, nguyên bào sợi, và các tế bào biểu mô để đáp ứng với nhiễm virus và một số chất gây cảm ứng sinh học khác. Interferon có 3 dạng chính: Interferon alfa, beta và gamma. Interferon alfa và beta được xếp vào typ 1 và interferon gamma xếp vào typ 2. Các interferon này có các hoạt tính chồng chéo lên nhau nhưng vẫn phân biệt được rõ ràng. Các interferon cũng khác nhau ở vị trí tổng hợp trên tế bào. Interferon alfa và interferon beta (interferon typ 1) đồng dạng 30 - 40% về phương diện acid nucleic và trình tự amino acid và các gen của cả hai đều mã hóa trên cùng một nhiễm sắc thể; ngoài ra, các interferon này, không như interferon gamma (interferon typ 2) gắn và cạnh tranh chiếm cùng các thụ thể bề mặt tế bào.

Interferon beta khi gắn vào các thụ thể đặc hiệu trên bề mặt tế bào bắt đầu khởi động một chuỗi phức tạp sự kiện nội bào làm bộc lộ một số lớn các sản phẩm và gen đánh dấu do nhiều interferon gây ra, bao gồm 2',5'-oligoadenylat synthetase (một enzym tham gia vào ức chế virus), beta 2-microglobulin, và neopterin (một sản phẩm của đại thực bào và tế bào T được hoạt hóa). Các sản phẩm này phản ánh một dãy phản ứng sinh học của interferon beta, bao gồm tác dụng đến gen loại 1 của phức hợp chính phù hợp mô (MHC), tác dụng kháng virus và kháng tăng sinh, hoạt hóa bạch cầu đơn nhân to. Một số sản phẩm này đã được định lượng trong huyết thanh và trong tế bào máu lấy từ người bệnh điều trị bằng interferon beta (Avonex). Kết quả nghiên cứu được lực học cho thấy sản xuất neopterin, Mx protein người, và 2',5'-oligoadenylat synthetase tất cả đều do cả hai interferon beta-1a và beta-1b cảm ứng phụ thuộc vào liều.

Cơ chế tác dụng của interferon beta trong điều trị bệnh xơ cứng rải rác còn chưa biết đầy đủ, nhưng có thể liên quan đến tác dụng điều biến miễn dịch, bao gồm cả tác dụng chống viêm. Sản xuất và tác dụng hoạt hóa miễn dịch của interferon gamma được coi là bị interferon beta ức chế, interferon beta ức chế sản xuất interferon gamma là interferon đã tham gia làm nặng bệnh xơ cứng rải rác. Cơ chế tác dụng của thuốc cũng liên quan đến ức chế giải phóng các cytokin khác như yếu tố hoại tử u (TNF) và lymphotoxin (cả hai làm tổn hại đến tế bào thần kinh đậm ít gai [oligodendrocytes]); ức chế tăng sinh tế bào T là các tế bào giải phóng interferon gamma và lymphotoxin; và tăng chức năng các tế bào T ức chế là các tế bào bị suy giảm trong bệnh xơ cứng rải rác. Ở người tiêm interferon beta-1a có chứng cứ nồng độ interleukin 10 (IL-10) tăng trong huyết thanh và dịch não tủy, nhưng ý nghĩa lâm sàng chưa rõ. Không có

chứng cứ interferon beta tác động gián tiếp đến bệnh xơ cứng rải rác bằng cách tăng nồng độ cortisol huyết thanh; liều interferon beta tối 45 triệu đơn vị cách 2 ngày tiêm 1 lần không làm thay đổi nồng độ cortisol huyết thanh trong khi điều trị. Sự đóng góp, nếu có, của hoạt tính kháng virus của interferon beta vào tác dụng của thuốc trong bệnh xơ cứng rải rác hiện nay chưa rõ. Nhiễm virus có thể thúc đẩy bệnh xơ cứng rải rác nặng lên, nhưng vai trò chính xác sinh bệnh học của nhiễm virus đối với bệnh xơ cứng rải rác vẫn còn chưa rõ.

Dược động học:

Hấp thu: Các interferon không hấp thu qua đường tiêu hóa. Khoảng 50% liều tiêm dưới da và khoảng 40% liều tiêm bắp interferon beta được hấp thu. Đối với một số chế phẩm interferon beta-1a sinh khả dụng và diện tích dưới đường cong nồng độ huyết tương - thời gian tương đương đối với liều tiêm dưới da và tiêm bắp nhưng đối với một số chế phẩm khác, liều tiêm bắp cho giá trị cao hơn liều tiêm dưới da và do đó liều dưới da không thể thay thế liều tiêm bắp được. Nồng độ đỉnh interferon beta-1a đạt được 3 giờ sau khi tiêm dưới da và giữa 3 và 15 giờ sau khi tiêm bắp. Nồng độ đỉnh interferon beta-1b huyết thanh đạt được từ 1 đến 8 giờ sau khi tiêm dưới da.

Phân bố: Chưa có thông tin về phân bố interferon beta-1a hoặc beta-1b. Chưa biết interferon beta-1a hoặc -1b có qua nhau thai hoặc vào sữa mẹ hay không.

Chuyển hóa và thải trừ: Sau một liều tiêm bắp duy nhất interferon beta-1a, nồng độ trong huyết thanh giảm với tốc độ phù hợp với nửa đời thải trừ 10 giờ. Interferon beta-1a chủ yếu chuyển hóa và bài tiết qua gan và thận.

Chỉ định

Bệnh xơ cứng rải rác tái phát - diu bót (relapse-remitting multiple sclerosis): Bệnh có 2 đợt hoặc hơn nặng lên trong 3 năm trước mà không có biểu hiện bệnh tiến triển giữa các đợt. Interferon beta-1a và -1b được chỉ định để làm giảm tần xuất đợt tái phát và làm giảm tàn phế, liều dùng phụ thuộc vào chế phẩm.

Bệnh xơ cứng rải rác tiến triển thứ phát (có đặc điểm giảm tần xuất các đợt tôn thương thần kinh kèm tàn phế bền vững không liên quan đến các đợt tôn thương thần kinh mới). Interferon beta-1b được chỉ định.

Chống chỉ định

Quá mẫn với các loại interferon tự nhiên và tái tổ hợp; quá mẫn với albumin huyết thanh người hoặc các thành phần khác của chế phẩm. Người mang thai.

Người bệnh trầm cảm nặng và/hoặc có ý định tự vẫn; người bệnh có tiền sử động kinh mà không thể điều trị và kiểm soát được một cách chặt chẽ.

Thận trọng

Chưa có thông báo nào về điều trị interferon cho người bệnh dưới 16 tuổi, vì vậy không được dùng interferon beta cho trẻ em. Kinh nghiệm điều trị bằng interferon beta dài ngày vẫn còn chưa nhiều, vì vậy phải theo dõi chặt chẽ người bệnh để đề phòng những ADR. Điều quan trọng là phải thông báo cho người bệnh về các ADR trong khi điều trị, kể cả các triệu chứng giống cúm. Các triệu chứng này thường rõ nhất khi bắt đầu điều trị và giảm dần trong quá trình điều trị.

Người có tiền sử bệnh thần kinh, đặc biệt là có co giật và bệnh động kinh, thì cần phải theo dõi rất chặt chẽ và có thể cần phải có biện pháp điều trị để điều chỉnh cho được bệnh động kinh trong thời gian thực hiện điều trị bằng interferon.

Đã có tài liệu nói rằng interferon có thể thúc đẩy trầm cảm và thậm chí cả ý định tự tử ở người bệnh có xu hướng phát triển trầm cảm.

Nguy cơ này cũng thường tăng lên trong số các người bị bệnh xơ

cứng rải rác. Bác sĩ điều trị phải khám xét cẩn thận triệu chứng trầm cảm, nếu có thì phải điều trị một cách thích hợp, kể cả việc ngừng sử dụng interferon.

Người bệnh suy giảm năng chức thận và/hoặc gan và người bệnh có tiền sử suy túy cần được chú ý đặc biệt về liều lượng và các nguy cơ ADR trong quá trình điều trị.

Người bệnh có bệnh tim mạch như cơn đau thắt ngực, suy tim mạn hoặc loạn nhịp tim phải được theo dõi chặt chẽ chức năng tim, vì có thể có nguy cơ làm các bệnh đó nặng lên trong thời gian sử dụng interferon beta. Bản thân hội chứng giống cúm có thể làm tăng và làm trầm trọng các triệu chứng ở người bệnh có tiền sử bệnh tim.

Người bệnh tạo kháng thể chống lại interferon (kháng thể trung hòa), nên ở một số người bệnh được điều trị hoạt lực của interferon beta có thể bị giảm. Có nguy cơ kháng thể trung hòa đạt mức cao không đổi (hình cao nguyên) sau 12 tháng điều trị. Các tài liệu theo dõi người bệnh điều trị được 2 năm cho thấy khoảng 8% các người bệnh có xuất hiện kháng thể trung hòa.

Thời kỳ mang thai

Chóng chỉ định interferon beta cho người mang thai vì nguy cơ tiềm tàng cho thai nhi. Chưa có nghiên cứu về điều trị interferon beta cho người mang thai. Sử dụng liều cao cho khi Rhesus gây ra sảy thai. Trong khi chưa có số liệu nghiên cứu trên người thì điều này có nghĩa là cũng có nguy cơ tương tự cho người. Phụ nữ ở tuổi sinh đẻ nên kiểm tra để xác định không có thai trước khi bắt đầu sử dụng interferon beta và phải uống thuốc ngừa thai trong thời gian điều trị.

Nếu người bệnh mang thai ngay trong thời kỳ đang điều trị, nên ngừng interferon và không được dùng lại cho đến khi đẻ.

Thời kỳ cho con bú

Còn thiếu thông tin về nồng độ interferon trong sữa.

Do có tiềm năng gây các ADR nặng ở trẻ em, nên khuyến cáo hoặc phải ngừng cho con bú, hoặc phải ngừng điều trị bằng interferon beta cho đến khi thôi cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trầm cảm và tự vẫn đã được thông báo như là những ADR, đó là lý do phải hết sức thận trọng đối với người có tiền sử bị trầm cảm. Các ADR phổ biến nhất là hội chứng giống cúm bao gồm đau cơ, sốt, ớn lạnh, mệt mỏi, đau đầu và buồn nôn. Các triệu chứng này hầu như rất hay gặp ở giai đoạn đầu điều trị và giảm dần trong thời gian điều trị.

Thường gặp, ADR > 1/100

Chung: Vã mồ hôi, hói đầu, rụng tóc, hội chứng giống cúm, sốt, ớn lạnh.

Hệ thần kinh: Đau đầu, khó ngủ, trầm cảm, lo âu, suy nhược, tăng trương lực, mắt phối hợp, mắt ngủ, chóng mặt, trạng thái kích động, co giật, ngủ gà.

Tiêu hóa: Ả chảy, đau bụng, táo bón, khô miệng, nôn.

Gan: Tăng tạm thời transaminase (AST, ALT).

Cơ, khớp: Đau khớp, đau cơ, đau lưng, suy nhược cơ.

Hô hấp: Viêm đường hô hấp trên.

Sinh dục, tiết niệu: Đa kinh, băng huyết.

Huyết học: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Tim mạch: Đau ngực, tăng huyết áp, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh.

Mắt: Rối loạn thị giác, khô mắt.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Chung: Chán ăn, phản ứng quá mẫn.

Tuần hoàn: Giãn mạch, đánh trống ngực, bệnh cơ tim và suy tim mạn.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Da: Phát ban, phản ứng tại chỗ tiêm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Chung: Phản ứng dị ứng nghiêm trọng, kể cả phản vệ.
Người bệnh có thể có cảm giác như ngắt ngay sau mũi tiêm interferon beta đầu tiên. Phản ứng này thường có tính đơn lẻ một lần, hiếm xảy ra lại ở những mũi tiêm sau. Hiếm khi có các cơn co giật và co cứng (chuột rút). Loạn nhịp cũng là một chứng hiếm gặp và thường xảy ra ở người bệnh có tổ bẩm sinh. Bởi vậy vấn đề quan trọng là khai thác cho đúng tiền sử bệnh tật của mỗi người bệnh trước khi bắt đầu điều trị.

Có thể xảy ra sốm, trong quá trình điều trị, những cơn co cứng thoáng qua và/hoặc yếu cơ nghiêm trọng, thậm chí có thể làm hạn chế vận động. Những đợt co cứng này ngắn, liên quan nhất thời với tiêm thuốc và có thể tái phát khi tiêm thuốc lại. Cũng có một vài kết quả xét nghiệm bất thường, nhưng thường không phải là lý do để cần đến can thiệp/điều trị tích cực nào. Số lượng tế bào lymphô, tiểu cầu, bạch cầu trung tính và hồng cầu bị giảm; cũng như có sự tăng nồng độ creatinin huyết thanh, kali huyết thanh, urat huyết thanh và nồng độ transaminase. Cũng có thể tăng calci niệu thoáng qua.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hội chứng giống cúm hầu hết xảy ra vào thời điểm bắt đầu điều trị, và chủ yếu đáp ứng với paracetamol. Sốt thường hết trong vòng 12 giờ. Có thể làm giảm sốt bằng cách điều trị trước với thuốc hạ sốt. Tỷ lệ phản ứng tại chỗ tiêm, phức hợp triệu chứng giống cúm thường giảm theo thời gian.

Nếu phản ứng quá mẫn nặng xảy ra, phải ngừng interferon và thực hiện các điều trị thích hợp.

Những người bệnh bị trầm cảm và có ý định tự tử phải được theo dõi rất chặt chẽ, nên cân nhắc để ngừng sử dụng liệu pháp.

Nếu số lượng tuyệt đối bạch cầu trung tính < 750/mm³ thì nên ngừng điều trị bằng interferon beta. Khi trị số của bạch cầu trở lại > 750/mm³ thì có thể dùng lại, nhưng với liều giảm 50%.

Để làm giảm bớt các ADR từ vừa đến nặng khác, có thể phải thay đổi phác đồ liều lượng của interferon beta hoặc thậm chí phải chấm dứt sử dụng thuốc này.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Cần đọc kỹ hướng dẫn của nhà sản xuất trước khi dùng. Interferon beta-1a tiêm bắp hoặc dưới da. Interferon beta-1b tiêm dưới da. Dùng interferon beta-1b vào buổi chiều có thể làm một số ADR dễ dung nạp hơn (như hội chứng giống cúm) vì tránh được nồng độ thuốc cao nhất ban ngày. Kỹ thuật tiêm đặc biệt quan trọng khi tiêm dưới da interferon beta vì nguy cơ phản ứng tại chỗ như viêm, đau, hoại tử.

Liều lượng: Liều lượng và hiệu lực của interferon beta được tính theo dvqt hoặc mg. Tuy các chế phẩm interferon beta-1a hiện có trên thị trường thường có hoạt tính đặc hiệu tương tự nhau trên cơ sở quy đổi microgam với microgam khi làm test bằng cùng hệ thống xét nghiệm. Chuyển đổi liều interferon beta-1a sang interferon beta-1b có thể tính dựa theo dữ liệu đã công bố, 6 triệu dvqt (30 microgam) interferon beta-1a tương đương khoảng 7 - 9 triệu dvqt (220 - 280 microgam) interferon beta-1b. Tuy nhiên, các chế phẩm interferon beta hiện có trên thị trường không được chuyển đổi lẫn nhau trong khi đang dùng giữa phác đồ điều trị, trừ lý do an toàn, và người bệnh không được thay đổi liều và thời gian dùng thuốc mà không có ý kiến của thầy thuốc.

Điều trị bệnh xo cứng rải rác tái phát - dịu bớt:

Interferon beta-1a, tiêm bắp: Người lớn, 6 triệu dv (30 microgam) 1 lần mỗi tuần. Chưa xác định được độ an toàn liều vượt quá 12 triệu dv (60 microgam) 1 lần mỗi tuần, hoặc điều trị trên 3 năm. Interferon beta-1a, tiêm dưới da: 6 triệu dv (22 microgam) hoặc 12 triệu dv (44 microgam) 3 lần mỗi tuần. Nếu có thể, phải tiêm cùng

thời gian (nên tiêm vào cuối trưa hoặc buổi chiều), cùng 3 ngày (như thứ 2, 4 và thứ 6) ít nhất cách nhau 48 giờ mỗi tuần. Ngoài ra, nhà sản xuất gợi ý liệu pháp nên bắt đầu bằng 20% liều kê đơn và liều này tăng dần trong thời gian 4 tuần cho tới liều đích (như 6 triệu dv [22 microgam] hoặc 12 triệu dv [44 microgam]) 3 lần mỗi tuần, theo phác đồ sau:

	% liều đích cuối cùng	Liều đích 22 microgam	Liều đích 44 microgam
Tuần 1 - 2	20%	1,2 triệu dv (4,4 microgam)	2,4 triệu dv (8,8 microgam)
Tuần 3 - 4	50%	3 triệu dv (11 microgam)	6 triệu dv (22 microgam)
Tuần 5 +	100%	6 triệu dv (22 microgam)	12 triệu dv (44 microgam)

Các hình thái lâm sàng bệnh xo cứng rải rác tái phát:

Interferon beta-1b, tiêm dưới da: Người lớn, 8 triệu dv (0,25 mg) cách 2 ngày 1 lần. Liệu pháp điều trị này nên bắt đầu bằng liều thấp (như 2 triệu dv [0,0625 mg]) tiêm dưới da cách 2 ngày 1 lần và liều tăng dần trong thời gian 6 tuần tới 8 triệu dv (0,25 mg) cách 2 ngày 1 lần, cụ thể như sau:

	Liều interferon beta-1b tiêm dưới da
Tuần 1 - 2	2 triệu dv (0,0625 mg), 2 ngày 1 lần
Tuần 3 - 4	4 triệu dv (0,125 mg), 2 ngày 1 lần
Tuần 5 - 6	6 triệu dv (0,1875 mg), 2 ngày 1 lần
Tuần 7 +	8 triệu dv (0,25 mg), 2 ngày 1 lần

Liều khuyến cáo dùng hiện nay ngoài 3 năm theo nhà sản xuất còn phải được xác định.

Tương tác thuốc

Tuy chưa có nghiên cứu chính thức về tương tác thuốc cho tới nay với interferon beta-1a hoặc -1b, các thuốc này đã từng được dùng cùng với corticosteroid, ACTH, thuốc chống trầm cảm, và/hoặc thuốc tránh thai uống trong một số nghiên cứu có giả dược kiểm chứng mà không có ADR nào xảy ra.

Vì interferon beta-1a và -1b có tiềm năng gây tổn hại cho gan, nên phải thận trọng khi dùng interferon beta phối hợp với thuốc khác cũng có tiềm năng gây độc cho gan (như rượu).

Thuốc ức chế túi xương: Vì interferon beta-1a và -1b có tiềm năng ức chế túi xương, ít nhất đã có một nhà sản xuất cho là phải theo dõi chặt các thông số huyết học khi phối hợp với các thuốc ức chế túi xương.

Vắc xin: Nhà sản xuất cho rằng tuy người bệnh đang dùng interferon beta-1a có thể dùng đồng thời vắc xin, nhưng hiệu quả phòng của vắc xin ở người đang dùng interferon beta chưa được xác định. Tuy mối liên quan chính xác giữa nồng độ kháng thể và hiệu quả của vắc xin còn chưa biết ở người đang dùng interferon beta, tỷ lệ huyết thanh chuyển đổi (được xác định như là hiệu giá kháng thể huyết thanh lớn hơn 1 : 40 do bằng xét nghiệm ức chế ngưng kết hồng cầu) là 93% ở người tiêm interferon beta-1a và 91% ở người không tiêm thuốc.

Độ ổn định và bảo quản

Phải bảo quản interferon beta-1a (dạng bột để pha tiêm) ở 2 - 8 °C, trong tủ lạnh. Nếu không có tủ lạnh, có thể bảo quản ở 25 °C trong vòng 30 ngày. Không được để ở nhiệt độ cao. Không để đông lạnh. Sau khi pha để tiêm, cần dùng ngay càng sớm càng tốt, có thể bảo quản trong vòng 6 giờ ở 2 - 8 °C, không để đông lạnh. Dung dịch để tiêm bắp đóng sẵn trong bơm tiêm phải để ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Sau khi lấy ra khỏi tủ lạnh và sau khi làm ấm tới nhiệt độ phòng (khoảng 30 phút) bơm tiêm đóng sẵn thuốc phải được dùng trong vòng 12 giờ và phải tránh ánh sáng, không được làm đông lạnh.

Dung dịch interferon beta-1a để tiêm dưới da đóng sẵn trong bơm tiêm phải để ở nhiệt độ 2 - 8 °C nhưng có thể bảo quản ở nhiệt độ tới 25 °C cho tới 30 ngày. Tránh ánh sáng và không để đông lạnh. Interferon beta-1b: Bột đông khô để tiêm dưới da phải bảo quản ở nhiệt độ 25 °C nhưng có thể để ở nhiệt độ trong phạm vi từ 15 - 30 °C. Sau khi pha với dung môi natri clorid 0,54% do nhà sản xuất cung cấp, dung dịch phải dùng ngay nhưng có thể để tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8 °C tới 3 giờ. Bột đông khô và dung dịch thuốc đã pha không được để đông lạnh.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông tin về quá liều. Khi quá liều cần điều trị hỗ trợ, dựa vào triệu chứng.

INTRALIPID

Tên chung quốc tế: Intralipid

Loại thuốc: Cung cấp dinh dưỡng, năng lượng cho cơ thể qua đường tĩnh mạch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nhũ dịch để truyền tĩnh mạch, có chứa 10, 20 hoặc 30% dầu đậu tương, glycerol.

Loại 10 % (100 ml và 500 ml);

Loại 20% (100 ml, 250 ml, 500 ml);

Loại 30% (333 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Intralipid là nhũ dịch của dầu đậu tương được đăng thương hóa bằng glycerol và được nhũ hóa bằng các phospholipid lấy từ lòng đỏ trứng. Intralipid gồm hỗn hợp các triglycerid trung tính của các acid béo chủ yếu như acid linoleic, oleic, palmitic, linolenic, stearic, với xấp xỉ 60% acid béo là những acid béo cần thiết. Kích thước và tính chất sinh học của các tiểu phân nhũ dịch rất gần với tính chất sinh lý của các vi thể dưỡng tráp, do đó đưa được qua đường tĩnh mạch.

Sau khi truyền tĩnh mạch intralipid, nhờ lipoprotein lipase, các triglycerid được thủy phân thành acid béo tự do và glycerol, sau đó các acid béo tự do tới các mô, ở đây chúng bị oxy hóa để cung cấp năng lượng cho hoạt động của cơ thể hoặc được tái tổng hợp thành triglycerid để dự trữ hay tham gia tạo thành các cấu trúc cơ quan. Glycerol được chuyển hóa thành carbon dioxyd và glycogen hoặc được sử dụng để tổng hợp chất béo của cơ thể.

Chế phẩm lipid có nồng độ đậm đặc được truyền tĩnh mạch rất phù hợp cho những người cần hạn chế đura dịch vào cơ thể. Intralipid còn được dùng cho người có nhu cầu về năng lượng tăng hoặc có yêu cầu về năng lượng cơ bản. Năng lượng có chứa trong chế phẩm intralipid như sau: Cứ 1 ml chế phẩm loại 10%, 20% và 30% cung cấp được khoảng 1,1 ; 2 và 3 kilocalo tương ứng.

Intralipid được dùng để tiêm truyền tĩnh mạch chậm là một phần của chế độ dinh dưỡng theo đường tiêm truyền, thường kết hợp với các amino acid hoặc dung dịch carbon hydrat.

Khi sử dụng như nguồn cung cấp năng lượng, liều lượng của intralipid được xác định bởi nhu cầu về năng lượng và trạng thái lâm sàng của người bệnh. Lượng intralipid dùng không nên vượt quá 60% lượng calo cần thiết của người bệnh.

Chỉ định

Intralipid được chỉ định trong những trường hợp cần bổ sung dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa để cung cấp năng lượng và acid béo cần thiết như khi không ăn được do chấn thương, nhiễm khuẩn, bong nặng hoặc sau khi mổ ở người có rối loạn dinh dưỡng.

Chống chỉ định

Sốc.

Chuyển hóa lipid bị suy yếu nặng (suy thận, đái tháo đường không được kiểm soát, viêm tụy, suy gan, thiểu năng tuyến giáp có tăng triglycerid máu và nhiễm khuẩn).

Đi ứng với protein đậu tương.

Đi ứng nặng với trứng vì phospholipid của lòng đỏ trứng được sử dụng làm chất nhũ hóa trong intralipid.

Tăng lipid máu bệnh lý.

Thận trọng

Bệnh phổi.

Suy thận và một số rối loạn đông máu.

Nếu cần điều trị bằng intralipid cho những người bệnh đó, cần theo dõi khả năng thải trừ chất béo của họ.

Thời kỳ mang thai

Không có nguy cơ đặc biệt cho bào thai.

Thời kỳ cho con bú

Không có nguy cơ đặc biệt cho trẻ bú sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp, $1/1\ 000 < ADR < 1/100$

Toàn thân: Sốt, run, buồn nôn.

Da: Đỏ mặt.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1\ 000$

Toàn thân: Phản vệ, đau bụng.

Máu: Tan máu, tăng hồng cầu lưỡi.

Tuần hoàn: Tăng/hạ huyết áp.

Gan: Tăng enzym gan.

Hô hấp: Nhịp thở nhanh.

Khác: Cương đau dương vật.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần áp dụng kỹ thuật vô khuẩn nghiêm ngặt khi thay túi đựng và khi truyền tĩnh mạch intralipid.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Do tính chất kém bền của nhũ dịch, hết sức tránh việc trộn với các dung dịch khác vì sẽ phá vỡ độ bền vững của các tiểu phân chất béo. Các kim loại đa hóa trị như calci, magneise.. có thể làm các hạt chất béo kết tụ lại với nhau, làm tăng kích thước tiểu phân, gây tắc mạch. Nếu muốn truyền nhũ dịch lipid với glucid, protid, tốt nhất là sử dụng cách truyền qua nhánh chữ Y: Lipid được truyền riêng 1 nhánh, nhánh còn lại dành cho glucid và dung dịch acid amin. Hiện nay có công thức phối hợp 3 thành phần này và sẽ trộn ngay trước khi truyền.

Xét nghiệm khả năng đào thải lipid: Trước khi tiêm truyền, lấy mẫu máu và ly tâm, nếu thấy huyết tương giống như sữa hoặc trắng đục, thì không được truyền intralipid. Phương pháp này không xác định được tình trạng tăng triglycerid máu. Với những người bệnh nghi ngờ không dung nạp lipid, cần dùng những phương pháp xét nghiệm đặc hiệu để phân tích triglycerid huyết thanh.

Liều dùng:

Liều 0,5 - 1 g/kg/ngày. Tối đa: 2,5 g/kg/ngày.

Liều này được truyền liên tục trong 24 giờ với tốc độ truyền tùy theo nồng độ nhũ dịch.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản intralipid trong những bao gói đóng đầy, ở nhiệt độ dưới 25 °C và tránh ánh sáng.

Sau khi đã mở intralipid để tiêm truyền, cần sử dụng ngay cho người bệnh hoặc sử dụng trong vòng 24 giờ.

Tương kỵ

Khi thêm những chất khác vào intralipid để tiêm truyền phải áp dụng nghiêm ngặt kỹ thuật vô khuẩn.

Theo quy định chung, cần tránh thêm những chất khác vào intralipid vì như vậy có thể phá hủy nhũ dịch và tăng nguy cơ tắc mạch do lipid.

Nhũ dịch chất béo có thể hòa tan chất hóa dẻo phthalat có trong plastic dùng làm túi đựng và bộ tiêm truyền, vì vậy nhất thiết phải sử dụng thiết bị và đồ bao gói không chứa phthalat.

IOBITRIDOL

Tên chung quốc tế: Iobitridol.

Mã ATC: V08AB11.

Loại thuốc: Thuốc cản quang chứa 3 nguyên tử iod, tan trong nước, có nồng độ osmol/kg thấp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 20, 50, 100, 150 và 200 ml để tiêm có nhiều hàm lượng:

350 mg iod/ml, tương ứng 767,8 mg iobitridol/ml,

300 mg iod/ml, tương ứng 658,1 mg iobitridol/ml,

250 mg iod/ml, tương ứng 548,4 mg iobitridol/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Iobitridol là chất cản quang chứa iod hữu cơ, mỗi phân tử có 3 nguyên tử iod, với tỷ lệ iod chiếm 45,6%. Iobitridol là loại monomer không ở dạng ion, tan trong nước và có nồng độ osmol/kg thấp. Thuốc gây tăng hấp thu tia X khi chiếu qua cơ thể, do đó hiện rõ cấu trúc của cơ quan tập trung nhiều iobitridol. Mức độ cản quang tỷ lệ thuận với nồng độ iod.

Thăm dò tính dung nạp chung đối với hệ thống huyết động, tim mạch, hô hấp, tiết niệu, thần kinh đã chứng tỏ iobitridol tương tự như với các chế phẩm cản X quang có ba iod, tan trong nước không ở dạng ion, có nồng độ osmol/kg thấp.

Dược động học:

Khi tiêm vào mạch máu, thuốc phân bố trong hệ mạch và khu vực gian bào. Ở người, nửa đời thải trừ là 1,8 giờ, thể tích phân bố là 200 ml/kg với độ thanh thải toàn bộ trung bình là 93 ml/phút. Thuốc gắn kết không đáng kể với protein (< 2%). Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận (qua lọc cầu thận mà không có tái hấp thu hoặc tiết do ống thận) ở dạng không biến đổi. Ở người suy thận, thuốc được thải trừ chủ yếu qua mật. Thuốc có thể loại được bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Thuốc dùng duy nhất để chẩn đoán.

Loại có nồng độ 350 mg iod/ml:

Chụp đường tiết niệu qua đường tĩnh mạch.

Chụp cắt lớp vi tính sọ não và toàn thân.

Chụp động mạch (cả mạch vành tim).

Chụp mạch kỹ thuật số bằng đường tĩnh mạch.

Chụp X quang tim, mạch.

Loại có nồng độ 300 mg iod/ml:

Chụp đường tiết niệu qua đường tĩnh mạch.

Chụp cắt lớp vi tính sọ não và toàn thân.

Chụp động mạch (cả mạch vành tim).

Chụp mạch kỹ thuật số bằng đường tĩnh mạch.

Chụp X quang tim, mạch.

Chụp mật tuy ngược dòng.

Chụp X quang khớp.

Chụp X quang tử cung, vòi trứng.

Loại có nồng độ 250 mg iod/ml:

Chụp cắt lớp vi tính toàn thân.

Chụp tĩnh mạch.

Chụp mạch kỹ thuật số bằng đường động mạch.

Chụp mật tuy ngược dòng.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với iobitridol hoặc các thành phần của thuốc, iod hoặc các thuốc cản quang của iod.

Có tiền sử sốc phản vệ hoặc phản ứng muộn ngoài da với thuốc tiêm iobitridol.

Nhiễm độc tuyến giáp rõ.

Chụp tử cung - vòi trứng ở người mang thai.

Không dùng chụp tủy do chưa được nghiên cứu.

Thận trọng

Như mọi thuốc cản quang chứa iod, iobitridol có thể gây phản ứng từ nhẹ đến nặng thậm chí gây tử vong. Những phản ứng này xảy ra ngay (dưới 60 phút) hoặc chậm (tới 7 ngày), không dự báo trước được và thường gặp nhiều hơn ở những người bệnh có tiền sử dị ứng, tình trạng lo âu, hoặc có mẫn cảm ở lần xét nghiệm trước khi dùng sản phẩm có iod. Không thể phát hiện được phản ứng bằng test dùng iod. Do đó, phải luôn có sẵn thuốc và các phương tiện hồi sức cấp cứu ngay.

Sản phẩm cản quang có iod với tuyến giáp (xem phần Loạn tuyến giáp): Phải thận trọng khi dùng cho người chuẩn bị làm thăm dò chức năng sinh hóa, chụp xạ hình các cơ quan trong cơ thể, hoặc xét nghiệm sinh học tuyến giáp, hoặc dùng iod phóng xạ để điều trị vì sản phẩm có iod sẽ làm rối loạn định lượng hormon và iod cố định vào tuyến giáp, hoặc các di căn ung thư tuyến giáp cho tới khi di tiêu ra iod bình thường.

Phải thận trọng khi dùng cho người không dung nạp các sản phẩm cản quang có iod:

Trước khi dùng thuốc: Hỏi tiền sử kỵ bệnh nhân. Các corticoid và kháng histamin H₁ phải được khuyến cáo dùng ở những bệnh nhân có nguy cơ cao phản ứng không dung nạp sản phẩm có iod, tuy vậy những thuốc này cũng không ngăn được sốc phản vệ nặng, thậm chí gây tử vong.

Trong khi dùng thuốc: Bảo đảm theo dõi nội khoa. Duy trì đường tĩnh mạch.

Sau khi dùng thuốc: Sau khi tiêm thuốc cản quang, người bệnh phải nằm ít nhất 30 phút vì các ADR nặng thường xuất hiện trong thời gian này. Người bệnh phải được cảnh báo trước khả năng xảy ra ADR muộn (cho tới 7 ngày).

Suy thận: Các thuốc có chứa iod có thể gây thay đổi tạm thời chức năng thận hoặc làm nặng thêm suy thận đã có trước. Các biện pháp dự phòng như sau:

Xác định bệnh nhân có nguy cơ cao: Bệnh nhân mất nước, suy thận, đái tháo đường, suy tim nặng, bệnh gamma đơn dòng (đa u túy, bệnh Waldenstrom), có tiền sử suy thận sau khi dùng thuốc cản quang có iod, trẻ em dưới 1 tuổi, người xơ cứng động mạch.

Tiếp nước, chất điện giải nếu cần.

Tránh phối hợp với thuốc độc với thận. Nếu cần phối hợp, phải tăng cường theo dõi các xét nghiệm về thận. Những thuốc liên quan là aminosid, organoplatin, methotrexat liều cao, pentamidin, foscarnet, thuốc kháng virus (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir), vancomycin, amphotericin B, thuốc ức chế miễn dịch như ciclosporin, tacrolimus, ifosfamid).

Phải giữ một khoảng cách ít nhất 48 giờ giữa hai thăm dò X - quang bằng tiêm tĩnh mạch thuốc cản quang, hoặc hoãn các xét nghiệm mới tới khi chức năng thận trở lại bình thường.

Phải dự phòng trước nhiễm toan acid lactic ở người đái tháo đường đang điều trị metformin bằng cách dựa vào creatinin huyết: Nếu chức năng thận bình thường thì ngừng metformin ngay khi dùng thuốc cản quang trong ít nhất 48 giờ hoặc cho tới khi chức năng thận bình thường; Nếu chức năng thận không bình thường thì chống chỉ định dùng metformin. Trong trường hợp cấp cứu, nếu xét nghiệm bắt buộc phải làm, cần ngưng metformin, tiếp nước, theo dõi chức năng thận và tìm các dấu hiệu nhiễm toan acid lactic.

Người bệnh thẩm phân máu có thể dùng thuốc cản quang iod vì các thuốc này có thể thẩm phân được. Nên xin ý kiến trước khoa thẩm phân máu.

Suy gan: Chú ý đặc biệt khi có suy gan thêm vào suy thận, làm tăng nguy cơ giữ lại sản phẩm cản quang.

Hen: Phải kiềm soát được hen trước khi tiêm thuốc cản quang có iod. Phải chú ý đặc biệt cơn hen xuất hiện trong phạm vi 8 ngày trước khi tiêm thuốc vì có nguy cơ tăng co thắt phế quản.

Loạn tuyến giáp: Sau khi tiêm một thuốc cản quang có iod, đặc biệt người bướu cổ, tiền sử rối loạn chức năng tuyến giáp có nguy cơ tăng một đợt cường giáp hoặc suy giáp. Cũng có nguy cơ suy giáp ở trẻ sơ sinh dùng chất cản quang có iod hoặc mè dùng.

Bệnh tim mạch nặng: Trong trường hợp suy tim rõ hoặc bắt đầu suy tim, hoặc bệnh động mạch vành, hoặc tăng áp lực động mạch phổi, hoặc bệnh van tim, nguy cơ phì phổi thiếu máu cục bộ cơ tim, rối loạn nhịp tim, rối loạn huyết áp nặng tăng lên sau khi dùng thuốc cản quang có iod.

Rối loạn về TKTW: Phải đánh giá tỷ lệ lợi ích/nguy cơ từng trường hợp một:

Nguy cơ nặng lên các triệu chứng thần kinh ở bệnh nhân có một tai biến thiếu máu cục bộ tạm thời, nhồi máu não cấp, mới xuất huyết não, phù não, động kinh vô căn hoặc thứ phát (u, sẹo);

Trong trường hợp sử dụng đường tiêm vào động mạch ở người nghiện rượu (cấp hay mạn), người nghiện ma túy.

U tế bào ra crôm: Các bệnh nhân u tế bào ra crôm có thể xuất hiện một cơn tăng huyết áp sau khi tiêm động mạch thuốc cản quang, nên phải điều trị trước khi làm xét nghiệm.

Bệnh nhân nhược cơ: Thuốc cản quang có iod làm nặng thêm các triệu chứng bệnh nhược cơ.

Làm tăng ADR: Các biểu hiện ADR do thuốc cản quang tăng lên do tình trạng kích thích mạnh như lo âu, đau.

Thận trọng khi dùng thuốc, cần hỏi bệnh nhân là phụ nữ ở tuổi sinh đẻ có mang thai hay không.

Thời kỳ mang thai

Iobitridol qua nhau thai nên có thể làm suy tuyến giáp trạng của thai nhi khi dùng cho người mẹ đã có thai trên 14 tuần. Nếu không thể trì hoãn xét nghiệm vì bất lợi cho mẹ, cần cân nhắc kỹ lợi ích/nguy cơ để quyết định dùng thuốc.

Chống chỉ định chụp tử cung - vòi trứng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc có vào sữa mẹ với lượng ít, nên cần rất thận trọng. Nên ngừng cho con bú ít nhất 24 giờ sau khi mẹ phải dùng thuốc này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Như mọi thuốc cản quang chứa iod khác, thuốc này có thể dẫn đến các phản ứng không dung nạp ở mức độ khác nhau, từ nhẹ đến nặng hoặc gây tử vong và không dự đoán trước được. Thường xảy ra nhiều hơn ở những người bệnh có tiền sử dị ứng, trạng thái lo âu hoặc nhạy cảm đặc biệt ở lần thử nghiệm trước với sản phẩm có iod.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 10/100$

Tại chỗ:

Đau và phù nhẹ, nhất thời, có thể xuất hiện ở nơi tiêm khi thuốc không tràn qua mạch máu. Khi tiêm động mạch, cảm giác đau vùng tiêm phụ thuộc vào áp lực thẩm thấu của thuốc. Khi thuốc tràn ra ngoài ($< 0,01\%$) gây phản ứng viêm tại chỗ, hoại tử mô.

Đau khớp khi chụp khớp.

Đau vùng tiêu khung khi chụp tử cung - vòi trứng.

Ít gặp, $1/1000 \leq ADR < 1/100$

Thận: Tăng nhát thời creatinin huyết, suy thận cấp kèm vô niệu rất hiếm.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Da niêm mạc: Ngay lập tức: Ngứa, hồng ban, mày đay khu trú hoặc

lan rộng, phù mặt, phù Quinck. Muộn hơn: Eczema, phát ban, đám sần, hội chứng Stevens - Johnson, hội chứng Lyell.

Hô hấp: Cơn hắt hơi, ho, cảm giác co thắt cổ họng, khó thở, co thắt phế quản, phù thanh quản, ngừng thở.

Tim mạch: Hạ huyết áp, chóng mặt, khó chịu, tim đập nhanh, ngừng tim. Rối loạn thần kinh đối giao cảm, rối loạn nhịp, co thắt động mạch vành, nhồi máu cơ tim. Trụy tim mạch.

Thần kinh giác quan: Tiêm toàn thân: Cảm giác nóng, nhức đầu; các xét nghiệm sử dụng thuốc cản quang có iod nồng độ cao trong máu động mạch não: Kích thích, vật vã, lú lẫn quên, rối loạn thị giác (sợ ánh sáng, mù tạm thời), rối loạn thính giác, run, dị cảm, co giật, buồn ngủ, hôn mê.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng.

Hô hấp: Phù phổi cấp.

Tuyến giáp: Xem mục Thận trọng, Tương tác thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường nhẹ và không cần phải điều trị. Nhưng nguy hiểm nhất là sốc thường xuất hiện ngay, hầu như không liên quan đến số lượng thuốc, tốc độ tiêm. Sốc biểu hiện bằng huyết áp tụt và các biểu hiện về tiêu hoá, thần kinh, hô hấp, tim mạch.., không thể dự đoán trước được. Mức độ nặng rất thay đổi, từ nhẹ, vừa, đến rất nặng, tử vong. Do vậy cần có sẵn phương tiện hồi sức cấp cứu.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng tùy theo thủ thuật và khu vực cần tạo cản quang, thể trọng và chức năng thận của người bệnh, đặc biệt ở trẻ em.

Loại có nồng độ 350 mg iod/ml:

Liều trung bình được khuyến cáo:

Chỉ định	Liều trung bình (ml/kg)	Tổng thể tích (tối thiểu - tối đa) (ml)
Chụp đường tiết niệu qua đường tĩnh mạch	1,0	50 - 100
Chụp cắt lớp vi tính sọ não và toàn thân:		
- Sọ não	1,0	40 - 100
- Toàn thân	1,8	90 - 180
Chụp mạch kỹ thuật số bằng đường tĩnh mạch	2,1	95 - 250
Chụp động mạch:		
- Ngoại biên	2,2	105 - 205
- Chi dưới	1,8	80 - 190
- Bụng	3,6	155 - 330
Tim mạch:		
- Người lớn	1,9	65 - 270
- Trẻ em	4,6	10 - 130

Loại có nồng độ 300 mg iod/ml:

Liều trung bình đường vào trong mạch được khuyến cáo:

Chỉ định	Liều trung bình (ml/kg)	Tổng thể tích (tối thiểu - tối đa) (ml)
Chụp đường tiết niệu qua đường tĩnh mạch:		
- Tĩnh mạch nhanh	1,2	50 - 100
- Tĩnh mạch chậm	1,6	100
Chụp cắt lớp vi tính sọ não và toàn thân:		
- Sọ não	1,4	20 - 100
- Toàn thân	1,9	20 - 150
Chụp mạch kỹ thuật số bằng đường tĩnh mạch	1,7	40 - 270

Chụp động mạch:		
- Não	1,8	42 - 210
- Chỉ dưới	2,8	85 - 300
Chụp X quang tim mạch	1,1	70 - 125
Chụp mật tụy ngược dòng	0,7	< 50

Liều trung bình đường vào các khoang được khuyến cáo:

Chỉ định	Thể tích trung bình (ml)	Chú ý
Chụp X quang khớp	5 - 20	Thể tích phù hợp với loại khớp
Chụp tử cung - vòi trứng	5 - 20	Phù hợp với thể tích tử cung

Loại có nồng độ 250 mg iod/ml:

Liều trung bình được khuyến cáo:

Chỉ định	Liều trung bình (ml/kg)	Tổng thể tích (tối thiểu - tối đa) (ml)
Chụp tĩnh mạch	2,6	150 - 220
Chụp cắt lớp lồng ngực	2,2	95 - 170
Chụp mạch kỹ thuật số bằng đường động mạch	3,1	75 - 360
Chụp mật tụy ngược dòng	0,7	< 50

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc - thuốc:

Metformin: Nghiêm acid lactic có thể xảy ra do suy thận chức năng gây ra do thăm khám X quang ở người bệnh đãi tháo đường. Phải ngừng điều trị metformin 48 giờ trước khi làm thủ thuật X quang và chỉ dùng lại 2 ngày sau thủ thuật này.

Các thuốc cản quang: Thuốc cản quang có iod làm rối loạn trong nhiều tuần mô tuyến giáp hấp thu iod phóng xạ, dẫn đến giảm một phần hiệu quả điều trị bằng ^{131}I . Khi dự kiến chụp tia nhấp nháy thận dùng thuốc tiêm có phóng xạ được ống thận tiết thì nên thực hiện trước khi tiêm thuốc cản quang iod.

Thuốc chẹn beta, thuốc co mạch, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin: Các thuốc này làm giảm hiệu quả của cơ chế bù của tim mạch đối với rối loạn huyết áp. Thầy thuốc phải có thông tin trước khi tiêm thuốc cản quang iod và chuẩn bị sẵn phương tiện cấp cứu.

Thuốc lợi tiểu: Nguy cơ thiếu nước do thuốc lợi tiểu, phải tiếp nước trước để giảm nguy cơ suy thận cấp.

Interleukin 2: Tăng nguy cơ phản ứng với các thuốc cản quang khi mới sử dụng interleukin 2 (đường tĩnh mạch), gây phát ban da, hiếm hơn là hạ huyết áp, đi tiểu ít, thậm chí suy thận.

Tương tác khác:

Nồng độ chất cản quang có iod cao trong huyết tương và nước tiểu làm nhiễu (rối loạn) định lượng *in vitro* của bilirubin, protein và các chất vô cơ (sắt, đồng, calci, phosphat). Khuyến cáo không nên định lượng nồng độ các chất này trong 24 giờ sau khi làm xét nghiệm.

Tương kỵ

Iobitridol tương kỵ với nhiều loại thuốc. Vì vậy, không trộn thuốc khác vào chung bom tiêm với iobitridol kể cả thuốc kháng histamin hoặc corticoid.

Quá liều và xử trí

Chỉ xảy ra khi dùng liều rất cao. Cần bù nước và chất điện giải. Theo dõi chức năng thận trong ít nhất 3 ngày. Thảm phân máu có thể được làm, nếu cần. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản nơi mát, nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ánh sáng.

Thông tin quy chế

Iobitridol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Xenetic 350.

IODAMID MEGLUMIN

Tên chung quốc tế: Meglumine iodamide.

Mã ATC: V08AA03.

Loại thuốc: Chất cản quang monome dạng ion.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm iodamid meglumin 65% (tương đương với 300 mg iod/ml).

Dung dịch tiêm iodamid meglumin 24% (tương đương với 111 mg iod/ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Iodamid meglumin là chất cản quang monome dạng ion chứa iod có tính chất và công dụng tương tự như diatrizoat.

Các hợp chất iod hữu cơ tăng khả năng hấp thu X quang khi đi qua cơ thể và được dùng để đồ họa cấu trúc cơ thể tại những nơi thuốc tiếp giáp. Mức độ cản quang tỷ lệ thuận với toàn lượng (nồng độ và thể tích) chất cản quang chứa iod trên đường đi của tia X.

Nhìn chung các chất cản quang monome dạng ion có áp suất thẩm thấu rất cao khi dùng ở nồng độ thích hợp để quan sát trong chụp X quang, do vậy thuốc cũng gây ADR với tỷ lệ tương đối cao. Ngoài ra, những hợp chất monome này ít khả năng dung nạp hơn các chất cản quang dime dạng ion (thí dụ acid ioxaglic) có áp suất thẩm thấu thấp hơn và các chất cản quang dạng không ion (thí dụ iohexol, iopamidol) cũng vốn là những chất có áp suất thẩm thấu thấp hơn. Iodamid meglumin được dùng không dựa vào tác dụng dược lý của thuốc mà dựa vào sự phân bố và bài tiết của thuốc trong cơ thể. Thuốc được dùng trong nhiều thủ thuật và có thể tiêm tĩnh mạch hoặc bằng các đường khác, như nhỏ giọt vào bàng quang hoặc tử cung. Thuốc cũng được dùng trong chụp cắt lớp điện toán. Sau khi truyền nhỏ giọt, iodamid meglumin làm mờ đặc thận và đường tiết niệu thông qua cơ chế bài tiết sinh lý tự nhiên. Iodamid meglumin 24% tăng cường hình ảnh não qua chụp cắt lớp điện toán bằng cách tăng hiệu suất chụp X-quang. Mức độ tăng cường hiện hình mô mờ đặc liên quan trực tiếp đến lượng iod trong liều dùng.

Tiêm tĩnh mạch, iodamid meglumin có thể gây lợi tiểu thẩm thấu.

Dược động học

Sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh, iodamid meglumin thường tạo đủ cản quang để nhìn thấy đường tiết niệu trong vòng 1 phút khi dùng dung dịch 65% và 5 phút với dung dịch 24%. Ở người có chức năng thận bình thường thuốc bài tiết nhanh, tuy nhiên ở người suy thận do thuốc bài tiết chậm nên sau khi tiêm tĩnh mạch 30 phút với dung dịch 65% hoặc 60 phút với dung dịch 24% hoặc lâu hơn vẫn có thể không nhìn thấy đường tiết niệu. Chụp X quang ở người suy thận nặng có thể không nhìn thấy gì.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, iodamid meglumin phân bố nhanh khắp dịch ngoài tế bào. Thuốc qua nhau thai, bài tiết vào sữa mẹ. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương dưới 5%. Nồng độ đỉnh đạt được ngay trong vòng 1 phút và giảm nhanh trong 5 - 10 phút. Thuốc có đáp ứng trong vòng 5 - 40 phút. Nửa đời phân bố 3 phút, V_d khoảng 16 lít. Độ thanh thải thận là 156,5 ml/phút. Nửa đời thải trừ là 1,3 giờ.

Iodamid meglumin thải trừ gần như hoàn toàn trong nước tiểu ở dạng không đổi, chủ yếu qua lọc cầu thận. Khoảng 85% liều được thải trừ trong khoảng 4 giờ đầu tiên sau khi dùng thuốc. Khoảng 95% liều iodamid meglumin tĩnh mạch thải trừ trong nước tiểu và 0,5% thải trừ trong phân trong 72 giờ; dưới 1,5% thải trừ trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa chưa được xác định. Iodamid meglumin đào thải qua thẩm tách màng bụng hoặc thẩm tách máu.

Chỉ định

Iodamid meglumin được dùng làm thuốc cản quang tiêm tĩnh mạch chụp CT não, chụp thận để xác định các bất thường ở đường tiết niệu (thí dụ, xác định vị trí tắc nghẽn ở đường tiết niệu).

Chú ý: Chất cản quang monomer dạng ion có tỷ lệ ADR tương đối cao, một phần do áp suất thẩm thấu lớn. Dùng các hợp chất có áp suất thẩm thấu thấp hơn như chất cản quang dime dạng ion và chất cản quang dạng không ion có thể được dung nạp tốt hơn.

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với chất cản quang chứa iod hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Vô niệu.

Thận trọng

Không được dùng đồng thời metformin cho người bệnh đang được tiêm chất cản quang chứa iod vì nguy cơ tăng acid lactic và gây suy thận cấp. Phải tạm thời ngừng dùng metformin 48 giờ trước khi làm thủ thuật X quang. Chỉ dùng lại metformin sau khi chức năng thận đã trở lại bình thường.

Có thể khó hoặc không nhìn thấy được đường tiết niệu trong chụp X quang thận - tĩnh mạch ở người suy thận nặng. Người bệnh đều cần phải được tiếp nước đầy đủ, đặc biệt ở trẻ nhỏ, người cao tuổi hoặc người bệnh urê huyết cao (đặc biệt là người bệnh đa niệu, thiểu niệu, đái tháo đường hoặc bệnh hòng cầu hình liêm).

Không được hạn chế nước trước khi chụp X quang người bệnh đa u túy vì có thể tạo điều kiện gây kết tủa protein u túy không hồi phục ở ống thận. Vô niệu do mất nước và/hoặc do chất cản quang đã dẫn đến tăng urê huyết tiến triển, suy thận và tử vong ở người bệnh đa u túy dùng chất cản quang tiêm tĩnh mạch. Nếu dùng iodamid meglumin cho người bệnh đa u túy, cần phải bù dịch và kiềm hóa nước tiểu để giảm thiểu hoặc ngăn chặn kết tủa protein u túy ở ống thận.

Truyền tĩnh mạch iodamid meglumin làm tăng tái thẩm thấu, cần lưu ý tác dụng này ở người bị suy tim sung huyết hoặc bị suy thận. Người suy tim mới phát có nguy cơ bị phù phổi khi dùng liều lớn chất cản quang dạng ion trong chụp X quang thận bằng đường tĩnh mạch liều cao.

Chụp X quang tĩnh mạch đường tiết niệu liều cao ở người urê huyết cao và người đái tháo đường bị mất nước có thể có nguy cơ gây suy thận. Hơn nữa, suy thận có thể xảy ra ở người đái tháo đường với liều cản quang khá thấp ứng với 17 g iod, mặc dù đã được bù nước đầy đủ.

Tiêm vào mạch chất cản quang cho người cường giáp hoặc có nhân tuyến giáp sẽ làm bệnh nặng thêm, thậm chí đến mức gây con cường giáp cấp.

Người bệnh có tiền sử hen phế quản hoặc dị ứng hoặc gia đình có tiền sử dị ứng có thể tăng nguy cơ phản ứng với chất cản quang. Trong khi tiêm có thể xảy ra co thắt phế quản và chỉ một lượng nhỏ từ 0,5 - 1 ml chất cản quang cũng có thể tạo cơn xanh tím nặng.

Chụp X quang tĩnh mạch đường tiết niệu ở người bệnh đã biết hoặc nghi có u túy thượng thận có thể làm huyết áp đột ngột tăng cao. Nếu phải dùng iodamid meglumin ở người bệnh này thì phải dùng liều thấp nhất, theo dõi huyết áp thật cẩn thận trong quá trình chụp và chuẩn bị mọi thiết bị thuốc men để điều trị cấp cứu tăng huyết áp.

Có thể tăng hiện tượng hồng cầu hình liêm ở người bệnh tế bào hồng cầu hình liêm dạng đồng hợp tử.

Chụp đường tiết niệu đặc biệt thận trọng ở người bệnh gan nặng đồng thời bệnh thận nặng hoặc vô niệu.

Có thể xảy ra huyết khối khi tiêm tĩnh mạch hoặc các biến chứng khác do chấn thương cần chú ý.

Thời kỳ mang thai

Thuốc qua được nhau thai có thể làm suy tuyến giáp trạng của thai nhi khi dùng cho người mẹ đã có thai trên 12 tuần. Nếu không thể trì hoãn xét nghiệm vì bất lợi cho mẹ, cần cân nhắc kỹ giữa lợi ích/nguy cơ để quyết định dùng thuốc.

Ngoài ra, phần lớn các bác sĩ lâm sàng đều có ý kiến cho rằng chụp X quang chọn lọc ở bụng là chống chỉ định trong thời kỳ mang thai vì nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi do tiếp cận với tia xạ.

Thời kỳ cho con bú

Iodamid meglumin phân bố vào sữa mẹ. Vì thuốc có khả năng gây ADR với trẻ đang bú mẹ, nên người mẹ không nên cho con bú trong ít nhất 24 giờ sau khi dùng iodamid meglumin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Da: Mày đay, ngứa.

Tuần hoàn: Giãn mạch ngoại vi, đỏ bừng toàn thân, hạ huyết áp hoặc tăng huyết áp, nhịp tim nhanh hoặc nhịp tim chậm, đánh trống ngực, đau ngực.

Thần kinh cảm giác: Cảm giác nóng.

Khác: Hắt hơi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Vị kim loại hoặc đắng, khàn giọng, nôn khan, hoặc nghẹt thở, khó nuốt, cảm giác rát họng hoặc nóng quanh hậu môn.

Thận: Thiếu niệu hoặc vô niệu, protein niệu nhất thời, tăng creatinin huyết thanh và urê huyết nhất thời, có tình thể niệu urat hoặc oxalat nhẹ, có cảm ứng vùng hổ lung.

Hô hấp: Khó thở, thở nồng, ho, cơn hen, thở khò khè, co thắt thanh quản, co thắt phế quản, thở nhanh sâu, phù phổi hoặc thanh quản, xanh tím tiến triển đến bất tỉnh.

Hệ thần kinh: Bồn chồn, lú lẫn, lo lắng, khó ở, đau đầu, hơi choáng váng, chóng mặt, run tay, rét run, kích động, phản ứng hysteria, tê cứng đầu và cổ, ngất, liệt nhẹ một bên hoặc cơn co giật.

Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch huyết khối, viêm mô tế bào, đau nhức, ban đỏ, hoặc hoại tử mô tại chỗ tiêm, cảm giác nóng hoặc rất nóng, co thắt tĩnh mạch hoặc đau tĩnh mạch, xẹp cục bộ tĩnh mạch được tiêm, khối tụ máu, bầm máu. Đối với kỹ thuật dùng qua da: Huyết khối hoặc các biến chứng do chấn thương cơ học của kỹ thuật này.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính, tăng nhẹ bạch cầu ura eosin hoặc tăng bạch cầu ura base, tăng bạch cầu tương đối, hoặc giảm lympho bào, ngưng kết hồng cầu, hồng cầu răng cưa, cản trở tạo cục máu đông.

Khác: Sung huyết mũi, viêm mũi, chảy nước mắt, ban da, phù mạch, phù mi mắt, đốm xuất huyết ở mặt hoặc kết mạc, ra mồ hôi và yếu sức, ớn lạnh, sốt, xanh xao, co cứng cơ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tuần hoàn: Sốc, loạn nhịp tim (ví dụ: rung thất).

Tiêu hóa: Sưng tuyến nước bọt.

Mắt: Chảy nước mắt.

Thận: Protein niệu trong thời gian ngắn hoặc bệnh về thận có thể xuất hiện.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần theo dõi ADR nặng có thể xảy ra ở người bệnh trong khi và ít nhất 30 - 60 phút sau khi cho dùng iodamid meglumin. Có thể có

ADR nặng như trụy tim mạch, bất tinh, co thắt phế quản, phù thanh môn, phù phổi, rung thất, ngừng tim, hội chứng nhồi máu cơ tim và loạn nhịp tim.

Phải chuẩn bị sẵn sàng đầy đủ tất cả những thuốc men và phương tiện hỗ trợ để điều trị các phản ứng nặng.

Việc điều trị tùy thuộc vào các biểu hiện lâm sàng. Triệu chứng chủ quan nhẹ, như cảm giác nóng và buồn nôn sẽ mất nhanh khi giảm tốc độ tiêm hoặc ngừng một lúc. Trường hợp phản ứng nặng, cần tiêm tĩnh mạch steroid dựa theo kinh nghiệm và cho thở oxygen khi cần. Sốc hạ huyết áp không do tim thường đáp ứng tốt nhất với liệu pháp bù dịch, nhưng đôi khi có thể cần đến thuốc co mạch tăng huyết áp. Adrenalin tiêm dưới da chỉ định chủ yếu đối với phản ứng co thắt phế quản và các phản ứng kiêu dị ứng khác, nhưng phải sử dụng thận trọng, tránh loạn nhịp tim. Tiêm tĩnh mạch aminophylin có thể có tác dụng trong co thắt phế quản. Tiêm tĩnh mạch adrenalin loãng (1/10 000) đôi khi được chỉ định để điều trị trụy tim mạch trong phản vệ, nhưng phải hết sức thận trọng. Tiêm tĩnh mạch atropin (0,6 mg) có thể cần cho phản ứng đối giao cảm. Thuốc kháng histamin tiêm tĩnh mạch có tác dụng với phù mạch thần kinh, nhưng lại có thể làm nặng thêm phản ứng hạ huyết áp. Đối với cơn co giật nhiễm độc hóa chất phải tiêm tĩnh mạch diazepam và thở oxy.

Dự phòng các phản ứng đặc thù:

Người bệnh có tiền sử dị ứng cần cho dùng trước thuốc kháng histamin và corticosteroid. Thường chỉ cho dùng trước steroid, đặc biệt ở người bị hen. Trường hợp hen dị ứng, nên điều trị dự phòng bằng steroid cùng với natri cromoglycat. Điều trị trước bằng prednisolon và diphenhydramin làm giảm tỷ lệ phản ứng toàn thân tức thì. Để có hiệu quả tốt nên dùng steroid cách một thời gian đủ để có hiệu lực trước khi dùng chất cản quang. Điều trị methylprednison 24 giờ và 30 phút trước khi tiêm thuốc cản quang có thể giảm phù phổi đáng kể. Đối với người bệnh có nguy cơ cao, khi điều kiện thời gian cho phép, phác đồ điều trị 3 ngày mỗi ngày 32 mg methylprednisolon với liều cuối cùng cách 2 giờ trước khi tiêm chất cản quang có thể giảm được tỷ lệ phản ứng. Khi không thể điều trị trước trong một thời gian dài, tiêm steroid liều đơn cách 6 giờ trước khi tiêm chất cản quang cũng có thể có tác dụng.

Trong trường hợp nghi bị bệnh u tuy thượng thận, nên cho người bệnh điều trị trước với thuốc chẹn alpha, vì có nguy cơ gây cơn tăng huyết áp.

Người bệnh thuộc nhóm có nguy cơ nên được trị liệu dự phòng trước để giảm thiểu nguy cơ huyệt khói và tắc mạch.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Iodamid meglumin tiêm tĩnh mạch. Người bệnh cần được tiếp nước đầy đủ. Cần nhịn ăn trước khi dùng chất cản quang để tránh hít phải thức ăn khi bị nôn.

Phải có cán bộ y tế, phương tiện cấp cứu, hỗ trợ sẵn sàng và theo dõi bệnh nhân trong 30 - 60 phút sau khi tiêm để xử trí những phản ứng nặng, muộn có thể xảy ra.

Để dự đoán được khả năng xảy ra các phản ứng nặng, có thể dùng phương pháp thử trước: Tiêm tĩnh mạch chậm 0,5 - 1 ml iodamid trước khi cho dùng một liều đầy đủ, nếu không có một phản ứng với liều thử, không loại trừ khả năng xảy ra phản ứng quá mẫn với liều dùng đầy đủ. Nếu xảy ra một ADR của bất cứ liều thử nghiệm nào, cần thiết phải thực hiện việc kiểm tra đánh giá lại một cách cẩn thận và nếu thấy cần thiết, kiểm tra phải được tiến hành hết sức thận trọng.

Chụp CT não

Người lớn: Truyền tĩnh mạch 4,5 ml/kg dung dịch iodamid meglumin 24%. Liều 200 ml đầu tiên truyền trong 5 phút, lúc đó hình ảnh sẽ bắt đầu, liều còn lại sẽ được truyền trong thời gian hiện hình. Tổng liều không quá 300 ml.

Chụp X quang tĩnh mạch đường tiết niệu:

Trừ khi có chống chỉ định, một số thầy thuốc lâm sàng khuyên dùng thuốc nhuận tràng buổi tối trước khi chụp X quang tĩnh mạch đường tiết niệu. Không nên thụt tháo vì có thể làm tăng khí dư trong ruột. Nhiệt độ thuốc tiêm iodamid meglumin khi đưa vào cơ thể cần bằng thân nhiệt (có thể cần ngâm lọ thuốc vào nước ấm để đưa nhiệt độ của thuốc lên gần nhiệt độ của cơ thể). Nên chụp X quang thận thường quy trước khi dùng thuốc để so sánh. Phần lớn các thầy thuốc lâm sàng cho rằng tất cả người bệnh đều cần cung cấp đủ nước. Trường hợp suy thận, không nên chụp X quang tĩnh mạch đường tiết niệu nhắc lại trong ít nhất 48 giờ vì có thể gây thiếu niệu hoặc vô niệu.

Người lớn:

Truyền tĩnh mạch liên tục 4,5 ml/kg dung dịch iodamid meglumin 24%, tối đa 300 ml, thời gian truyền là 10 phút (30 ml/phút), dùng kim nòng lớn (cỡ 17 - 18). Ở những người bệnh lớn tuổi hoặc có hoặc nghi ngờ suy tim mắt bù, nên truyền tốc độ chậm hơn. Nếu đỏ mặt hoặc buồn nôn, giảm tốc độ truyền hoặc ngừng truyền đến khi ADR được giải quyết. Nếu ADR nặng xảy ra thì ngừng truyền ngay.

Hoặc:

Tiêm tĩnh mạch nhanh trong 1 - 2 phút dung dịch iodamid meglumin 65% với liều thông thường 0,8 ml/kg, tối đa là 50 ml, tiêm trong 1 - 2 phút. Phần lớn các thầy thuốc lâm sàng đều khuyên liều thông thường cho người lớn có thể trọng trên 45 kg dùng dung dịch iodamid meglumin 65%, tiêm tĩnh mạch nhanh là 35 - 85 ml. Nếu đỏ mặt hoặc buồn nôn, giảm tốc độ truyền hoặc ngừng truyền đến khi ADR được giải quyết. Nếu ADR nặng xảy ra thì ngừng truyền ngay.

Trẻ em:

Tiêm tĩnh mạch nhanh dung dịch iodamid meglumin 65% với liều như sau: Dưới 6 tháng tuổi: 5 ml; 6 - 12 tháng tuổi: 8 ml; 1 - 2 tuổi: 10 ml; 3 - 5 tuổi: 12 ml; 6 - 7 tuổi: 15 ml; 8 - 10 tuổi: 18 ml; 11 - 12 tuổi: 20 ml; trên 12 tuổi: 0,8 ml/kg (tối đa tới 50 ml). Phần lớn các thầy thuốc lâm sàng đều khuyên liều thông thường dung dịch iodamid meglumin 65% tiêm tĩnh mạch nhanh ở trẻ em có thể trọng 4,5 - 45 kg là 25 - 30 ml và trẻ em có thể trọng < 4,5 kg là 10 ml. Hoặc một số bác sĩ lâm sàng khác lại khuyên dùng liều khoảng 2 ml/kg cho trẻ em có thể trọng từ 4,5 - 12,5 kg.

1 - 10 phút sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh iodamid meglumin, là có thể nhìn rõ đường niệu nhất ở người bệnh có chức năng thận bình thường; nhưng ở người suy thận thì sau 30 phút hoặc lâu hơn có thể vẫn không nhìn thấy. Nếu cần, có thể chụp X quang bàng quang 20 phút sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh ở người bệnh có chức năng thận bình thường.

Ở người bệnh tăng huyết áp, có thể chụp phim X quang thận và/hoặc chụp phim X quang liên tiếp và nhanh đường niệu ngay sau khi tiêm thuốc tĩnh mạch nhanh để phát hiện bệnh về mạch thận.

Tương tác thuốc

Thuốc có tác dụng tăng bài tiết acid uric có thể thúc đẩy bệnh thận phát triển.

Thuốc chống viêm không steroid cũng có thể làm tăng nguy cơ nói trên.

Tiêm chất cản quang chứa iod cho người đang dùng metformin, có nhiều nguy cơ gây nhiễm acid lactic và gây suy thận cấp.

Điều trị trước bằng interleukin-2 rõ ràng có thể gây phản ứng quá mẫn không điển hình của chất cản quang dưới dạng nhiều kiểu gây độc khác nhau và không thể phòng ngừa những phản ứng này bằng trị liệu trước với steroid.

Hydralazin dường như làm tăng nguy cơ viêm mạch dưới da cấp tính.

Độ ổn định và bảo quản

Cần bảo quản tránh ánh sáng và nhiệt độ cao. Có thể hình thành các tinh thể trong các chế phẩm iodamid meglumin; có thể làm tan tinh thể bằng cách ngâm lọ thuốc vào nước nóng, thỉnh thoảng lắc.

Tương ky

Thuốc tiêm iodamid meglumin tương ky về lý học với thuốc tiêm diphenhydramin hydrochlorid.

Vì có thể tạo thành túa, không nên trộn chung trong bơm tiêm các chất cản quang tia X và các thuốc khác, kể cả thuốc kháng histamin.

Quá liều và xử trí

Đã có những trường hợp ngộ độc đột ngột gây tử vong ở trẻ nhỏ. Biến chứng dẫn đến tử vong là phổi phôi cấp hoặc co giật. Co giật có thể do trạng thái tăng thẩm thấu hoặc do độc tính hóa học của chất cản quang.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho iodamid meglumin, nên phải điều trị triệu chứng. Trường hợp quá liều do sơ suất hoặc bị suy thận nặng, có thể loại chất cản quang bằng thẩm tách, đồng thời cần điều chỉnh cân bằng nước và các chất điện giải.

Thông tin qui chế

Iodamid meglumin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

IOHEXOL

Tên chung quốc tế: Iohexol.

Mã ATC: V08AB02.

Loại thuốc: Chất cản quang chứa iod, không ion hóa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm iohexol 140 mg iod/ml; lọ 50 ml, 200 ml.

Thuốc tiêm iohexol 180 mg iod/ml; lọ 10 ml, 15 ml, 50 ml.

Thuốc tiêm iohexol 210 mg iod/ml; lọ 15 ml, 50 ml, 100 ml.

Thuốc tiêm iohexol 240 mg iod/ml; lọ 10 ml, 20 ml, 50 ml, 200 ml.

Thuốc tiêm iohexol 300 mg iod/ml; lọ 10 ml, 20 ml, 40 ml, 50 ml, 75 ml, 100 ml, 200 ml.

Thuốc tiêm iohexol 350 mg iod/ml; lọ 20 ml, 40 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml.

Tất cả các chế phẩm trên đều chứa 1,21 mg tromethamin và 0,1 mg calci dinatri edetat.

Được lý và cơ chế tác dụng

Iohexol là một thuốc cản quang chứa iod, không ion hóa. Thuốc có khả năng tăng hấp thu X quang khi thuốc đi qua cơ thể, vì vậy làm hiện rõ cấu trúc cơ thể. Mức độ cản quang của thuốc tỷ lệ thuận với toàn lượng (nồng độ và thể tích) chất cản quang có iod trên đường tia X.

Truyền nhỏ giọt iohexol vào bàng quang, thận, niệu quản, tử cung và vòi tử cung cho phép nhìn thấy những vùng này.

Sau khi tiêm trong ống tuy sống vào khoang dưới màng nhện, iohexol khuếch tán vào dịch não tuy và cho phép nhìn thấy khoang dưới màng nhện ở đầu và ống sống.

Sau khi tiêm vào mạch máu, iohexol cản quang làm mạch này hiện rõ trên dòng chảy và cho phép nhìn thấy cấu trúc bên trong cho đến khi máu bị pha loãng đáng kể.

Được động học

Hấp thu: Khi truyền nhỏ giọt vào bàng quang, có một lượng nhỏ iohexol được hấp thu qua bàng quang. Khi truyền nhỏ giọt vào tử cung, phần lớn iohexol trong khoang tử cung thoát xuống âm đạo

ngay sau khi kết thúc thủ thuật. Tuy nhiên, bất cứ chất cản quang nào còn lại trong tử cung hoặc khoang màng bụng đều được hấp thu toàn thân trong vòng 60 phút. Nếu các ống, vòi trứng bị tắc nghẽn và giãn nở thì có thể tới 24 giờ iohexol chưa được hấp thu. Khi tiêm trong ống tuy sống, iohexol khuếch tán lên phía trên nhờ dịch não tuy, thẩm vào các bao rễ dây thần kinh, nhánh rễ dây thần kinh và các vùng hẹp của khoang dưới màng nhện. Iohexol cũng vào dịch ngoài tế bào mô não và mặt màng mềm mô não và tiêu não kè sát các vùng dưới màng nhện. Ở người có tuần hoàn dịch não tuy bình thường, iohexol từ dịch não tuy vào máu trong vòng vài giờ.

Phân bố: Sau khi tiêm tĩnh mạch iohexol phân bố nhanh khắp dịch ngoài tế bào, không đóng lại đáng kể trong các mô, không qua hàng rào máu - não, nhưng có tích tụ trong mô kẽ các khối u ác tính ở não do khối u phá vỡ hàng rào máu - não.

Dưới 2% thuốc liên kết với protein huyết tương. Nửa đời của thuốc ở người có chức năng thận bình thường là khoảng 2 giờ khi dùng trong mạch, khoảng 3,4 giờ khi tiêm trong ống tuy. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt ngay sau khi tiêm vào mạch, nhưng sụt xuống nhanh vì iohexol phân bố khắp các ngăn ngoài mạch máu. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh khi tiêm trong ống tuy là 2 - 6 giờ. Thời gian đạt tác dụng cản quang tốt nhất thay đổi tùy theo thủ thuật và vùng tiến hành chụp X quang; đối với chụp X quang tuy sống thông thường: Đạt ngay và trong vòng 30 phút; đối với chụp X quang tuy sống cắt lớp điện toán: 1 giờ (vùng ngực), 2 giờ (vùng cổ), 3 - 4 giờ (belly); đối với chụp X quang động mạch: Đạt ngay; đối với chụp thận đường tĩnh mạch: 5 đến 15 phút.

Chuyển hóa: Iohexol chuyển hóa không đáng kể.

Thải trừ:

Dùng trong ống tuy sống: Thải trừ chủ yếu qua thận (88% liều thải trừ không thay đổi trong vòng 24 giờ).

Dùng trong mạch: Chủ yếu qua lọc cầu thận (80 - 90% liều thải trừ không thay đổi trong 24 giờ).

Trong óng dẫn mật hoặc trong bao hoạt dịch: Hấp thu vào mô xung quanh và thải trừ qua thận và ruột, như khi tiêm trong mạch.

Uống: Chỉ 0,1 - 0,5% liều uống thải trừ qua thận; thải trừ qua thận có thể tăng lên khi có thủng ruột hoặc tắc ruột.

Ở người suy thận, iohexol thải trừ kéo dài tùy theo mức độ nặng nhẹ; vì thế kéo dài thời gian có iohexol trong huyết tương, bài tiết qua túi mật và vào ruột non cũng có thể tăng.

Chỉ định

Chụp X quang óng sống (vùng thắt lồng ngực, cổ và toàn cột óng sống) ở người lớn và trẻ em.

Chụp X quang tim mạch (chụp động mạch vành hoặc buồng tim).

Chụp X quang hệ mạch (động mạch chủ, động hoặt tĩnh mạch): Chụp động mạch chủ (cung động mạch chủ, động mạch chủ lên, động mạch chủ bụng cùng các nhánh); chụp các động mạch khác (não hoặc các động mạch ngoại biên); chụp tĩnh mạch ngoại biên để chẩn đoán huyết khối tĩnh mạch sâu, để chẩn đoán và đánh giá các u và bệnh về mạch máu (bẩm sinh hay mắc phải); chụp động mạch não để xác định u, di căn, nhồi máu não, phình động mạch, dị dạng động tĩnh mạch.

Chụp X quang niệu quản qua đường tĩnh mạch.

Chụp X quang một số thoát vị.

Chụp cắt lớp điện toán não (để xác định u, nhồi máu não hoặc nhiễm khuẩn)

Chụp cắt lớp điện toán cơ thể để đánh giá và phát hiện các tổn thương ở gan, tụy, thận, động mạch chủ, trung thất, vùng chậu, khoang bụng và khoang sau màng bụng.

Chụp X quang óng tuy qua nội soi tuy ngược dòng.

Chụp X quang hệ thống đường mật - tụy qua nội soi mật ngược dòng.

Chụp X quang khớp (trong bao hoạt dịch)

Chụp X quang tử cung - buồng trứng.

Chụp cắt lớp điện toán bụng (hỗ trợ): Cho iohexol pha loãng qua đường miệng, phối hợp với iohexol tiêm tĩnh mạch.

Chụp X quang dạ dày - ruột: Uống iohexol không pha loãng để kiểm tra suốt đường tiêu hóa.

Chống chỉ định

Người mẫn cảm với iohexol hoặc các thành phần của thuốc.

Người có tiền sử sốc phản vệ hoặc phản ứng muộn ngoài da với thuốc tiêm có chứa iod.

Nhiễm độc tuyến giáp rò.

Chụp tử cung - vòi trứng ở người mang thai.

Đối với tất cả các thủ thuật (đặc biệt khi cần tiêm vào trong ống tuyỷ hoặc mạch máu): Chống chỉ định iohexol ở người có tiền sử dị ứng hoặc hen, người suy thận nặng, bị đái tháo đường, trẻ em và người cao tuổi, mẫn cảm với iod.

Tiêm trong ống tuyỷ (dưới màng nhện): Chống chỉ định iohexol ở người nghiện rượu mạn, người bị chảy máu dưới màng nhện, người có tiền sử động kinh, người bị nhiễm khuẩn toàn thân hoặc cục bộ nặng, hoặc bị xơ cứng lan tỏa.

Tiêm trong mạch: Chống chỉ định ở người cường giáp và ở người bị bệnh hồng cầu liễm, u tế bào ura crom.

Sử dụng chụp tim mạch: Chống chỉ định ở người suy tim khởi phát, người bị tăng huyết áp động mạch phổi nặng. Đau thắt ngực không ổn định.

Chụp X quang động mạch não: Chống chỉ định ở người bị xơ cứng động mạch lâu ngày (nặng), người suy tim mắt bù, người mới bị nghẽn mạch não, người tăng huyết áp nặng, lão suy hoặc mới bị huyết khối.

Chụp X quang niệu quản qua đường tĩnh mạch: Chống chỉ định ở người vô niệu - đái tháo đường.

Chụp X quang tử cung - buồng trứng: Chống chỉ định trong thời gian có kinh, nhiễm khuẩn, mang thai; ít nhất 6 tháng sau khi sinh hoặc 30 ngày sau khi cắt lọc một mẫu mô hình nón ở cổ tử cung.

Thận trọng

Như mọi thuốc cản quang chứa iod, iohexol có thể gây phản ứng từ nhẹ đến nặng thậm chí gây tử vong. Những phản ứng này xảy ra nhanh (dưới 60 phút) hoặc chậm (tới 7 ngày), không dự báo trước được và thường gặp nhiều hơn ở những người bệnh có tiền sử dị ứng, tình trạng lo âu, hoặc có tiền sử mẫn cảm với sản phẩm có iod. Không thể phát hiện được phản ứng bằng test dùng iod. Do đó phải luôn có thuốc và các phương tiện cấp cứu ngay.

Cần rất thận trọng khi dùng thuốc cho trẻ em và người cao tuổi.

Thận trọng khi dùng sản phẩm cản quang có iod với tuyến giáp, khi dùng cho người không dung nạp các sản phẩm cản quang có iod, người suy thận, người phải lọc máu, rối loạn chức năng tuyến giáp, rối loạn về TKTW (xem trong chuyên luận Iobitridol).

Tiêm thuốc trong ống tuyỷ sống (dưới màng nhện):

Rất thận trọng khi chỉ định cho người có tiền sử động kinh hoặc suy gan, thận nặng.

Bệnh nhân điều trị thuốc chống co giật không nên ngừng điều trị. Sau khi chụp, bệnh nhân nên nằm tối đa 8 tiếng và được theo dõi tiếp 24 giờ sau đó, nếu không có chỉ định khác.

Dùng iohexol để chụp tử cung - vòi trứng, có thể tăng nguy cơ biến chứng ở người bị nhiễm khuẩn đường sinh dục, làm nặng thêm bệnh viêm vùng chậu cấp tính. Nên thận trọng cả ngay sau khi phẫu thuật tử cung hoặc cổ tử cung để tránh nguy cơ gây biến chứng.

Khi tiêm vào mạch, iohexol có thể làm huyết áp tăng nhanh ở người có u tế bào ura crom; phải duy trì liều iohexol ở mức tối thiểu và phải theo dõi huyết áp trong quá trình tiến hành; cũng nên điều trị trước bằng thuốc chẹn alpha - adrenergic, thí dụ phenotolamin.

Dùng iohexol chụp X quang động mạch não, có thể tăng nguy cơ huyết khối và nghẽn mạch ở người bị homocystin niệu.

Dùng chụp X quang động mạch ngoại vi, iohexol có thể gây co thắt mạnh tĩnh hoặc động mạch trong bệnh Buerger, có thể tăng nguy cơ biến chứng ở người thiếu máu cục bộ nặng do nhiễm khuẩn ngực dòng.

Dùng chụp X quang thận qua đường tĩnh mạch, iohexol có thể tăng nguy cơ suy thận cấp ở người đái tháo đường.

Dùng chụp X quang khớp, iohexol có thể tăng nguy cơ biến chứng ở người bị nhiễm khuẩn tại chỗ hoặc gần khớp khão sát.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật chưa thấy dấu hiệu gây quái thai. Chế phẩm có iod có thể làm suy tuyến giáp trạng của thai nhi khi dùng cho người mẹ đã có thai trên 14 tuần. Cần cân nhắc kỹ lợi ích/nguy cơ để quyết định dùng thuốc.

Hơn nữa, cũng không nên dùng X quang ổ bụng trong thời kỳ mang thai vì nguy cơ của tia X gây ra cho thai nhi.

Không nên truyền nhỏ giọt vào tử cung trong thời kỳ mang thai hoặc ít nhất 6 tháng sau khi sinh vì thủ thuật có thể làm tăng nguy cơ biến chứng như gây nhiễm khuẩn trong tử cung.

Chống chỉ định chụp tử cung - vòi trứng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù chưa biết iohexol bài tiết trong sữa mẹ tới mức độ nào, nhưng khuyên không nên cho con bú trong ít nhất 24 giờ sau khi dùng iohexol.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Như mọi thuốc cản quang chứa iod khác, thuốc này có thể dẫn đến các phản ứng không dung nạp ở mức độ khác nhau, từ nhẹ đến nặng hoặc gây tử vong và không dự đoán trước được ADR. Thường xảy ra nhiều hơn ở những người bệnh có tiền sử dị ứng, trạng thái lo âu hoặc nhạy cảm đặc biệt ở lần thử nghiệm trước với sản phẩm có iod.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu nhẹ hoặc vừa, đau lưng, chóng mặt, đau.

Tiêu hóa: Buồn nôn và nôn nhẹ hoặc vừa (tiêm dưới màng nhện hoặc mạch máu); ỉa chảy nhẹ và tạm thời (khi uống); đau bụng hoặc dạ dày, khó chịu (tiêm vào túi mật hoặc tử cung).

Thần kinh: Kích ứng màng não (cứng gáy) (chỉ khi dùng đường ống tuyỷ).

Tuần hoàn: Nhịp tim chậm (chụp X quang tim mạch).

Cơ xương: Đau khớp hoặc làm bệnh đau khớp nặng lên, sưng khớp (tiêm vào trong bao hoạt dịch).

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Toàn thân: Nhức đầu nặng, mệt mỏi thát thường hoặc yếu cơ, vã mồ hôi (tiêm vào dưới màng nhện), sốt (tiêm mạch máu, túi mật).

Tiêu hóa: Chán ăn (tiêm vào dưới màng nhện), vị kim loại (tiêm mạch máu), căng giãn thận - bể thận (tiêm túi mật, tử cung).

Thần kinh: Cảm giác nóng thát thường và nhẹ, ù tai (tiêm vào dưới màng nhện); ngủ gà (tiêm vào dưới màng nhện, mạch máu, túi mật, tử cung).

Mắt: Tăng nhạy cảm với ánh sáng (tiêm vào dưới màng nhện), nhìn mờ hoặc có các thay đổi thị giác khác (tiêm mạch máu).

Tiết niệu - sinh dục: Tiểu tiện khó (tiêm vào dưới màng nhện).

Da: Mày đay (tiêm mạch máu).

Tại chỗ: Đau hoặc nóng rát tại chỗ tiêm (tiêm mạch máu).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản ứng mẫn cảm: Phản ứng dạng phản vệ; phản ứng dị ứng giả có biểu hiện như ớn lạnh liên tiếp, sốt liên tiếp, vã mồ hôi, ban da hoặc mày đay, nghẹt mũi, hắt hơi, sưng mặt hoặc da, phù thanh quản, thở khò khè, nặng ngực hoặc rối loạn thở (tất cả các đường dùng thuốc).

Lưu ý: Phản ứng dị ứng giả có tính chất tạm thời và có thể là những biểu hiện khởi đầu của phản ứng dạng phản vệ nặng hơn.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp nặng (tiêm vào dưới màng nhện hoặc tiêm mạch máu), nhiễm độc tim, gây nhịp thất nhanh hoặc rung thất, viêm tĩnh mạch huyết khối, nhịp tim chậm (tiêm mạch máu), ngừng tim.

Thần kinh: Viêm màng não vô khuẩn (tiêm vào dưới màng nhện), co giật (tiêm mạch máu).

Hô hấp: Co thắt phế quản hoặc phù phổi (tiêm vào dưới màng nhện hoặc tiêm mạch máu).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng giống dị ứng nhẹ: Tiêm tĩnh mạch thuốc kháng histamin như diphenhydramin hydrochlorid (trừ người bệnh động kinh).

Phản ứng nặng hoặc đe dọa tính mạng: Theo dõi cẩn thận các dấu hiệu sống và tiến hành điều trị cấp cứu kể cả hô hấp nhân tạo với oxygen, nếu cần, đổi với suy hô hấp và ép tim trong trường hợp ngừng tim.

Phản ứng dạng phản vệ hoặc phản ứng giống dị ứng cấp: Truyền tĩnh mạch chậm 0,1 mg adrenalin (1:10 000).

Co thắt phế quản vừa và nhẹ: Tiêm dưới da 0,1 - 0,2 mg adrenalin (1:1 000), trừ trường hợp hạ huyết áp khi đang dùng thuốc chẹn beta. Trường hợp hết sức khẩn cấp, truyền tĩnh mạch chậm 0,1 mg adrenalin (1:10 000), sau đó truyền liên tục với tốc độ khởi đầu 0,001 mg/phút, tăng tốc độ đến 0,004 mg/phút, nếu cần. (Lưu ý: Người bệnh đang dùng các chất chẹn beta-adrenergic không nên cho dùng adrenalin vì gây nguy cơ kích thích alpha-adrenergic quá mức, có thể dẫn đến tăng huyết áp, nhịp tim chậm phản xạ và блöc tim. Ở những người bệnh này, thay adrenalin bằng dùng isoproterenol để khắc phục co thắt phế quản và noradrenalin để giải quyết hạ huyết áp).

Những tim: Tiêm tĩnh mạch 0,1 - 1 mg adrenalin.

Để phục hồi lại huyết áp, truyền tĩnh mạch các dịch và/hoặc thuốc tăng huyết áp. Nếu do hạ huyết áp mà cần thuốc tăng huyết áp, thì truyền chậm noradrenalin 0,008 - 0,012 mg/phút hoặc phenylephedrin 0,1 - 0,18 mg/phút, đã được pha loãng thích hợp. Nếu hạ huyết áp do cường đồi giao cảm (phản ứng đối giao cảm vận - mạch), thì tiêm tĩnh mạch 1 mg atropin, sau một đến hai giờ tiêm nhắc lại nếu cần.

Để kiểm soát cơn co giật, tiêm tĩnh mạch chậm 5 - 10 mg diazepam, hoặc tiêm bắp hoặc tĩnh mạch phenobarbital natri với tốc độ không được quá 30 - 60 mg/phút.

Điều trị trước bằng corticosteroid và/hoặc thuốc kháng histamin có thể giảm thiểu tỷ lệ và tính nghiêm trọng của phản ứng ở những người có tiền sử phản ứng nặng với chất cản quang hoặc có những nguy cơ cao (như hen hoặc có tiền sử dị ứng, mất nước, tiền sử động kinh, u tế bào ura chrom). Một vài công trình nghiên cứu cho thấy rằng dùng thêm ephedrin có tác dụng tốt để phòng ngừa các phản ứng dạng phản vệ (trừ những người có tiền sử tăng huyết áp hoặc có bệnh tim mạch).

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng và hàm lượng dùng thay đổi tùy theo loại kiểm tra, kỹ thuật và đường dùng chất cản quang. Liều dùng chụp X quang trung bình được khuyến cáo như sau:

Dùng trong ống tủy sống:

Người lớn:

Cách dùng: Phải tiêm chậm trong thời gian 1 - 2 phút. Không được vượt quá 3 060 mg iod và không được vượt quá 300 mg iod/ml mỗi lần làm thủ thuật.

Chụp tủy sống vùng thắt lồng (tiêm vùng thắt lồng): 10 - 17 ml dung dịch 180 mg iod/ml; hoặc 7 - 12,5 ml dung dịch 240 mg iod/ml.

Chụp tủy sống vùng cổ: 7 - 12,5 ml dung dịch 180 mg iod/ml, tiêm vùng C1 - C2; hoặc 6 - 12,5 ml dung dịch 240 mg iod/ml, tiêm vùng thắt lồng/tiêm vùng C1 - C2; hoặc 6 - 10 ml dung dịch 300 mg iod/ml, tiêm vùng thắt lồng; hoặc 4 - 10 ml dung dịch 300 mg iod/ml, tiêm vùng C1 - C2.

Chụp tủy sống vùng ngực, tiêm vùng thắt lồng/cổ: 6 - 12,5 ml dung dịch 240 mg iod/ml; hoặc 6 - 10 ml dung dịch 300 mg iod/ml.

Chụp tủy sống toàn bộ cột sống (tiêm vùng thắt lồng): 6 - 12,5 ml dung dịch 240 mg iod/ml; hoặc 6 - 10 ml dung dịch 300 mg iod/ml.

Trẻ em:

Cách dùng: Tiêm chậm vào trong ống sống 1 - 2 phút. Không được vượt quá 2 700 mg iod và không được vượt quá 180 mg iod/ml mỗi lần làm thủ thuật.

Dùng dung dịch 180 mg iod/ml, tổng liều được khuyến cáo cho chụp tủy vùng thắt lồng, ngực, cổ, và/hoặc toàn bộ cột sống là: 0 tới < 3 tháng tuổi: 2 - 4 ml; 3 tháng tuổi tới < 36 tháng tuổi: 4 - 8 ml; 3 tuổi tới < 7 tuổi: 5 - 10 ml; 7 tuổi tới < 13 tuổi: 5 - 12 ml; 13 - 18 tuổi: 6 - 15 ml.

Dùng trong mạch:

Người lớn:

Dùng loại dung dịch 140/300/350 mg iod/ml.

Chụp tâm thắt: Tiêm 40 ml (30 - 60 ml); có thể nhắc lại nếu cần nhưng không quá 250 ml.

Chụp chọn lọc động mạch vành: 5 ml (3 - 14 ml) mỗi lần tiêm.

Nghiên cứu động mạch chủ gốc và quai động mạch chủ: 50 ml (20 - 75 ml) khi dùng đơn chất.

Chụp động mạch phổi: 1 ml/kg.

Dùng kết hợp trong chụp động mạch: Tổng liều không quá 5 ml/kg hoặc 250 ml.

Chụp động mạch chủ và chọn lọc động mạch: Động mạch chủ: 50 - 80 ml; động mạch nhánh chính bao gồm nhánh bụng, động mạch màng treo ruột: 30 - 60 ml; động mạch thận: 5 - 15 ml, tổng không được quá 291 ml với dung dịch 300 mg iod/ml hoặc 250 ml với dung dịch 350 mg iod/ml nếu tiêm nhắc lại.

Chụp động mạch não: Động mạch cảnh chung: 6 - 12 ml.

Động mạch cảnh trong: 8 - 10 ml.

Động mạch cảnh ngoài: 6 - 9 ml.

Động mạch đốt sống: 6 - 10 ml.

Trẻ em:

Dùng loại dung dịch 240/300/350 mg iod/ml

Chụp tâm thắt: 1 - 1,5 ml/kg dung dịch 350 mg iod/ml, không quá 5 ml/kg hoặc 250 ml khi cần tiêm lặp lại nhiều lần; hoặc 1,5 - 2 ml/kg dung dịch 300 mg iod/ml, không quá 6 ml/kg hoặc 291 ml khi cần tiêm lặp lại nhiều lần.

Chụp động mạch phổi: 1 ml/kg.

Chụp động mạch cảnh và động mạch có lựa chọn: 1 ml/kg liều đơn, không quá 5 ml/kg hoặc 250 ml khi cần tiêm lặp lại nhiều lần.

Chụp CT cắt lớp toàn cơ thể:

Người lớn:

CT não: Tiêm: 70 - 150 ml dung dịch 300 mg iod/ml hoặc 80 ml dung dịch 350 mg iod/ml. Tiêm truyền nhỏ giọt: 120 - 250 ml dung dịch 240 mg iod/ml.

CT cơ thể: Tiêm 50 - 200 ml dung dịch 300 mg iod/ml hoặc 60 - 100 ml dung dịch 350 mg iod/ml.

Trẻ em:

CT não: Tiêm: 1 - 2 ml/kg, không quá 28 g iod với dung dịch 240 mg iod/ml hoặc 35 g iod với dung dịch 300 mg iod/ml. Tiêm truyền nhỏ giọt: 120 - 250 ml dung dịch 240 mg iod/ml.

CT cơ thể: Tiêm 50 - 200 ml dung dịch 300 mg iod/ml; 60 - 100 ml dung dịch 350 mg iod/ml.

Chụp X quang loại trừ bằng kỹ thuật số

Người lớn:

Thường tiêm 30 - 50 ml dung dịch 350 mg iod/ml, tiêm 7,5 - 30 ml/giây bằng bơm tiêm áp suất.

Tiêm trong động mạch (dung dịch 140 mg iod/ml) cho đầu, cổ, bụng, thận và mạch ngoại vi, tiêm cả liều 1 lần hoặc nhiều lần vào trong động mạch: Động mạch chủ: 20 - 45 ml, tiêm với tốc độ 8 - 20 ml/giây; động mạch cảnh: 5 - 10 ml, 3 - 6 ml/giây; động mạch đùi: 9 - 20 ml, 3 - 6 ml/giây; động mạch đốt sống: 4 - 10 ml, 2 - 8 ml/giây; động mạch thận: 6 - 12 ml, 3 - 6 ml/giây; nhánh khác của động mạch chủ: 8 - 25 ml, 3 - 10 ml/giây.

Chụp đường tiết niệu qua đường tĩnh mạch

Người lớn: 200 - 350 mg iod/kg trọng lượng cơ thể, dùng dung dịch 300/350 mg iod/ml.

Trẻ em: 0,5 - 3 ml/kg (thường dùng là 1 - 1,5 ml/kg), dùng dung dịch 300 mg iod/ml, trẻ nhỏ và trẻ em phụ thuộc nhiều vào tuổi và cân nặng. Không được vượt quá 3 ml/kg.

Uống:

Người lớn (dùng dung dịch 240/300/350 mg iod/ml):

Chụp đường tiêu hóa: Uống 50 - 100 ml dung dịch 350 mg iod/ml, không pha loãng, phụ thuộc vào tính chất thủ thuật và kích cỡ người bệnh.

Chụp CT cắt lớp ổ bụng (*uống phổi hợp với tiêm tĩnh mạch*):

Liều uống dùng cách 20 - 40 phút trước liều tiêm tĩnh mạch.

Uống 500 - 1 000 ml dung dịch 6 - 9 mg iod/ml, phổi hợp với tiêm tĩnh mạch 100 - 150 ml dung dịch 300 mg iod/ml.

Trẻ em: (dùng dung dịch 180/240/300 mg iod/ml)

Chụp đường tiêu hóa: < 3 tháng: 5 - 30 ml dung dịch 180 mg iod/ml; 3 tháng - 3 tuổi: Cho tới 60 ml dung dịch 180/240/300 mg iod/ml; 4 - 10 tuổi: Cho tới 80 ml dung dịch 180/240/300 mg iod/ml; > 10 tuổi: Cho tới 100 ml dung dịch 180/240/300 mg iod/ml.

Chụp CT cắt lớp ổ bụng:

Liều uống dùng cách 30 - 60 phút trước liều tiêm tĩnh mạch.

Uống 180 - 750 ml dung dịch 9 - 21 mg iod/ml (được pha loãng từ dung dịch 300 mg iod/ml) cho uống làm một lần hoặc trong 30 - 45 phút, dùng phổi hợp với tiêm tĩnh mạch 1 - 2 ml/kg thể trọng dung dịch 240 hoặc 300 mg iod/ml. Tổng liều uống không được quá 5 g iod đối với trẻ em < 3 tuổi, 10 g iod đối với trẻ em từ 3 - 18 tuổi. Tổng liều tiêm tĩnh mạch không được vượt quá 3 mg/kg thể trọng.

Chụp X quang bằng quang - niệu đạo ngược dòng:

Liều người lớn thường dùng: Truyền nhỏ giọt vào bằng quang 50 - 300 ml dung dịch chứa 10% iod hoặc 50 - 600 ml dung dịch 5% iod, tùy theo tuổi và dung tích của bằng quang.

Chụp tử cung - vòi trứng: Liều người lớn thông thường: Nhỏ giọt vào tử cung 15 - 20 ml dung dịch 240 hoặc 300 mg iod/ml.

Tương tác thuốc

Metformin: Nhiễm acid lactic có thể xảy ra do suy thận chức năng gây ra do thăm khám X quang ở người bệnh tái tháo đường. Phải ngừng điều trị metformin 48 giờ trước khi làm thủ thuật X quang và chỉ dùng lại khi chức năng thận trở lại bình thường.

Các thuốc cần quang: Thuốc cần quang có iod làm rối loạn (trong nhiều tuần) mô tuyến giáp hấp thu iod phóng xạ, dẫn đến giảm một phần hiệu quả điều trị bằng ^{131}I . Khi dự kiến chụp tia nhấp nháy thận dùng thuốc tiêm có phóng xạ được óng thận tiết, thì nên thực hiện trước khi tiêm thuốc cần quang iod.

Thuốc chẹn beta, thuốc co mạch, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin: Các thuốc này làm giảm hiệu quả của cơ chẹn bù của tim mạch đối với rối loạn huyết áp. Thầy thuốc phải có thông tin trước khi tiêm thuốc cần quang iod và chuẩn bị sẵn phương tiện cấp cứu.

Thuốc lợi tiểu: Nguy cơ thiếu nước do thuốc lợi tiểu, phải tiếp nước trước để giảm nguy cơ suy thận cấp.

Interleukin 2: Tăng nguy cơ phản ứng với các thuốc cần quang khi mới sử dụng interleukin 2 (đường tĩnh mạch), gây phát ban da, hiem hơn là hạ huyết áp, đi tiểu ít, thậm chí suy thận.

Thuốc an thần, thuốc giảm đau, thuốc chống nôn, và thuốc an thần phenothiazin có thể làm giảm ngưỡng co giật khi tiêm iohexol trong óng túy.

Các thuốc uống để chụp X quang túi mật có thể làm tăng nguy cơ gây độc với thận khi cần tiêm mạch máu iohexol ngay sau đó, đặc biệt ở người bệnh suy chức năng gan.

Tiêm iohexol trong óng túy hoặc trong mạch đồng thời với dùng các thuốc gây độc thận khác có thể tăng khả năng nhiễm độc thận.

Tương tác cận lâm sàng:

Nồng độ chất cần quang có iod cao trong huyết tương và nước tiểu làm nhiễu (rối loạn) định lượng *in vitro* của bilirubin, protein và các chất vô cơ (sắt, đồng, calci, phosphat). Khuyến cáo không nên định lượng nồng độ các chất này trong 24 giờ sau khi làm xét nghiệm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, từ 15 - 30 °C trong lọ kín, tránh ánh sáng. Tránh làm đông lạnh.

Iohexol là dung dịch trong, không màu hoặc có màu vàng nhạt. Không được dùng nếu dung dịch bị vẫn đục hoặc biến màu. Phần còn lại không dùng đến phải bỏ.

Tương kỵ

Iohexol tương kỵ với nhiều loại thuốc. Vì vậy, không trộn thuốc khác vào chung bơm tiêm với iohexol, dùng óng tiêm riêng biệt.

Quá liều và xử trí

Chỉ xảy ra khi dùng liều rất cao. Cần bù nước và chất điện giải. Theo dõi chức năng thận trong ít nhất 3 ngày. Thảm phân máu có thể được làm, nếu cần. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Iohexol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Befind; Fasran inj 300; Ioxol; Jufax inj 300; Omnipaque Inj. 300; Omnipaque.

IPRATROPIUM BROMID

Tên chung quốc tế: Ipratropium bromide.

Mã ATC: R01AX03, R03BB01.

Loại thuốc: Thuốc giãn phế quản kháng acetylcholin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch cho khí dung: 4 mg/10 ml, trong dụng cụ bơm thuốc theo liều (200 liều); 0,25 mg/ml (20 ml; 60 ml); 0,5 mg/2 ml (20 ml; 60 ml); dung dịch 0,02%. Nếu cần pha loãng, chỉ sử dụng dung dịch vô khuẩn natri clorid 0,9%.

Dung dịch phun sương: 0,25 mg/2 ml (cho trẻ em); 0,5 mg/ml (cho người lớn). Dùng phổi hợp với thuốc kích thích beta₂ để điều trị hen nặng, cơn hen ác tính tại các trung tâm chuyên khoa. Các dung dịch phun sương có phân liều 17 microgam và 20 microgam/liều phun (200 liều).

Dung dịch nhỏ mũi: 4 mg/10 ml.

Dung dịch xịt mũi: 0,03% (chai 30 ml) hoặc trong dụng cụ bơm chia liều (mỗi liều 21 microgam) với tá dược là benzalkonium clorid và dinatri edetat; 0,06% (chai 15 ml) hoặc trong dung cụ bơm chia liều (mỗi liều 42 microgam) với tá dược là benzalkonium clorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ipratropium bromid là một thuốc kháng muscarin amoni bậc 4 tổng hợp, có tác dụng ức chế đối giao cảm. Tương tự atropin, ipratropium là một chất đối kháng cạnh tranh không chọn lọc tại các thụ thể muscarin trên đường hô hấp và các cơ quan khác. Thuốc làm giãn cơ trơn phế quản và tiêu phế quản bằng cách ngăn cản sự kích thích guanyl cyclase do acetylcholin nhòe đó làm giảm sự hình thành vòng guanosin monophosphat (cGMP), một yếu tố trung gian của co thắt phế quản. Nói chung, ipratropium có tác dụng kháng muscarin trên cơ trơn phế quản lớn hơn trên các tuyến tiết (ví dụ tuyến nước bọt, dạ dày). Ipratropium hít qua miệng có tác dụng gây giãn cơ trơn phế quản mà không ảnh hưởng đến sự bài tiết dịch nhày phế quản, tác dụng rất ít đến bài tiết nước bọt, không làm giãn đồng tử, tăng nhãn áp, không kích thích hệ thần kinh trung ương. Ipratropium không làm thay đổi tần số tim, huyết áp hoặc nhịp tim ở người khỏe mạnh, người bị bệnh phổi (COPD), tăng huyết áp. Dùng ipratropium lâu dài, thuốc vẫn tác dụng ít nhất 5 năm.

Dược động học:

Tác dụng giãn phế quản xuất hiện khoảng 3 phút sau khi phun, hít thuốc và kéo dài từ 4 - 6 giờ. Mức độ giãn phế quản không phụ thuộc vào nồng độ ipratropium trong huyết tương. Tác dụng lên bài tiết dịch mũi xuất hiện 5 phút sau khi dùng thuốc đạt mức tối đa trong vòng 1 - 4 giờ và kéo dài tới 8 giờ.

Thuốc hấp thu kém ở ống tiêu hóa; không đi qua hàng rào máu - não. Nếu uống hoặc dùng thuốc ngoài đường tiêu hóa thì chỉ có 15 - 30% liều dùng được hấp thu. Sau khi hít, khoảng 10 - 30% liều dùng được giữ lại ở phổi để phát huy tác dụng điều trị. Chỉ một lượng nhỏ vào được vòng tuần hoàn. Lượng thuốc được hấp thu ở các phế quản rất nhỏ. Nửa đời thải trừ là khoảng 3,5 giờ. Khoảng ≤ 9% liên kết với albumin huyết tương và α₁-acid glycoprotein *in vitro*. Chưa biết rõ sự phân bố của thuốc trong các mô và dịch cơ thể kể cả sự phân bố của thuốc trong nhau thai và sữa. Ipratropium và chất chuyển hóa được đào thải qua nước tiểu và phân.

Hiện nay, ipratropium được phối hợp với salbutamol theo tỷ lệ 3,0 mg salbutamol sulfat (=2,5 mg salbutamol) và 0,5 mg ipratropium bromid. Sự phối hợp hai loại thuốc này có tác dụng làm giãn phế quản mạnh hơn ipratropium, cho phép giảm liều salbutamol, do đó hạn chế được tác dụng phụ của thuốc kích thích beta₂.

Chỉ định

Hiện nay, ipratropium không còn được coi là thuốc hàng đầu để điều trị hen. Nhà sản xuất khuyến cáo không được chỉ định ipratropium đầu tiên để điều trị đợt cấp co thắt phế quản khi cần có đáp ứng ngay, thuốc ưu tiên là một thuốc chủ vận beta₂-adrenergic. Thuốc chỉ được sử dụng khi các thuốc kích thích beta₂ tác dụng không đủ mạnh hoặc có tác dụng phụ nặng. Trong điều trị duy trì đối với bệnh hen, ipratropium chỉ có vai trò khiêm tốn; trong co thắt phế quản cấp thì không mấy tác dụng nếu chỉ dùng một mình. Chỉ nên dùng thuốc này cho những người bệnh nào dùng các thuốc kích thích beta₂ với liều thông thường mà đã bị tác dụng phụ nặng. Trong những trường hợp này, ipratropium có thể thay thế hoàn toàn thuốc kích thích beta₂ hoặc dùng phối hợp với thuốc kích thích beta₂ liều thấp. Trong cơn hen cấp thì phải phối hợp với thuốc khác (corticoid, thuốc kích thích beta₂..).

Ipratropium và các thuốc khác dùng để điều trị hen và bệnh nghẽn phổi mạn tính (glucocorticoid, salbutamol) không có tác dụng chữa khỏi bệnh hoàn toàn hoặc loại trừ được cơn hen tái phát. Xem thêm chi tiết về điều trị hen ở các phần khác (salbutamol, glucocorticosteroid, theophyllin, adrenalin, cromoglicat).

Ipratropium bromid được dùng để điều trị triệu chứng co thắt phế quản hồi phục phối hợp trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) bao gồm cả viêm phế quản mạn và giãn phế nang. Ipratropium dùng phối hợp cố định với albuterol để điều trị triệu

chứng co thắt phế quản ở người bị COPD tiếp tục khó thở mặc dù điều trị đều đặn thuốc giãn phế quản hít qua miệng (đòi hỏi phải dùng thêm một thuốc giãn phế quản thứ 2).

Điều trị triệu chứng chảy nước mũi nhiều không do nhiễm khuẩn (*do cảm thông thường, dị ứng hay không dị ứng*). Ở Anh chỉ cho phép dùng điều trị cho người trên 12 tuổi (dung dịch để nhỏ, xịt mũi), trong khi ở Mỹ, cho phép dùng cho trẻ từ 6 tuổi, trường hợp chảy mũi do cảm thông thường còn cho phép dùng cho trẻ từ 5 tuổi trở lên.

Chống chỉ định

Không dùng ipratropium bromid cho người bệnh có tiền sử quá mẫn với lecithin đậu nành (là tá dược trong thành phần của thuốc) hoặc với các thực phẩm như đậu nành, lạc.

Không dùng ipratropium bromid cho người bệnh quá mẫn với ipratropium hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc, hoặc atropin và dẫn xuất của atropin.

Thận trọng

Không bắt đầu dùng ipratropium bromid ở giai đoạn cấp của co thắt phế quản đang đòi hỏi phải được giải quyết co thắt nhanh.

Thận trọng khi dùng ipratropium bromid cho những người bệnh glôcôm góc hẹp, phì đại tuyến tiền liệt, chít hẹp cổ bàng quang. Bei glôcôm, nếu phải dùng thuốc thì phải che mắt để tránh thuốc có thể bắn vào mắt. Nên dùng dạng borm khí dung. Khi dùng ipratropium dạng khí dung cùng với salbutamol và có thể với các chất kích thích beta, chất chủ vận khác ở những bệnh nhân có tiền sử glôcôm góc hẹp phải thận trọng vì có thể tăng nguy cơ phát triển bệnh glôcôm.

Trẻ em bị mù (ví dụ bong võng mạc thứ cấp do sinh non, đục thủy tinh thể do chấn thương hoặc trật khớp thủy tinh thể) không nên dùng ipratropium qua đường khí dung.

Người bệnh tiết nhiều đờm dãi cần được điều trị thích hợp trước và trong khi dùng thuốc.

Khi người bệnh cảm thấy liều dùng thông thường trở nên kém tác dụng cần phải tăng liều thuốc giãn phế quản hàng ngày, thì đó là dấu hiệu bệnh nặng hơn. Lúc này người bệnh nên đến thầy thuốc để khám, không nên tự tăng liều lên mãi. Thuốc không dành cho sử dụng thỉnh thoảng mà phải dùng liên tục trong suốt thời gian điều trị để đạt được hiệu quả tối đa.

Thận trọng khi dùng ipratropium cho những bệnh nhân suy gan hoặc suy thận vì thuốc chưa được đánh giá một cách có hệ thống trong nhóm bệnh nhân này.

Khi sử dụng chế phẩm có chứa ipratropium kết hợp cố định với albuterol, cần xem xét đến các trường hợp cần thận trọng, chống chỉ định đối với albuterol.

Phải chú ý đến phản ứng co thắt phế quản nghịch thường, phải ngừng thuốc ngay.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù trên thực nghiệm không thấy thuốc có tác dụng gây quái thai nhưng thuốc chỉ nên dùng cho phụ nữ mang thai khi thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Sử dụng thuốc thận trọng ở người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng phụ của ipratropium bromid hít qua đường miệng tương tự các thuốc kháng muscarinic khác, tuy nhiên do hấp thu toàn thân ít nên ipratropium bromid hít qua đường miệng gây ít ADR kiểu kháng cholin (như tăng nhãn áp, giãn đồng tử, bí tiểu) hơn các thuốc kháng muscarinic dùng toàn thân.

Thường gặp, ADR > 1/100

Hô hấp: Khô miệng, mũi, họng bị kích ứng, viêm đường hô hấp trên, ho, viêm mũi, viêm xoang, viêm họng, viêm phế quản, khó thở, tăng tiết đờm, triệu chứng giống bệnh cúm, chảy máu cam.

TKTW: Nhức đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: Buồn nôn, khó tiêu, táo bón.

Mắt: Rối loạn điều tiết mắt, đau mắt.

Sinh dục - tiết niệu: Viêm đường tiết niệu.

Thần kinh - cơ xương: Đau lưng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Bí tiểu tiện.

Ban đỏ, viêm miệng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Đáp ứng phản vệ, phù mạch, viêm khớp.

Tuần hoàn: Nhịp tim nhanh, đánh trống ngực.

Ngoài da: Phù Quinck, nổi mày đay.

Tiêu hóa: Rối loạn nhu động.

Hô hấp: Co thắt phế quản, co thắt thanh quản.

Mắt: Nguy cơ xuất hiện glôcôm cấp ở người bệnh có tiền sử glôcôm góc hẹp.

Liệu lượng và cách dùng

Cách dùng: Ipratropium bromid được dùng hít qua đường miệng dưới dạng phun sương hoặc khí dung. Ipratropium có thể dùng phối hợp với albuterol sulfat cũng cho qua phun sương hoặc khí dung. Phải đọc kỹ hướng dẫn của nhà sản xuất cách dùng phun sương hoặc khí dung. Ipratropium phải được dùng trong suốt thời gian điều trị để đạt hiệu quả tối đa.

Để điều trị triệu chứng chảy nước mũi không do nhiễm khuẩn, ipratropium bromid được dùng dưới dạng thuốc xịt mũi, dung dịch nhỏ mũi.

Liệu lượng:

Điều trị hen: Hen là một bệnh tiến triển theo thời gian với các mức độ nặng nhẹ rất khác nhau; vì vậy liều dùng phải tùy từng người. Việc điều chỉnh liều hàng ngày và số lần dùng thuốc (glucocorticoid và các thuốc giãn phế quản) phải dựa vào kết quả thăm dò chức năng hô hấp, vào lưu lượng đỉnh thở ra. Nếu không có máy đo lưu lượng đỉnh thì có thể hướng dẫn người bệnh thổi vào một quả bóng để đánh giá.

Để điều trị hen nên phối hợp với một thuốc chủ vận beta-adrenergic tác dụng ngắn.

Dạng khí dung (aerosol):

Trẻ em từ 1 tháng - 6 tuổi: 20 microgam/lần, 3 lần/ngày.

Trẻ từ 6 - 12 tuổi: 20 - 40 microgam/lần, 3 lần/ngày.

Trên 12 tuổi và người lớn: 20 - 40 microgam/lần, 3 - 4 lần/ngày.

Dạng phun sương (nebulization):

Trẻ dưới 6 tuổi chỉ để điều trị hen cấp: 125 - 250 microgam, không dưới 6 giò/lần, tổng liều tối đa 1 mg/ngày;

Từ 6 - 12 tuổi: Để điều trị hen cấp: 250 microgam, nhắc lại nếu cần, tổng liều tối đa 1 mg/ngày.

Trên 12 tuổi và người lớn: Điều trị hen nặng: 500 microgam, cứ 20 phút/lần, cho 3 liều ban đầu (tức là giờ đầu tiên), sau đó điều chỉnh nếu cần.

Viên nang chứa bột khô để hít:

Dùng cho trẻ ≥ 12 tuổi và người lớn: 40 microgam, 3 - 4 lần/ngày (có thể dùng liều gấp đôi ở những bệnh nhân kém đáp ứng).

Điều trị tắc nghẽn đường thở có hồi phục trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD):**Dạng khí dung (aerosol):**

Trẻ từ 1 tháng - 6 tuổi: 20 microgam, 3 lần/ngày.

Trẻ từ 6 - 12 tuổi: 20 - 40 microgam/lần, 3 lần/ngày.

Trên 12 tuổi và người lớn: 20 - 40 microgam/lần, 3 - 4 lần/ngày.

Nếu dùng phối hợp với albuterol (90 microgam albuterol/xịt): Người lớn, 36 microgam ipratropium (2 xịt) 4 lần/ngày. Nếu cần có thể tăng liều. Mỗi lần xịt cách nhau khoảng 2 phút. Không được vượt quá 12 lần xịt (216 microgam ipratropium).

Dạng phun sương (nebulization) và dạng bột để hít: Dùng liều như đối với trường hợp chữa hen.

Trẻ trên 12 tuổi và người lớn: 250 - 500 microgam, 3 - 4 lần/ngày. Phối hợp cố định với albuterol sulfat (2,5 mg albuterol): Dạng phun sương, 500 microgam, 4 lần/ngày, cho tới 2 lần xịt thêm mỗi ngày. Phải điều chỉnh tốc độ lưu lượng phun sương để cung cấp liều trong khoảng thời gian 5 - 15 phút. Nhà sản xuất khuyến cáo không được vượt quá 6 lần xịt/ngày.

Chú ý: Tác dụng của thuốc còn phụ thuộc vào việc sử dụng dụng cụ phun thuốc, phối hợp giữa tay và thở là điều khó làm, nhất là đối với trẻ em. Có thể làm tăng tác dụng của liều thuốc bằng cách dùng một bình chứa bằng chất dẻo đặc biệt, ít hấp thụ các hạt thuốc, nối với dụng cụ phun thuốc. Ví dụ dùng cốc giấy phủ nhựa: Đục một lỗ nhỏ ở đáy cốc đút vừa đầu phun của dụng cụ úp cốc vào mũi miệng; bơm một liều vào trong cốc thì liều đó sẽ tỏa ra trong cốc, người bệnh hít sâu vài hơi. Vì người bệnh không phải phối hợp việc xịt thuốc và việc hít vào nên dùng thuốc được dễ dàng hơn và tác dụng của liều thuốc có thể tăng lên.

Điều trị chảy nhiều nước mũi không do nhiễm khuẩn:

42 microgam (1 nhát xịt dung dịch 0,06% hoặc 2 nhát xịt dung dịch 0,03%) vào mỗi lỗ mũi, 2 - 4 lần mỗi ngày. Không cần phải tăng số lần xịt hay số lần dùng thuốc trong ngày vì thuốc có tác dụng kéo dài.

Tương tác thuốc

Mặc dù ipratropium dạng hít được hấp thu rất ít vào hệ tuần hoàn nhưng có một số khả năng tương tác phụ khi dùng đồng thời với các thuốc kháng muscarin. Do đó, cần thận trọng khi dùng đồng thời ipratropium dạng hít với các thuốc này.

Ipratropium dạng hít qua miệng có thể làm tăng tác dụng của các thuốc kháng cholinergic, cannabinoid, kali clorid.

Ipratropium dạng hít qua miệng có thể làm giảm tác dụng của các chất ức chế acetylcholinesterase, secretin.

Pramlintid có thể làm tăng tác dụng của ipratropium dạng hít qua miệng.

Độ ổn định và bảo quản

Tránh để thuốc chỗ nóng (trên 50 °C), nên để ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng. Thuốc xịt tốt nhất để ở 25 °C, tránh để gần nguồn nhiệt, hoặc nơi quá ẩm, trước khi sử dụng nên để ở nhiệt độ phòng.

Quá liều và xử trí

Liều ipratropium gây tử vong ở người chưa biết. Triệu chứng quá liều có thể là gây ra các tác dụng do kháng muscarin và chỉ cần điều trị triệu chứng và giám liều; tuy vậy, nhà sản xuất cho rằng quá liều do thuốc ít có khả năng xảy ra vì thuốc hít qua đường miệng hấp thu vào toàn thân rất ít.

Thông tin qui chế

Ipratropium bromid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân được ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Atrovent N; Cyclovent; Ipravent; Rhinovent Nasal Spray; Topium Nasal Spray.

IRBESARTAN

Tên chung quốc tế: Irbesartan.

Mã ATC: C09CA04.

Loại thuốc: Nhóm chất đối kháng thụ thể angiotensin II, thuốc chống tăng huyết áp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 75 mg, 150 mg, 300 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Irbesartan là chất đối kháng thụ thể typ I của angiotensin II. Irbesartan có tác dụng tương tự losartan, nhưng không phải là tiền dược chất như losartan, nên tác dụng dược lý không phụ thuộc vào sự thùy phân ở gan. Irbesartan phong bế hoạt động sinh lý của angiotensin II là chất được tạo nên từ angiotensin I trong phản ứng xúc tác bởi men chuyển angiotensin (ACE kininase II). Angiotensin II là chất co mạch chính của hệ renin-angiotensin và cũng kích thích vỏ thượng thận tổng hợp và tiết aldosteron. Khi aldosteron được giải phóng, natri và nước sẽ được tái hấp thu, cuối cùng là tăng huyết áp. Irbesartan phong bế tác dụng co mạch và bài tiết aldosteron của angiotensin II nhờ gắn chọn lọc vào thụ thể AT₁ của angiotensin II với ái lực mạnh gấp 8500 lần so với gắn vào thụ thể AT₂. Thụ thể AT₂ cũng có mặt ở nhiều mô, nhưng không có vai trò trong điều hòa tim mạch.

Irbesartan không ức chế ACE, như vậy không ức chế sự giáng hóa bradykinin và các kinin khác, nên không gây ho khan dai dẳng vẫn gặp phổi biến ở các thuốc ức chế men chuyển. Khi dùng irbesartan với liều khuyến cáo, kali huyết không thay đổi đáng kể.

Trong chứng tăng huyết áp, irbesartan làm huyết áp giảm nhưng tần số tim thay đổi rất ít. Tác dụng hạ huyết áp phụ thuộc vào liều và có khuynh hướng không hạ thêm khi uống với liều cao hơn 300 mg/1 lần mỗi ngày. Huyết áp hạ tối đa trong khoảng 3 - 6 giờ sau khi uống. Tác dụng chống tăng huyết áp duy trì ít nhất 24 giờ. Hiệu quả chống tăng huyết áp thể hiện trong vòng 1 - 2 tuần, hiệu quả tối đa đạt được trong vòng 4 - 6 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị và duy trì khi điều trị lâu dài. Nếu ngừng điều trị, huyết áp dần dần trở lại trạng thái ban đầu, nhưng không có hiện tượng bệnh đột ngột trở lại khi ngừng thuốc.

Tác dụng chống tăng huyết áp của irbesartan và thuốc lợi tiểu thiazid có tính cộng hợp.

Bệnh lý thận ở người đái tháo đường: Irbesartan được dùng để chăm sóc bệnh lý thận ở người đái tháo đường với biểu hiện là tăng creatinin huyết thanh và có protein niệu (vượt quá 300 mg/ngày) ở những người bệnh đái tháo đường typ 2 có tăng huyết áp.

Cả hai nhóm thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và chất ức chế enzym chuyển (ACE) đều làm chậm được tốc độ tiến triển của bệnh thận ở người bệnh tăng huyết áp bị đái tháo đường và microalbumin niệu hoặc có bệnh lý thận rõ rệt. Một số bằng chứng cho thấy các thuốc này làm chậm tiến triển của bệnh lý thận bằng một cơ chế độc lập với tác dụng chống tăng huyết áp của chúng. Phối hợp điều trị bằng các chất ức chế ACE và chất đối kháng thụ thể angiotensin II cho thấy có tác dụng cộng hợp trong việc làm giảm huyết áp và microalbumin niệu. Tuy nhiên, cần có thêm nghiên cứu để xác định tác dụng của cách phối hợp này trên chức năng thận. Nếu không dung nạp được một nhóm thuốc này thì có thể dùng một thuốc thuộc nhóm thuốc kia.

Dược động học:

Irbesartan hấp thu nhanh qua ống tiêu hóa với sinh khả dụng từ 60 - 80 %. Thức ăn không làm thay đổi nhiều đến sinh khả dụng của thuốc. Thuốc liên kết khoảng 96 % với protein huyết tương. Thể tích phân bố của thuốc khoảng 53 - 93 lít. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt khoảng 1 - 2 giờ sau một liều uống. Nồng độ thuốc trong máu đạt trạng thái cân bằng ổn định sau 3 ngày uống thuốc. Thuốc chuyển hóa ở gan nhờ quá trình liên hợp glucuronic và oxy hóa. Irbesartan được oxy hóa chủ yếu qua xúc tác của isoenzym

CYP2C9 của cytochrom P₄₅₀. Thuốc và các sản phẩm chuyển hóa được đào thải qua mật và nước tiểu. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch irbesartan đánh dấu bằng ¹⁴C, thấy khoảng 20% lượng thuốc thải trừ qua nước tiểu, phần còn lại (khoảng 80%) qua phân. Một lượng nhỏ dưới 2% của liều đào thải qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi. Nửa đời thải trừ của thuốc là 11 - 15 giờ.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp động mạch vô căn.

Bệnh thận do đái tháo đường typ 2 có tăng huyết áp.

Chống chỉ định

Quá mẫn với irbesartan hoặc với một thành phần của chế phẩm.

Phụ nữ mang thai.

Phụ nữ đang thời kỳ cho con bú.

Thận trọng

Ở những người bệnh bị giảm thể tích máu như mất muối và nước do dùng thuốc lợi tiểu mạnh, tiêu chảy hoặc nôn kéo dài, có thể xảy ra hạ huyết áp triệu chứng, đặc biệt sau khi uống liều thuốc đầu tiên. Cần phải điều trị những bất thường này trước khi dùng irbesartan. Với người bệnh bị hẹp động mạch thận một bên hoặc hai bên, khi dùng irbesartan có nguy cơ tụt huyết áp mạnh và suy giảm chức năng thận.

Cần thận trọng với những người bệnh suy thận và ghép thận. Phải kiểm tra định kỳ kali và creatinin huyết.

Giống các thuốc khác tác dụng trên hệ renin - angiotensin - aldosteron, tình trạng tăng kali huyết có thể gặp trong quá trình điều trị với irbesartan, đặc biệt khi có suy thận, protein niệu liên quan đến thận do đái tháo đường và/hoặc suy tim. Cần phải luôn kiểm tra kali huyết ở những người bệnh này.

Tránh phối hợp lithi và irbesartan (Tương tác thuốc).

Cũng như với các thuốc giãn mạch khác dùng irbesartan phải đặc biệt thận trọng trong các bệnh: Hẹp van động mạch chủ, hẹp van hai lá, hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Người bệnh cường aldosteron tiên phát thường không đáp ứng với các thuốc chống tăng huyết áp, loại tác dụng qua ức chế hệ renin - angiotensin. Vì vậy cũng không nên dùng irbesartan cho những người bệnh này.

Người bệnh có trương lực thành mạch và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ renin - angiotensin - aldosteron (thí dụ người bệnh bị suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận như hẹp động mạch thận), việc điều trị bằng các chất ức chế enzym chuyển hoặc các chất đối kháng thụ thể angiotensin II tác động trên hệ đã từng thấy có tình trạng hạ huyết áp cấp, tăng nitrogen huyết, giảm niệu hoặc hiếm hơn là suy thận cấp. Như với bất kỳ thuốc chống tăng huyết áp nào, sự hạ đột ngột huyết áp ở những người bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh tim mạch thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định dùng irbesartan trong thời kỳ mang thai. Ở 3 tháng đầu thai kỳ, chống chỉ định do thận trọng. Trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối, thuốc gây độc cho thai (giảm chức năng thận, ít nước ối, chậm cốt hóa xương sọ) và gây độc cho trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết). Khi phát hiện có thai, phải ngừng ngay irbesartan và thay bằng thuốc khác. Nếu đã dùng irbesartan trong một thời gian dài, cần kiểm tra chụp sọ và chức năng thận, siêu âm cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chống chỉ định dùng thuốc cho phụ nữ trong suốt thời kì cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường nhẹ và thoáng qua.

Thường gặp, ADR > 1/100

Chóng mặt, nhức đầu và hạ huyết áp thể đứng liên quan đến dùng liều.

Có thể xảy ra tụt huyết áp, đặc biệt ở người bị giảm thể tích máu (ví dụ người bệnh đang dùng thuốc lợi tiểu liều cao). Suy thận và giảm huyết áp nặng khi có hẹp động mạch thận 2 bên.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Ban da, ngứa, mày đay, phù mạch, tăng enzym gan, tăng kali huyết, đau cơ, đau khớp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Ho, rối loạn hô hấp, đau lưng, rối loạn tiêu hóa, mệt mỏi, giảm bạch cầu trung tính.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR ít xảy ra, thường nhẹ không cần xử trí gì đặc biệt. Nếu bắt đầu dùng thuốc nên chú ý điều trị giảm thể tích máu nếu có.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc uống trong hoặc ngoài bữa ăn.

Người lớn:

Trong điều trị tăng huyết áp, liều khởi đầu là 150 mg, ngày 1 lần. Nếu cần, có thể tăng lên 300 mg, ngày 1 lần. Với người cao tuổi (trên 75 tuổi) hoặc người bệnh giảm thể tích máu và người đang thải tách lọc máu, có thể cân nhắc dùng liều khởi đầu là 75 mg, ngày 1 lần.

Trong điều trị bệnh thận ở người đái tháo đường typ 2 có tăng huyết áp, irbesartan được dùng với liều ban đầu là 150 mg, ngày 1 lần. Có thể tăng lên 300 mg, ngày 1 lần để duy trì.

Trẻ em:

Liều khởi đầu: 37,5 mg, ngày 1 lần, cho trẻ nặng 10 - 20 kg; 75 mg, ngày 1 lần cho trẻ nặng 21 - 40 kg; 150 mg, ngày 1 lần cho trẻ nặng > 40 kg. Liều có thể tăng gấp đôi nếu cần thiết.

Quá liều và xử trí

Liều tới 900 mg dùng cho người lớn trong 8 tuần không gây bất kỳ độc tính nào. Khi gặp quá liều, triệu chứng lâm sàng có nhiều khả năng xảy ra là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh. Nhịp tim chậm cũng có thể xảy ra. Không có thông tin nào đặc biệt về điều trị quá liều irbesartan. Người bệnh cần được theo dõi chặt chẽ, điều trị triệu chứng và trợ lực. Một số biện pháp được gợi ý như gây nôn và/hoặc rửa dạ dày, dùng than hoạt tính. Thải tách lọc máu không loại được irbesartan.

Tương tác thuốc

Các thuốc lợi tiểu và các thuốc chống tăng huyết áp khác: Các thuốc chống tăng huyết áp khác có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của irbesartan. Tuy nhiên, irbesartan cũng đã được phối hợp với thuốc chống tăng huyết áp khác mà không có vấn đề gì, thí dụ như với các thuốc chẹn beta, các thuốc chẹn calci có tác dụng kéo dài hoặc các thuốc lợi tiểu thiazid. Điều trị trước bằng thuốc lợi tiểu liều cao có thể gây giảm thể tích máu và nguy cơ tụt huyết áp khi bắt đầu điều trị bằng irbesartan.

Bổ sung kali hoặc thuốc lợi tiểu giữ kali: Dùng đồng thời với irbesartan có thể gây tăng kali huyết.

Lithi: Tăng nồng độ trong máu và tăng độc tính của lithi đã được thông báo khi phối hợp với các thuốc ức chế enzym chuyển. Các tác dụng tương tự cũng đã từng xảy ra với irbesartan, tuy rất hiếm gặp, vì vậy nên tránh phối hợp này. Nếu cần phối hợp, phải theo dõi chặt chẽ nồng độ lithi huyết.

Các thuốc chống viêm không steroid: Khi các chất đối kháng angiotensin II được dùng đồng thời với các thuốc chống viêm không steroid (thí dụ các chất ức chế chọn lọc cyclo-oxygenase typ 2 (COX-2), acid acetylsalicylic (> 3 g/ngày) và các thuốc chống viêm không steroid không chọn lọc, tác dụng chống tăng huyết

áp của irbesartan có thể bị giảm. Cũng như với các chất ức chế enzym chuyển angiotensin, việc dùng đồng thời các chất đối kháng angiotensin II và các chất chống viêm không steroid không chọn lọc có thể làm tăng nguy cơ tổn thương chức năng thận, có thể dẫn đến suy thận cấp và tăng kali huyết, đặc biệt là ở những người bệnh đã có suy chức năng thận từ trước. Việc phối hợp phải thận trọng, đặc biệt là ở người cao tuổi. Người bệnh phải được uống nước đầy đủ và theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu phối hợp và định kỳ sau đó.

Thông tin về các tương tác khác của irbesartan: Trong các nghiên cứu lâm sàng, được động học của irbesartan không bị biến đổi khi dùng đồng thời với hydrochlorothiazid. Irbesartan được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9 và một phần ít hơn bởi quá trình liên hợp glucuronic. Không thấy có tương tác được động học và được lực học có ý nghĩa khi irbesartan được dùng đồng thời với warfarin là thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C9. Tác dụng của các chất cảm ứng CYP2C9, thí dụ rifampicin trên được động học của irbesartan chưa được đánh giá. Được động học của digoxin không bị thay đổi khi uống cùng irbesartan.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ bao gói kín ở nhiệt độ dưới 30 °C.

Thông tin quy chế

Irbesartan có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Amesartil; Ibartain; Irbesartan OPV; Irbesartan Stada; Irbetan 150; Irbevel 150; Irsatim 150; SaVi Irbesartan 75.

IRINOTECAN**Tên chung quốc tế:** Irinotecan**Mã ATC:** L01XX19**Loại thuốc:** Thuốc chống ung thư, thuốc ức chế topoisomerase**Dạng thuốc và hàm lượng**

Dung dịch tiêm, truyền tĩnh mạch dạng irinotecan hydrochlorid 20 mg/ml, lọ hoặc ống 2 ml, 5 ml, 25 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Irinotecan là một dẫn chất bán tổng hợp của camptothecin, là alcaloid được chiết xuất từ cây *Camptotheca acuminata*. Dẫn chất camptothecin có tác dụng ức chế topoisomerase I và làm chết tế bào.

Cơ chế tác dụng: Irinotecan là chất ức chế topoisomerase I khi vào cơ thể dưới tác dụng của carboxylesterase sẽ chuyển thành chất chuyển hóa có hoạt tính mạnh hơn irinotecan nhiều là SN-38 (7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin). Chất này gắn với phức hợp topoisomerase I - DNA ngăn chặn sự kết hợp 2 chuỗi đơn của DNA, kết quả là tích lũy các chuỗi đơn trong tế bào và phá hủy sự tạo thành chuỗi kép DNA và làm chết tế bào.

Dược động học

Thời gian truyền tĩnh mạch 1 liều trong 90 phút, nồng độ SN-38 cao nhất trong huyết tương đạt được sau 1 giờ.

Phản ứng thuốc được gắn với albumin huyết tương, irinotecan khoảng 30 - 68% và chất chuyển hóa còn hoạt tính SN-38 khoảng 95%. Thể tích phân bố 33 - 150 lít/m².

Thuốc được chuyển hóa ban đầu ở gan thành SN-38 bởi carboxylesterase, SN-38 bị liên hợp bởi UGT1A1 (UDP-glucuronosyl transferase 1A1) thành dạng chuyển hóa glucuronid. Ở người hút thuốc lá, chuyển hóa irinotecan thành SN-38 bị giảm đi và dạng glucuronid hóa của SN-38 tăng lên, dẫn tới nồng độ chất

chuyển hóa có hoạt tính trong máu thấp và giảm chung tổng lượng chất có hoạt tính trong cơ thể. Irinotecan và SN-38 còn bị thủy phân thành chất chuyển hóa không hoạt tính dạng hydroxy acid. Irinotecan cũng bị oxy hóa thành 1 chất chuyển hóa không hoạt tính bởi cytochrom P₄₅₀.

Nửa đời thải trừ của irinotecan là 6 - 12 giờ, của SN-38 là 10 - 20 giờ. Irinotecan được bài tiết qua nước tiểu 11 - 20%, các chất chuyển hóa khác thải qua nước tiểu: SN-38 là < 1%, SN-38 glucoronid là 3%.

Chỉ định

Điều trị ung thư biểu mô đại trực tràng di căn: Irinotecan là thuốc được lựa chọn hàng đầu, phối hợp với 5-fluorouracil và leucovorin. Điều trị các loại ung thư thể đặc khác: Ung thư nguyên bào thần kinh, ung thư tế bào gan, sarcoma xương, ung thư nguyên bào thận, ung thư mô liên kết, ung thư não, ung thư phổi (tế bào nhô và không tế bào nhô), ung thư cổ tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư tụy, ung thư vú, ung thư dạ dày, ung thư tuyến tiền liệt.

Chống chỉ định

Quá mẫn với irinotecan hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc; đang điều trị bằng các chế phẩm chiết xuất từ cây ban xuyên *Hypericum perforatum* (St John's wort) hoặc đang điều trị bằng ketoconazol; bệnh nhân suy tủy nặng; bệnh nhân không dung nạp fructose bẩm sinh; bệnh nhân bị hẹp đại tràng chưa điều trị.

Thuốc có chứa sorbitol, vì vậy chống chỉ định sử dụng ở bệnh nhân rối loạn dung nạp fructose bẩm sinh.

Thận trọng

Irinotecan là chất độc, cần tuân thủ quy định về bảo quản, vận chuyển, sử dụng và tiêu hủy độc chất, có thể gây ra những phản ứng quá mẫn trầm trọng.

Irinotecan có thể gây tiêu chảy trầm trọng biểu hiện sớm trong vòng 24 giờ đầu hoặc muộn hơn nhưng có thể gây ra nhiều biến chứng khác như mất nước, rối loạn cân bằng nước điện giải, suy thận thứ phát do mất nước do đó cần theo dõi chặt chẽ và điều trị tích cực nếu có tiêu chảy.

Các thông số cần theo dõi trong quá trình điều trị: Công thức máu, số lượng tiểu cầu, hemoglobin máu (với mỗi liều); bilirubin, điện giải đạm (nếu có tiêu chảy nặng).

Nguy cơ nhiễm khuẩn huyết gây ra do ức chế tủy xương của irinotecan, do đó cần theo dõi số lượng bạch cầu trung tính, nếu < 1 000/mm³ máu cần phải tạm ngừng thuốc, giảm liều nếu số lượng bạch cầu trung tính < 1 500/mm³, số lượng tiểu cầu < 100 000/mm³, hoặc hemoglobin < 8 g/dl. Những bệnh nhân đồng hợp tử với alen 28 của UGT1A1* có nguy cơ cao bị giảm bạch cầu trung tính, do đó liều ban đầu nên giảm một mức liều cả trong trường hợp sử dụng irinotecan đơn thuần hoặc phối hợp. Những bệnh nhân dị hợp tử với alen 28 của UGT1A1* vẫn có nguy cơ giảm bạch cầu trung tính nhưng đa số bệnh nhân nhóm này dung nạp với liều thông thường. Những bệnh nhân bất thường về glucuronid hóa bilirubin như hội chứng Gilbert's có nguy cơ cao hơn về suy giảm tủy xương do irinotecan. Cần giảm liều hoặc tạm ngừng irinotecan nếu có triệu chứng giảm bạch cầu trung tính. Sử dụng thận trọng và xem xét giảm liều ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan hoặc tăng bilirubin máu.

Sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân đã từng điều trị tia xạ vùng bụng và khung chậu. Đối với người già có bệnh phổi hợp cần sử dụng thận trọng, theo dõi chặt chẽ các thông số xét nghiệm cơ bản và xem xét giảm liều.

Thời kỳ mang thai

Irinotecan có thể gây độc cho thai nhi hoặc gây quái thai nếu sử dụng ở phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Cho đến nay chưa có thông tin về irinotecan có qua sữa mẹ hay không. Do nguy cơ gây ra các phản ứng bất lợi trầm trọng ở trẻ nhỏ, vì vậy không nên cho trẻ bú mẹ ở người mẹ dùng irinotecan.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tim mạch: Giảm mạch (9 - 11%), phù mạch (10%), giảm huyết áp (6%); tắc mạch do huyết khối (5%).

TKTW: Gây độc hệ cholinergic (47%) (bao gồm: Viêm mũi, tăng tiết nước bọt, co đồng tử, tăng tiết nước mắt, vã mồ hôi, tăng nhu động ruột); sốt (45%); đau (24%); chóng mặt (21%); mất ngủ (19%); ngủ gà (9%); đau đầu (17%); ớn lạnh (14%).

Da: Rụng tóc (72%); ngứa (14%).

Nội tiết và chuyển hóa: Mất nước (15%).

Tiêu hóa: Tiêu chảy biểu hiện muộn (sau 24 giờ) (88%), trong đó mức độ 3 chiếm khoảng 5 - 31%; tiêu chảy biểu hiện sớm (trong vòng 24 giờ) (51%) trong đó mức độ 3 khoảng 6 - 22%; buồn nôn (86%); đau bụng (68%); nôn (67%); chuột rút (57%), chán ăn (55%); táo bón (32%); viêm loét niêm mạc (30%); sút cân (30%); loét niêm mạc miệng (12%); đầy bụng (10%); chán ăn (10%).

Huyết học: Thiếu máu (97%); giảm bạch cầu (96%); giảm tiểu cầu (96%); giảm bạch cầu trung tính (96%); sốt, nhiễm khuẩn giảm bạch cầu trung tính, mức độ 3/4 (2 - 6%); .

Gan: Tăng bilirubin (84%); tăng phosphatase kiềm (13%), tăng AST (10%), cổ chướng hoặc vàng da (9%).

Cơ - xương: Yếu cơ (76%); đau lưng (14%).

Hô hấp: Khó thở (22%), ho (20%), viêm mũi (16%), viêm phổi (4%).

Biểu hiện khác: Vã mồ hôi (16%), nhiễm khuẩn (14%).

Ít gặp, ADR <1/100

Tăng amylase, phản ứng phản vệ, sốc phản vệ, đau thắt ngực, tắc nghẽn động mạch, chảy máu, nhịp chậm, nhồi máu não, thiếu máu cơ tim, suy tuần hoàn, viêm loét đại tràng, viêm tắc tĩnh mạch, tăng glucose huyết, giảm natri huyết, giảm bạch cầu lympho, chuột rút, viêm tụy, bệnh mạch ngoại biên, nhồi máu phổi; suy thận cấp, rối loạn chức năng thận.

Chú ý: các dữ liệu về ADR ở trẻ em rất ít, mất nước (kèm theo giảm natri và kali huyết mức độ 3/4 gấp tới 29%; nhiễm khuẩn (24%).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hay gặp nhất là tiêu chảy, dạng tiêu chảy sớm (biểu hiện trong vòng 24 giờ sau khi dùng thuốc) với các triệu chứng thể hiện tăng cholinergic thường đáp ứng với atropin. Tiêu chảy muộn (biểu hiện sau ≥ 24 giờ dùng thuốc) thường dẫn tới mất nước, rối loạn điện giải, nên điều trị bằng loperamid. Loperamid 4 mg/lần, uống ngay khi có tiêu chảy, sau đó 2 mg cho mỗi 2 giờ (hoặc 4 mg cho mỗi 4 giờ vào ban đêm) cho đến 12 giờ sau khi hết dấu hiệu tăng nhu động đại tràng. Không dùng loperamid liên tục trong vòng 48 giờ. Nếu tiêu chảy đã được điều trị hồi phục, có thể dùng irinotecan tiếp tục.

Nhiễm khuẩn huyết thường là hậu quả của ức chế tủy xương, nếu bạch cầu trung tính giảm < 1 000/mm³ hoặc sốt kèm theo cần phải tạm ngừng irinotecan. Giảm liều irinotecan nếu thấy số lượng bạch cầu, số lượng bạch cầu trung tính, hồng cầu, tiểu cầu giảm đến mức có ý nghĩa lâm sàng.

Liều lượng và cách dùng

Chú ý giảm liều đầu tiên của mỗi mức liều cho các bệnh nhân > 65 tuổi, bệnh nhân trước khi xạ trị vùng bụng hoặc khung chậu, những người đồng hợp tử UTG1A1*28, tăng bilirubin huyết.

Đối với những bệnh nhân có bilirubin huyết > 2 mg/dl, hiện nay chưa có khuyến cáo về liều điều trị.

Đường dùng: Tĩnh mạch. Pha liều thuốc chỉ định với 250 - 500 ml dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Truyền tĩnh mạch chậm trong khoảng thời gian > 90 phút. Nếu truyền càng nhanh nguy cơ các triệu chứng tăng cholinergic càng cao.

Chú ý vị trí tiêm truyền, tránh nhiễm khuẩn và vỡ mạch.

Liều đơn trị liệu:

125 mg/m² vào các ngày 1, 8, 15 và 22 của chu kỳ trị liệu 6 tuần. Nghỉ 2 tuần, tùy theo đáp ứng của bệnh và độc tính của thuốc, có thể phải điều chỉnh liều:

Liều hiệu chỉnh mức - 1: 100 mg/m²

Liều hiệu chỉnh mức - 2: 75 mg/m²

Có thể hiệu chỉnh đến 50 mg/m²

Phác đồ 3 tuần 1 lần: 350 mg/m² truyền trong thời gian từ 90 phút trở lên. Sau 3 tuần, tùy theo đáp ứng của bệnh và độc tính của thuốc, có thể phải điều chỉnh liều:

Liều hiệu chỉnh mức - 1: 300 mg/m²

Liều hiệu chỉnh mức - 2: 250 mg/m²

Có thể hiệu chỉnh đến 200 mg/m²

Liều phối hợp với fluorouracil và leucovorin điều trị ung thư đại trực tràng di căn:

Chu kỳ trị liệu 6 tuần (42 ngày):

Phác đồ 1: 125 mg/m² truyền trong thời gian từ 90 phút trở lên vào các ngày 1, 8, 15 và 22 của chu kỳ trị liệu 6 tuần; phối hợp với leucovorin 20 mg/m² và fluorouracil 500 mg/m² (leucovorin dùng ngay sau khi truyền irinotecan; tiêm ngay sau leucovorin là dùng fluorouracil).

Nếu phải điều chỉnh liều irinotecan thì liều leucovorin vẫn giữ ở mức 20 mg/m² còn fluorouracil thì tùy liều hiệu chỉnh của irinotecan:

Liều hiệu chỉnh mức - 1: 100 mg/m² fluorouracil 400 mg/m².

Liều hiệu chỉnh mức - 2: 75 mg/m² fluorouracil 300 mg/m².

Phác đồ 2: Truyền irinotecan trong thời gian từ 90 phút trở lên vào các ngày 1, 15 và 29 của chu kỳ trị liệu 6 tuần; phối hợp điều trị với leucovorin và fluorouracil (leucovorin dùng ngay sau khi truyền irinotecan; tiêm ngay sau leucovorin là dùng fluorouracil).

Liều khởi đầu và liều hiệu chỉnh như sau:

Phác đồ 2 (liều mg/m ²)	Liều khởi đầu	Liều hiệu chỉnh mức - 1	Liều hiệu chỉnh mức - 2
Irinotecan	180	150	120
Leucovorin	200	200	200
Fluorouracil tiêm 1 lúc	400	320	240
Fluorouracil truyền tĩnh mạch	600	480	360

Chú ý: Đối với tất cả các phác đồ, mỗi chu kỳ điều trị mới được chỉ định khi số lượng bạch cầu trung tính > 1 500/mm³, số lượng tiểu cầu > 100 000/mm³, và tiêu chảy liên quan với thuốc trị liệu đã được điều trị hồi phục hoàn toàn. Có thể bắt đầu chu kỳ trị liệu mới chậm hơn dự kiến 1 - 2 tuần để bệnh nhân hồi phục do độc tính liên quan đến trị liệu. Nếu thời gian bắt đầu chu kỳ trị liệu mới chậm hơn dự kiến > 2 tuần mà bệnh nhân chưa hồi phục đủ điều kiện chỉ định chu kỳ điều trị mới, thì cần xem xét ngừng irinotecan.

Hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận: Cho đến nay chưa có dữ liệu đánh giá về hiệu quả điều trị ở nhóm bệnh nhân này, không khuyến cáo điều trị cho bệnh nhân lọc máu ngoài thận.

Hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan: Không có sự thay đổi về liều và cách dùng ở bệnh nhân ung thư di căn gan và chức năng gan bình thường.

Trong trường hợp bilirubin huyết 1 - 2 mg/dl, có thể bắt đầu bằng liều thấp hơn (100 mg/m²). FDA không khuyến cáo sử dụng irinotecan nếu bilirubin huyết > 2 mg/m²; một số hướng dẫn khác (Floyd, 2006) khuyến cáo nếu bilirubin huyết 1,5 - 3 mg/dl có thể dùng 75% liều điều trị thông thường.

Hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân có độc tính do irinotecan: Nếu có độc tính, chỉ bắt đầu chu kỳ trị liệu mới khi bệnh nhân có các thông số huyết học đủ điều kiện chỉ định. Tùy theo sự dung nạp

của mỗi bệnh nhân có thể dùng liều thấp với mức tăng liều ở mức 25 - 50 mg/m² mỗi lần. Nếu các dấu hiệu độc tính không hồi phục chậm hơn quá 2 tuần thời điểm bắt đầu chu kỳ trị liệu mới có thể xem xét ngừng irinotecan.

Liều điều trị ở trẻ em:

Khỏi u đặc không đáp ứng với điều trị khác: Dùng liều thấp kéo dài, chu kỳ trị liệu 3 tuần: 20 mg/m²/ngày, 5 ngày/tuần trong 2 tuần liên tục, tuần tiếp theo không dùng thuốc, sau đó tiếp tục chu kỳ trị liệu khác.

Khỏi u đặc không đáp ứng điều trị hoặc u não: Chu kỳ trị liệu 21 ngày: 50 mg/m²/ngày trong 5 ngày đầu của chu kỳ. Chu kỳ trị liệu tiếp theo dùng liều như chu kỳ trị liệu trước. Hoặc có thể dùng chu kỳ trị liệu 6 tuần: Trong 4 tuần đầu, mỗi tuần 1 lần với liều 125 - 160 mg/m²/ngày, nhắc lại liều như trên mỗi 6 tuần.

Các thông số cần theo dõi trong quá trình điều trị: Số lượng tế bào máu các loại, số lượng tiểu cầu và hemoglobin, bilirubin huyết, điện giải đồ (nếu có tiêu chảy), nhu động đại tràng, tình trạng mắt nước, theo dõi vị trí truyền dịch, tránh tình trạng viêm hoặc vỡ mạch.

Tương tác thuốc

Tương tác thực ăn/thảo dược: Cây ban xuyên (St John's wort) làm giảm hiệu quả của irinotecan.

Tránh phối hợp irinotecan với các thuốc: Atazanavir, natalizumab, thảo dược St John's wort, các vắc xin sống giảm độc lực.

Tăng tác dụng/độc tính: Irinotecan có thể làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của natalizumab, các vắc xin sống giảm độc lực.

Các thuốc làm tăng tác dụng/nồng độ của irinotecan bao gồm: Thuốc chống nấm dẫn chất azol tác dụng toàn thân, atazanavir, bevacizumab, chất ức chế CYP2B6, CYP3A4, dasatinib, eltrombopag; chất ức chế P-glycoprotein, sorafenib, trastuzumab.

Giảm tác dụng: Irinotecan có thể làm giảm tác dụng của các vắc xin bất hoạt.

Các thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của irinotecan bao gồm: các chất có tác dụng kích hoạt CYP2B6, CYP3A4, deferasirox, echinacea, phenytoin, chất chiết xuất từ thảo dược St John's wort, chất kích hoạt P-glycoprotein.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản chế phẩm ở nhiệt độ phòng (15 - 30 °C), tránh ánh sáng. Thuốc được pha trong dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% một liều với 250 - 500 ml dung dịch để đạt nồng độ 0,12 - 2,6 mg/ml. Do liên quan đến độ pH, nên thuốc pha trong dung dịch glucose 5% ổn định hơn pha trong natri clorid 0,9%. Thuốc được pha trong dung dịch glucose 5% ổn định trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ phòng và trong vòng 48 giờ nếu bảo quản ở tủ lạnh nhiệt độ 2 - 8 °C. Dung dịch thuốc pha trong nước muối sinh lý nếu bảo quản trong tủ lạnh có thể bị túa.

Thông tin qui chế

Irinotecan có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Campto; DBL Irinotecan; Irino; Irinogen; Irinotel; Iritecin; Irnocam 40; Itacona; Tehymen; Vanotecan.

ISOFLURAN

Tên chung quốc tế: Isoflurane.

Mã ATC: N01AB06.

Loại thuốc: Thuốc gây mê đường hô hấp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Isoflurane đựng trong các chai màu hổ phách 100 ml và 250 ml. Isoflurane là một chất lỏng bền vững, không màu, trong suốt, không chứa chất phụ gia hoặc hóa chất giữ ổn định. Thuốc không bị phân hủy khi gặp với soda và không ăn mòn nhôm, thiếc, đồng thau, đồng hoặc sắt. Thuốc có mùi ether hăng cay nhẹ.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Isoflurane là một dòng phân của enfluran, là một thuốc gây mê đường hô hấp, không cháy. Thuốc được dùng để khởi mê và duy trì trạng thái mê. Dùng isoflurane thì khởi mê và hồi tỉnh nhanh. Tuy thế mùi hăng cay nhẹ của thuốc hạn chế tốc độ khởi mê, nồng độ thuốc hit vào tăng quá nhanh có thể dẫn đến ngừng thở, ho hoặc co thắt thanh quản. Isoflurane gây mê không kích thích tiết nước bọt và dịch tiết khí phế quản quá nhiều. Các phản xạ hầu - thanh quản giảm nhanh chóng, tạo điều kiện dễ dàng cho đặt ống khí quản nếu cần. Mức độ gây mê của isoflurane có thể thay đổi nhanh và chính xác, đáp ứng nhu cầu thay đổi. Dấu hiệu lâm sàng giúp phán đoán độ sâu của tình trạng mê là huyết áp và hô hấp đều giảm từ từ. Huyết áp động mạch toàn thân giảm dần theo mức độ gây mê sâu bằng isoflurane, giống như khi dùng enfluran và halothan. Tuy vậy, khác với các thuốc kể trên, khi dùng isoflurane gây mê lưu lượng tim vẫn được duy trì hoàn hảo. Hạ huyết áp do sức cản thành mạch giảm cùng với giãn mạch, xuất hiện đặc biệt ở da và cơ. Nồng độ thuốc càng tăng thì isoflurane càng ức chế hô hấp. Nếu tiền mê dùng các dẫn chất opioid thì hô hấp bị ức chế nghiêm trọng; để tránh tình trạng carbon dioxyd huyết tăng quá cao, cần tiến hành thông khí hỗ trợ hoặc có kiểm soát.

Cũng giống như halothan, isoflurane làm giảm trương lực cơ phế quản bị co thắt, do đó được chấp nhận sử dụng cho người bệnh hen suyễn.

Dùng isoflurane gây mê, lưu lượng máu ở não tăng nhẹ, trong khi đó chuyển hóa của não chỉ giảm nhẹ so với dùng halothan. Vì những lý do trên, người ta ưu dùng isoflurane trong phẫu thuật thần kinh; ngoài ra, isoflurane còn bảo vệ được cho não khỏi bị tổn thương do giảm oxygen huyết hoặc do thiếu máu cục bộ nhưng tác dụng không nhiều. Không giống chất đồng phân enfluran, isoflurane không gây co giật. Isoflurane làm giảm đáp ứng của cơ vân đối với kích thích thần kinh kéo dài và tăng cường tác dụng phong bế thần kinh - cơ của cả 2 loại thuốc giãn cơ khử cực và không khử cực. Về phương diện này, isoflurane tác dụng mạnh hơn halothan.

Giống enfluran, isoflurane làm tim nhạy cảm với tác dụng gây loạn nhịp tim của adrenalin song ít hơn so với halothan, do đó adrenalin có thể dùng để cầm máu tại chỗ với liều lớn hơn so với khi dùng halothan.

Hiệu lực gây mê của isoflurane giống như hiệu lực của enfluran. Ở mức độ gây mê thông thường isoflurane có thể gây giãn cơ thích hợp cho một số phẫu thuật vùng bụng, nhưng nếu cần giãn cơ sâu hơn, phải dùng thêm các liều nhỏ thuốc giãn cơ tiêm tĩnh mạch.

Dược động học

Isoflurane được hấp thu qua đường thở. So với các thuốc gây mê có halogen khác thì isoflurane chỉ bị chuyển hóa một phần rất nhỏ. Trung bình 95% isoflurane được phát hiện trong khí thở ra và chỉ chưa đến 0,2% lượng isoflurane đưa vào cơ thể bị chuyển hóa. Chất chuyển hóa chủ yếu là acid trifluoro-acetic. Ở người bệnh gây mê bằng isoflurane, nồng độ đỉnh trung bình của fluorid vô cơ trong huyết thanh thường dưới 5 micromol/lít, sau khi gây mê khoảng 4 giờ, rồi trở về mức bình thường trong vòng 24 giờ. Do tỷ lệ chuyển hóa của isoflurane thấp nên thuốc không độc hoặc ít gây độc cho thận và gan.

Chỉ định

Isoflurane được dùng để khởi mê và duy trì mê.

Chống chỉ định

Người bệnh mẫn cảm với isoflurane và các thuốc gây mê có halogen khác, hoặc người bệnh có tiền sử sốt cao ác tính sau khi dùng thuốc.

Thận trọng

Isoflurane là một thuốc ức chế hô hấp mạnh, tác dụng này tăng lên do dùng các thuốc tiền mê (loại opioid) hoặc do sử dụng đồng thời các thuốc ức chế hô hấp khác. Phải theo dõi chặt chẽ tình trạng hô hấp và thực hiện thông khí hỗ trợ hoặc có điều khiển là cần thiết. Người bị bệnh nhược cơ rất nhạy cảm với các thuốc gây ức chế hô hấp, do đó isoflurane phải được dùng thận trọng đối với những người bệnh này.

Cũng như tất cả các thuốc gây mê có halogen, gây mê bằng isoflurane nếu lặp lại trong một khoảng thời gian ngắn cần được chỉ định thận trọng.

Đối với người bị tăng áp lực nội sọ, phải dùng isoflurane một cách thận trọng vì isoflurane làm tăng lưu lượng máu não và kèm theo tăng áp lực dịch não тủy.

Trong giai đoạn khởi mê ở trẻ em, nước bọt và dịch tiết khí phế quản có thể tăng tiết và có thể gây co thắt thanh quản.

Isoflurane tăng rõ rệt tác dụng của các thuốc gây giãn cơ không khử cực.

Isoflurane cũng như các thuốc gây mê chứa halogen khác, có thể phản ứng với chất hấp phụ carbon dioxyd đã bị khô tạo ra carbon monoxyd và do đó làm tăng carboxy-hemoglobin trong một số bệnh nhân. Vì vậy, khi nghi ngờ chất hấp phụ carbon dioxyd đã bị khô, cần phải thay chất hấp phụ mới trước khi dùng isoflurane.

Thời kỳ mang thai

Có thể gây suy hô hấp ở trẻ sơ sinh nếu dùng trong thời kỳ mang thai. Tính an toàn của thuốc trong thời gian mang thai chưa được xác định, do đó phải tránh dùng isoflurane trong thời kỳ mang thai. Gây giãn cơ tử cung, tăng m้าu xảy ra sau nạo thai hoặc thời kỳ hậu sản.

Thời kỳ cho con bú

Do trọng lượng phân tử nhỏ nên thuốc có thể qua sữa, nhưng khả năng gây độc còn chưa được xác định. Cho con bú chỉ được thực hiện sau khi kết thúc gây mê 12 giờ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Giống như các thuốc gây mê có halogen khác, đã thấy các ADR khi sử dụng isoflurane như: Ức chế hô hấp, hạ huyết áp, loạn nhịp tim và sốt cao ác tính. Các thuốc gây mê có halogen có nguy cơ gây loạn nhịp tim. Nhưng khác với halothan và enfluran; isoflurane ức chế tim ít hơn và làm cho độ nhạy cảm của cơ tim với các thuốc tác dụng kiểu giao cảm ít hơn halothan và enfluran. Tuy loạn nhịp nhĩ và loạn nhịp thất xuất hiện tương ứng với tỷ lệ 3,9% và 2,5% trên số người bệnh dùng isoflurane nhưng sự gây loạn nhịp tim của isoflurane đã được chứng minh nhẹ hơn halothan. Hạ huyết áp và ức chế hô hấp xuất hiện tương ứng khoảng 8% và 12% trên người bệnh. Rét run, buồn nôn và nôn có thể xảy ra trong quá trình hồi tỉnh.

Dùng isoflurane để khởi mê thì không êm dịu bằng halothan, có thể ho, co thắt thanh quản. Đã thấy tăng bạch cầu, ngay cả khi không có stress phẫu thuật. Còn xuất hiện tăng nhất thời glucose huyết và creatinin huyết thanh, giảm phosphatase - kiềm và cholesterol huyết thanh. Ở người bệnh mẫn cảm, isoflurane có thể gây sốt cao ác tính.

Không an toàn ở bệnh nhân rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Tăng bạch cầu.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, loạn nhịp tim, thiếu máu cục bộ ở bệnh nhân có hẹp mạch vành.

Hô hấp: Suy hô hấp.

Chuyển hóa: Tăng glucose huyết và creatinin huyết thanh, giảm phosphatase - kiềm và cholesterol huyết thanh.

Sốt cao ác tính.

Ít gấp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Dạ dày - ruột: Buồn nôn, nôn.

Hiếm gấp, ADR < 1/1 000

Gan: Viêm gan, hoại tử gan.

Dạ dày - ruột: Tắc ruột sau phẫu thuật.

Thận: Có thể gây hại cho thận (được thấy sau thời gian sử dụng dài).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong quá trình gây mê bằng isofluran, ADR thường gặp là ức chế hô hấp và hạ huyết áp, do đó cần phải theo dõi chặt chẽ hô hấp và huyết áp. Cần thiết phải thực hiện những biện pháp hỗ trợ để chống hạ huyết áp và ức chế hô hấp do gây mê quá sâu. Khi đó cần giảm nồng độ isofluran hít vào. Đối với người bệnh phẫu thuật thần kinh, thông khí phổi phải được điều khiển. Trong quá trình gây mê sâu, lưu lượng máu não có xu hướng tăng, và để đề phòng tăng áp lực nội sọ, cần tăng thông khí phổi cho người bệnh trước và trong quá trình gây mê.

Để tránh ADR có thể xảy ra trong quá trình khởi mê bằng isofluran có thể dùng loại thuốc barbiturat tác dụng ngắn hoặc propofol, tiếp theo là hít hỗn hợp isofluran.

Các hiện tượng run sau phẫu thuật cần được theo dõi và điều chỉnh thân nhiệt.

Liệu lượng và cách dùng

Phải sử dụng bộ phổi khí hoặc máy phổi khí chuyên dùng cho isofluran để có thể kiểm soát được chính xác nồng độ thuốc mê cung cấp.

Nồng độ phế nang tối thiểu(MAC-Minimum Alveolar Concentration) của isofluran thay đổi tùy theo tuổi. Xem bảng sau:

Tuổi	Giá trị MAC trung bình trong O ₂ (100%)	Giá trị MAC trung bình trong O ₂ + N ₂ O (60%)
1 - 6 tháng	1,60%	-
7 - 11 tháng	1,87%	-
1 - 2	1,80%	-
3 - 5	1,60%	-
6 - 10	1,62%	-
10 - 15	1,40% 1,16%	0,58% 0,53%
Tuổi	Giá trị MAC trung bình trong O ₂ (100%)	Giá trị MAC trung bình trong O ₂ + N ₂ O (70%)
26 ± 4	1,28%	0,56%
44 ± 7	1,15%	0,50%
64 ± 5	1,05%	0,37%

Khởi mê: Nếu dùng isofluran cho khởi mê thì nồng độ bắt đầu là 0,5%. Nồng độ từ 1,5 - 3,0% thường dẫn đến mê cho phẫu thuật trong vòng 7 - 10 phút.

Một thuốc barbiturat tác dụng ngắn hoặc một thuốc khởi mê tĩnh mạch như midazolam, propofol, etomidat được khuyến cáo dùng trước khi cho hít hỗn hợp isofluran.

Isofluran có thể sử dụng với oxygen hoặc với hỗn hợp oxygen - nitrogen protoxyd.

Dùng cho duy trì mê: Mê giai đoạn phẫu thuật được duy trì với nồng độ 1 - 2,5% isofluran trong hỗn hợp nitrogen protoxyd và oxygen. Nếu chỉ dùng với oxygen duy nhất, nồng độ isofluran có thể cần tới 1,5 - 3,5%.

Tương tác thuốc

Isofluran không được kết hợp với các thuốc giống giao cảm (cường giao cảm) vì sự kết hợp này có thể dẫn tới loạn nhịp thất nghiêm trọng, đặc biệt trong trường hợp carbon dioxyd huyết tăng cao.

Isofluran tăng rõ rệt tác dụng của tất cả các thuốc giãn cơ thường dùng, tác dụng này thể hiện mạnh nhất đối với các thuốc giãn cơ không khử cực. Do đó những thuốc này chỉ dùng với liều bằng 1/3 đến 1/2 liều thường dùng. Neostigmin có tác dụng đối với các thuốc giãn cơ không khử cực nhưng không ảnh hưởng đến tác dụng giãn cơ của chính isofluran.

Isofluran có thể tăng tác dụng gây độc hại gan của isoniazid bằng cách tăng tạo các chất chuyển hóa độc hại của isoniazid. Phải ngừng điều trị bằng isoniazid một tuần trước khi phẫu thuật và không được tiếp tục dùng isoniazid cho tới 15 ngày sau.

Các thuốc giảm đau morphin tăng tác dụng ức chế hô hấp của isofluran.

Isofluran có thể gây hạ huyết áp nghiêm trọng ở người bệnh điều trị bằng các thuốc chẹn calci, đặc biệt đối với các dẫn chất dihydropyridin (như nifedipin, nicardipin, nimodipin, nitrendipin).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C, tránh nóng. Chai thuốc phải để đứng.

Quá liều và xử trí

Thuốc dùng quá liều gây hạ huyết áp rõ rệt và ức chế hô hấp. Trong trường hợp quá liều, cần ngừng ngay thuốc gây mê, kiềm tra đường thở có thông thoáng không và tùy theo tình hình cụ thể mà tiếp tục sử dụng oxygen với hô hấp hỗ trợ hoặc có điều khiển. Cần hỗ trợ và duy trì tình trạng huyết động tốt.

Thông tin qui chế

Isofluran có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Aerrane; Forane; Isoflurane.

ISONIAZID

Tên chung quốc tế: Isoniazid.

Mã ATC: J04A C01.

Loại thuốc: Thuốc chống lao.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 300, 150, 100 và 50 mg.

Sirô 50 mg/5 ml.

Óng tiêm 1 g/10 ml; 100 mg/1 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Isoniazid, còn có tên gọi là hydrazid isonicotinic acid (INH) là thuốc được lựa chọn hàng đầu và được sử dụng kết hợp với các thuốc chống lao khác trong điều trị và phòng lao. Thuốc đặc hiệu cao, có tác dụng chống lại *Mycobacterium tuberculosis* và một số *Mycobacterium* không điển hình khác như *M. bovis*, *M. kansasii*. Isoniazid diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ thuốc ở vị trí tồn thương và mức độ nhạy cảm của vi khuẩn. Nồng độ tối thiểu kìm vi khuẩn là 0,02 - 0,2 microgam/ml. Trong số các mycobacteria không gây bệnh lao (không điển hình) chỉ có *M. kansasii* thường nhạy cảm với INH. Tuy nhiên, bao giờ cũng phải làm test *in vitro*, vì nồng độ ức chế cần thiết có thể khá cao, vượt quá 500 microgam/ml. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn với các mycobacteria phân chia nhanh nhưng chỉ có tác dụng kìm hãm các khuẩn đang không phân chia. Các vi khuẩn phân chia được 1 hoặc 2 lần trước khi ngừng phân chia.

Cơ chế tác dụng chính xác của isoniazid vẫn chưa biết, nhưng có thể do thuốc ức chế tổng hợp acid mycolic là thành phần quan trọng của thành tế bào vi khuẩn nhạy cảm, dẫn đến phá vỡ thành tế bào vi khuẩn lao.

Kháng thuốc măc phải và tự nhiên của *M. tuberculosis* đối với isoniazid cả *in vivo* và *in vitro* đã được chứng minh diễn ra theo kiêu bậc thang. Cơ chế kháng thuốc có thể do vi khuẩn đột biến di truyền kháng thuốc. Các chủng kháng thuốc phát triển nhanh, nếu isoniazid dùng đơn độc để điều trị lao, nhưng ít hơn nếu dùng thuốc với mục đích dự phòng. Để phòng kháng thuốc, phải dùng phối hợp isoniazid với 3 - 4 thuốc điều trị lao khác và không bao giờ được dùng đơn độc. Ở Việt nam, tỉ lệ bệnh lao kháng thuốc cao báo động, vì vậy cần phải tuân thủ chặt chẽ theo hướng dẫn điều trị chuẩn đối với bệnh lao.

Dạng thương phẩm có dạng chi chúa isoniazid, có dạng chứa isoniazid và một hoặc hai thuốc chống lao khác với các hàm lượng khác nhau.

Dược động học

Isoniazid hấp thu nhanh và hoàn toàn theo đường tiêu hóa và tiêm bắp. Sau khi uống liều 5 mg/ kg thể trọng được 1 - 2 giờ thì đạt nồng độ tối đa trong huyết thanh là 3 - 5 microgam/ml. 10% - 15% thuốc được gắn vào protein huyết tương. Thức ăn làm chậm hấp thu và giảm sinh khả dụng isoniazid.

Isoniazid phân bố vào tất cả các cơ quan, các mô và dịch cơ thể. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy bình thường chỉ bằng 20% nồng độ thuốc ở trong huyết tương, nhưng trong viêm màng não nồng độ này tăng lên 65 - 90%. Nồng độ thuốc đạt được trong màng phổi bằng 45% nồng độ thuốc trong huyết thanh. Thuốc thẩm thấu vào hang lao, dễ dàng qua nhau thai và vào thai nhi.

Isoniazid chuyển hóa ở gan bằng phản ứng acetyl hóa, chủ yếu tạo thành acetylisoniazid và acid isonicotinic và được đào thải qua nước tiểu. Các chất chuyển hóa khác của thuốc (isonicotinyl glycine, isonicotinyl hydrazone, N-methylisoniazid) chỉ có ít trong nước tiểu. Nửa đời thải trừ của isoniazid ở người bệnh có chức năng gan thận bình thường là từ 1 - 4 giờ phụ thuộc vào loại người chuyển hóa thuốc nhanh hoặc chậm và kéo dài hơn ở người bệnh suy giảm chức năng gan hoặc suy thận nặng. Trung bình 50% dân số châu Phi và châu Âu thuộc loại chuyển hóa isoniazid chậm, ngược lại, người châu Á chủ yếu thuộc loại chuyển hóa nhanh.

Hiệu quả điều trị của isoniazid không khác nhau giữa nhóm chuyển hóa nhanh và chậm, nếu isoniazid được dùng hàng ngày hoặc 2 - 3 lần trong tuần. Tuy nhiên hiệu quả điều trị sẽ giảm ở nhóm người bệnh chuyển hóa isoniazid nhanh nếu chỉ dùng isoniazid 1 lần trong tuần.

Khi chức năng thận giảm, thải trừ isoniazid chỉ hơi chậm lại, nhưng điều này lại ảnh hưởng nhiều đến nhóm người bệnh chuyển hóa chậm. Vì vậy nếu người bệnh suy thận nặng, đặc biệt có độ thanh thải creatinin dưới 25 ml/phút mà người bệnh này lại thuộc loại chuyển hóa chậm thì nhất thiết phải giảm liều.

Khoảng 75 - 95% thuốc thải trừ qua thận trong vòng 24 giờ dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính. Một lượng nhỏ thải qua phân. Thuốc có thể được loại khỏi máu bằng thẩm phân thận nhân tạo hay thẩm phân màng bụng.

Chỉ định

Dự phòng lao:

Isoniazid được chỉ định dự phòng lao cho các nhóm người bệnh sau: Những người trong gia đình có người bị lao và người thường xuyên tiếp xúc với người mới được chẩn đoán bệnh lao (AFB (+)) mà có test Mantoux dương tính và chưa tiêm phòng BCG, bất kể tuổi nào. Những người có test Mantoux dương tính đang được điều trị đặc

biệt như điều trị corticosteroid dài ngày, thuốc ức chế miễn dịch, thuốc độc hại với tế bào hoặc điều trị bằng chiếu tia xạ.

Người nhiễm HIV có test Mantoux dương tính hoặc biết đã có tiếp xúc với người bệnh có khuẩn lao trong dorm, ngay cả khi test Mantoux âm tính.

Điều trị lao:

Isoniazid được chỉ định phối hợp với các thuốc chống lao khác như rifampicin, pyrazinamide, streptomycin hoặc ethambutol theo các phác đồ điều trị chuẩn. Nếu vi khuẩn kháng isoniazid hoặc người bệnh gặp ADR nặng, thì phải ngừng dùng isoniazid thay bằng thuốc khác.

Nhiễm một số các mycobacteria không diễn hình nhạy cảm, phối hợp với một số kháng sinh khác. Trước khi dùng, phải xác định *in vitro* nồng độ ức chế tối thiểu.

Chống chỉ định

Người mẫn cảm với isoniazid, người có tiền sử bị tổn thương gan do isoniazid.

Người bị suy gan nặng, viêm gan nặng.

Người bị viêm da dây thần kinh và người bị động kinh.

Thận trọng

Người bị suy dinh dưỡng, người dễ mắc bệnh hệ thần kinh (ví dụ: đại tháo đường, nghiện rượu). Cần dùng đồng thời pyridoxin ở những người này. Với người suy giảm chức năng thận nặng, có độ thanh thải creatinin dưới 25 ml/phút, phải giảm liều isoniazid, đặc biệt là người chuyển hóa isoniazid chậm.

Thận trọng với người bị porphyrin niệu.

Trong thời gian điều trị isoniazid mà uống rượu hoặc phối hợp với rifampicin thì có nguy cơ làm tăng độc tính với gan.

Thời kỳ mang thai

Isoniazid qua được nhau thai. Cho tới nay chưa có bằng chứng nguy cơ nào đối với mẹ và thai khi dùng isoniazid cho người mang thai. Nên bổ sung vitamin B₆ (25 mg/ngày) trong khi dùng isoniazid. Cần theo dõi trẻ sơ sinh có mẹ đang dùng isoniazid để phát hiện tác dụng phụ của thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Isoniazid vào sữa mẹ. Chưa có tài liệu cũng như dấu hiệu nào về các ADR xảy ra với trẻ đang bú mẹ khi các bà mẹ này điều trị isoniazid. Cần theo dõi trẻ sơ sinh có mẹ đang dùng isoniazid để phát hiện ADR của thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thực tế lâm sàng cho thấy ADR chiếm khoảng 5% tổng số người bệnh điều trị isoniazid. ADR thường gặp nhất là rối loạn chức năng gan và nguy cơ này tăng lên theo tuổi người bệnh. Ngoài ra, các ADR như phản ứng mẫn cảm và viêm thần kinh ngoại vi cũng thường xảy ra.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, chán ăn.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ợ chảy, khô miệng, đau vùng thượng vị.

Gan: Viêm gan (vàng da, vàng mắt, tăng transaminase).

Thần kinh: Viêm dây thần kinh ngoại vi biểu hiện tê bì tay hoặc chân.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Sốt.

Da: Nổi ban (kể cả ban đỏ đa dạng), ban xuất huyết, hội chứng giống lupus, rụng tóc.

Máu: Giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ura acid, thiếu máu.

Mạch: Viêm mạch.

Xương khớp: Đau lưng, đau khớp.

Thần kinh: Co giật, thay đổi tính tình hoặc tâm thần.

Các ADR khác: Mẫn cảm như ban da, methemoglobin huyết, bí đái, tăng cân, đau tại nơi tiêm, táo bón, tăng đường huyết, tăng phản xạ, vú to, rối loạn chảy máu và đông máu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nói chung, các ADR của isoniazid thường mất đi khi ngừng thuốc. Tuy nhiên cũng có những ADR kéo dài, ví dụ như trường hợp viêm gan. Những yếu tố nguy cơ làm tăng ADR của thuốc gồm người cao tuổi, người bị bệnh đái tháo đường, người có tiền sử loạn thần, suy thận, suy gan, nghiện rượu, suy dinh dưỡng, urê huyết cao, người nhiễm HIV, người đang dùng thuốc chống động kinh như hydantoin. Cần phải đánh giá chức năng gan trước khi dùng isoniazid ở những người này.

Để giảm bớt ADR của isoniazid đối với hệ thần kinh, phải thường xuyên dùng thêm vitamin B₆ hàng ngày với liều từ 10 mg/ngày. Nếu bị viêm thần kinh ngoại vi thì dùng vitamin B₆ liều 50 mg, ngày 3 lần.

Nếu có các triệu chứng viêm gan (khó chịu, mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn) thì cần tạm ngừng thuốc để đánh giá.

Liều lượng và cách dùng

Tốt nhất là uống trước khi ăn 1 giờ hoặc sau khi ăn 2 giờ. Có thể uống thuốc cùng với bữa ăn, nếu bị kích ứng đường tiêu hóa.

Phòng bệnh:

Trẻ em: Uống 5 mg/kg/24 giờ, tối đa 300 mg/24 giờ, ngày một lần trong 6 - 12 tháng.

Tiêm bắp, 10 mg/kg thể trọng, tối đa 300 mg, mỗi ngày một lần.

Người lớn: Uống 5 mg/kg/24 giờ (liều thường dùng là 300 mg/24 giờ).

Dùng hàng ngày trong 6 - 12 tháng.

Tiêm bắp: 300 mg mỗi ngày một lần.

Điều trị:

Isoniazid bao giờ cũng phải dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác, như streptomycin, rifampicin, pyrazinamid và ethambutol theo các phác đồ điều trị quốc gia.

Liều điều trị thông thường ở người lớn và thiếu niên:

Phối hợp với các thuốc chống lao khác (dựa vào chương trình quốc gia chống lao).

Uống 10 mg/kg thể trọng, cho tới 300 mg isoniazid, dùng mỗi ngày một lần hoặc mỗi tuần uống 2 hoặc 3 lần theo quy định của phác đồ điều trị. Tiêm bắp, 5 mg/kg thể trọng, mỗi ngày một lần, trong suốt thời gian điều trị; hoặc mỗi tuần tiêm 2 hoặc 3 lần theo quy định của phác đồ điều trị.

Liều điều trị thông thường ở trẻ em:

Phối hợp với các thuốc chống lao khác (dựa vào chương trình quốc gia chống lao). Uống 10 mg/kg: 3 lần/tuần hoặc 15 mg/kg: 2 lần/tuần.

Tiêm bắp, 5 mg/kg thể trọng, cho tới 200 mg mỗi ngày một lần.

Tương tác thuốc

Isoniazid phối hợp với thuốc chống động kinh (carbamazepin, ethosuximide, phenytoin, primidon) làm tăng nồng độ các thuốc trong huyết tương do đó tăng độc tính lên gan của isoniazid và nguy cơ tăng độc tính của các thuốc trên. Phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.

Isoniazid ức chế chuyển hóa của benzodiazepin (diazepam, triazolam) làm tăng độc tính. Phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.

Isoniazid có tác dụng ức chế MAO, có thể gây ra hội chứng serotonin. Cần thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin hoặc các thuốc có serotonin.

Isoniazid làm giảm nồng độ ketoconazole trong huyết thanh, vì vậy làm giảm tác dụng điều trị nấm của thuốc này.

Isoniazid làm tăng nồng độ của theophyllin trong huyết tương. Phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.

Ether, các thuốc mê (nitro oxyd, ketamin, halothan, thiopental, alfentanil) làm tăng độc tính lên gan của isoniazid. Phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.

Các thuốc kim loại kháng acid (nhôm hydroxyd, magnesi hydroxyd), nhất là oxyd nhôm, làm giảm hấp thu isoniazid. Cần phải uống 2 loại thuốc này cách nhau ít nhất 1 giờ.

Các corticoid dùng đường toàn thân làm giảm nồng độ và tác dụng của isoniazid do làm tăng thải trừ isoniazid.

Dùng đồng thời rifampicin, cycloserin, acetaminophen hoặc rượu với isoniazid có thể làm tăng độc tính với gan, đặc biệt ở người có tiền sử suy gan.

Dùng đồng thời isoniazid với niridazol có thể làm tăng ADR đối với hệ thần kinh, như co giật và rối loạn tâm thần.

Isoniazid, cycloserin, ethionamid làm tăng ADR lên hệ thần kinh. Cần thận trọng khi dùng đồng thời với cycloserin hoặc ethionamid. Dùng isoniazid với disulfiram có thể gây rối loạn vận động và tâm thần do rối loạn chuyển hóa dopamin. Tránh dùng kết hợp hai thuốc này. Isoniazid ức chế sự nhân lên của BCG, bởi vậy vắc xin BCG có thể không có tác dụng ở người đang được điều trị bằng isoniazid.

Độ ổn định và bảo quản

Isoniazid thuốc viên phải bảo quản trong lọ nút chặt, ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng.

Đối với dạng thuốc tiêm isoniazid, phải bảo quản ở chỗ mát, ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh để đóng băng. Dung dịch isoniazid có xu hướng kết tinh ở nhiệt độ thấp, cần làm ấm dung dịch để tiêm về nhiệt độ phòng trước khi dùng.

Tương kỵ

Không trộn isoniazid với các thuốc trong cùng borm tiêm hoặc trong dịch truyền.

Quá liều và xử trí

Dấu hiệu và triệu chứng:

Isoniazid liều 1,5 g trở lên có nguy cơ gây độc; liều 10 - 15 g có thể gây chết người nếu không được cấp cứu, hoặc liều gây tử vong là trên 200 mg/kg thể trọng. Các triệu chứng quá liều là buồn nôn, nôn, chóng mặt, nói ngọng, mắt định hướng, tăng phản xạ, nhìn mờ, ảo thị giác và thường xảy ra trong vòng 30 phút đến 3 giờ sau khi dùng thuốc. Nếu ngộ độc nặng, ức chế hô hấp, và ức chế thần kinh trung ương, có thể nhanh chóng chuyển từ sưng sờ sang trạng thái hôn mê, co giật kéo dài, toan chuyển hóa, aceton niệu và tăng glucose huyết. Nếu người bệnh không được điều trị hoặc điều trị không triệt để, có thể tử vong. Isoniazid gây co giật là do liên quan đến giảm nồng độ acid gamma aminobutyric (GABA) trong hệ thống thần kinh trung ương, do isoniazid ức chế hoạt động của pyridoxal-5-phosphat trong não.

Xử trí:

Xử trí quá liều isoniazid là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Trong xử trí quá liều isoniazid, việc đầu tiên là phải đảm bảo ngay duy trì hô hấp đầy đủ.

Co giật có thể xử trí bằng cách tiêm tĩnh mạch diazepam hoặc các barbiturat có thời gian tác dụng ngắn, kết hợp với pyridoxin hydrochlorid. Liều dùng của pyridoxin hydrochlorid ngang với liều isoniazid đã dùng. Thường đầu tiên tiêm tĩnh mạch 1 - 4 g pyridoxin hydrochlorid, sau đó cứ 30 phút tiêm bắp 1 g cho tới khi toàn bộ liều được dùng.

Nếu các cơn co giật đã được kiểm soát và quá liều isoniazid mới xảy ra trong vòng 2 - 3 giờ thì cần rửa dạ dày. Theo dõi khí/máu, chất điện giải, glucose và urê trong huyết thanh. Tiêm truyền natri bicarbonat để chống toan chuyển hóa và nhắc lại nếu cần.

Ở một số người bệnh vẫn còn ở trạng thái hôn mê sau khi điều trị co giật bằng diazepam và pyridoxin, thì sau khoảng 36 - 42 giờ

hôn mê sẽ tiêm thêm 1 liều từ 3 - 5 g pyridoxin hydrochlorid nữa, khoảng 30 phút sau, người bệnh sẽ tỉnh hoàn toàn. Tuy nhiên, nếu dùng pyridoxin quá liều thì cũng có thể gây ADR về thần kinh. Vì vậy, phải xem xét khi dùng pyridoxin để điều trị co giật hoặc hôn mê do isoniazid. Liều tối đa pyridoxin chưa biết. Liều trong phạm vi 70 - 357 mg/kg tiêm trong vòng 1 giờ và 52 g tiêm tĩnh mạch đã được dùng trong quá liều isoniazid mà không có triệu chứng độc của pyridoxin.

Các thuốc lợi tiểu thẩm thấu cũng phải dùng càng sớm càng tốt để giúp thải nhanh thuốc qua thận ra khỏi cơ thể và phải tiếp tục trong nhiều giờ sau khi các triệu chứng lâm sàng đã được cải thiện để đảm bảo thải hết isoniazid và ngăn chặn hiện tượng tái ngộ độc. Theo dõi cân bằng dịch vào và dịch ra. Thẩm phân thận nhân tạo và thẩm phân màng bụng cần được dùng kèm với dùng thuốc lợi tiểu. Ngoài ra phải có liệu pháp chống thiếu oxy, hạ huyết áp và viêm phổi do sặc. Chống nhiễm trùng chuyển hóa.

Thông tin qui chế

Isoniazid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Inatzid; Isoniazid 150; Isoniazid Nic; Isoniazid PD; Meko INH 150.

ISOPRENALIN (Isoproterenol)

Tên chung quốc tế: Isoprenaline.

Mã ATC: R03CB01, R03AB02, C01CA02.

Loại thuốc: Thuốc chủ vận beta adrenergic không chọn lọc, giãn phế quản, cường giao cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Isoprenaline hydrochloride:

Ông tiêm 2 mg/2 ml; 0,2 mg/1 ml; 1 mg/5 ml; 2 mg/10 ml.

Viên nén đặt dưới lưỡi 10 mg; 15 mg. Viên nén uống 30 mg.

Bình xịt khí dung 30 mg/15 ml; 45 mg/22,5 ml; 37,5 mg/15 ml.

Bình phun mù 1,24 mg/4 ml; 2,48 mg/4 ml; 1,25 mg/0,5 ml; 75 mg/30 ml; 2,5 mg/0,5 ml; 50 mg/10 ml; 300 mg/60 ml; 100 mg/10 ml.

Isoprenaline sulfate:

Bình xịt khí dung 30 mg/15 ml; 45 mg/22,5 ml; 32,5 mg/15 ml.

Được lý và cơ chế tác dụng

Isoprenaline tác dụng trực tiếp lên thụ thể beta-adrenergic. Isoprenaline làm giãn phế quản, co trơn dạ dày ruột và tử cung bằng cách kích thích thụ thể beta₂-adrenergic. Thuốc cũng làm giãn mạch ở tất cả các mạch máu. Ngoài ra, khi dùng đường tiêm hoặc hít, isoprenaline có thể giải phóng histamin do kháng nguyên gây ra, ức chế chất phản ứng chậm của phản vệ SRS-A, giảm nhẹ co thắt phế quản, làm tăng dung tích sống của phổi, làm giảm thể tích cản trong phổi và làm các dịch tiết ở phổi dễ dàng thoát ra ngoài. Isoprenaline tác động lên các thụ thể beta₁-adrenergic ở tim, làm tăng tần số thông qua nút xoang nhĩ, tăng co bóp cơ tim.

Ở liều điều trị, thuốc ít hoặc không tác dụng lên thụ thể alpha-adrenergic. Tác dụng chủ yếu là giãn cơ trơn; làm giãn phế quản thường dùng dạng hít, còn tác dụng làm tăng tần số tim chỉ xuất hiện khi dùng thường xuyên. Trường hợp nhịp tim nhanh và run do isoprenaline gây khó chịu cho người bệnh, nên giảm liều và dùng thêm ipratropium sẽ duy trì được giãn phế quản kèm theo giảm tác dụng phụ.

Isoprenaline kích thích thần kinh trung ương nhưng hiếm gặp ở liều điều trị. Isoprenaline làm tăng thủy phân glycogen ở gan đồng thời tăng tiết insulin, do đó ít làm tăng glucose huyết.

Dược động học

Isoprenaline hấp thu nhanh sau khi hít bằng đường miệng, mức độ hấp thu dạng đặt dưới lưỡi và đặt trực tràng rất biến động. Isoprenaline chuyển hóa nhanh ở đường tiêu hóa. Tuy nhiên, dạng uống, khí dung, đặt dưới lưỡi và đặt trực tràng không còn được bán ở Mỹ.

Giãn phế quản xảy ra nhanh ngay sau khi hít thuốc vào và kéo dài khoảng 1 giờ. Tác dụng của thuốc tồn tại vài phút sau khi tiêm tĩnh mạch và 2 giờ sau khi tiêm dưới da hoặc đặt dưới lưỡi, và 2 - 4 giờ sau khi đặt trực tràng một viên ngậm dưới lưỡi.

Hiện chưa rõ thuốc có phân bố trong sữa không. Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan và các mô khác, nhờ enzym catecholamin-O-methyltransferase.

Ở người lớn bị hen, 75% isoprenaline bài tiết qua nước tiểu sau 15 giờ, khi tiêm tĩnh mạch cả liều và sau 22 giờ, khi truyền tĩnh mạch 30 phút.

Còn ở trẻ em mắc bệnh nặng, sau khi tiêm tĩnh mạch, 40 - 50% liều dùng bài xuất qua nước tiểu nguyên dạng và phần còn lại dưới dạng 3-O-methylisoproterenol.

Ở người lớn, trong vòng 48 giờ sau khi uống hoặc hít, 50 - 80% liều bài tiết qua nước tiểu dưới dạng liên hợp isoprenaline sulfate, khoảng 5 - 15% ở nguyên dạng và dưới 15% ở dạng 3-O-methylisoproterenol liên hợp hoặc tự do.

Khi hít, isoprenaline tác dụng giãn phế quản nhanh và cũng thải trừ nhanh khỏi máu và do vậy không gây tích tụ thuốc.

Chỉ định

Dạng hít được chỉ định để giảm co thắt phế quản trong hen phế quản cấp và giảm co thắt phế quản còn hồi phục trong đợt cấp hoặc viêm phế quản mạn nặng lên, giảm co thắt phế quản trong gây mê. Dạng viên nén dùng cho bệnh phan ly nhĩ thất mạn tính như là thuốc điều trị hàng thứ 2, tạm thời khi không có máy tạo nhịp.

Dạng ông tiêm dùng trong trạng thái sốc do tim hoặc nội độc tố, trong các cơn Stockes - Adams cấp tính và các trường hợp cấp cứu tim khác, trong nhịp tim chậm nặng do các thuốc đối kháng adrenergic và disopyramide, và trong nghẽn nhĩ thất do đóng lỗ thông liên thất hoặc bệnh nhân có nhịp chậm sau phẫu thuật.

Isoprenaline truyền tĩnh mạch được dùng để tăng tuần hoàn phổi, giảm huyết áp động mạch phổi và giảm sức cản tĩnh mạch phổi trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn.

Isoprenaline dùng để hỗ trợ chẩn đoán bệnh mạch vành: Truyền tĩnh mạch isoprenaline ở bệnh nhân tắc mạch vành sẽ làm tăng cung lượng tim và giảm sức cản ngoại vi nhiều hơn ở người không bị tắc mạch vành.

Isoprenaline dùng để chẩn đoán phân loại hở van hai lá.

Chống chỉ định

Đi ứng với sulfite hoặc isoprenaline hoặc các amine tác dụng giống thần kinh giao cảm khác.

Bệnh tim nặng.

Các loại loạn nhịp nhanh.

Cường giáp không kiểm soát; hội chứng cường giáp.

Bệnh mạch vành cấp; tăng huyết áp nặng.

Người bệnh dễ bị rung thất hoặc nhịp nhanh thất.

Tiền sử bị loạn nhịp thất.

Nhip nhanh hoặc blok nhĩ thất gây ra do ngộ độc glycosid trợ tim.

Thận trọng

Người cao tuổi, đái tháo đường, bệnh thận, bệnh tim mạch, cường giáp. Sử dụng thuốc quá nhiều và kéo dài sẽ giảm tác dụng.

Isoprenalin chỉ được dùng trong phản vệ ở người bệnh được điều trị với thuốc chẹn beta. Ngoài trường hợp đó ra, bao giờ cũng phải dùng adrenalin để điều trị phản vệ.

Thời kỳ mang thai

Thuốc đã được dùng nhiều năm cho phụ nữ mang thai mà không gây hậu quả xấu rõ rệt. Vì vậy, nếu cần thiết, có thể dùng thuốc cho phụ nữ mang thai khi không có thuốc thay thế an toàn hơn.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin về sự bài tiết ra sữa. Khi dùng cho phụ nữ cho con bú cần thận trọng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR nặng rất ít xảy ra đặc biệt khi dùng thuốc dạng hít. Phần lớn các ADR giảm nhanh khi ngừng thuốc hoặc có thể giảm đi trong khi vẫn đang dùng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Bồn chồn, lo lắng, đau đầu, chóng mặt, yếu cơ.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Tim mạch: Nhịp nhanh, đánh trống ngực, đau vùng trước tim, đau kiệu đau thắt ngực.

Hô hấp: Khó thở.

Nội tiết, chuyển hóa: Tăng glucose huyết thanh, giảm kali huyết thanh.

Các bộ phận khác: Da bùng đỏ, run, ra mồ hôi.

Liều lượng và cách dùng

Giảm co thắt phế quản trong hen cấp:

Trẻ em:

Khí dung qua miệng: 1 - 2 liều xịt, cho tới 6 lần/ngày.

Phun sương: 0,01 ml/kg, dung dịch 1%, liều tối thiểu 0,1 ml; liều tối đa 0,5 ml pha vào 2 - 3 ml dung dịch natri clorid đẳng trương; liều tương đương khi dùng dung dịch 0,25% và 0,5% có thể không pha loãng.

Bình xịt isoprenalin sulfat 0,4% chỉ được dùng cho trẻ em đáp ứng với thuốc giãn phế quản dưới sự giám sát của người lớn.

Người lớn:

Khí dung qua miệng: 1 - 2 liều xịt, 4 - 6 lần/ngày.

Phun sương: 0,25 - 0,5 ml dung dịch 1% pha vào 2 - 3 ml dung dịch natri clorid đẳng trương; liều tương đương khi dùng dung dịch 0,25% và 0,5%, có thể không pha loãng.

Khi dùng bình khí dung có định liều, phải chờ đủ 1 phút để xác định tác dụng của thuốc trước khi xem xét cho hít lần thứ 2.

Nếu 3 - 5 lần xịt trong vòng 6 - 12 giờ mà không đỡ hoặc đỡ rất ít thì không nên tiếp tục điều trị khí dung đơn độc.

Điều trị hen mạn tính ở người lớn và trẻ em (xem Salbutamol và Budesonid).

Điều trị phân ly nhĩ thất mạn tính, dùng thuốc hàng thứ hai isoprenalin, phương pháp tạm thời trong điều kiện không có tạo nhịp:

Người lớn và cao tuổi:

Liều lượng phải phù hợp cho từng người bệnh. Bắt đầu điều trị, tốt nhất nên thực hiện ở bệnh viện với các phương tiện sẵn sàng để giám sát điện tâm đồ và hồi sức tim mạch.

Liều khởi đầu là 1 viên nén (30 mg) cách 6 giờ một lần và có thể tăng nhanh nếu cần. Liều hàng ngày trong khoảng từ 90 mg ở một số người bệnh đến 840 mg ở một số người bệnh khác với khoảng cách cho thuốc khác nhau từ 8 giờ tới 2 giờ. Liều tối ưu là liều kiểm soát tốt tần số tim và có tác dụng phụ tối thiểu.

Phải nuốt cả viên, không dùng loại viên này để đặt dưới lưỡi.

Trẻ em: Chống chỉ định.

Thuốc tiêm thường được truyền tĩnh mạch với dextrose 5% hoặc nước cất pha tiêm theo tỷ lệ 1:50 000 (20 microgam/ml) và được dùng trong các trường hợp sau:

Người lớn và cao tuổi:

Tình trạng sốc: Truyền 0,5 - 5 microgam/phút.

Cơn Stokes - Adams cấp tính: Truyền 4 - 8 microgam/phút.

Nhịp tim chậm nặng: Truyền 1 - 4 microgam/phút.

Trẻ em: Điều chỉnh liều trên theo trọng lượng cơ thể.

Loạn nhịp: 0,1 microgam/kg/phút.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời với adrenalin, aminophylin và phần lớn các thuốc giãn phế quản giống thần kinh giao cảm khác có thể làm tăng tác dụng và tăng độc với tim.

Dùng isoprenalin cho người bệnh đang dùng cyclopropan hoặc thuốc mê họ halogen có thể gây loạn nhịp. Dùng thuốc phải thận trọng hoặc không dùng khi người bệnh đang dùng các thuốc mê này. Tác dụng isoprenalin lên tim, tác dụng giãn phế quản và giãn mạch sẽ bị đối kháng bởi thuốc chẹn beta-adrenergic như propranolol. Có thể dùng propranolol để điều trị nhịp tim nhanh do isoprenalin nhưng không nên dùng cho người bị hen vì có thể làm tăng co thắt phế quản.

Khi dùng đồng thời với các glycosid tim, thuốc chống trầm cảm, dẫn chất xanthin, các thuốc mê, thyroxin, có thể làm cơ tim thêm nhạy cảm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 30 °C, tránh ánh sáng và nóng.

Thuốc dạng tiêm bảo quản trong đồ chứa kín, tránh ánh sáng ở 8 - 15°C

Tương kỵ

Với dung dịch kiềm, khi trộn với aminophylin, furosemid.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Run, buồn nôn, nôn, hạ huyết áp, tăng tần số tim, kích thích hệ thần kinh trung ương.

Điều trị: Ngừng ngay thuốc, hỗ trợ các chức năng sống cho đến khi người bệnh ổn định. Thuốc chẹn beta-adrenergic có thể làm giảm tác dụng độc và phải theo dõi sát tần số tim. Thảm phân máu không có tác dụng trong trường hợp này.

Thông tin qui chế

Isoprenalin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

ISOSORBID

Tên chung quốc tế: Isosorbide.

Loại thuốc: Thuốc lợi tiểu thẩm thấu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch 45% (100 g/220 ml) có 4,6 mEq natri và 0,9 mEq kali trong 220 ml dung dịch.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Isosorbide là thuốc lợi tiểu thẩm thấu, không chứa các chất điện giải. Isosorbide tác động trên cả ống lượn gần và quai Henle, trong đó vị trí tác động chính là quai Henle.

Isosorbide không có tác động trên thụ thể đặc hiệu, mà tác động vào thành phần dịch ống thận bằng cách phân tán vào dịch ngoài tế bào. Isosorbide ức chế sự tái hấp thu Na^+ và Cl^- ở ống lượn gần và nhánh lên của quai Henle. Đào thải Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , PO_4^{3-} được tăng lên. Lưu lượng máu trong thận tăng, mức lọc cầu thận của các nephron ở vùng vỏ tăng lên. Ngược lại, mức lọc cầu thận của các nephron ở sâu lại giảm. Vì vậy thuốc làm tăng nồng độ thẩm thấu huyết thanh, từ đó làm tăng thể tích trong mạch và làm giảm áp lực nội sọ và áp lực trong nhán cầu.

Isosorbide làm tăng khả năng đào thải hầu hết các chất điện giải bao gồm Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- , PO_4^{3-} .

Dược động học

Isosorbide hấp thu nhanh sau khi uống và phân bố đến tất cả các dịch trong cơ thể. Tác dụng thuốc xuất hiện trong vòng 30 phút và kéo dài từ 5 - 6 giờ. Thuốc thẩm thấu vào nhân cầu và thời gian đạt tác dụng tối đa là 1 - 1,5 giờ. Nửa đời trong huyết tương từ 5 - 9,5 giờ. Thuốc gần như không chuyển hóa và thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi qua nước tiểu.

Chỉ định

Isosorbide là thuốc lợi tiểu thẩm thấu dùng làm giảm áp lực trong nhân cầu trước và sau phẫu thuật mắt.

Điều trị cắt cơn glôcôm cấp tính.

Chống chỉ định

Người bệnh vô niệu do bệnh thận nặng.

Người bệnh không đáp ứng với liều thuốc dùng thử.

Người bệnh hay bị buồn nôn, nôn.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh bị suy tim sung huyết kèm suy thận.

Thời kỳ mang thai

Chưa có thông tin đầy đủ về tác dụng gây quái thai của thuốc hay ADR của thuốc đến bào thai.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thuốc ít gây buồn nôn và nôn hơn các thuốc lợi niệu thẩm thấu khác.

ADR khác gồm: Đau đầu, lú lẫn, mất phương hướng.

Hiếm gặp: Tăng natri huyết, tăng thẩm thấu, phát ban, ngất, chóng mặt.

Liều lượng và cách dùng

Chỉ dùng đường uống, liều đầu tiên dùng từ 1 - 3 g/kg, uống 2 - 4 lần/ngày tùy theo hướng dẫn của thầy thuốc.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng.

ISOSORBID DINITRAT

Tên chung quốc tế: Isosorbide dinitrate.

Mã ATC: C01DA08, C05AE02.

Loại thuốc: Thuốc giãn mạch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén (nhai, ngâm, uống, tác dụng kéo dài): 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg.

Viên nang (tác dụng kéo dài): 20 mg, 40 mg.

Viên đặt dưới lưỡi: 2,5 mg; 5 mg.

Dung dịch khí dung: 1,25 mg. Dung dịch khí dung có chứa ethanol, glycerol.

Miếng dán: 0,1 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng chung của nhóm nitrat: Vào trong cơ thể, các nitrat được chuyển hóa thành gốc oxyd nitric (NO) nhờ glutathion-S-reductase và cystein; NO kết hợp với nhóm thiol thành nitrosothiol (R-SNO), chất này hoạt hóa guanylat cyclase để chuyển guanosin triphosphat (GTP) thành guanosin 3',5'-monophosphat vòng (GMPc). GMPc làm cho myosin trong các sợi cơ thành mạch không được hoạt hóa, không có khả năng kết hợp với actin nên làm giãn mạch.

Các nitrat tác động chủ yếu trên hệ tĩnh mạch, với liều cao làm giãn cả hệ động mạch và cả mạch vành. Giãn hệ tĩnh mạch làm cho ứ đọng máu ở ngoại vi và trong các phổi tạng, giảm lượng máu về tim

(giảm tiền gánh), hậu quả là giảm áp lực trong các buồng tim. Giãn các động mạch dẫn đến giảm sức cản ngoại vi (giảm hậu gánh), kết quả làm giảm huyết áp nhất là huyết áp tâm thu, tuy không nhiều nhưng có thể gây phản xạ giao cảm làm mạch hối nhanh và tăng sức co bóp cơ tim. Các nitrat còn có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Trong suy vành, giảm tiền gánh, giảm hậu gánh sẽ làm giảm công và mức tiêu thụ oxygen của cơ tim, cung và cầu về oxy của cơ tim được cân bằng sẽ nhanh chóng cắt cơn đau thắt ngực. Thuốc cũng làm giãn động mạch vành, làm mất co thắt mạch, dùng lâu dài còn có tác dụng phân bố lại máu có lợi cho các vùng dưới nội tâm mạc và làm phát triển tuần hoàn bàng hạch.

Trong suy tim, nitrat do làm giảm lượng máu về tim nên đã cải thiện được tiền gánh, làm giảm áp lực thắt phải và áp lực tuần hoàn phổi, như vậy giảm các dấu hiệu ứ máu, với liều thích hợp, thuốc lại làm giảm hậu gánh, tạo điều kiện cho tim tống máu tốt hơn, tăng thể tích tâm thu và cung lượng tim.

Dùng các nitrat lâu dài, dễ xảy ra hiện tượng “giảm hoặc mất dung nạp thuốc” làm mất dần tác dụng của thuốc. Người ta giải thích có thể do thiếu dự trữ -SH, do thiếu enzym glutathion-S-reductase cần thiết để chuyển hóa các nitrat, do tăng thể tích nội mạch, do hoạt hóa các cơ chế làm co mạch đáp ứng với hiệu ứng giãn mạch của thuốc. Vì vậy trong ngày nên thu xếp có một thời gian khoảng ít nhất 8 giờ không dùng thuốc.

Để điều trị suy tim sung huyết, thường phối hợp isosorbide dinitrat với thuốc khác. Trong một nghiên cứu ở người da đen, liều phối hợp 20 mg isosorbide dinitrat và 37,5 mg hydralazin hydrochlorid ngày 3 lần đã cho kết quả tốt. Nếu bệnh nhân dung nạp tốt, liều mỗi lần có thể gấp đôi; nếu thấy có tai biến, nên dùng liều mỗi lần bằng một nửa; sau đó nếu tai biến giảm, có thể nâng lên liều bình thường.

Dược động học

Hấp thu: Isosorbide dinitrat dạng uống được hấp thu nhanh qua niêm mạc đường tiêu hóa, tuy nhiên sinh khả dụng rất dao động giữa các cá thể (10 - 90%) do thuốc bị chuyển hóa nhiều khi qua gan lần đầu. Với dạng bào chế viên nén quy ước, sinh khả dụng của isosorbide dinitrat là khoảng 25%. Thuốc hấp thu nhanh hơn khi ngâm dưới lưỡi hoặc nhai, sinh khả dụng ngâm dưới lưỡi đạt khoảng 40 - 50%.

Thời gian tác dụng của thuốc phụ thuộc vào dạng bào chế và cách dùng thuốc:

Tác dụng chống đau thắt ngực:

Dạng bào chế	Khởi đầu tác dụng	Thời gian tác dụng
Dưới lưỡi	Trong vòng 3 phút	2 giờ
Nhai	Trong vòng 3 phút	2 - 2,5 giờ
Uống	1 giờ	Tới 8 giờ
Viên giải phóng chậm	1 giờ	Tùy dạng bào chế

Tác dụng trên huyết động:

Dạng bào chế	Khởi đầu tác dụng	Thời gian tác dụng
Dưới lưỡi	Trong vòng 15 - 30 phút	1,5 - 4 giờ
Nhai	Trong vòng 5 phút	2 - 3 giờ
Uống	Trong vòng 20 - 60 phút	4 - 6 giờ
Viên giải phóng chậm	Trong vòng 2 giờ	Tùy dạng bào chế

Phân bố: Isosorbide dinitrat phân bố rộng rãi vào các mô và dịch trong cơ thể, thể tích phân bố biểu kiến ở người lớn là 2 - 4 lít/kg. Tỷ lệ kết hợp với protein huyết tương khoảng 28%.

Chuyển hóa: Isosorbide dinitrat chủ yếu được chuyển hóa ở gan, hai chất chuyển hóa chính đều có hoạt tính là isosorbide-2-mononitrat

(2-ISMN) có thời gian tác dụng ngắn và isosorbid-5-mono-nitrat (5-ISMN) có thời gian tác dụng dài hơn. Nửa đời thải trừ huyết tương của isosorbid dinitrat là 50 ± 20 phút, của 2-ISMN khoảng 2 giờ, của 5-ISMN khoảng 5 giờ.

Thải trừ: Sau khi uống liều đơn isosorbid dinitrat, 80 - 100% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa.

Chỉ định

Phòng và điều trị cơn đau thắt ngực.

Điều trị suy tim sung huyết (phối hợp với các thuốc khác).

Chống chỉ định

Huyết áp thấp, truy tim mạch. Thiếu máu nặng.

Tăng áp lực nội sọ, glôcôm. Nhồi máu cơ tim phải.

Hẹp van động mạch chủ, bệnh cơ tim nguyên phát thể tắc nghẽn.

Viêm màng ngoài tim co thắt. Dị ứng với các nitrat hữu cơ.

Không phối hợp với thuốc ức chế 5-phosphodi-esterase (ví dụ: sildenafil).

Thận trọng

Khi dùng thuốc, phải tăng liều từ từ để tránh nguy cơ hạ huyết áp thể đứng và đau đầu ở một số người bệnh; nên ngồi hoặc nằm sau khi dùng thuốc.

Khi dùng liều cao, không nên giảm thuốc đột ngột.

Thời kỳ mang thai

Chưa có báo cáo nào về ảnh hưởng của thuốc với phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có thải trừ qua sữa hay không. Không nên dùng isosorbid dinitrat cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những ngày đầu điều trị thường có đau đầu (25% người dùng), do tác dụng giãn mạch của thuốc. Triệu chứng này hết sau một tuần.

Thuộc gãy, ADR < 1/100

Tim mạch: Giãn mạch ngoại vi làm da bừng đỏ nhất là ở ngực và mặt, giãn các mạch trong mắt dễ gây tăng tiết dịch và làm tăng nhãn áp, giãn các mạch trong não có thể gây tăng áp lực nội sọ và làm đau đầu.

Hạ huyết áp thể đứng, choáng váng, chóng mặt hay xảy ra khi dùng thuốc cho những người bệnh có huyết áp thấp, người già.

Ít gãy, 1/1 000 < ADR < 1/100

Ngoài da: Có thể có nổi ban, viêm da tróc vảy, rashes, loạn tiêu hóa.

Hiếm gãy, ADR < 1/1 000

Máu: Với liều cao hơn liều điều trị, có thể có methemoglobin máu do thuốc oxy hóa Fe^{++} của huyết cầu tố thành Fe^{+++} làm cho huyết sắc tố không vận chuyển được oxygen.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị cơn đau thắt ngực: Ngâm dưới lưỡi hoặc nhai: 2,5 - 5 mg/lần; nếu chưa giảm triệu chứng, dùng thêm liều tương tự sau mỗi 5 - 10 phút; không được dùng quá 3 liều trong khoảng 15 - 30 phút. Có thể thay bằng dạng phun với liều 1,25 mg/lần, phun 1 - 3 lần vào dưới lưỡi không hít, mỗi lần cách nhau 30 giây.

Điều trị duy trì, phòng cơn đau thắt ngực:

Uống: Liều khởi đầu 5 - 20 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày; liều duy trì 10 - 40 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày; nên bố trí nhịp dùng thuốc để trong ngày có một khoảng thời gian không dùng thuốc để tránh hiện tượng "giảm hoặc mất dung nạp thuốc" (ví dụ dùng thuốc vào 7 giờ sáng; 12 giờ trưa và 5 giờ chiều với bệnh nhân dùng 3 lần/ngày, hoặc vào 7 giờ sáng và 12 giờ trưa với bệnh nhân dùng thuốc 2 lần/ngày để có khoảng thời gian không dùng nitrat là 10 - 14 giờ mỗi ngày). Có thể dùng dạng giải phóng chậm 20 - 40 - 60 mg để giảm số lần

uống. Tuy nhiên vẫn chưa rõ với dạng bào chế này, khoảng thời gian giữa các liều bao nhiêu là phù hợp để tránh hiện tượng "giảm hoặc mất dung nạp thuốc", nhưng tối thiểu phải trên 18 giờ.

Có thể dùng đường truyền tĩnh mạch, hiệu chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân, thường dùng 2 - 12 mg/giờ, có thể tăng đến 20 mg/giờ nếu cần thiết.

Điều trị suy tim sung huyết:

Ngâm dưới lưỡi hoặc nhai 5 - 10 mg, mỗi 2 - 3 giờ, hoặc uống 30 - 160 mg/ngày chia nhiều lần. Liều uống có thể tăng đến 240 mg/ngày nếu cần thiết. Cũng có thể dùng đường truyền tĩnh mạch với liều tương tự liều dùng trong đau thắt ngực.

Người cao tuổi: Không có chỉ dẫn đặc biệt, tuy nhiên cần thận trọng, nhất là với người mẫn cảm với thuốc gây hạ huyết áp.

Trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả của thuốc đối với trẻ em chưa được xác định.

Tương tác thuốc

Các chế phẩm có chứa nitrat khi dùng với rượu sẽ làm tăng tác dụng giãn mạch và gây hạ huyết áp tư thế đứng nghiêm trọng.

Khi dùng thuốc cùng với disopyramid phosphate tác dụng chống tiết nước bọt của disopyramid cản trở sự hòa tan của viên ngâm isosorbid dinitrat.

Các thuốc nhóm nitrat nói chung chống chỉ định dùng cùng các thuốc nhóm ức chế 5-phosphodiesterase (ví dụ như sildenafil) do cộng hợp tác dụng giãn mạch gây tụt huyết áp nghiêm trọng, đã có trường hợp tử vong.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc bảo quản nơi khô ráo trong dụng cụ kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Thường gặp nhất khi dùng quá liều là hạ huyết áp, đau đầu như búa bổ, nhịp tim nhanh, đỏ bừng mặt. Khi liều quá cao có thể xảy ra methemoglobin huyết.

Xử trí: Điều trị hạ huyết áp cần để người bệnh ở tư thế nằm nâng cao 2 chân, có thể tiêm truyền dịch, điều trị chứng xanh tím do methemoglobin huyết bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm xanh methylen với liều 1 - 2 mg/kg thể trọng. Rửa dạ dày ngay lập tức nếu dùng thuốc qua đường uống.

Thông tin qui chế

Isosorbid dinitrat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Apo-ISDN; Dinitrosorbid 10; Isobid; Nadecin; Sorbidin; Sorbiket; Trasorbid; Vasodinitrat 10.

ISRADIPIN

Tên chung quốc tế: Isradipine.

Mã ATC: C08CA03.

Loại thuốc: Chẹn kênh calci/chống tăng huyết áp.

Dạng thuốc và hàm lượng:

Viên nang: 2,5 mg và 5 mg.

Viên nén: 2,5 mg.

Viên giải phóng chậm: 5 mg, 10 mg.

Dược lí và cơ chế tác dụng

Isradipin là thuốc hạ huyết áp loại chẹn kênh calci, thuộc nhóm dihydropyridin. Thuốc chẹn kênh calci trên các kênh typ L phụ thuộc điện thế ở cơ tron động mạch hiệu quả hơn so với các kênh calci ở tế bào cơ tim. Như vậy thuốc làm giãn các động mạch ngoại

vi làm giảm sức cản ngoại vi nên huyết áp động mạch giảm, tăng nhẹ tần số tim khi nghỉ. Thuốc không tác dụng trên co cơ tim.

Isradipin úc chế chọn lọc nút xoang, nhưng không có tác dụng đến dẫn truyền nhĩ thất, hoặc đến co cơ tim. Do vậy isradipin hầu như không gây nhịp tim nhanh do phản xạ và không kéo dài khoảng P - Q, QRS, AH và HV.

Hạ huyết áp đạt được trong vòng 24 giờ sau khi uống thuốc, với liều 2 lần 1 ngày, và tác dụng hoàn toàn sẽ đạt được trong vòng một tuần, hoặc đôi khi sau 2 - 3 tuần dùng liều duy trì.

Có thể dùng isradipin phối hợp với các thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu hoặc thuốc úc chế enzym chuyển đổi angiotensin.

Dược động học

Sau khi uống 90 - 95% thuốc được hấp thu qua đường tiêu hóa, thuốc chuyển hóa mạnh bước đầu ở gan, dẫn đến sinh khả dụng khoảng 15 - 24%. Khi uống 1 liều 2,5 - 20 mg, trong vòng 20 phút, thấy thuốc trong huyết tương và nồng độ đỉnh đạt được sau khoảng 2 giờ.

Uống isradipin với thức ăn, hấp thu bị chậm lại và thời gian đạt nồng độ đỉnh sẽ tăng thêm khoảng 1 giờ, nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng. 95% thuốc liên kết với protein huyết tương. Thể tích phân bố V_d : 3 l/kg. Cả nồng độ đỉnh trong huyết tương và diện tích dưới đường cong đều biểu thị mối liên quan tuyến tính với liều dùng trong khoảng từ 0 - 20 mg.

Thuốc thải trừ qua 2 pha, có nửa đời đầu 1,5 - 2 giờ, và nửa đời cuối là 8 giờ.

Sau khi uống viên isradipin giải phóng chậm, tốc độ hấp thu bị chậm lại và nồng độ thuốc trong huyết tương ít dao động trong suốt thời gian 24 giờ giữa 2 lần uống.

Thuốc chuyển hóa hoàn toàn nên không tìm thấy thuốc nguyên dạng trong nước tiểu. Khoảng 60 - 65% liều thuốc uống bài tiết trong nước tiểu và 25 - 30% thải trừ qua đường phân.

Các số liệu cho thấy không có tương quan rõ giữa được động học và chức năng thận; ở người bệnh suy thận, thấy cả tăng và giảm sinh khả dụng của thuốc. Sinh khả dụng cao hơn ở người cao tuổi và người suy gan (cho tới 27%).

Chỉ định

Tăng huyết áp. Có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc hạ áp khác.

Chống chỉ định

Suy tim chưa được điều trị ổn định.

Quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Huyết áp thấp (huyết áp tâm thu < 90 mmHg). Hẹp động mạch chủ, trong vòng 1 tháng sau nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định, porphyria cấp.

Thận trọng

Hẹp động mạch chủ, suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp, suy gan.

Điều chỉnh liều tùy theo người bệnh suy gan, suy tim, suy thận và người cao tuổi.

Thận trọng ở người bệnh có hội chứng suy nút xoang, đã xác định hoặc rất nghi ngờ mà không đặt được máy tạo nhịp và ở người có huyết áp tâm thu thấp.

Thời kỳ mang thai

Khi dùng ở động vật, không chứng tỏ có tiềm năng gây quái thai hay độc cho phôi. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm tra chặt chẽ ở người mang thai. Vì vậy khi dùng cho người mang thai cần cân nhắc giữa lợi ích chữa bệnh và nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có bài tiết qua sữa hay không; tuy vậy, phụ nữ đang dùng isradipin nên ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Phù蜃 chân, đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, nóng đỏ bừng mặt.

Tuần hoàn: Đánh trống ngực, nhịp nhanh.

Tiết niệu: Tăng số lần đi tiểu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tuần hoàn: Đau thắt ngực nặng thêm.

Tiêu hóa: Buồn nôn, táo bón.

Gan: Tăng transaminase.

Tâm thần: Rối loạn giấc ngủ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tuần hoàn: Ngoại tâm thu, giảm huyết áp.

Da: Ngoại ban, ngứa.

Gan: Tăng bilirubin.

Chuyển hóa: Tăng glucose huyết.

Cơ xương: Đau khớp, đau co.

Nội tiết: To vú ở đàn ông (có thể hồi phục).

Các ADR có khuynh hướng giảm hoặc hết khi tiếp tục điều trị.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều hoặc ngừng thuốc khi xuất hiện các ADR.

Liều lượng và cách dùng

Liều khuyến cáo trong tăng huyết áp nhẹ và trung bình là 2,5 mg, ngày uống 2 lần hoặc 5 mg, ngày uống 1 lần.

Ở người cao tuổi và người suy gan hoặc thận, liều khởi đầu thích hợp hơn là mỗi lần 1,25 mg, uống mỗi ngày 2 lần hoặc 2,5 mg uống mỗi ngày một lần.

Nếu uống 2,5 mg, 2 lần mỗi ngày mà sau 4 tuần vẫn chưa có hiệu quả thì phối hợp thêm thuốc hạ huyết áp khác hoặc tăng liều 5 mg, 2 lần mỗi ngày.

Thuốc thường bắt đầu đáp ứng trong vòng 2 - 3 giờ sau khi uống. Đáp ứng tối đa có thể phải sau 2 - 4 tuần. Nếu sau 4 tuần không đáp ứng được như mong muốn, thì cứ cách 2 - 4 tuần có thể tăng thêm 5 mg mỗi ngày cho tới tối đa 20 mg/ngày. Tuy nhiên, đa số người bệnh không đáp ứng thêm với liều cao hơn 10 mg/ngày và tần suất ADR tăng lên khi liều cao hơn 10 mg/ngày.

Người cao tuổi nên bắt đầu với liều 1,25 mg/lần 2 lần/ngày.

Suy thận: Sinh khả dụng thuốc tăng 45% ở người có Cl_{cr} 30 - 80 ml/phút và giảm 20 - 50% ở người có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 10 \text{ ml/phút}$ thẩm phân máu.

Suy gan: Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương tăng 32% và sinh khả dụng tăng 52% ở người suy gan.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời với cimetidin (một chất úc chế hệ thống cytochrom P₄₅₀) làm tăng 50% sinh khả dụng của thuốc.

Rifampicin có thể làm tăng chuyển hóa và tăng độ thanh thải isradipin.

Thận trọng khi dùng đồng thời với thuốc chống đông máu và thuốc chống co giật. Giảm liều isradipin và theo dõi chặt chẽ khi dùng đồng thời với các thuốc chống tăng huyết áp và giãn mạch khác (đặc biệt các dẫn xuất nitrogen).

Tránh phối hợp: Nilotinib, tetrabenazin, thioridazine, ziprasidone.

Tăng tác dụng: isradipin tăng tác dụng của: amifostine, muối magnezi, thuốc chống khử cực, nitroprussid, phenytoin, rituximab, tacrolimus, tetrabenazin, thioridazine, ziprasidone. Tác dụng của isradipin bị tăng lên bởi: thuốc úc chế thụ thể alpha₁, thuốc trị nấm azol, thuốc chẹn calci, cimetidine, ciprofloxacin, cyclosporin, kháng sinh macrolid, thuốc úc chế protease.

Giảm tác dụng: Isradipin làm giảm tác dụng của: Clopidogrel, quinidin. Tác dụng của isradipin bị giảm bởi: Barbiturat, muối calci, carbamazepine, methylphenidate, nafillin, rifamicin, yohimbine.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 30 °C, trong lọ kín, tránh ánh sáng và ẩm.

Quá liều và xử trí

Kinh nghiệm quá liều về isradipin còn rất ít.

Quá liều có thể gây giãn mạch ngoại vi quá mức với hậu quả giảm huyết áp mạnh và có thể kéo dài và gây nhịp tim nhanh.

Xử trí: Gây nôn, rửa dạ dày, uống than hoạt, sau đó 30 phút dùng thuốc tẩy muối nhẹ. Isradipin liên kết mạnh với protein nên không loại được bằng thẩm tách máu. Quá liều isradipin biểu hiện lâm sàng bằng hạ huyết áp mạnh, nên phải điều trị hỗ trợ tim mạch, bao gồm kiểm tra chức năng tim và hô hấp, nâng cao các chi dưới, chú ý đến thể tích dịch tuần hoàn, và lưu lượng nước tiểu. Có thể dùng một thuốc co mạch để giúp phục hồi huyết áp trở lại bình thường, miễn là không có chống chỉ định.

Hạ huyết áp kéo dài hoặc rối loạn dẫn truyền nhĩ thất có thể được xử lý bằng tiêm tĩnh mạch muối calci, hoặc glucagon. Phải ngừng cimetidin trong trường hợp này (nếu đang sử dụng đồng thời với isradipin) vì có nguy cơ làm tăng thêm nồng độ isradipin trong huyết tương.

ITRACONAZOL

Tên chung quốc tế: Itraconazole

Mã ATC: J02AC02.

Loại thuốc: Chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 100 mg;

Dung dịch uống: 10 mg/ml (150 ml);

Dung dịch tiêm truyền: 200 mg/50 ml.

Được lý và cơ chế tác dụng

Itraconazol là một dẫn chất triazol tổng hợp có tác dụng chống nấm, bao gồm cả nấm mốc và nấm da. Tác dụng chống nấm của thuốc tương tự fluconazol và ketoconazol, mặc dù có khác nhau một chút về được lực học và phổ tác dụng rộng hơn ketoconazol. Itraconazol có tác dụng ổn định trên lâm sàng, đặc biệt với *Aspergillus spp.*. Thuốc cũng có tác dụng chống lại *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Candida*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Basidiobolus* và *Sporotrichosis spp.* Itraconazol ức chế các enzym phụ thuộc cytochrom P₄₅₀ của nấm, làm ức chế sinh tổng hợp ergosterol trong màng tế bào nấm, ảnh hưởng đến sự sống và phát triển của tế bào nấm.

Itraconazol không có tác dụng với *Fusarium*, *Scedosporium* hoặc *Scopulariopsis*, bao gồm *S. acremonium* và *S. brevicaulis*.

Kháng thuốc:

Một số chủng nấm kháng Itraconazol đã phân lập được từ nghiên cứu *in vitro* và mẫu lấy từ bệnh nhân khi dùng thuốc dài ngày. Những nấm đã kháng itraconazol, kể cả *Candida* có thể kháng chéo với các thuốc chống nấm azol khác như fluconazol, ketoconazol.

Được động học

Sinh khả dụng đường uống của itraconazol phụ thuộc nhiều vào dạng thuốc và thức ăn. Itraconazol dưới dạng dung dịch được hấp thu tốt nhất khi đói. Thức ăn làm giảm tốc độ và mức độ hấp thu của thuốc ở dạng dung dịch. Trong khi đó, itraconazol dưới dạng viên nang được hấp thu tốt và đạt nồng độ tối đa khi uống ngay sau bữa ăn hoặc uống cùng thức ăn, do thức ăn làm giảm tốc độ hấp thu nhưng làm tăng C_{max} và diện tích dưới đường cong (AUC).

Khi dùng liều đơn 200 mg itraconazol dưới dạng dung dịch (không có thức ăn), C_{max} đạt được 544 nanogram/ml trong khoảng 2,2 giờ sau khi uống. Liều đơn 200 mg itraconazol dạng viên nang uống với thức ăn, C_{max} đạt được trung bình 302 nanogram/ml trong khoảng 4 - 5 giờ sau khi uống.

Thuốc liên kết với protein cao tới trên 99%, chủ yếu với albumin. Thuốc hòa tan tốt trong lipid, nồng độ trong các mô cao hơn nhiều trong huyết thanh. Itraconazol chuyển hóa trong gan thành nhiều chất rồi bài tiết qua mật hoặc nước tiểu. Một trong những chất chuyển hóa là hydroxyitraconazol có tác dụng chống nấm và có nồng độ trong huyết thanh gấp đôi nồng độ của itraconazol ở trạng thái ổn định. Khoảng 40% liều được bài xuất ra nước tiểu dưới dạng hợp chất chuyển hóa không có hoạt tính, 3 - 18% liều uống được bài tiết qua phân dưới dạng không đổi. Một lượng nhỏ thải trừ qua lớp sừng và tóc. Nửa đời thải trừ của itraconazol sau khi uống dạng viên nang và dạng dung dịch tương ứng là 64 giờ và 39,7 giờ; của chất chuyển hóa hydroxyitraconazol tương ứng là 56 giờ và 27,3 giờ. Thẩm tách máu không loại được itraconazol ra khỏi cơ thể.

Chỉ định

Nấm *Candida* ở miệng - họng.

Nấm *Candida* âm hộ - âm đạo.

Lang ben.

Bệnh nấm da nhạy cảm với itraconazol (như bệnh do *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*) thí dụ bệnh nấm da chân, da ben, da thân, da kẽ tay.

Bệnh nấm móng chân, tay (*Tinea unguium*).

Bệnh nấm *Blastomyces* phổi và ngoài phổi.

Bệnh nấm *Histoplasma* bao gồm bệnh mạn tính ở khoang phổi và bệnh nấm *Histoplasma* rải rác, không ở màng não.

Bệnh nấm *Aspergillus* phổi và ngoài phổi ở người bệnh không dung nạp hoặc kháng với amphotericin B.

Điều trị duy trì cho những người bệnh nhiễm HIV để phòng nhiễm nấm tiềm ẩn tái phát.

Để phòng nhiễm nấm trong thời gian giảm bạch cầu trung tính kéo dài, khi phác đồ điều trị thông thường cho thấy không hiệu quả.

Điều trị chỉ được tiếp tục khi xác định rõ nấm còn nhạy cảm với thuốc.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với itraconazol và các azol khác hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Dùng đồng thời với một số thuốc nhóm chống loạn nhịp, các thuốc hạ lipid máu nhóm ức chế HMG - CoA reductase (các statin), terfenadin, astemisol, triazolam dạng uống, midazolam dạng uống và cisaprid. (xem phần Tương tác thuốc)

Điều trị bệnh nấm móng cho phụ nữ mang thai hoặc dự định có thai.

Thận trọng

Trường hợp nhiễm nấm *Candida* toàn thân nghi ngờ đã kháng fluconazol thì cũng có thể kém nhạy cảm với itraconazol. Do vậy, cần kiểm tra độ nhạy cảm với itraconazol trước khi điều trị.

Mặc dù khi điều trị ngắn ngày thuốc không gây rối loạn chức năng gan, nhưng cũng không nên dùng thuốc cho người bệnh có tiền sử bệnh gan hoặc gan đã bị nhiễm độc do các thuốc khác. Khi điều trị dài ngày (trên 30 ngày) phải định kỳ theo dõi chức năng gan.

Thời kỳ mang thai

Itraconazol gây phát triển bất thường ở bào thai chuột cống. Chưa có nghiên cứu trên phụ nữ mang thai, nên chỉ dùng cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Itraconazol có phân bố vào sữa mẹ. Nên cân nhắc lợi ích của việc dùng thuốc cho người mẹ và nguy cơ có thể xảy ra với trẻ bú sữa. Không nên cho trẻ bú khi người mẹ dùng itraconazol.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi điều trị ngắn ngày, ADR thường xảy ra ở khoảng 7% người bệnh, phần lớn là buồn nôn, đau bụng, nhức đầu và khó tiêu.

Khi điều trị dài ngày ở những người bệnh có bệnh tiêm ẩn và phải dùng nhiều loại thuốc cùng loại thì C_{max} xảy ra nhiều hơn (16,2%). Hầu hết các ADR xảy ra ở đường tiêu hóa và với tần xuất khoảng 5 - 6% trên số người bệnh đã điều trị.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Chóng mặt, đau đầu, sốt (3 - 7%), suy nhược.

Tiêu hóa: Buồn nôn, đau bụng, táo bón, rối loạn tiêu hóa.

Tim mạch: Phù (4%), tăng huyết áp (3%), đau ngực (3%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Các phản ứng dị ứng như ngứa, ngoại ban, nổi mày đay và phù mạch; hội chứng Stevens - Johnson, bệnh thần kinh ngoại vi. Rối loạn công thức máu, giảm kali huyết (khi dùng dài ngày).

Nội tiết: Rối loạn kinh nguyệt.

Gan: Tăng có hồi phục các enzym gan, viêm gan, đặc biệt sau khi điều trị thời gian dài.

Ngoài ra cũng thấy có nguy cơ viêm gan, giảm kali huyết, phù và rụng lông, tóc, đặc biệt sau điều trị thời gian dài trên 1 tháng với itraconazol.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Suy tim, phù phổi, loạn nhịp tim bất thường.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Định kỳ theo dõi chức năng gan, ngừng thuốc nếu thấy bất thường và dấu hiệu viêm gan.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Hai dạng viên nang và dung dịch uống thường không được dùng thay thế lẫn nhau do sinh khả dụng và cách dùng khác nhau. Viên nang nên uống sau bữa ăn (thức ăn làm tăng hấp thu), trong khi đó dạng dung dịch được uống vào lúc đói (thức ăn làm giảm hấp thu).

Dạng dung dịch uống thường được dùng hiệu quả đối với bệnh nấm *Candida* ở miệng và thực quản. Khi uống, phải súc mạnh dung dịch trong miệng vài giây rồi mới nuốt.

Dạng dung dịch tiêm truyền thường được truyền trong khoảng 1 giờ.

Liều lượng:

Liều thường dùng cho người lớn:

Dung dịch uống: 200 mg/ngày, có thể dùng 1 lần hoặc chia 2 lần trong ngày. Thời gian điều trị khoảng 1 tuần. Nếu không thấy đáp ứng sau một tuần, có thể điều trị tiếp một tuần nữa. Hoặc có thể dùng mức liều 100 mg/ngày, điều trị trong 3 tuần.

Với các trường hợp nhiễm đã kháng fluconazol, 100 - 200 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 2 tuần. Nếu không có đáp ứng, có thể điều trị tiếp tục trong 2 tuần nữa.

Viên nang

Điều trị ngắn ngày:

Nấm *Candida* miệng - họng: 100 mg/ngày, trong 15 ngày. Người bệnh AIDS hoặc giảm bạch cầu trung tính: 200 mg/ngày, trong 15 ngày (vì thuốc hấp thu kém ở nhóm này).

Nấm *Candida* âm hộ - âm đạo: 200 mg/lần, 2 lần/ngày (dùng 1 ngày); hoặc uống 200 mg/lần/ngày, trong 3 ngày.

Lang ben: 200 mg/lần/ngày, trong 7 ngày.

Bệnh nấm da: 100 mg/lần/ngày, trong 15 ngày. Nếu nấm ở các vùng sừng hóa cao, điều trị kéo dài thêm 15 ngày với liều 100 mg/ngày.

Điều trị dài ngày (nhiễm nấm toàn thân) phụ thuộc vào đáp ứng lâm sàng và chủng loại nấm.

Bệnh nấm móng: 200 mg/lần/ngày, trong 3 tháng.

Bệnh nấm *Aspergillus*: 200 mg/lần/ngày, điều trị từ 2 - 5 tháng. Có thể tăng liều: 200 mg/lần, 2 lần/ngày, nếu bệnh lan tỏa.

Bệnh nấm *Candida*: 100 - 200 mg/lần/ngày, điều trị từ 3 tuần - 7 tháng. Có thể tăng liều đến 200 mg, ngày 2 lần, nếu bệnh lan tỏa.

Bệnh nấm *Cryptococcus* (không phải viêm màng não): 200 mg/lần/ngày, điều trị từ 6 - 12 tháng.

Viêm màng não do nấm *Cryptococcus* cho những trường hợp nhiễm HIV: 200 mg/lần, 2 lần/ngày, điều trị ít nhất trong 6 tháng. Bệnh nấm *Histoplasma* và *Blastomyces*: 200 mg/lần, 1 - 2 lần/ngày, trong 8 tháng.

Nhiễm nấm toàn thân: 100 - 200 mg/lần/ngày, có thể tăng đến 200 mg/lần, 2 lần/ngày cho những trường hợp nhiễm xâm lấn hoặc rải rác, kể cả trường hợp viêm màng não do *Cryptococcus*.

Trường hợp nhiễm nấm đe dọa tính mạng: Liều nạp 200 mg/lần, 3 lần/ngày, trong 3 ngày, đã được sử dụng.

Điều trị theo kinh nghiệm cho người bệnh giảm bạch cầu trung tính, có sốt: Khởi đầu tiêm truyền tĩnh mạch 200 mg/lần, 2 lần/ngày, dùng trong 2 ngày sau đó 200 mg/lần/ngày cho tới khoảng 14 ngày. Điều trị tiếp tục với itraconazol dạng uống, liều 200 mg/lần, 2 lần mỗi ngày cho tới khi hết các dấu hiệu lâm sàng. An toàn và hiệu quả cho chỉ định này khi điều trị trên 28 ngày chưa được rõ. Với trường hợp giảm bạch cầu trung tính do truyền hóa chất, có thể dùng itraconazol dạng uống liều 200 mg/ngày, 2 lần/ngày.

Trẻ em: Hiệu quả và an toàn thuốc chưa được khẳng định.

Mức liều 50 mg/ngày (trẻ cân nặng dưới 20 kg) hoặc 100 mg/ngày (trẻ cân nặng ≥ 20 kg) đã được dùng trong điều trị bệnh nấm da đầu. Liều cho người suy giảm chức năng gan, thận: Kinh nghiệm còn hạn chế, nên thận trọng khi dùng thuốc cho những đối tượng này.

Tương tác thuốc

Với các chất bị chuyển hóa bởi hệ enzym CYP: Itraconazol là chất ức chế hệ enzym này, nên tránh hoặc phải thận trọng khi dùng đồng thời itraconazol với các thuốc bị chuyển hóa bởi hệ enzym này vì có thể gây tăng nồng độ các thuốc dùng đồng thời, kéo dài tác dụng điều trị và cả ADR.

Với các thuốc chống loạn nhịp: Itraconazol có thể gây tăng nồng độ quinidin, dofetilid khi dùng đồng thời làm tăng ADR nghiêm trọng trên tim, gây rối loạn tim đến mức đe dọa tính mạng, có thể gây tử vong đột ngột. Do vậy chống chỉ định khi dùng đồng thời các thuốc này.

Với các thuốc hạ cholesterol máu (chống tăng lipid) nhóm ức chế HMG - CoA reductase như lovastatin, atorvastatin, simvastatin, pravastatin..., itraconazol có thể làm tăng nồng độ các thuốc này trong máu làm tăng tác dụng và tăng nguy cơ độc (bệnh cơ và can globin cơ niệu kịch phát). Do vậy, chống chỉ định dùng đồng thời itraconazol và các thuốc nhóm này, hoặc có thể phải tạm ngừng các thuốc này nếu cần phải điều trị bệnh nấm toàn thân.

Với các thuốc chống retrovirus: Itraconazol gây tăng nồng độ maraviroc, nên có thể giảm liều maraviroc xuống 150 mg, 2 lần/ngày khi dùng đồng thời với itraconazol.

Với terfenadin, astemisol, cisaprid: Đã hiếm thấy thông báo trường hợp ADR trên tim, đến mức chết người khi dùng đồng thời itraconazol với các thuốc này, tương tự với cả ketoconazol, rất có thể do các thuốc chống nấm đã ức chế hệ isoenzym CYP nên đã làm tăng nồng độ các thuốc này trong huyết tương, giảm độ thanh thải thuốc. Chống chỉ định dùng đồng thời itraconazol với các thuốc này.

Với các benzodiazepin: Itraconazol có thể gây tăng nồng độ các thuốc nhóm benzodiazepin như diazepam, midazolam, triazolam làm tăng hoặc kéo dài tác dụng an thần, gây ngủ của nhóm thuốc này. Do vậy, chống chỉ định dùng đồng thời itraconazol với midazolam dạng uống hoặc triazolam. Nếu dùng midazolam dạng tiêm cho những người đang dùng itraconazol (ví dụ trong tiền mê để phẫu thuật) thì phải theo dõi thật cẩn thận vì có thể kéo dài tác dụng an thần.

Với warfarin: Itraconazol làm tăng tác dụng chống đông của chất này. Cần theo dõi thời gian prothrombin ở người bệnh để giảm liều warfarin nếu cần khi dùng đồng thời.

Với các thuốc chẹn calci: Itraconazol có thể ức chế chuyển hóa các thuốc chẹn kênh calci như nifedipin, felodipin, verapamil. Thêm vào đó, các thuốc chẹn kênh calci có thể có tác dụng gây co thắt tim, thêm vào tác dụng của itraconazol. Đã thấy thông báo trường hợp bị phù khi dùng đồng thời itraconazol và dihydropyridin. Vì có thể tăng nguy cơ suy tim xung huyết, nên phải thận trọng khi dùng itraconazol cho những bệnh nhân đang dùng các thuốc chẹn kênh calci hoặc phải điều chỉnh liều phù hợp. Chống chỉ định dùng đồng thời itraconazol với nisoldipin.

Với các thuốc khác:

Tăng nồng độ carbamazepin và giảm nồng độ itraconazol khi dùng đồng thời.

Tăng nồng độ digoxin khi dùng đồng thời với itraconazol, phải theo dõi để điều chỉnh liều.

Hạ glucose huyết nặng đã thấy xảy ra khi uống các thuốc chống đái tháo đường đồng thời với các thuốc chống nấm azol. Vì vậy cần theo dõi nồng độ glucose trong máu để điều chỉnh liều các thuốc uống chống đái tháo đường.

Itraconazol được hấp thu tốt trong môi trường acid dịch vị. Vì vậy nếu uống cùng các thuốc kháng acid, hoặc các chất kháng H₂ (như cimetidin, ranitidin) hoặc omeprazol, sucralfate, sinh khả dụng của itraconazol sẽ bị giảm đáng kể, làm mất tác dụng điều trị chống nấm. Vì vậy không nên dùng đồng thời hoặc phải thay itraconazol bằng fluconazol hay amphotericin B.

Các thuốc cảm ứng enzym như rifampicin, isoniazid, phenobarbital, phentyoin làm giảm nồng độ itraconazol trong huyết tương. Do đó nên thay thuốc chống nấm khác nếu việc điều trị bằng isoniazid hoặc rifampicin là cần thiết.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản nơi khô, ở nhiệt độ phòng (15 - 30 °C), tránh ánh sáng.

Dung dịch uống: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 25 °C. Không để đóng lạnh.

Quá liều và xử trí

Chưa có nhiều thông tin về trường hợp quá liều. Một số người bệnh dùng liều trên 1 000 mg có các triệu chứng tương tự phản ứng phụ ở liều khuyên dùng.

Điều trị: Người bệnh cần được điều trị triệu chứng và hỗ trợ, rửa dạ dày nếu cần thiết. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Không loại được itraconazol bằng thẩm tách máu.

Thông tin qui chế

Itraconazol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Acitral; Bestporal; Canditral; Conazonin; Eurotracon; Flunol; Fungotex; Funleo; Icozole; Istrax; Itaspor; Itcure; Itracap; Itracole; Itramir; Itranox; Itranstad; Itratil; Itraxcop; Itrazol; Itrex; Izol - Fungi; Izolmarksans; Kupitral; Pharmitrole; Raset; Rumycoz; Sanuzo; Scotrasix; Spobet; Sporacid; Sporal; Sporanox IV; Taleva; Tanolox; Trifungi; Vanoran.

IVERMECTIN

Tên chung quốc tế: Ivermectin.

Mã ATC: P02CF01.

Loại thuốc: Thuốc chống giun sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 3 mg, 6 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ivermectin là dẫn chất bán tổng hợp của một trong số avermectin, nhóm chất có cấu trúc lacton vòng lớn, phân lập từ sự lên men *Streptomyces avermitilis*. Ivermectin có phô hoạt tính rộng trên các loại giun tròn và tiết túc của gia súc, do đó được dùng nhiều trong thú y. Thuốc lần đầu tiên được dùng cho người vào năm 1981. Ivermectin có hiệu quả trên nhiều loại giun tròn như giun lươn, giun tóc, giun kim, giun dũa, giun móc và giun chỉ *Wuchereria bancrofti*. Tuy nhiên, thuốc không có tác dụng trên sán lá gan và sán dây. Thuốc có tác dụng chống áu trùng giun chỉ *Onchocerca volvulus* và làm giảm số lượng áu trùng giun chỉ mà không gây độc như khi dùng diethylcarbamazin. Ivermectin cũng có tác dụng chống áu trùng giun chỉ trong bạch mạch và được dùng để điều trị cộng đồng ở các vùng bệnh lưu hành. Sau khi điều trị thường phải điều trị lại sau một khoảng thời gian ít nhất 3 tháng. Đối với điều trị cộng đồng, liều cho hàng năm hoặc cách 6 tháng.

Hiện nay, ivermectin là thuốc được chọn điều trị bệnh giun chỉ *Onchocerca volvulus* và là thuốc diệt áu trùng giun chỉ rất mạnh, nhưng ít tác dụng trên ký sinh trùng trưởng thành. Sau khi uống được 2 - 3 ngày, áu trùng giun chỉ ở da mất đi nhanh; còn áu trùng ở giác mạc và tiền phòng mắt thì chậm hơn. Tác dụng tối đa điều trị bệnh giun chỉ *Onchocerca* là trong khoảng từ 3 - 6 tháng và trong điều trị *Strongyloides* (giun lươn) là 3 tháng.

Tác dụng của thuốc có thể kéo dài đến 12 tháng. Một tháng sau khi dùng, áu trùng tại tử cung giun chỉ trưởng thành không thoát ra được, rồi bị thoái hóa và tiêu di. Tác dụng kéo dài trên áu trùng rất có ích trong việc ngăn chặn con đường lây lan của bệnh.

Cơ chế tác dụng: Thuốc liên kết chọn lọc và có ái lực mạnh với các kênh ion clorid glutamat có trên các tế bào thần kinh và cơ của các động vật không xương sống, dẫn đến tăng tính thâm của màng tế bào đối với ion clorid và sau đó làm âm tính điện thế màng của các tế bào này dẫn đến liệt và chết kí sinh trùng.

Dược động học

Ivermectin được hấp thu sau khi uống, hiện chưa biết rõ sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc sau khi uống. Nói chung, không thấy có sự khác nhau về nồng độ đỉnh trong huyết tương giữa dạng viên nén và dạng viên nang (46 so với 50 microgam/lít). Tuy nhiên, khi dùng ivermectin với đồ uống có cồn như bia, rượu, nồng độ đỉnh tăng gấp đôi và sinh khả dụng tương đối của viên nén chỉ bằng 60% sinh khả dụng của dạng dung dịch. Sinh khả dụng tăng lên trong bữa ăn giàu chất béo. Thời gian đạt tới nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 4 giờ và không khác nhau giữa các dạng bào chế. Ivermectin có thể tích phân bố 3 - 3,5 lit/kg, không qua hàng rào máu não. Nửa đời thải trừ vào khoảng 18 giờ. Khoảng 93% thuốc liên kết với protein huyết tương. Thuốc chuyển hóa ở gan, chủ yếu thông qua cytochrom P₄₅₀ isoenzym CYP3A4. Thuốc được đào thải phần lớn dưới dạng chuyển hóa trong khoảng 2 tuần, chủ yếu qua phân, dưới 1% liều dùng được thải qua nước tiểu và dưới 2% trong sữa.

Chỉ định

Người lớn và trẻ em cân nặng ≥ 15 kg:

Điều trị giun chỉ *Onchocerca* do áu trùng giun chỉ *Onchocerca volvulus*.

Điều trị giun lươn ở ruột.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với ivermectin và bất cứ thành phần nào của thuốc.

Điều trị bệnh giun chỉ *Loa loa* do tiềm năng gây độc thần kinh (bệnh não).

Thận trọng

Bệnh não nặng hoặc tử vong đã xảy ra ở người bệnh sau khi dùng ivermectin điều trị nhiễm *Onchocerca* trong vùng có giun chỉ *Loa loa* lưu hành (do có áu trùng trong máu).

An toàn và hiệu quả chưa được xác định đối với trẻ có cân nặng < 15 kg, không nên dùng ivermectin cho trẻ có cân nặng < 15 kg và trẻ < 2 tuổi, do hàng rào máu - não có thể còn kém phát triển so với trẻ lớn hơn.

Điều trị cộng đồng cần loại trừ phụ nữ có thai, trẻ em dưới 15 kg và người ôm nặng.

Ivermectin có thể gây các phản ứng da và phản ứng toàn thân với mức độ khác nhau (phản ứng Mazzoti) và các phản ứng trên mắt ở các người bệnh bị giun chỉ *Onchocerca*.

Cần điều trị nhắc lại cho những người bệnh bị suy giảm miễn dịch. Do thuốc làm tăng GABA, nên có quan niệm cho rằng thuốc có tác dụng trên hệ TKTU ở người mà hàng rào máu não bị tổn thương (như trong bệnh viêm màng não, bệnh do *Trypanosoma*).

Khi điều trị bằng ivermectin cho người bị bệnh viêm da do giun chỉ *Onchocerca* thì tăng phản ứng, có thể xảy ra các phản ứng có hại nặng hơn, đặc biệt là phù và làm cho tình trạng bệnh nặng lên.

Thời kỳ mang thai

Tác dụng gây quái thai đã được theo dõi trên động vật nghiên cứu. Do chưa có nghiên cứu được kiểm soát trên người mang thai, vì vậy ivermectin không khuyến cáo dùng cho phụ nữ có thai.

Thời kỳ cho con bú

Ivermectin tiết vào sữa mẹ với nồng độ thấp (dưới 2% lượng thuốc đã dùng). An toàn với trẻ sơ sinh chưa được xác định, do đó chỉ dùng thuốc này cho người mẹ khi thấy lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ cho con. Không nên cho mẹ dùng thuốc tới khi trẻ ít nhất được 1 tuần tuổi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ivermectin là thuốc an toàn, rất thích hợp cho các Chương trình điều trị trên phạm vi rộng. Hầu hết các ADR của thuốc là do các phản ứng miễn dịch đối với các áu trùng bị chết. Vì vậy, mức độ nặng nhẹ của ADR có liên quan đến mật độ áu trùng ở da. Các ADR đã được thông báo gồm sốt, ngứa, chóng mặt hoa mắt, phù, ban da, nhạy cảm đau ở hạch bạch huyết, ra mồ hôi, rung mình, đau cơ, sưng khớp, sưng mặt (phản ứng Mazzoti), đau họng, ho, đau đầu. Hạ huyết áp thể đứng nặng đã được thông báo có kèm ra mồ hôi, nhịp tim nhanh và lú lẫn.

Ivermectin có thể gây kích ứng mắt ở mức độ trung bình. Tăng bạch cầu ái toan và tăng enzym gan đã được báo cáo.

ADR thường xảy ra trong 3 ngày đầu sau khi điều trị và phụ thuộc vào liều dùng. Tỉ lệ các ADR đã được thông báo rất khác nhau. Trong một báo cáo gồm 50 929 người bệnh dùng ivermectin, tác dụng phụ khoảng 9%. Ở những vùng có dịch lưu hành nhiều, tỷ lệ các ADR có thể cao hơn nhiều.

Dưới đây là ADR trong điều trị bệnh giun chỉ *Onchocerca* liều 0,1 - 0,2 mg/kg:

Thường gặp, ADR > 1/100

Xương khớp: Đau khớp/viêm màng hoạt dịch (9,3%).

Hạch bạch huyết: Sung to và đau hạch bạch huyết ở nách (10,0% và 4,4%), ở cổ (5,3% và 1,3%), ở ben (12,6% và 13,9%).

Da: Ngứa (27,5%); các phản ứng da như phù, có nốt sần, mụn mủ, ban da, mày đay (22,7%).

Toàn thân: Sốt (22,6%).

Tiêu hóa: Ỉa chảy (2%), nôn (2%).

Gan: Tăng ALT (2 %), tăng AST(2%).

Phù: Mát (1,2%); ngoại vi (3,2%).

Tim mạch: Hạ huyết áp thể đứng (1,1%), nhịp tim nhanh (3,5%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

TKTW: Đau đầu (0,2%).

Thần kinh ngoại vi: Đau cơ (0,4%).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ivermectin có thể gây các phản ứng da và phản ứng toàn thân với mức độ khác nhau (phản ứng Mazzoti) và các phản ứng trên mắt ở các người bệnh bị giun chỉ *Onchocerca*. Các phản ứng này có thể là hậu quả của đáp ứng dị ứng và viêm do các áu trùng bị chết. Có thể điều trị các phản ứng này bằng cách dùng thuốc giảm đau, thuốc kháng histamin hoặc tiêm corticosteroid ngay khi mới xuất hiện các triệu chứng. Liều dùng tùy theo mức độ của các phản ứng. Khi bị hạ huyết áp thể đứng, cần bù dịch bằng đường uống, nằm nghỉ, truyền tĩnh mạch nước muối sinh lý hoặc tiêm corticosteroid. Cần nhớ rằng ivermectin không diệt được ký sinh trùng *Onchocerca* trưởng thành, do đó thường xuyên theo dõi và tái điều trị là cần thiết. Phải dặn dò người bệnh.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Ivermectin uống với nước vào lúc đói, tránh ăn trong vòng 2 giờ trước và sau khi dùng thuốc.

Liều lượng:

Người lớn, trẻ em ≥ 15 kg và > 5 tuổi:

Bệnh giun chỉ *Onchocerca*: Dùng một liều duy nhất 0,15 mg/kg. Liều cao hơn sẽ làm tăng phản ứng có hại, mà không tăng hiệu quả điều trị. Cần phải tái điều trị với liều như trên cách 3 - 12 tháng đến khi không còn triệu chứng.

Bệnh giun lươn ở ruột do *Strongyloides stercoralis*: Nhà sản xuất khuyến cáo dùng một liều duy nhất 0,2 mg/kg, tiến hành theo dõi xét nghiệm phân. Liều dùng khác: 0,2 mg/kg/ngày, trong 2 ngày.

Nhiễm giun đũa do *Ascaris lumbricoides*: Dùng một liều duy nhất 0,15 - 0,2 mg/kg.

Áu trùng di chuyển trên da do *Ancylostoma braziliense*: 0,2 mg/kg/ngày, trong 1 - 2 ngày.

Nhiễm giun chỉ do *Mansonella ozzardi*: Dùng liều duy nhất 0,2 mg/kg.

Nhiễm giun chỉ do *Mansonella streptocerca*: Dùng liều duy nhất 0,15 mg/kg.

Nhiễm giun chỉ do *Wuchereria bancrofti*: Dùng liều duy nhất 0,15 mg/kg kết hợp với albendazol.

Dưới đây là khuyến cáo liều dùng ivermectin dựa theo lượng cơ thể:

Liều theo quy định: 0,15 mg/kg

Thể trọng (kg)	Liều uống duy nhất
15 - 25	3 mg
26 - 44	6 mg
45 - 64	9 mg
65 - 84	12 mg
≥ 85	0,15 mg/kg

Liều theo quy định: 0,2 mg/kg

Thể trọng (kg)	Liều uống duy nhất
15 - 24	3 mg
25 - 35	6 mg
36 - 50	9 mg
51 - 65	12 mg
66 - 79	15 mg
≥ 80	0,2 mg/kg

Tương tác thuốc

Về mặt lý thuyết, thuốc có thể làm tăng tác dụng của các thuốc kích thích thụ thể GABA (như các benzodiazepin và natri valproat).

Tránh dùng đồng thời ivermectin với BCG.

Ivermectin có thể làm tăng tác dụng của thuốc kháng vitamin K.

Tác dụng của ivermectin có thể tăng lên khi dùng đồng thời với azithromycin. Các thuốc ức chế P-glycoprotein/ABCB1. Ivermectin làm giảm tác dụng của BCG, vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30 °C.

Quá liều và xử trí

Các biểu hiện chính do nhiễm độc ivermectin là ban da, phù, nhức đầu, hoa mắt, chóng mặt, suy nhược, buồn nôn, nôn, ỉa chảy. Các ADR khác gồm các cơn động kinh, mất điều hòa, khó thở, đau bụng, dị cảm và mày đay.

Khi bị nhiễm độc, cần truyền dịch và các chất điện giải, trợ hô hấp (oxygen và hô hấp nhân tạo nếu cần), dùng thuốc tăng huyết áp nếu bị hạ huyết áp. Gây nôn hoặc rửa dạ dày càng sớm càng tốt. Sau đó, dùng thuốc tẩy và các biện pháp chống độc khác nếu cần để ngăn cản sự hấp thu thêm thuốc vào cơ thể.

Thông tin quy chế

Ivermectin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Ascarantel 3; Ivermectin Nic; Opelomin 3; Pizar; Sos Mectin-3.

KALI CLORID

Tên chung quốc tế: Potassium chloride.

Mã ATC: A12BA01, B05XA01.

Loại thuốc: Chất điện giải.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc uống: Viên nang tác dụng kéo dài 8 mmol và 10 mmol kali clorid; dung dịch 10, 15, 20, 30, 40 và 45 mmol/15 ml; thuốc bột để pha dung dịch 15, 20 và 25 mmol/gói (mùi hoa quả); thuốc bột để chế hỗn dịch 20 mmol; viên nén tác dụng kéo dài 6; 7; 8 và 10 mmol.

Thuốc tiêm: Kali clorid đậm đặc pha tiêm 1,5 mmol/ml và 2,0 mmol/ml (50 ml).

Chú ý: 1 mmol tương đương 75 mg kali clorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Kali là một cation chủ yếu (xấp xỉ 150 - 160 mmol/lít) trong tế bào và cần thiết để duy trì cân bằng acid - base, độ đặc trưng và đặc tính điện động học của tế bào. Kali là chất hoạt hóa quan trọng trong nhiều phản ứng enzym và là chất cần thiết trong quá trình sinh lý. Ở dịch ngoại bào, hàm lượng kali thấp (3,5 - 5 mmol/lít). Một enzym liên kết với màng là $Na^+ - K^+$ - ATPase có tác dụng vận chuyển tích cực, bom Na^+ ra ngoài và K^+ vào trong tế bào để duy trì sự chênh lệch nồng độ này. Chênh lệch nồng độ K^+ trong và ngoài tế bào cần thiết cho dẫn truyền xung động thần kinh ở các mô đặc biệt như tim, não, và cơ xương, cũng như duy trì chức năng thận bình thường và cân bằng kiềm toan.

Dược động học

Kali clorid hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, và hấp thu tốt hơn các muối kali khác không phải kali clorid. Thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận (khoảng 90%) và phân (khoảng 10%). Không giống natri, khả năng giữ kali của thận kém, ngay cả khi cơ thể thiếu trầm trọng.

Viên bao tan ở ruột đi qua dạ dày, giải phóng thuốc tại ruột non tạo nên nồng độ kali cao, nguy hiểm tại chỗ. Viên giải phóng kéo dài dạng cốt sáp phóng thích kali từ từ trong suốt chiều dài ruột non, tạo nồng độ ổn định sau khi hấp thu, tránh được nguy cơ gây ra nồng độ cao, nguy hiểm tại chỗ.

Chỉ định

Kali clorid thường được lựa chọn để điều trị giảm kali huyết và ion clorid cũng cần để điều chỉnh giảm clorid huyết thường xảy ra cùng với giảm kali huyết. Kali clorid được chỉ định điều trị giảm kali huyết nặng ở người bệnh dùng thuốc lợi tiểu thải kali để điều trị tăng huyết áp vô căn chưa biến chứng. Kali clorid còn được dùng để phòng giảm kali huyết ở những người đặc biệt có nguy cơ giảm kali huyết (ví dụ: người bệnh dùng digitalis bị loạn nhịp tim nặng, vì giảm kali huyết làm tăng độc tính của glycosid tim).

Kali clorid cũng có thể chỉ định cho người bị xơ gan có chức năng thận bình thường, một số trạng thái ỉa chảy, kê cả do sử dụng thuốc nhuận tràng dài ngày, nôn kéo dài, hội chứng Bartter, bệnh thận gây mất kali và ở những người bệnh (kè cả trẻ em) điều trị corticosteroid kéo dài.

Điều trị tăng huyết áp do thiếu kali, kết hợp với magnesi để điều trị nhồi máu cơ tim cấp, làm giảm nguy cơ loạn nhịp thất.

Chống chỉ định

Tăng kali huyết, khi nồng độ kali huyết lớn hơn 5 mmol/lít, vì nồng độ kali cao có thể gây ngừng tim.

Kali clorid dạng viên chống chỉ định khi thực quản bị chèn ép, dạ dày chậm tiêu, tắc ruột, hẹp môn vị, vì cần tránh kali clorid qua dạ dày - ruột có thể gây kích ứng dạ dày ruột nặng hơn, do sự tạo nồng độ kali tại chỗ cao.

Tăng clorid huyết.

Thận trọng

Sử dụng thận trọng ở người bị suy thận hoặc suy thượng thận, bệnh tim, mất nước cấp, say nóng, phá hủy mô rộng như bỏng nặng, hoặc người dùng thuốc lợi tiểu ít thải kali.

Ở người loét dạ dày tá tràng, hẹp ruột, thoát vị thực quản phải chống chỉ định dùng dạng viên. Phải thận trọng khi ghi đơn thuốc có kali clorid uống dạng rắn, đặc biệt khi dùng liều cao cho người mang thai hoặc người bệnh đồng thời dùng thuốc kháng acetylcholin, vì có khả năng làm giảm nhu động dạ dày - ruột.

Ở người bị suy giảm chức năng thận, cần thận trọng khi kê đơn kali clorid, vì có thể có nguy cơ tăng kali huyết. Theo dõi các chất điện giải trong huyết thanh đặc biệt cần thiết ở những người bị bệnh tim hoặc thận.

Ở một số người bệnh thiếu magnesi do dùng thuốc lợi tiểu sẽ ngăn cản hấp thu kali ở ruột, vì vậy cần phải điều trị giảm magnesi huyết để điều trị giảm kali huyết.

Nếu dùng kali clorid khi có tiêu chảy, mất dịch kết hợp với sử dụng kali clorid có thể gây độc tính trên thận và có thể có nguy cơ tăng kali huyết.

Kali clorid có thể làm trầm trọng thêm bệnh liệt chu kỳ có tính chất gia đình hoặc các bệnh loạn trương lực cơ bẩm sinh, vì vậy cần phải thận trọng.

Thận trọng khi dùng kali ở các bệnh nhân đang dùng các thuốc gây tăng kali huyết như amilorid, spironolacton, triamteren.

Không dùng kali ngay sau phẫu thuật, phải chờ đến khi bệnh nhân có nước tiểu.

Thời kỳ mang thai

Sử dụng thận trọng ở người mang thai vì kali clorid có trong cấu tạo tự nhiên của menses và dịch. Nồng độ kali cao hay thấp đều có hại cho chức năng tim của mẹ và thai, nên phải theo dõi sát kali huyết thanh.

Thời kỳ cho con bú

Việc dùng kali được xem là an toàn trong thời kỳ cho con bú. Sữa người bình thường có ít kali. Nếu nồng độ kali huyết thanh của mẹ được duy trì ở mức sinh lý thì không có hại gì cho đứa trẻ bú mẹ khi mẹ dùng kali clorid.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi dùng lâu dài hay dùng quá liều kali clorid, có thể xảy ra tăng kali huyết đặc biệt trên bệnh nhân suy thận, nhịp tim không đều là dấu hiệu lâm sàng sớm nhất của tăng kali huyết và được phát hiện dễ dàng bằng điện tâm đồ. Triệu chứng lâm sàng bao gồm cảm giác bất thường, liệt, ngừng tim, loạn nhịp, блöc tim, rối loạn ý thức. Đặc tính trên tim mạch thường xảy ra sau khi dùng đường tĩnh mạch.

Dau và viêm tĩnh mạch có thể xảy ra khi dùng đường tĩnh mạch ngoại vi liều cao.

Viên giải phóng kéo dài có thể gây tắc, loét và chảy máu dạ dày - ruột.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn, đau dạ dày, khó chịu, hoặc trướng bụng nhẹ, nôn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tuần hoàn: Tăng kali huyết, nhịp tim không đều hoặc chậm.

Xương: Mất cảm giác hoặc như kim châm ở bàn tay, bàn chân hoặc môi, chi dưới yếu hoặc có cảm giác nặng.

Hô hấp: Thở nồng hoặc khó thở.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiêu hóa: Đau bụng hoặc đau dạ dày, chuột rút, phân có máu (màu đỏ hoặc màu đen), hẹp ruột xảy ra muộn, chảy máu dạ dày xảy ra sau khi dùng dạng giải phóng kéo dài.

Hô hấp: Đau ngực hoặc họng, đặc biệt khi nuốt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Loạn nhịp tim là dấu hiệu lâm sàng sớm nhất, phát hiện được bằng điện tâm đồ. Cần ngừng dùng kali clorid ngay.

Ía chảy, buồn nôn, đau bụng thường xảy ra khi dùng thuốc uống, phải uống cùng thức ăn hoặc phải pha loãng dạng dung dịch kali clorid.

Liều lượng và cách dùng

Uống muối kali phải uống vào bữa ăn hoặc ngay sau bữa ăn với nhiều nước. Thuốc nước phải pha đủ loãng trước khi dùng.

Liều dùng tùy thuộc từng bệnh nhân.

Tiêm tĩnh mạch: Phải pha loãng nồng độ kali clorid với một thể tích lớn (1 000 ml) dung dịch tương hợp để truyền tĩnh mạch, nồng độ kali tốt nhất là 40 mmol/lít, và không vượt quá 80 mmol/lít.

Để tránh tăng kali huyết trong khi truyền tĩnh mạch, tốc độ truyền không được nhanh, tốc độ 10 mmol/giờ thường là an toàn, khi lượng nước tiêu thải ra thỏa đáng (trong điều trị cấp cứu, tốc độ truyền là 20 mmol/giờ).

Thông thường, tốc độ truyền không bao giờ được phép vượt quá 1 mmol/phút cho người lớn và 0,02 mmol/kg/phút đối với trẻ em. Nếu tốc độ truyền vượt quá 0,5 mmol/kg/giờ, thầy thuốc phải ngồi bên cạnh và theo dõi điện tâm đồ liên tục.

Trong suốt thời gian dùng ở tốc độ cao, người bệnh cần được theo dõi thường xuyên về lâm sàng và điện tâm đồ. Nếu có rối loạn chức năng thận, đặc biệt là suy thận cấp như có dấu hiệu thiếu niệu và/hoặc tăng creatinin huyết, xảy ra trong khi truyền kali clorid, cần ngừng truyền ngay. Có thể truyền lại nếu cần, nên dùng rất thận trọng và theo dõi chặt chẽ. Không dùng các dung dịch có chứa glucose khi đang truyền tĩnh mạch kali. Sử dụng lidocain làm tăng hấp thu của kali clorid khi dùng đường tĩnh mạch ngoại vi.

Điều trị giảm kali huyết

Người lớn: Uống phòng trong liệu pháp lợi niệu: 40 mmol kali clorid/ngày có thể phòng được giảm kali huyết ở phần lớn số người bệnh dùng thuốc lợi niệu dài ngày. Đối với người tăng huyết áp không biến chứng, không phù, điều trị ngoại trú, thường không cần bổ sung kali; tuy nhiên, nếu kali huyết thấp dưới 3 mmol/lít, nên dùng 50 - 60 mmol kali/ngày. Đối với người bệnh phù (thí dụ suy tim, xơ gan cổ trướng) cho 40 - 80 mmol/ngày (thiếu nhẹ) hoặc

100 - 120 mmol/ngày (thiếu nặng) kèm theo dõi cẩn thận kali huyết. Tiêm truyền nhỏ giọt tĩnh mạch ngoại vi (kali huyết nhỏ hơn 2,5 mmol/lít) tốc độ truyền 10 - 20 mmol/giờ; tốc độ nhanh hơn 20 mmol/giờ cho những trường hợp cấp cứu; có thể lặp lại cách 2 - 3 giờ nếu cần, nhưng nồng độ kali trong dịch truyền không được vượt quá nồng độ tối đa 40 mmol/lít.

Trong nhồi máu cơ tim cấp duy trì nồng độ kali huyết cao hơn 4 mEq/lít và nồng độ magnesi huyết cao hơn 2 mEq/lít. Kali clorid thường được truyền với nồng độ 40 mEq/lít pha trong dung dịch 10% dextrose và 20 đơn vị insulin/lít truyền với tốc độ 1 ml/kg/giờ trong 24 giờ hoặc 80 mEq/lít kali clorid pha trong dung dịch 25% dextrose và 50 đơn vị insulin/lít, truyền với tốc độ 1,5 ml/kg/giờ trong 24 giờ. Mặc dù cả hai nồng độ trên đều có tác dụng nhưng các bằng chứng hiện tại cho thấy dùng liều cao có hiệu quả hơn so với liều thấp.

Trẻ em: Uống 1 - 2 mmol/kg trong liệu pháp lợi niệu.

Người cao tuổi: Liều thấp hơn ở người bình thường vì chức năng thận giảm ở một số người do tuổi cao.

Các trường hợp khác: Liều duy trì dựa vào kali huyết. Giảm liều ở bệnh nhân có tổn thương thận. Đối với người có tổn thương thận hoặc bị блöc tim bất cứ thể nào, phải giảm tốc độ truyền xuống một nửa và không được vượt quá 5 - 10 mmol/giờ.

Liều lượng phụ thuộc vào nồng độ ion huyết và cân bằng kiềm toan. Mức độ thiếu kali được tính theo công thức:

mmol kali = kg thể trọng \times 0,2 \times 2 \times (4,5 - kali huyết hiện tại tính theo mmol).

(Thể tích ngoài tế bào được tính bằng: kg thể trọng \times 0,2)

Tương tác thuốc

Kali clorid có thể tương tác với amphotericin B, corticosteroid, glucocorticoid, corticotropin, ACTH (adrenocorticotrophic hormon, gentamicin, penicilin (kể cả azlocilin, carbenicilin, mezlocilin, piperacilin, ticarcilin), polymyxin B. Nhu cầu kali có thể tăng ở những người dùng các thuốc trên, do tăng bài tiết kali qua thận, cần theo dõi chặt chẽ kali huyết.

Các thuốc ức chế enzym chuyển, thuốc chống viêm không steroid (NSAID), các tác nhân chặn beta giao cảm, máu từ ngân hàng máu (có thể chứa kali tối 30 mmol/lít huyết tương hoặc tối 65 mmol/lít máu khi bảo quản quá 10 ngày), cyclosporin, thuốc lợi tiểu ít thải kali, heparin, súp có ít muối, chất thay thế muối, sử dụng đồng thời với kali clorid có thể tăng nồng độ kali huyết, làm tăng kali huyết nặng dẫn đến ngừng tim, đặc biệt trong suy thận, và khi sử dụng các chất chống viêm không steroid cùng với kali clorid có thể tăng nguy cơ tác dụng phụ đối với dạ dày - ruột.

Kali clorid cần sử dụng thận trọng ở người dùng muối calci đường tiêm, vì có nguy cơ gây loạn nhịp tim.

Khi dùng kali clorid kết hợp với thuốc lợi tiểu thiazid (làm mất nhiều kali), có nguy cơ tăng kali huyết nếu ngừng thuốc lợi tiểu.

Kali clorid dùng đồng thời với insulin hoặc natri bicarbonat gây giảm kali huyết thanh do thúc đẩy ion kali vào trong tế bào.

Không phối hợp với glucose khi bắt đầu điều trị hạ kali huyết bằng kali vì glucose có thể làm giảm nồng độ kali trong huyết tương.

Thận trọng khi dùng kali cùng các chế phẩm làm tăng kali huyết như thuốc lợi tiểu quai, thuốc ức chế men chuyển, ciclosporin và các thuốc có chứa kali như natri penicilin.

Thuốc chống ngộ độc muscarin làm chậm thời gian rỗng của dạ dày gây tăng nguy cơ tác dụng phụ trên đường tiêu hóa ở bệnh nhân dùng kali clorid dạng rắn.

Kali clorid không được dùng đồng thời ở người bị блöc tim hoàn toàn hoặc nặng đang dùng digitalis (ví dụ như: digoxin), tuy nhiên nếu phải bổ sung kali để đề phòng hoặc điều trị hạ kali huyết ở những người dùng digitalis thì phải theo dõi chặt chẽ nồng độ kali huyết.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 30 °C, tránh làm đông lạnh, bảo quản trong thùng kín hoặc gói lá kim loại.

Tương kỵ

Kali clorid không được pha vào manitol, máu hoặc các sản phẩm máu hoặc dung dịch chứa amino acid hoặc có chứa lipid, vì có thể làm kết tủa những chất này hoặc gây tan hồng cầu truyền vào.

Quá liều và xử trí

Quá liều cấp tính xảy ra khi có sự thay đổi trên điện tâm đồ hoặc nồng độ kali huyết lớn hơn 6,5 mmol/lít.

Triệu chứng: Gặp những thay đổi trên điện tâm đồ điển hình (sóng T tăng biên độ và nhọn, sóng P biến mất, phức hợp QRS giãn rộng).

Điều trị: Dùng dextrose 10% pha thêm 10 đến 20 đơn vị insulin trong một lít và truyền với tốc độ 300 đến 500 ml dịch trong một giờ. Điều chỉnh nhiễm toan bằng natri bicarbonat 50 mmol tiêm tĩnh mạch trong 5 phút. Có thể nhắc lại liều này trong vòng 10 đến 15 phút.

Dùng calci gluconat (0,5 đến 1 g, tiêm tĩnh mạch trong 2 phút) để chống lại tác dụng độc trên tim.

Sử dụng nhựa trao đổi ion để rút kali thừa ra khỏi cơ thể bằng sự hấp phụ và/hoặc trao đổi kali.

Uống natri polystyren sulfonat 20 đến 50 g nhựa trao đổi ion pha trong 100 đến 200 ml dung dịch sorbitol 20%. Liều có thể cho 4 giờ một lần, 4 đến 5 lần/ngày tối khi nồng độ kali trở về mức bình thường.

Có thể cần thiết sử dụng lọc máu thận nhân tạo hoặc thẩm phân màng bụng để làm giảm nồng độ kali huyết thanh ở người suy giảm chức năng thận.

Thông tin qui chế

Kali clorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Dokali-SR.

KALI IODID

Tên chung quốc tế: Potassium iodide.

Mã ATC: V03AB21, S01XA04, R05CA02.

Loại thuốc: Thuốc trị cường giáp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch uống 1 g/ml; 65 mg/ml (30 ml).

Sirô 325 mg/5 ml.

Viên nén 65 mg (tương đương 50 mg iod); viên nén 130 mg; viên bao tan ở ruột 300 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ở người bệnh cường giáp, kali iodid làm giảm nhanh các triệu chứng bằng cách ức chế giải phóng hormon giáp vào tuần hoàn. Tác dụng của kali iodid trên tuyến giáp bao gồm giảm phân bố mạch máu, làm chắc mô tuyến, co nhỏ kích thước tế bào, tái tích lũy chất keo trong các nang và tăng iod liên kết. Những tác dụng này có thể tạo thuận lợi cho việc cắt bỏ tuyến giáp nếu dùng thuốc trước khi phẫu thuật. Để điều trị cường giáp trước khi phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp, kali iodid được dùng sau khi bệnh cường giáp đã được kiểm soát bằng thuốc kháng giáp và dùng 10 - 14 ngày trước khi phẫu thuật. Kali iodid rất có ích trong điều trị nhiễm độc giáp do khởi phát tác dụng nhanh. Kali iodid cũng có thể hữu ích trong điều trị bệnh cường giáp dai dẳng hoặc tái diễn xảy ra ở những

bệnh nhân bị bệnh Basedow sau phẫu thuật hoặc điều trị bằng iod phóng xạ.

Kali iodid ngăn cản sự hấp thu iod phóng xạ của tuyến giáp, do đó làm giảm nguy cơ ung thư tuyến giáp do bức xạ.

Nếu uống trước và sau khi dùng các đồng vị iod phóng xạ, kali iodid bảo vệ được tuyến giáp bằng cách ngăn cản thu nạp đồng vị phóng xạ. Nếu dùng kali iodid đồng thời với tiếp xúc phóng xạ, tác dụng bảo vệ xấp xỉ 97%. Nếu dùng kali iodid 12 và 24 giờ trước khi tiếp xúc phóng xạ thì tác dụng bảo vệ tương ứng là 90% và 70%. Tuy nhiên, nếu dùng kali iodid 1 và 3 giờ sau khi tiếp xúc phóng xạ thì tác dụng bảo vệ tương ứng là 85% và 50%. Nếu uống sau 6 giờ thì tác dụng bảo vệ không đáng kể.

Kali iodid được coi như thuốc long đờm do làm tăng bài tiết đường hô hấp nên làm giảm độ nhớt của chất nhầy, tuy nhiên điều đó vẫn chưa được chứng minh rõ ràng và người ta thường thay thế bằng thuốc long đờm khác hiệu quả và an toàn hơn.

Kali iodid có hoạt tính chống nấm da *Sporothrix schenckii* nhưng cơ chế tác dụng chưa xác định.

Dược động học

Các iodid được hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa. Nồng độ các iodid trong máu đặc biệt thấp (0,2 đến 0,4 microgam/dl). Kali iodid được hấp thu tốt khi uống và được bài tiết qua thận. Tác dụng của kali iodid trên chức năng tuyến giáp thường xuất hiện trong vòng 24 giờ và đạt tối đa sau 10 - 15 ngày điều trị liên tục; tuy nhiên thuốc không kiểm soát được hoàn toàn các biểu hiện của chứng cường giáp và tác dụng của thuốc giảm đi sau một thời gian.

Kali iodid qua được nhau thai và bài tiết vào sữa.

Chỉ định

Điều trị cường giáp trước khi phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp hoặc để điều trị cơn nhiễm độc giáp (cùng với thuốc kháng giáp).

Được dùng làm chất bảo vệ tuyến giáp chống nhiễm xạ, trước và sau khi uống hoặc hít các chất đồng vị phóng xạ iod, hoặc trong trường hợp cấp cứu phóng xạ.

Điều trị thiếu hụt iod.

Điều trị bệnh nấm da do *Sporotrichium*.

Điều trị ban đỏ nốt.

Kali iodid được dùng cùng với một thuốc kháng giáp trạng để làm thoái triển tuyến giáp trước khi cắt bỏ tuyến này.

Kali iodid cũng đã được dùng làm thuốc long đờm, nhưng không thấy rõ tác dụng.

Chống chỉ định

Có tiền sử mẫn cảm với kali iodid hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Người đang bị viêm phế quản cấp, phù phổi.

Người có bướu giáp nhân nhưng lại có bệnh vòm tim.

Thận trọng

Phải thận trọng khi dùng kali iodid lần đầu vì có thể gặp mẫn cảm với iod.

Cần thận trọng ở người tăng kali huyết, tăng trương lực cơ bẩm sinh (kali làm chứng bệnh trầm trọng thêm), suy giảm chức năng thận, bệnh lao (do thuốc kích thích và tăng tiết dịch), khi dùng kéo dài ở người cường giáp (gây tăng sản, u tuyến giáp, thiểu năng giáp, bướu cổ đơn thuần).

Thận trọng với những người có bệnh tim, bệnh Addison, viêm da dạng herpes, bệnh xơ nang.

Cần thận trọng khi dùng iod hoặc muối iod cho trẻ em.

Người bệnh trên 45 tuổi có hoặc không có bướu cổ có nhân đặc biệt dễ bị tăng năng giáp (Basedow - hóa do iod) khi bổ sung iod. Do đó phải giảm liều và không được dùng iod lâu.

Phải hết sức thận trọng khi dùng viên bao tan ở ruột, vì dạng thuốc này có thể gây thương tổn ruột non làm cho ruột tắc nghẽn, xuất huyết, thủng và tử vong.

Thận trọng khi dùng kết hợp với các thuốc khác, đặc biệt thuốc có tương tác với kali iodid như thuốc kháng giáp, captopril, enalapril, lisinopril, thuốc lợi tiểu giữ kali, lithi, natri iodid.

Thời kỳ mang thai

Kali iodid qua được nhau thai, vì vậy việc sử dụng thuốc trong khi mang thai có thể gây giảm năng giáp và/hoặc bướu giáp bẩm sinh. Không nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Kali iodid vào sữa và có thể gây ban da, ức chế tuyến giáp ở trẻ sơ sinh. Vì vậy, không được cho con bú nếu người mẹ đang được điều trị bằng kali iodid.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Sử dụng kali iodid thời gian ngắn với liều thấp, thường ít gây ADR, nhưng khi điều trị liều cao hoặc dài ngày, độc tính của kali iodid có thể xảy ra. Dùng kali iodid kéo dài hoặc quá liều có thể dẫn đến tăng sản tuyến giáp, u tuyến giáp, bướu cổ và suy giáp nặng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn, nôn, đau dạ dày, xuất huyết đường tiêu hóa.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin.

Da: Mày đay.

Hệ bạch huyết: Sung hạch bạch huyết.

Cơ quan khác: Sung cánh tay, mặt, chân, môi, lưỡi, và/hoặc sưng họng; sưng tấy tuyến nước bọt, đau khớp.

Hiếm gặp (khi dùng liều cao hoặc kéo dài), ADR < 1/1 000

Toàn thân: Đau đầu nặng.

Tiêu hóa: Tăng tiết nước bọt, nóng bỏng miệng, vị kim loại, đau răng lợi.

Da: Lở loét da.

Tuần hoàn: Nhịp tim không đều.

Cơ quan khác: Lú lẫn, tê, đau nhói dây thần kinh, đau hoặc yếu tay, chân, sưng đau các khớp, mệt mỏi bất thường, cảm giác nặng ở hai cẳng chân, sổ mũi, hắt hơi, sưng mí mắt do bị kích ứng, phù phổi, bướu cổ, u tuyến giáp, nhiễm độc iod, phản ứng quá mẫn (phù mạch, xuất huyết da).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi ADR xảy ra, cần ngừng điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Uống thuốc sau bữa ăn hoặc lúc đi ngủ, uống cùng với thức ăn hay sữa để giảm kích ứng dạ dày. Dung dịch kali iodid uống có thể pha loãng trong một cốc đầy nước, nước hoa quả hay sữa để uống.

Liều dùng:

Điều trị cường giáp trước khi phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp (phối hợp với 1 thuốc kháng giáp cho trước để ngăn chặn iod sát nhập vào dự trữ mới hormon): Liều thường dùng đối với người lớn và trẻ em: 50 - 250 mg (xấp xỉ 1 - 5 giọt dung dịch chứa 1 g/ml), 3 lần/ngày dùng trong 10 - 14 ngày trước khi phẫu thuật hoặc iod có thể cho dưới dạng dung dịch kali iodid mỗi ml chứa 130 mg iod tự do và phối hợp; 1 liều 0,1 - 0,3 ml cho vào sữa hoặc nước ngày uống 3 lần.

Điều trị con nhiễm độc giáp: Kali iodid đã được dùng phối hợp với 1 thuốc kháng giáp cho 1 giờ trước khi dùng thuốc iod. Liều: 50 - 100 mg, ngày 2 lần. Có thể dùng liều như trước khi phẫu thuật là đủ.

Bảo vệ tuyến giáp chống nhiễm xạ:

Người lớn: Uống 100 - 150 mg, 24 giờ trước khi dùng hoặc tiếp xúc với iod phóng xạ, sau đó, uống mỗi ngày 1 lần, trong 3 đến 10 ngày.

Trẻ sơ sinh < 1 tháng tuổi: Uống 16,25 mg, 1 lần/ngày.

Trẻ 1 tháng - 3 tuổi: Uống 32,5 mg, 1 lần/ngày.

Trẻ 3 - 18 tuổi: Uống 65 mg, 1 lần/ngày.

Dùng trong 10 ngày sau khi dùng hoặc tiếp xúc với iod phóng xạ.

Chống nám:

Người lớn: Liều ban đầu uống 250 mg (khoảng 5 giọt dung dịch 1 g/ml), 3 lần/ngày, sau đó có thể tăng lên từ từ cho tới liều tối đa có thể dung nạp được 2 - 2,5 g (khoảng 40 - 50 giọt dung dịch 1 g/ml), 3 lần/ngày.

Trẻ em: Chưa xác định được liều.

Thời gian điều trị nám da thông thường từ 3 - 6 tháng.

Bổ sung iod:

Người lớn: Uống từ 5 đến 10 mg/ngày.

Trẻ em: Uống 1 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời kali iodid với thuốc kháng giáp có thể gây thiếu nồng tuyến giáp và tăng tác dụng gây bướu giáp của thuốc kháng giáp hoặc kali iodid. Cần định kỳ xác định tình trạng tuyến giáp để phát hiện những thay đổi trong đáp ứng tuyến giáp - tuyến yên. Sử dụng kali iodid cùng với captopril, enalapril, lisinopril có thể làm tăng kali huyết, do đó cần phải theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết.

Dùng các thuốc lợi tiểu giữ kali cùng với kali iodid có thể làm tăng kali huyết và loạn nhịp tim, hoặc ngừng tim.

Sử dụng kali iodid cùng với lithi có thể gây giảm nồng tuyến giáp và gây bướu giáp.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc dưới 40 °C, tốt nhất là trong khoảng 15 đến 30 °C, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng. Tránh để đông lạnh dung dịch kali iodid.

Hiện tượng kết tinh có thể xảy ra trong dung dịch kali iodid uống, ở điều kiện bảo quản bình thường, đặc biệt khi để trong tủ lạnh; tuy nhiên, làm ấm và lắc, tinh thể sẽ tan trở lại. Kali iodid bị oxy hóa có thể giải phóng iod tự do làm cho dung dịch chuyển màu vàng nâu. Nếu dung dịch bị chuyển màu phải vứt bỏ.

Dung dịch uống kali iodid đã pha loãng với nước, nước hoa quả hoặc sữa nên bảo quản trong tủ lạnh và sử dụng trong vòng 7 ngày.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Có vị kim loại, nóng bỏng ở miệng, đau răng, loét lợi, viêm tuyến nước bọt, thương tổn da do iod. Tiết nhiều nước bọt, sổ mũi, đau đầu vùng trán và ho có đờm, tất cả giống như khi bị viêm xoang hoặc cảm lạnh. Khi nặng, tiết nhiều dịch phèo quản có thể gây phù phổi. Các biểu hiện quá mẫn khác gồm ban xuất huyết, huyết khối, giảm tiểu cầu và viêm quanh động mạch có nốt, nguy hiểm chết người.

Điều trị: Các triệu chứng ngộ độc mất nhanh sau khi ngừng dùng iod. Vì vậy, khi nhiễm độc, cần ngừng điều trị. Iodid cạnh tranh với clorid trong tái hấp thu ở ống lợn gần, nên sự bài niệu muối làm tăng đào thải iod qua thận và thích hợp với những ca nhiễm độc iod nặng. Khi bị viêm tuyến nước bọt và bị thương tổn da do iod, có thể điều trị bằng corticosteroid.

Thông tin qui chế

Kali iodid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

KANAMYCIN

Tên chung quốc tế: Kanamycin.

Mã ATC: A07AA08, J01GB04, S01AA24.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ thuốc tiêm kanamycin sulfat tương đương 500 mg hoặc 1 g kanamycin base.

Nang kanamycin sulfat tương đương 500 mg kanamycin base.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Kanamycin là một kháng sinh nhóm aminoglycosid có tác dụng diệt khuẩn. Về mặt dược lý học và dược động học, kanamycin tương tự như các aminoglycosid khác. Thuốc có tác dụng ức chế tổng hợp protein của các vi khuẩn nhạy cảm bởi liên kết không thuận nghịch với tiểu đơn vị 30S ribosom.

Nói chung các aminoglycosid có phô kháng khuẩn với vi khuẩn Gram âm và một số Gram dương hiếu khí như *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* có sinh và không sinh indol, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Serratia* và *Shigella*. Tuy nhiên phô kháng khuẩn của từng thuốc có khác nhau.

In vitro, kanamycin có hoạt tính với các chủng *Mycobacterium* như *M. kansaii*, *M. marinum* và *M. intracellulosa*. Tuy nhiên, tác dụng trên lâm sàng với các chủng này chưa được chứng minh đầy đủ.

Hiện tượng kháng thuốc tự nhiên và mắc phải đã xảy ra với các aminoglycosid. Việc sử dụng thuốc không hợp lý càng làm tăng các chủng vi sinh vật kháng thuốc. Tình trạng kháng đối với kanamycin cao hơn so với gentamicin hoặc streptomycin.

Aminoglycosid không có tác dụng đối với liên cầu khuẩn và đa số chủng vi khuẩn đường ruột *Enterococcus* đã kháng thuốc.

Kháng chéo giữa kanamycin, neomycin và paromomycin đã thấy xảy ra, nhưng không thấy kháng chéo giữa kanamycin và streptomycin với các chủng *Mycobacterium* cũng như với các chủng vi khuẩn khác.

Mycobacterium tuberculosis nói chung đã kháng chéo hoàn toàn giữa amikacin và kanamycin, kháng chéo một phần giữa kanamycin và capreomycin. Các chủng *M. tuberculosis* ban đầu nhạy cảm với thuốc sẽ tăng kháng rất nhanh nếu dùng đơn trị liệu.

Dược động học

Giống như gentamicin, do kanamycin hấp thu kém qua đường tiêu hóa, nên thường được dùng qua đường tiêm. Chỉ dưới 1% liều uống được hấp thu, tuy nhiên thuốc cũng có thể được hấp thu ở mức có ý nghĩa nếu niêm mạc đường tiêu hóa bị viêm hoặc loét. Sau khi tiêm bắp 1 giờ, liều 500 mg và 1 g, nồng độ tối đa đạt được trong huyết thanh tương ứng 20 và 30 microgam/ml. Nửa đời thải trừ của kanamycin là 3 giờ. Kanamycin thải trừ nhanh qua lọc cầu thận và phân lợn liều tiêm thấp qua nước tiểu trong vòng 24 giờ. Người lớn bị suy thận thải trừ thuốc theo mức độ nặng của bệnh, thời gian thải trừ có thể kéo dài tới 100 giờ. Có tìm thấy kanamycin trong máu dây rốn và trong sữa mẹ. Nồng độ thuốc trong huyết thanh thai nhi bằng khoảng 16 - 50% nồng độ trong huyết thanh người mẹ.

Chỉ định

Kanamycin có thể chỉ định dùng trong thời gian ngắn để điều trị nhiễm khuẩn nặng do các chủng vi khuẩn nhạy cảm như *E. coli*, *Proteus*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* và *Mima Herella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* trong các trường hợp như nhiễm khuẩn ở đường mật, xương và khớp, TKTW, ổ bụng, phổi, da và mô mềm, đường tiết niệu, lao phổi và lao ngoài phổi.

Tuy nhiên, do độc tính và sự kháng nên kanamycin chỉ được dùng trong một số trường hợp bệnh nặng và không thể dùng được các loại kháng sinh khác (ít độc hơn) do bị kháng hoặc chống chỉ định và chỉ sử dụng trong trường hợp vi khuẩn còn nhạy cảm với thuốc.

Điều trị lậu và nhiễm khuẩn lậu mắt ở trẻ sơ sinh.

Kanamycin có thể dùng phối hợp với penicillin hoặc cephalosporin nếu cần trong điều trị một số nhiễm khuẩn nặng, nhưng tránh dùng khi thính giác và thận đã tổn thương.

Kanamycin có thể được dùng như thuốc lựa chọn thứ hai trong điều trị lao, nhưng nay ít dùng do đã có các thuốc khác an toàn hơn.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử quá mẫn hoặc có phản ứng độc với kanamycin hoặc các aminoglycosid khác như streptomycin, gentamicin, fradiomycin, bacitracin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Khi suy thận, thải trừ kanamycin giảm, cần phải giảm liều để tránh độc. Khi cần phải sử dụng kanamycin cho người bệnh vô niệu, dùng thuốc cách 3 - 4 ngày một lần với liều bằng 1/2 liều bình thường.

Thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân giảm thính lực do trước đây dùng streptomycin.

Theo dõi và kiểm soát để nồng độ thuốc trong huyết thanh không quá 30 microgam/ml.

Luôn thận trọng khi dùng kanamycin và chỉ nên dùng trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng và không thể dùng các kháng sinh khác do đã bị kháng nhưng còn nhạy cảm với kanamycin.

Kanamycin làm giảm nhẹ trương lực cơ ở những người bệnh nhược cơ. Đã có một số trường hợp ngừng thở hoặc suy hô hấp do tiêm kanamycin trong màng bụng. Bệnh lý thần kinh về cảm giác, vận động đã xảy ra khi dùng kanamycin tại chỗ trong phẫu thuật cột sống. Do vậy, không được tiêm vào màng bụng trong phẫu thuật ở những người bệnh đã dùng thuốc phong bế thần kinh cơ. Thận trọng khi dùng cho người bệnh nhược cơ.

Thời kỳ mang thai

Các aminoglycosid đi qua nhau thai và có thể gây hại cho bào thai. Do vậy, không dùng kanamycin cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Nên tránh dùng kanamycin cho bà mẹ đang cho con bú vì có thể gây tổn thương thần kinh số 8 cho trẻ sơ sinh, vì kanamycin có bài tiết vào sữa. Sau khi tiêm bắp 1 g, nồng độ đỉnh của kanamycin trong sữa khoảng 18,4 mg/lít. Không thấy có ảnh hưởng tới trẻ bú mẹ, có thể do kanamycin hấp thu kém qua đường uống. Tuy nhiên, cần lưu ý và thận trọng với trẻ khi bú sữa người mẹ có dùng kanamycin vì thuốc có thể làm thay đổi hệ vi sinh đường ruột, gây dị ứng hoặc quá mẫn và làm sai lệch kết quả nuôi cấy vi khuẩn khi phải làm xét nghiệm này. Vì có thể xảy ra những phản ứng bất lợi nghiêm trọng với trẻ bú mẹ, nên phải thận trọng và cân nhắc nên ngừng cho con bú hay không.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tương tự các aminoglycosid khác, ADR thường gặp và nặng nhất của kanamycin là độc với thính giác, phong bế thần kinh cơ, phản ứng quá mẫn và nhiễm độc thận.

Thường gặp, ADR > 1/100

Độc với thính giác, nhiễm độc thận (ít gặp khi dùng liều thấp dưới 15 mg/kg/ngày và thời gian điều trị ngắn; có thể tới 50% hoặc hơn nếu tổng liều dùng đến 30 g).

Độc với thính giác tăng lên khi kết hợp kanamycin với aminoglycosid khác.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Phản ứng mẫn cảm; ngứa, ban đỏ da, sưng; giảm vitamin K (do làm giảm prothrombin máu) gây chảy máu; giảm vitamin B₁, gây viêm thần kinh, viêm miệng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phong bế thần kinh cơ, dị cảm, khó thở, chóng mặt, mệt mỏi. Choáng phản vệ hiếm xảy ra.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xuất hiện ù tai hoặc các dấu hiệu nhiễm độc thính giác khác, phải giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Đôi khi thấy có trụ niệu trong và hạt trong mẫu nước tiểu lấy trong 16 giờ đầu sau khi dùng kanamycin liều cao, nhưng không gây tổn thương thận vĩnh viễn và các trụ niệu sẽ hết khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Kanamycin có thể được dùng bằng đường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Trước đây, thuốc đã được dùng qua đường uống (rất ít), nhưng tới nay không còn dùng.

Kanamycin thuộc nhóm aminoglycosid. Nhóm này dùng ngày 1 lần thuận tiện hơn, cho nồng độ thuốc thỏa đáng trong huyết thanh và trong nhiều trường hợp thay thế phác đồ dùng nhiều lần trong ngày (2 - 3 lần/ngày). Cần tham khảo hướng dẫn về liều lượng và nồng độ huyết thanh của địa phương nếu có. Liều cao aminoglycosid dùng ngày 1 lần nên tránh dùng ở người bệnh bị viêm nội tâm mạc do vi khuẩn Gram âm, viêm nội tâm mạc HACEK, bông trên 20% diện tích toàn bộ cơ thể hoặc $Cl_{cr} < 20 \text{ ml/phút}$. Chưa có đủ chứng cứ để dùng ngày 1 lần, liều cao ở phụ nữ mang thai.

Pha dung dịch tiêm có nồng độ khoảng 250 mg/ml (lọ 1 g pha với 4 ml nước cất pha tiêm). Tiêm bắp sâu vào cung phần tư phía trên của cơ mông.

Tiêm tĩnh mạch với liều tương tự, pha thuốc trong dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để có nồng độ khoảng 0,25 - 0,5%, truyền trong vòng 30 - 60 phút. Không tiêm dung dịch thuốc đặc vào tĩnh mạch.

Khi tiêm bắp, nên tránh gây tác dụng độc hại cho các mô và thần kinh: Không trộn lẫn kanamycin với các thuốc khác để tiêm; không tiêm kanamycin ở vị trí có dây thần kinh; không tiêm bắp lặp lại cùng một vị trí đã tiêm lần trước; tránh tiêm thuốc liên tục kéo dài; khi đang dùng các thuốc giãn cơ thì không nên dùng kanamycin vì có thể gây liệt cơ hô hấp gây ngừng thở.

Tuy kanamycin đã được dùng tại chỗ tiêm nhỏ giọt vào trong màng bụng hoặc tưới tại chỗ vào ổ áp-xe, khoang màng phổi và não thất, nhưng tăng nguy cơ nhiễm độc do thuốc hấp thu nhanh như tiêm bắp, không khuyến cáo dùng đường này.

Do thuốc có khả năng gây độc, nên liều kanamycin phải được chỉ định theo thể trọng, tình trạng thận, nồng độ thuốc trong máu, mức độ nhiễm khuẩn và độ nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh.

Thời gian điều trị trung bình trong khoảng 7 - 10 ngày, hoặc kéo dài hơn nếu cần trong trường hợp nhiễm khuẩn có biến chứng. Cần lưu ý là độc tính sẽ tăng hơn khi thời gian điều trị kéo dài trên 10 ngày.

Liều lượng:

Kanamycin thường được sử dụng dưới dạng kanamycin acid sulfat hoặc kanamycin sulfat.

Liều dùng được tính theo lượng qui đổi tương đương với kanamycin base, (khoảng 1,2 g kanamycin sulfat, 1,34 g kanamycin acid sulfat tương đương với 1 g kanamycin base).

Liều tiêm bắp thường dùng khoảng 15 mg/kg mỗi ngày, chia làm 2 - 4 lần. Liều tối đa 1,5 g/ngày.

Nhiễm khuẩn mạn: 3 g/tuần (1 g/ngày, dùng cách ngày) hoặc 1 g/lần x 2 lần/ngày, dùng 2 ngày/tuần, tức 4 g/tuần. Tổng liều không quá 50 g.

Liều đơn tối 2 g, tiêm bắp đã được dùng trong điều trị nhiễm lâu dài ở mắt khi không có thuốc điều trị nào khác.

Trẻ em: Nghiêm khuẩn nặng, cấp: 15 mg/kg/ngày chia 2 - 4 lần, không quá 6 ngày.

Để phòng bệnh cho trẻ mới sinh do mẹ nhiễm lâu dài hoặc điều trị nhiễm viêm kết mạc ở trẻ mới sinh, tiêm bắp liều đơn 25 mg/kg, tối

đa 75 mg/kg khi không có thuốc điều trị nào khác.

Người cao tuổi: Giảm liều và thận trọng như với người bệnh suy thận. Suy thận: Điều chỉnh liều dựa theo Cl_{cr} , được khuyến cáo như sau:

$Cl_{cr} 50 - 80 \text{ ml/phút}$: 60 - 90% liều thông thường.

$Cl_{cr} 10 - 50 \text{ ml/phút}$: 30 - 70% liều thông thường.

$Cl_{cr} < 10 \text{ ml/phút}$: 20 - 30% liều thông thường.

Tương tác thuốc

Tránh dùng kết hợp kanamycin với các thuốc lợi niệu như furosemid vì có thể làm tăng độc tính với thận.

Độc tính với thính giác và thận tăng lên nếu dùng kanamycin đồng thời hoặc nối tiếp với các thuốc có độc với thận, thần kinh và thính giác như kháng sinh nhóm aminoglycosid, acyclovir, amphotericin B, bacitracin, capreomycin, các cephalosporin chủ yếu, cisplatin, methoxyfluran, polymycin B, vancomycin. Do vậy, tránh dùng đồng thời các thuốc này.

Độc tính gây ức chế thần kinh cơ (khó thở và ức chế hô hấp) của kanamycin (đặc biệt là khi tiêm trong màng bụng) tăng lên khi dùng đồng thời với thuốc giãn cơ, thuốc mê như succinylcholin, rocuronium, tubocurarin. Không nên dùng đồng thời kanamycin với các thuốc này, hoặc thận trọng khi dùng và theo dõi bệnh nhân cần thận, đặc biệt các dấu hiệu ở đường hô hấp.

Calci gluconat làm giảm tác dụng giống cura của kanamycin. Calci ức chế khả năng chống vi khuẩn của kanamycin trên một số loài vi khuẩn. Vì vậy không dùng kanamycin tiêm phúc mạc cùng với dung dịch calci.

Kanamycin làm giảm việc sản sinh vitamin K nội sinh, nên phải thay đổi liều các thuốc chống đông đường uống nếu dùng đồng thời với kanamycin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ từ 15 - 30 °C.

Dung dịch thuốc trước khi tiêm phải kiểm tra bằng mắt, dung dịch phải trong suốt và không màu. Sau khi pha xong phải dùng ngay hoặc bảo quản ở nhiệt độ phòng. Không được dùng nếu thấy vẫn đục hoặc biến màu.

Tương kỵ

Dung dịch kanamycin truyền tĩnh mạch tương kỵ với các thuốc sau: Amphotericin, các barbiturat, cephalotin natri, clopromazin, các chất điện giải (Ca^{2+} , Mg^{2+} , citrat hoặc phosphat), heparin, hydrocortison, natri methicilin, methohexiton, nitrofurantoin, phenytoin, proclorperazin, sulfafurazol.

Khi tiêm, không được pha trộn kanamycin với các kháng sinh khác. Mỗi kháng sinh phải pha và tiêm truyền riêng (như với penicilin hoặc cephalosporin).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chủ yếu là phản ứng phong bế thần kinh cơ gây khó thở, cần xử trí kịp thời.

Xử trí: Có thể loại bỏ kanamycin ra khỏi máu bằng thẩm tách máu hoặc thẩm tách màng bụng. Trẻ sơ sinh có thể truyền thay máu. Thẩm tách máu với các trường hợp bị suy giảm chức năng thận. Không có thuốc điều trị đặc hiệu, chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Dùng các thuốc kháng cholinesterase, muối calci và các biện pháp trợ giúp hô hấp như máy thở để hỗ trợ điều trị phong bế thần kinh cơ, hoặc yếu cơ kéo dài do dùng quá liều.

Thông tin qui chế

Kanamycin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Kanamycin-Pos; Kananeo Inj.; Langbiacin.

KẼM OXYD

Tên chung quốc tế: Zinc oxide.

Mã ATC: C05AX04.

Loại thuốc: Thuốc bảo vệ da.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc mỡ kẽm oxyd 46%.

Kẽm oxyd thường được dùng phối hợp với các hoạt chất khác trong các chế phẩm gồm nhiều vị thuốc, dưới các dạng: Kem dùng ngoài, hồ bôi, thuốc mỡ, đan trực tràng, bột phấn trẻ em, băng dính.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Kẽm oxyd có tính chất làm săn da và sát khuẩn nhẹ và được dùng bôi tại chỗ để bảo vệ, làm dịu tổn thương chàm (eczema) và các chỗ trót da nhẹ. Kẽm oxyd thường được dùng với hắc ín than đá hoặc ichthammol để điều trị chàm. Kẽm oxyd phản xạ tia cực tím nên còn được dùng trong các thuốc bôi chống nắng.

Trong phần lớn các chế phẩm chứa kẽm oxyd còn có những chất khác như titan oxyd, bismuth oxyd, glycerol, bôm (nhựa thơm) Peru, ichthammol... đặc biệt các chất mỡ có tính chất bít kín nên có thể dễ gây bội nhiễm. Một vài chất còn có thể gây dị ứng. Kẽm oxyd cũng còn là nguyên liệu để làm một số loại xỉ măng nha khoa. Khi trộn với acid phosphoric, kẽm oxyd tạo thành một vật liệu cứng mà thành phần chủ yếu là kẽm phosphat; vật liệu này trộn với dầu Đinh hương hoặc eugenol dùng để hàn răng tạm thời.

Chỉ định

Dưới những dạng thuốc mỡ và hồ bôi được dùng, kẽm oxyd được dùng rộng rãi trong điều trị da khô, các bệnh da và nhiễm khuẩn da như:

Vùng da bị kích ứng do lỗ dò tiêu hóa, hậu môn nhân tạo, mỡ thông băng quang.

Điều trị hỗ trợ chàm (eczema).

Vết bông nóng, không rộng.

Cháy nắng, hồng ban do bị chiếu nắng, bảo vệ da do nắng.

Trứng cá, côn trùng châm đốt, ban do tã lót, vảy da đầu, tăng tiết nhờm, chốc, nấm da, vảy nén, loét gián tĩnh mạch, ngứa.

Chống chỉ định

Quá mẫn với một hoặc nhiều thành phần của chế phẩm, đặc biệt với pyrazol.

Tổn thương da bị nhiễm khuẩn.

Thận trọng

Trước khi bôi thuốc và trong quá trình điều trị phải đảm bảo vô khuẩn vùng được bôi thuốc vì có thể bội nhiễm ở các vùng bị thuốc che phủ.

Một số chế phẩm không thích hợp với các tổn thương có tiết dịch.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Các tá dược, bôm (nhựa thơm) Peru, lanolin có thể gây chàm tiếp xúc.

Dị ứng với một trong các thành phần của chế phẩm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng chế phẩm.

Liều lượng và cách dùng

Tổn thương trên da: Sau khi khử khuẩn, bôi đều một lớp thuốc mỏng lên vùng da bị tổn thương, 1 - 2 lần một ngày. Có thể dùng một miếng gạc vô khuẩn che lên.

Chàm, nhất là chàm bị lichen hóa: Bôi một lớp dày chế phẩm (hồ nước) có chứa ichthammol, kẽm oxyd, glycerol lên vùng tổn thương, 2 - 3 lần một ngày.

Đau ngứa hậu môn, nhất là trong những đợt tri: Bôi thuốc mỡ hoặc đặt đan trực tràng có kẽm oxyd, bismuth oxyd, resorcin, sulphon, caragenat vào hậu môn, ngày 2 - 3 lần, sau mỗi lần đi ngoài. Không nên dùng dài ngày. Nếu sau 7 - 10 ngày dùng không thấy đỡ thì phải thăm khám hậu môn trực tràng để tìm nguyên nhân gây chảy máu và cuối cùng phát hiện bệnh ác tính.

Tổn thương do suy tĩnh mạch mạn tính, băng sau phẫu thuật giãn tĩnh mạch: Bôi phủ vết thương bằng chế phẩm có 20% kẽm oxyd trong vaselin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, tránh ẩm. Bảo quản thuốc mỡ ở nhiệt độ < 25 °C.

Thông tin qui chế

Kẽm oxyd có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Kidz kream; Kidz kream-46; Pate à léau; Zaloe.

KETAMIN

Tên chung quốc tế: Ketamine.

Mã ATC: N01AX03.

Loại thuốc: Thuốc mê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ketamin tiêm tĩnh mạch hay tiêm bắp dưới dạng ketamin hydrochlorid. Liều lượng được tính theo ketamin base.

Lọ 20 ml (10 mg/ml),

Lọ 10 ml (50 mg/ml, 100 mg/ml) 5 ml (100 mg/ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ketamin có tác dụng gây mê ngắn, xuất hiện nhanh cơ chế gây mê do cắt đứt chọn lọc những con đường hội tụ ở não, thuốc gây dịu thần kinh và làm mất trí nhớ trong đó người bệnh vẫn có vẻ tỉnh nhưng cách biệt với môi trường, bất động và không cảm thấy đau. Với liều thấp không đủ gây mê, ketamin có tác dụng giảm đau có thể do tương tác với các amin sinh học và opiat. Bình thường ketamin không ảnh hưởng trên các phản xạ ở họng và thanh quản; trương lực co vẫn bình thường hoặc hơi tăng.

Tác dụng kích thích hô hấp và tim mạch của ketamin có thể sử dụng cho những người có nguy cơ cao trong sốc do giảm thể tích máu. Thuốc có tác dụng giãn phế quản và do đó cũng có thể dùng cho những người bị hen phế quản và điều trị hen bằng thở máy. Tác dụng giống giao cảm bị ức chế nếu đã dùng trước các thuốc kháng acetylcholin. Có thể sử dụng tác dụng giảm đau của ketamin để hỗ trợ cho gây tê từng vùng hay trong các trường hợp chấn thương rộng. Trên lâm sàng ketamin thường phối hợp với da só thuốc mê thông thường và các thuốc giãn cơ nếu hô hấp của người bệnh vẫn được kiểm soát.

Tiêm tĩnh mạch liều 2,0 mg/kg có tác dụng gây mê để phẫu thuật trong vòng 30 giây sau khi tiêm và kéo dài tác dụng 5 - 15 phút. Tiêm bắp liều 10 mg/kg có tác dụng gây mê để phẫu thuật trong 3 - 5 phút sau khi tiêm và kéo dài tác dụng 12 - 25 phút. Để kéo dài thời gian gây mê hay giảm đau có thể tiếp tục truyền nhỏ giọt ketamin.

Dược động học

Ketamin hấp thu nhanh sau khi tiêm và phân bố nhanh vào các mô được tưới máu tốt kể cả não, sinh khả dụng đường uống là 16%. Nghiên cứu trên súc vật cho thấy ketamin tập trung nhiều ở mô mỡ, gan và phổi. Nửa đời phân bố khoảng 7 - 15 phút và thể tích phân bố khoảng 3 lít/kg. Ketamin chuyển hóa ở gan tạo thành chất

chuyên hóa có hoạt tính. Các đường chuyên hóa khác là phản ứng hydroxyl hóa vòng cyclohexan và liên hợp với acid glucuronic. Tuy nhiên, tác dụng gây mê có thể chậm dùt khi có sự phân bố lại nồng độ thuốc từ não đến các tổ chức ngoại vi: 90% liều được bài xuất ra nước tiểu trong đó có khoảng 4% dưới dạng ketamin nguyên vẹn, 5% được thải trừ theo đường phân. Nửa đời thải trừ cuối là khoảng 2 - 3 giờ và độ thanh thải là 1,3 lít/phút.

Chỉ định

Gây mê để làm thủ thuật, chẩn đoán hay phẫu thuật ngắn mà không yêu cầu phải gây giãn cơ; gây mê sau đó duy trì mê bằng các thuốc khác hoặc gây mê bổ sung. Ketamin có giá trị đặc biệt trong gây mê nhiều lần ở trẻ em.

Các lĩnh vực áp dụng đặc biệt hay các thủ thuật gây đau thì sử dụng tiêm bắp.

Cắt bỏ mô hoai tử, băng bó gây đau, ghép da ở người bị bỏng, và cả các phẫu thuật nồng khác.

Các kỹ thuật chẩn đoán thần kinh như bom hơi chụp não, chụp não thất, làm tuy đồ và chọc ống sống.

Các kỹ thuật chẩn đoán và mổ mắt, tai, mũi, mồm, kể cả nhổ răng. Gây mê ở người có nguy cơ thấp suy chức năng sống, hay phải tránh gây suy chức năng sống, nếu có thể.

Các kỹ thuật chỉnh hình như nắn xương kín, đóng đinh xương đùi, cắt cụt và sinh thiết.

Soi đại tràng sigma tiêu phẫu thuật hậu môn và trực tràng, cắt bao quy đầu và xoang chân lông.

Các thao tác đặt cathete vào tim.

Mở tử cung lấy thai, dùng đơn độc hoặc phối hợp ở bệnh nhân không bị tăng huyết áp.

Gây mê ở người hen, hoặc làm giảm thiểu những nguy cơ bị co thắt phế quản hay cần phải gây mê ngay khi đang bị co thắt phế quản.

Chống chỉ định

Những người mẫn cảm với ketamin và bất cứ thành phần nào của thuốc.

Không dùng thuốc ở những người bị tăng huyết áp, bệnh tim nặng vì sẽ gây hậu quả nghiêm trọng, người chấn thương sọ não kể cả những người có tiền sử tai biến mạch máu não. Không chỉ định cho người bệnh bị sản giật hay tiền sản giật, người có rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng

Chỉ được dùng thuốc tại bệnh viện dưới sự hướng dẫn của các thầy thuốc gây mê có kinh nghiệm, trừ trường hợp cấp cứu.

Giống như đối với mọi thuốc mê, phải có sẵn các trang bị hồi sức để cấp cứu.

Các barbiturat và ketamin tương kỵ nhau về mặt hóa học do tạo thành tủa, vì vậy không tiêm cùng một bom tiêm.

Dùng barbiturat và/hoặc thuốc ngủ cùng với ketamin có thể kéo dài thời gian hồi phục.

Trong thời gian hồi phục có thể có hiện tượng mê sảng cấp. Tỷ lệ phản ứng này có thể giảm bớt nếu giảm thiểu kích thích người bệnh bằng lời và bằng xúc giác, nhưng vẫn phải theo dõi các dấu hiệu sinh tồn. Không nên dùng ketamin cho những người dễ bị ảo giác hoặc rối loạn tâm thần.

Ketamin có thể gây tăng nhãn áp và không dùng khi có tổn thương ở mắt hay tăng nhãn áp.

Thận trọng ở bệnh nhân có hội chứng trào ngược. Vì các phản xạ họng và thanh quản thường vẫn hoạt động, nên tránh kích thích họng bằng cơ học, trừ khi đã dùng thuốc giãn cơ.

Mặc dù đã có báo cáo về khả năng hít phải chất cản quang khi dùng ketamin trong gây mê thực nghiệm, song trên thực tế lâm sàng ít khi có vấn đề này.

Nên theo dõi liên tục chức năng tim trong quá trình gây mê ở những người bệnh có tăng huyết áp, bệnh mạch vành, nhịp tim nhanh hay suy tim mắt bù.

Vì đã có trường hợp tăng áp lực nội sọ trong khi gây mê bằng ketamin, nên cần phải lưu ý đặc biệt đối với những người bệnh có áp lực nội sọ tăng trước khi gây mê.

Nên tiêm liều tĩnh mạch trong thời gian 60 giây, nếu nhanh hơn có thể gây hiện tượng suy hô hấp tạm thời hoặc ngừng thở.

Trong các phẫu thuật có gây đau nội tạng, nên dùng ketamin phối hợp với một thuốc giảm đau khác.

Dùng thận trọng đối với người rối loạn chức năng gan, nghiện rượu và nhiễm độc rượu cấp.

Khi dùng ketamin cho người bệnh ngoại trú, không nên cho về khi chưa hồi phục hoàn toàn trí giác.

Người vận hành máy móc, tàu xe nên làm việc 24 giờ sau sử dụng ketamin.

Thời kỳ mang thai

Độ thanh thải ketamin giảm trong thời kỳ mang thai, có thể gây suy hô hấp ở trẻ sơ sinh nếu sử dụng trong thời kỳ mang thai. Nghiên cứu ảnh hưởng của ketamin trên thai nhi khi dùng thuốc trong lúc đẻ cho thấy liều lớn hơn 2 mg/kg có thể gây suy yếu và làm tăng trương lực cơ trẻ sơ sinh. Với liều thấp hơn (0,25 - 0,5 mg/kg) tuy an toàn trong giảm đau, song vẫn phải thận trọng.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có tài liệu nào nói về những tai biến xảy ra ở người. Tuy nhiên vì nửa đời thải trừ của ketamin là 2,17 giờ ở những người bệnh không dùng thuốc trước đó, cho nên sau khoảng 11 giờ, không còn thấy thuốc trong huyết tương của người mẹ nữa. Vì vậy cho bú sau 12 giờ thì lượng ketamin còn không đáng kể để gây tác dụng dược lý ở trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Huyết áp có thể tăng. Mức độ tăng huyết áp thay đổi từ 20 - 25% so với trước khi gây mê. Nhịp tim nhanh cũng thường thấy sau khi dùng ketamin.

Thần kinh: Tăng trương lực cơ, có các biểu hiện cử động co cứng và giật rung đồi khi giống như cơn động kinh. Những biểu hiện này không phải do mức độ gây mê còn nhẹ và không cần tăng thêm thuốc mê.

Tâm thần: Các phản ứng cấp gồm mê sảng, đặc trưng bởi những giấc mơ sống động (vui vẻ hay không vui vẻ) hoặc ảo giác có hay không kèm theo hoạt động tâm thần vận động, được biểu hiện bằng lú lẫn và hành vi kích động, ảo thị giác. Có thể xảy ra trong vòng 24 giờ sau sử dụng, gấp ở 12% bệnh nhân. Thường gặp nhiều hơn ở những người bệnh trong khoảng 15 - 45 tuổi. Mặc dù những giấc mơ và ảo giác thường bị mất đi khi tỉnh dậy nhưng một số người có thể hồi tưởng lại vài tuần sau phẫu thuật.

Biểu hiện khác: Run, phát âm ngọng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Nhịp tim chậm, hạ huyết áp.

Hô hấp: Suy hô hấp, có thể dẫn tới ngừng thở nếu tiêm tĩnh mạch quá nhanh hoặc tiêm liều cao.

Tâm lý: Giống như ở trên đối với những người bệnh dưới 15 tuổi và trên 65 tuổi.

Tiêu hóa: Nôn nhưng thường không nặng. Tăng enzym gan.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Loạn nhịp tim.

Hô hấp: Co thắt thanh quản hay các dạng tắc đường hô hấp khác.

Tiêu hóa: Ăn không thấy ngon, buồn nôn hoặc nôn.

Nhân khoa: Nhìn đôi, rung giật nhăn cầu (nháy mắt), tăng nhẹ nhăn áp.

Biểu hiện khác: Đau chỗ tiêm, ban đỏ tạm thời và/hoặc ban dạng sởi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có một số biện pháp có thể làm giảm các phản ứng cấp:

Cho uống trước lorazepam 4 mg hoặc diazepam 10 mg.

Tiêm tĩnh mạch diazepam 0,15 - 0,3 mg/kg vào cuối thời gian gây mê hay midazolam 125 microgam/kg 3 phút trước lúc khởi mê.

Dùng liều khởi đầu không quá 2 mg/kg và duy trì mê với liều 0,5 - 1 mg/kg.

Truyền tĩnh mạch nhỏ giọt liều thấp.

Dùng glycopyrolat thay cho atropin hoặc scopolamin trong tiền mê.

Duy trì gây mê bằng các thuốc khác.

Điều trị các ADR:

Đối với suy hô hấp hay ngừng thở: Nên hỗ trợ hô hấp bằng máy trước khi dùng các thuốc hồi sức.

Đối với phản ứng cấp nguy kịch: Dùng barbiturat có tác dụng ngắn hay cực ngắn.

Liều lượng và cách dùng

Cho người lớn, người cao tuổi và trẻ em:

Gây mê toàn thân:

Liều khởi đầu:

Tiêm tĩnh mạch liều duy nhất 1 - 2 mg/kg trong 60 giây hoặc truyền tĩnh mạch nhỏ giọt dung dịch ketamin 0,1% trong dextrose 5% hay natri clorid 0,9% với tốc độ truyền nhỏ giọt trong khoảng 20 ml/phút bằng kỹ thuật nhỏ giọt (microdrop). Không nên dùng quá 4,5 mg/kg.

Tiêm bắp: 5 - 10 mg/kg, không nên dùng quá 13 mg/kg.

Liều duy trì:

Tiêm tĩnh mạch một lần, tiêm nhắc lại nửa liều khởi đầu nếu cần; hoặc truyền nhỏ giọt với tốc độ 10 - 50 microgam/kg với tốc độ 1 - 2 mg/phút. Liều duy trì phụ thuộc vào yêu cầu gây mê của người bệnh và dùng thêm thuốc mê khác. Những vận động co cứng và giật rung có thể xảy ra trong khi gây mê không có nghĩa là cần phải dùng thêm ketamin.

Tiêm bắp lặp lại một nửa liều khởi đầu khi cần thiết.

Gây mê bô sung vào gây mê tại chỗ: Tiêm tĩnh mạch 5 - 30 mg (tối đa 30 mg) trước khi dùng thuốc mê tại chỗ. Có thể tiêm nhắc lại khi cần thiết.

Tác dụng dịu thần kinh và giảm đau:

Tiêm tĩnh mạch khởi đầu là 200 - 750 microgam (0,2 - 0,75 mg)/kg trong 2 - 3 phút, sau đó tiếp tục truyền tĩnh mạch 5 - 20 microgam (0,005 - 0,02 mg)/kg/phút.

Tiêm bắp khởi đầu là 2 - 4 mg/kg, sau đó tiếp tục truyền tĩnh mạch 5 - 20 microgam/kg/phút.

Đường uống: 5 - 8 mg/kg cho một liều, dùng 30 phút trước điều trị.

Lưu ý: Loại 100 mg/ml không dùng để tiêm tĩnh mạch trừ khi pha loãng thích hợp, loại 10 mg/ml không khuyến cáo pha loãng.

Tương tác thuốc

Khi dùng phối hợp với tubocurarin và atracurium, ketamin làm tăng tác dụng ức chế thần kinh cơ của các thuốc này.

Dùng ketamin cùng với theophyllin làm tăng nguy cơ gây co thắt kinh và nhịp tim nhanh.

Nên dùng thận trọng ketamin đối với người bệnh đang dùng hormon giáp trạng vì có nguy cơ tăng huyết áp và nhịp tim nhanh. Ketamin làm tăng tác dụng của các tác nhân kháng cholinergic.

Không khuyến cáo dùng ketamin với ergometrin trong sản khoa. Các thuốc mê đường hô hấp loại halogenhydrocarbon như enfluran, halothan, isofluran và methoxyfluran có thể kéo dài nửa đời thải trừ của ketamin. Vì vậy, khi dùng phối hợp với các thuốc này có thể làm chậm sự hồi phục của người bệnh sau gây mê.

Các thuốc chống tăng huyết áp hay ức chế thần kinh trung ương kể cả những thuốc dùng để tiêm mê hay khởi mê, bổ sung hoặc duy trì

mê có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp và/hoặc ức chế hô hấp khi dùng kết hợp với ketamin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C trừ khi có yêu cầu đặc biệt của nơi sản xuất. Tránh ánh sáng và nóng, tránh đóng băng.

Dung dịch 1 mg/ml ketamin trong dextrose 5% hay natri clorid 0,9% bền vững trong 24 giờ.

Tương ky

Không tiêm ketamin và barbiturat trong cùng một bom tiêm vì 2 chất này tương ky nhau, sẽ tạo thành tủa. Các nhà sản xuất Mỹ đề nghị khi cần phối hợp ketamin với diazepam, nên dùng riêng biệt từng loại và không trộn lẫn trong cùng một dung cụ.

Quá liều và xử trí

Dùng quá liều có thể gây ức chế hô hấp, vì vậy nên luôn sẵn sàng biện pháp thông khí để hỗ trợ. Trợ hô hấp bằng máy để duy trì độ bão hòa oxygen thích hợp trong máu và đào thải carbon dioxyd thường được sử dụng hơn là dùng thuốc hồi sức.

Ketamin có độ an toàn lớn, một số trường hợp dùng quá liều ketamin không chủ định (gấp 10 lần liều thường dùng) đã được theo dõi trong một thời gian dài song vẫn được hồi phục hoàn toàn.

Thông tin qui chế

Ketamin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Thuốc hướng tâm thần.

Tên thương mại

Ketamin Inresa.

KETOCONAZOL

Cục Quản lý Dược đã có công văn tạm ngừng cấp số đăng ký lưu hành tại Việt Nam thuốc có chứa hoạt chất ketoconazol dạng uống do thuốc gây độc cho gan (xem Thông tin quy chế). Các thông tin sau về ketoconazol dạng uống có tính chất tham khảo.

Tên chung quốc tế: Ketoconazole.

Mã ATC: D01 C08, G01AF11, J02AB02.

Loại thuốc: Chống nấm có hoạt phổ rộng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 200 mg;

Hỗn dịch 100 mg/5ml;

Kem bôi ngoài 2%;

Xà phòng gội đầu 2%, 1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ketoconazol là một thuốc chống nấm tổng hợp thuộc nhóm imidazol. Thuốc thường có tác dụng kìm hãm nấm ở nồng độ đạt được trong lâm sàng nhưng thuốc cũng có thể diệt nấm ở nồng độ cao sau khi ủ kéo dài hoặc trên nấm rất nhạy cảm.

Cũng như các dẫn chất azol chống nấm khác, ketoconazol ức chế hoạt tính của cytochrom P₄₅₀ là hệ enzym cần thiết cho quá trình khử methyl các 14 alpha-methyl-sterol (thí dụ lanosterol) thành ergosterol là sterol chính của màng tế bào nấm, lượng ergosterol bị giảm sẽ làm thay đổi tính thẩm và chức năng của màng tế bào. Tác dụng diệt nấm của ketoconazol ở nồng độ cao có thể là do tác dụng hóa lý trực tiếp của thuốc trên màng tế bào nấm. *In vitro*, ketoconazol nồng độ thấp bằng 0,01 microgam/ml đã ngăn *Candida albicans* hình thành giả sợi nấm (*pseudohyphae*). Tác dụng này làm tăng khả năng nấm dễ bị thực bào khi cho thêm bạch cầu da

nhân vào môi trường cây vì bạch cầu có khả năng thực bào dễ hơn ở pha nấm men (yeastphase) so với pha thể sợi nấm (mycelium). Tác dụng của ketoconazol đối với tổng hợp steroid ở người cần nghiên cứu thêm vì thuốc ức chế trực tiếp tổng hợp các steroid tuyến thượng thận và testosterone *in vitro* và *in vivo*. Ketoconazol ức chế tổng hợp steroid chủ yếu bằng ngăn cản một số hē enzym P₄₅₀ (như 11 beta-hydroxylase, C-17, 20-lyase, enzym tách chuỗi bên của cholesterol).

Liều thông thường (thí dụ 200 - 400 mg/ngày) ketoconazol đã ức chế tinh hoàn tạm thời (trong 2 - 12 giờ) tổng hợp testosterone. Nồng độ LH (Luteinizing hormone còn gọi là gonadotropin B) huyết thanh có thể tăng bù.

Liều 800 - 2 100 mg/ngày có tác dụng kéo dài hơn đối với tổng hợp testosterone. Trong một nghiên cứu ở nam dùng các liều cao như vậy, 30% người bệnh dùng liều 800 mg/ngày đã có nồng độ testosterone huyết thanh suốt ngày ở mức dưới bình thường (nghĩa là dưới 300 nanogam/dl), còn tất cả các bệnh nhân dùng liều 1 200 mg/ngày đều có mức dưới bình thường (nghĩa là dưới 300 nanogam/dl). Giảm tinh trùng, giảm dục tính, và liệt dương thường xảy ra, nhưng hiếm xảy ra vô tinh trùng.

Ketoconazol tùy theo liều dùng cũng ức chế tổng hợp cortisol ở người có chức năng tuyến thượng thận bình thường và ở người có hội chứng Cushing (tăng năng vỏ tuyến thượng thận).

Người dùng ketoconazol, đặc biệt dùng liều cao (trên 400 mg/ngày) hoặc chia thành nhiều liều trong ngày ít nhất có vỏ tuyến thượng thận đáp ứng với kích thích của ACTH (corticotropin) bị giảm tạm thời và nồng độ không có cortisol, nồng độ cortisol huyết thanh có thể bị giảm.

Ketoconazol là thuốc chống nấm có phổ rộng, tác dụng trên nhiều loại nấm gây bệnh như *Candida spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Epidermophyton floccosum*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Malassezia furfur*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* và *T. rubrum*, một vài chủng *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans* và *Sporothrix schenckii*. Thuốc còn tác dụng trên một vài vi khuẩn Gram dương, bao gồm *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *enterococci*, *Nocardia* và *Actinomadura*.

Tuy ý nghĩa lâm sàng còn chưa rõ, ketoconazol có một số hoạt tính *in vitro* chống lại virus *Herpes simplex* typ 1 và 2 (HSV-1 và -2). Ngoài ra, có một số rất ít nghiên cứu *in vitro* cho thấy ketoconazol có thể có một vài hoạt tính chống lại một số nguyên sinh, bao gồm *Acanthamoeba* và *Leishmania* và cũng có một số hoạt tính chống lại *Plasmodium falciparum* nhạy cảm và kháng cloroquin.

Kháng thuốc: Một số chủng *Candida albicans* kháng ketoconazol đã được phân lập ở một số người bệnh dùng thuốc. *C. albicans* kháng ketoconazol cũng có thể kháng chéo với các thuốc chống nấm azol khác (thí dụ fluconazol, itraconazol).

Ketoconazol trong điều trị nấm:

Ketoconazol đã từng được dùng để điều trị (tại chỗ và uống) một số nấm nhạy cảm nhưng hiện nay các thuốc chống nấm khác được ưa dùng hơn, thí dụ đối với nấm *Blastomyces dermatitidis*, amphotericin B tiêm tĩnh mạch và itraconazol được chọn làm thuốc hàng đầu; nấm *Candida albicans*, thường khuyến cáo dùng fluconazol, itraconazol hoặc voriconazol; nấm màu (Chromomycosis) do *Phiadophora spp.*, dùng flucytosin đơn hoặc phối hợp với amphotericin B, itraconazol thường được chọn; nấm *Histoplasma capsulatum*, amphotericin B tiêm tĩnh mạch hoặc itraconazol uống là thuốc lựa chọn hàng đầu.

Nhiễm nấm *Paracoccidioides brasiliensis*, thuốc hàng đầu là amphotericin B tiêm tĩnh mạch hoặc itraconazol.

Nhiễm nấm *Sporothrix schenckii*, itraconazol uống được lựa chọn hàng đầu tiên.

Đối với các chỉ định trên, itraconazol đã thay thế ketoconazol, tuy đắt hơn nhưng không gây độc cho gan và không ức chế corticosteroid như ketoconazol. Ngoài ra, ketoconazol đáp ứng chậm với điều trị nên ketoconazol không phù hợp để điều trị bệnh nấm nặng và diễn biến nhanh.

Ketoconazol uống phối hợp với các thuốc kháng khuẩn bôi tại chỗ (như miconazol, neomycin, metronidazol...) đã được dùng để điều trị viêm giác mạc do *Acanthamoeba*. Chưa xác định được liều hiệu quả tối đa, nhưng thường cần phải điều trị tại chỗ và toàn thân kéo dài cùng với nhiều thuốc kháng khuẩn, kèm theo phẫu thuật (như tạo hình giác mạc sâu).

Ketoconazol uống cũng đã được dùng (liều 400 - 600 mg/ngày trong 4 - 8 tuần) để điều trị bệnh Leishmania da hoặc niêm mạc da hoặc Leishmania nội tạng nhưng thuốc không được khuyến cáo chọn làm thuốc đầu tiên.

Do tính chất ức chế tổng hợp steroid tinh hoàn và tuyến thượng thận, ketoconazol đã được dùng để điều trị carcinoma tuyến tiền liệt hoặc như một thuốc bổ sung trong điều trị bệnh đông máu nội mạch rải rác do carcinoma tuyến tiền liệt với liều 400 mg cách 8 giờ/lần. Phải theo dõi nguy cơ nhiễm độc khi dùng liều cao.

Ketoconazol uống cũng đã từng được dùng có hiệu quả để điều trị tạm thời hội chứng Cushing (tăng năng vỏ tuyến thượng thận) do adenoma tuyến thượng thận hoặc tuyến yên hoặc do các u lạc chỗ tiết corticotropin với liều tới 1 200 mg/ngày. Ketoconazol đã được dùng cho một số (hạn chế) người cao tuổi (từ 75 tuổi trở lên) để điều trị hội chứng Cushing phụ thuộc corticotropin và có thể dùng điều trị thay thế cho người không dung nạp được phẫu thuật.

Ketoconazol uống cũng đã được dùng có hiệu quả để điều trị tạm thời tăng calci huyết do bệnh sarcoid ở người lớn. Do ức chế cạnh tranh tổng hợp 1,25-dihydroxy vitamin D, ketoconazol có thể làm giảm nồng độ vitamin tăng cao trong huyết thanh, nên có thể góp phần làm giảm tăng calci huyết do bệnh sarcoid. Ketoconazol làm giảm 1,25-dihydroxy vitamin D trong huyết tương tùy theo liều dùng, ở người khỏe mạnh và ở người tăng calci huyết do cường cận giáp tiên phát. Tuy vậy, ketoconazol thường làm giảm nồng độ vitamin trong huyết thanh và đã làm giảm nồng độ calci huyết ở một số nhưng không phải tất cả bệnh nhân bị tăng calci huyết do bệnh sarcoid.

Ngoài ra, khi giảm liều hoặc ngừng thuốc, tăng calci huyết có thể trở lại vì tăng nồng độ 1,25-dihydroxy vitamin D huyết thanh. Thường corticosteroid được chọn làm thuốc đầu tiên để điều trị tăng calci huyết do bệnh sarcoid. Ketoconazol được coi là thuốc thay thế khi người bệnh điều trị bằng corticosteroid không đỡ hoặc không dung nạp được.

Ketoconazol cũng đã được dùng để điều trị ở một số người bệnh bị chứng rậm lông và ở trẻ nam bị dậy thì sớm. Điều trị đạt được một số kết quả, nhưng cần phải nghiên cứu thêm điều trị rậm lông ở nữ, thường kết hợp với một kháng androgen (ví dụ như cyproteron). Liều ketoconazol thường dùng cho nữ là 300 mg/ngày hoặc 400 mg/ngày với kết quả điều trị thất thường.

Dược động học

Ketoconazol hấp thu nhanh ở đường tiêu hóa, tốt nhất là ở pH acid. Ở người lớn khỏe mạnh lúc đói sinh khả dụng của thuốc uống ở dạng viên nén thông thường hay hỗn dịch là tương tự, nhưng ở dạng dung dịch thì hơi cao hơn.

Sau khi uống, thuốc hòa tan trong dịch dạ dày và chuyển thành dạng muối hydroclorid rồi được hấp thu ở dạ dày. Sinh khả dụng của thuốc uống phụ thuộc vào pH dạ dày, pH tăng sẽ làm giảm hấp thu thuốc, do đó nếu dùng đồng thời với các thuốc làm tăng pH dạ dày sẽ làm giảm hấp thu ketoconazol. Ảnh hưởng của thức ăn đối với tốc độ và mức độ hấp thu thuốc ở dạ dày còn chưa được xác

định rõ, tuy nhiên nhà sản xuất cho rằng dùng ketoconazol với thức ăn sẽ làm tăng mức độ hấp thu thuốc và làm cho nồng độ thuốc trong huyết tương đậm đặc hơn, đó là do thức ăn làm tăng tốc độ và mức độ hòa tan của thuốc.

Nồng độ thuốc tối đa khoảng 3,5 microgam/ml trong huyết tương đạt được trong vòng 1 - 2 giờ sau khi uống 200 mg. Thuốc hấp thu toàn thân sau khi bôi tại chỗ hoặc sau khi đặt thuốc vào âm đạo ở người khỏe mạnh. Có sự khác nhau nhiều về tốc độ và mức độ hấp thu giữa những người bệnh.

Ketoconazol phân bố vào các dịch màng hoạt dịch, nước bọt, mật, nước tiểu, sữa, ráy tai có chất bã nhòn ở người lớn. Ở chuột cống, thuốc qua được nhau thai nhưng không qua được hàng rào máu - não nên chỉ đạt một lượng không đáng kể trong dịch não tủy.

Tỉ lệ liên kết với protein huyết tương là 84 - 99%, chủ yếu là với albumin.

Nồng độ thuốc trong huyết tương diễn biến theo kiểu 2 pha, có nửa đời xấp xỉ 2 giờ ở pha đầu và xấp xỉ 8 giờ ở pha cuối. Các số liệu sơ bộ cho thấy nồng độ huyết tương và các nửa đời của ketoconazol không bị ảnh hưởng mạnh do tổn thương thận hoặc gan. Tuy vậy, cần phải nghiên cứu thêm để đánh giá tác dụng của tổn thương thận hoặc gan đến dược động của ketoconazol.

Ketoconazol chuyển hóa một phần ở gan tạo ra các chất chuyển hóa không có hoạt tính qua quá trình oxy hóa và thoái giáng vòng imidazol và piperazin, quá trình O-dealkyl oxy hóa và hydroxyl hóa nhân thom. Con đường chính thái trừ thuốc và các chất chuyển hóa là qua mật rồi vào phân.

Chỉ định

Tại chỗ (Bệnh nấm):

Kem: Điều trị nấm ở da và niêm mạc (do nấm da toàn thân, nấm da đùi, nấm loang (*tinea versicolor*), *Candida* ở miệng, viêm da bã nhòn).

Tạo bọt, gel: Viêm da bã nhòn.

Nước gội đầu: Gàu, viêm da bã nhòn, *tinea vuiolor*.

Toàn thân:

Bệnh nấm: Nhiễm nấm toàn thân bao gồm nhiễm *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, nhưng các thuốc chống nấm khác thường được ưu dùng hơn.

Bệnh nấm ở da nặng, dai dẳng, không đáp ứng với thuốc bôi ngoài và các thuốc chống nấm khác (như griseofulvin) và viêm nang lông do *Malassezia* kháng fluconazol, terbinafin hoặc itraconazol hoặc ở người bệnh không dung nạp các thuốc đó khi dùng lâu dài. Bệnh nấm candida mạn tính ở da, niêm mạc, miệng - hầu kháng fluconazol hoặc itraconazol hoặc không dung nạp được các thuốc đó.

Bệnh Leishmania da hoặc niêm mạc - da và Leishmania nội tạng: Ketoconazol không được khuyến cáo làm thuốc được chọn đầu tiên. Ung thư tuyến tiền liệt tái phát giai đoạn IV; chỉ định bổ sung trong điều trị cấp hội chứng đông máu nội mạch rải rác do carcinoma tuyến tiền liệt.

Tăng calci huyết ở người lớn bị bệnh sarcoid.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc và bất kỳ thành phần nào trong công thức.

Thận trọng

Ketoconazol có thể gây độc cho gan vì thế không nên dùng cho những người đã bị bệnh gan. Biến chứng ở gan thường gặp nhiều hơn ở người cao tuổi, phụ nữ, người nghiện rượu hoặc bị suy chức năng gan do những nguyên nhân khác. Nên kiểm tra test chức năng gan AST (SGOT), ALT (SGPT), phosphatase kiềm, γ -glutamyltransferase (γ -glutamyltranspeptidase, GGT, GGTP) và bilirubin trước khi bắt đầu điều trị ketoconazol và sau đó, 2 tuần/1

lần trong 2 tháng đầu và hàng tháng hoặc cách 2 tháng 1 lần thử, đặc biệt ở những người có nhiều nguy cơ.

Vì ketoconazol cũng có khả năng ức chế quá trình tổng hợp các steroid và chuyển hóa vitamin D, do đó khi điều trị kéo dài ở trẻ em nên hết sức thận trọng.

Dùng ketoconazol kéo dài nhằm dự phòng các bệnh nấm cho những người suy giảm miễn dịch có thể gây ra những thay đổi hormon nghiêm trọng như ức chế chức năng vỏ tuyến thượng thận. Do nồng độ ketoconazol trong hệ thần kinh trung ương thất thường, nên thuốc không được dùng để điều trị nhiễm nấm thần kinh (viêm màng não nấm *blastomyces, candida*).

Thời kỳ mang thai

Ketoconazol gây quái thai ở chuột (dính ngón và thiêu ngón) ở liều 80 mg/kg/ngày (gấp 10 lần liều uống tối đa khuyên dùng cho người).

Ketoconazol qua được nhau thai, nhưng còn chưa có những nghiên cứu đầy đủ ở người. Thuốc chỉ dùng cho người mang thai khi lợi ích điều trị xác đáng hơn các nguy cơ có thể gây ra cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc có thể tiết vào sữa, do đó người mẹ đang điều trị với ketoconazol không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, $ADR > 1/100$

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn (khoảng 3 - 10% người bệnh), đau bụng, táo bón, đầy hơi, chảy máu đường tiêu hóa, ỉa chảy. Các tác dụng này có liên quan đến liều dùng và có thể giảm thiểu nếu dùng thuốc cùng với thức ăn.

Da: Ngứa (khoảng 2% người bệnh), ngoại ban.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Gan: Tăng tạm thời nồng độ transaminase trong huyết thanh.

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, kích động, ngủ gà hoặc sốt.

Da: Phát ban, viêm da, ban xuất huyết và mày đay.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, phản ứng quá mẫn.

Thần kinh: Rối loạn thần kinh - tâm thần (khuynh hướng tự tử, trầm cảm nặng...).

Nội tiết: Vú to (do tác dụng tăng prolactin bởi tuyến yên) và giảm khả năng tình dục ở người bệnh nam (do ức chế quá trình tổng hợp testosterone).

Gan: Viêm gan.

Cơ xương: Chứng yếu cơ và đau cơ.

Các tác dụng khác: Giảm tiêu cầu, giảm bạch cầu, tăng triglycerid huyết; thiểu năng tuyến thượng thận; rụng lông, tóc, dị cảm; các biểu hiện tăng áp lực nội soi; kích ứng, cảm giác rất болезнь ở nơi bôi thuốc. Viêm gan thường biểu hiện rõ trong vòng vài tháng điều trị đầu tiên nhưng đôi khi cũng xuất hiện trong tuần điều trị đầu tiên.

Hầu hết các trường hợp độc với gan đã được ghi nhận là ở các người bệnh dùng thuốc trị nấm móng và ở nhiều người khác dùng thuốc trị các bệnh nấm da mạn tính dai dẳng.

Mặc dù tác dụng độc do ketoconazol gây ra với gan thường có thể hồi phục sau khi ngừng thuốc vài tháng nhưng cũng đã xảy ra một số hiểm trường hợp xấu (như hoại tử gan cấp, biến đổi mỡ ở gan hoặc tử vong).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu phải điều trị kéo dài thì trước khi dùng thuốc, cần xét nghiệm chức năng gan và suốt thời gian điều trị cứ 1 hoặc 2 tháng lại kiểm tra ít nhất một lần, đặc biệt là những người bệnh đang dùng các thuốc khác có độc tính mạnh với gan. Khi kết quả xét nghiệm chức năng gan tăng đáng kể, hay thay đổi không bình thường kéo dài, hoặc xấu đi, hoặc kèm theo những biểu hiện rối loạn chức năng gan khác, cần ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Có thể uống ketoconazol trong hoặc sau khi ăn nhằm làm giảm buồn nôn và nôn.

Để đảm bảo sự hấp thu thuốc ở người bệnh thiếu hoặc bị giảm acid hydrocloric ở dịch vị, người ta khuyên nên hòa tan mỗi viên thuốc trong 4 ml dung dịch acid hydrocloric 0,2 N, người bệnh có thể pha loãng tiếp với một lượng nước nhỏ và uống qua một ống bằng thủy tinh hoặc plastic để tránh tiếp xúc với răng và sau đó uống tiếp thêm ngay một cốc nước nữa.

Thuốc cũng được dùng bôi tại chỗ, nơi bị nấm và vùng xung quanh.

Liều uống:

Tre em trên 2 tuổi: 3,3 - 6,6 mg/kg/ngày, uống 1 lần/ngày.

Người lớn: Liều thông thường 200 mg/ngày, nếu nặng 400 mg/ngày, uống làm một lần.

Liều dùng đặc trị cho các bệnh nấm da như sau:

Bệnh nấm bẹ mặt (nồng) khi kháng với điều trị tại chỗ.

Nấm *Candida* (thực quản, da, niêm mạc mạn tính): 200 - 400 mg/ngày trong 1 - 2 tuần. Nấm candida âm đạo không biến chứng: 200 - 400 mg ngày 2 lần trong 5 ngày.

Nấm da đầu: 400 mg/lần/ngày trong 6 tuần (tối thiểu).

Nấm da thân hoặc da đùi: 200 mg/lần/ngày trong 4 tuần hoặc 400 mg/lần, một tuần uống 1 lần, trong 4 - 8 tuần.

Nấm da chân: 200 mg/lần/ngày trong 6 - 8 tuần.

Nấm loang: 400 mg/lần/ngày trong 1 hoặc nhiều tháng.

Do *Chromomyces*: 200 mg/lần/ngày.

Do *Histoplasma*: 400 mg/lần/ngày trong 6 tháng cho các bệnh nhẹ khu trú hoặc rải rác.

Do *Paracoccidioidomycес*: 200 - 400 mg/lần/ngày trong 6 tháng, một số trường hợp có thể kéo dài tới 18 tháng.

Bệnh Leishmania: 400 - 600 mg/ngày trong 4 - 8 tuần.

Ung thư tuyến tiền liệt: 400 mg cách 8 giờ 1 lần. Theo dõi nhiễm độc.

Tăng calci huyết: Người lớn bị bệnh sarcoid: 200 - 800 mg/ngày

Tăng calci huyết vô căn và tăng calci niệu ở trẻ em (từ 4 - 17 tháng tuổi): 3 - 9 mg/kg/ngày.

Bôi tại chỗ

Nấm *Candida* ở da, lang ben, nấm da thân hoặc nấm da đùi: Bôi 1 lần/ngày trong 2 tuần.

Viêm da bã nhòn: Bôi 2 lần/ngày trong 4 tuần hoặc cho đến khi khỏi bệnh.

Nấm da chân: Bôi 1 lần/ngày trong 2 tuần.

Tương tác thuốc

Thuốc ảnh hưởng đến độ acid dạ dày

Vì độ acid ở dạ dày cần thiết để hòa tan và hấp thu ketoconazol, nếu dùng cùng với các thuốc làm giảm độ acid hoặc làm tăng pH ở dạ dày (như các chất kháng acid, cimetidin, ranitidin, các chất kháng muscarin) có thể làm giảm sự hấp thu của thuốc chống nấm. Hấp thu ketoconazol cũng bị giảm khoảng 20% khi dùng cùng với sucralfat (nhưng không phải do làm tăng pH dạ dày).

Nếu cần thiết phải sử dụng các thuốc có ảnh hưởng đến độ acid của dạ dày hoặc sucralfat cho người bệnh đang điều trị ketoconazol thì các thuốc này phải cho dùng sau khi uống ketoconazol ít nhất là 2 giờ.

Thuốc gây độc cho gan:

Vì ketoconazol có độc tính cao với gan nên khi người bệnh dùng thuốc chống nấm đồng thời với các thuốc khác cũng có khả năng gây độc cho gan, thì phải theo dõi cẩn thận, nhất là đối với những người cần điều trị kéo dài hoặc đã có tiền sử bị bệnh gan.

Terfenadin và astemisol

Kéo dài khoảng QT và những tác dụng trên tim mạch tuy hiếm nhưng nguy hiểm như loạn nhịp tim, ngừng tim, đánh trống ngực, ngắt và tử vong đã xảy ra trong số những người bệnh dùng

ketoconazol đồng thời với terfenadin ở các liều khuyên dùng. Những tác dụng tương tự trên tim mạch cũng xảy ra khi dùng ketoconazol đồng thời với những liều khuyên dùng của astemisol.

Cisaprid

Ketoconazol ức chế chuyển hóa cisaprid. Dùng đồng thời ketoconazol và cisaprid, sẽ làm tăng đáng kể nồng độ cisaprid trong huyết tương và một số hiếm trường hợp có khoảng QT bị kéo dài, nhịp nhanh thất, rung thất và xoắn đinh. Do đó cấm dùng đồng thời ketoconazol và cisaprid.

Midazolam và triazolam

Nếu dùng đồng thời, ketoconazol sẽ ảnh hưởng tới dược động học của midazolam hoặc triazolam gây tăng nồng độ đinh trong huyết tương và kéo dài nửa đời huyết tương của các benzodiazepin này. Vì nồng độ trong huyết tương tăng, nên tác dụng an thần và gây ngủ của 2 thuốc trên có thể sẽ mạnh hơn và kéo dài hơn.

Cấm dùng đồng thời ketoconazol và triazolam. Cần đặc biệt thận trọng nếu tiêm midazolam cho người bệnh đang điều trị ketoconazol.

Ciclosporin

Sử dụng đồng thời ketoconazol và ciclosporin làm tăng nồng độ ciclosporin huyết tương và nồng độ creatinin huyết thanh. Một số thầy thuốc khuyên nên cân nhắc giảm liều ciclosporin hoặc thay thế ciclosporin bằng một thuốc giảm miễn dịch khác. Những người bệnh dùng 2 thuốc này đã ổn định thì có thể cần tăng liều ciclosporin khi ngừng ketoconazol.

Rifampicin và isoniazid:

Dùng đồng thời ketoconazol với rifampicin hoặc isoniazid sẽ làm giảm nồng độ ketoconazol trong huyết thanh, do đó không nên dùng đồng thời.

Chất chống đông máu coumarin

Ketoconazol có thể làm tăng tác dụng chống đông của các thuốc nhóm coumarin. Khi dùng đồng thời, cần theo dõi cẩn thận tác dụng chống đông và điều chỉnh liều thuốc chống đông.

Phenytoin

Dùng đồng thời ketoconazol và phenytoin có thể làm thay đổi chuyển hóa của một hoặc cả 2 thuốc này. Cần giám sát nồng độ trong huyết thanh của cả 2 thuốc nếu dùng đồng thời.

Rượu

Phản ứng disulfiram bao gồm đỏ bừng, nổi ban, phù ngoại vi, buồn nôn và đau đầu, đã xảy ra với một số hiếm người bệnh uống rượu trong thời gian điều trị ketoconazol nhưng thường sẽ mất đi sau ít giờ. Do đó một số thầy thuốc khuyên không nên uống rượu trong khi điều trị và trong 48 giờ sau khi ngừng dùng ketoconazol.

Corticosteroid

Việc dùng đồng thời ketoconazol và prednisolon hoặc methylprednisolon có thể làm tăng nồng độ của corticosteroid trong huyết tương do làm giảm thanh thải 2 thuốc này. Ketoconazol có thể làm tăng tác dụng ức chế tuyến thượng thận của các corticosteroid. Điều chỉnh liều corticosteroid có thể là cần thiết nếu dùng đồng thời ketoconazol.

Loratadin

Một số ít người bệnh uống ketoconazol với liều 200 mg x 2 lần/ngày, nếu dùng đồng thời liều duy nhất 20 mg loratadin sẽ làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của loratadin trung bình lên 302%, tăng nồng độ đinh của loratadin trong huyết tương trung bình lên 251%, tăng AUC của decarboethoxyloratadin (chất chuyên hóa có hoạt tính của loratadin) trung bình lên 155% và tăng nồng độ đinh của chất này trong huyết tương trung bình 141% so với những người dùng loratadin và giả dược (placebo).

Thuốc kháng retrovirus:

Thuốc ức chế HIV vào tế bào: Dùng đồng thời maraviroc và ketoconazol có thể làm tăng nhiều diện tích dưới đường cong

nồng độ - thời gian (AUC) của maraviroc. Phải xem xét giảm liều maraviroc tới 150 mg 2 lần mỗi ngày.

Thuốc ức chế protease HIV: Tương tác dược động tương tự khi ketoconazol được dùng ở bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế protease HIV (như atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir). Dùng đồng thời có thể làm thay đổi nồng độ thuốc ức chế protease và/hoặc thuốc chống nấm trong huyết thanh.

Một số chuyên gia cho rằng phải thận trọng đối với người bệnh đang dùng atazanavir tăng cường ritonavir, darunavir tăng cường ritonavir ... và khuyến cáo liều ketoconazol không được vượt quá 200 mg/ngày.

Nếu fosamprenavir (không kèm liều thấp ritonavir), hoặc indinavir (không kèm liều thấp ritonavir) được dùng đồng thời với ketoconazol có liều vượt quá 400 mg/ngày, phải xem xét giảm liều. Một số khuyến cáo indinavir dùng với liều 600 mg cách 8 giờ một lần. Liều thích hợp indinavir chưa xác định được khi ketoconazol dùng đồng thời với indinavir tăng cường ritonavir.

Có thể không cần thiết điều chỉnh liều, nếu ketoconazol dùng đồng thời với atanazavir (không kèm ritonavir liều thấp) hoặc nelfinavir (không kèm ritonavir liều thấp).

Thuốc ức chế enzym phiên mã ngược không nucleosid: Delavirdin phối hợp với ketoconazol có thể làm giảm nồng độ thấp nhất delavirdin.

Efavirenz có thể làm giảm nồng độ ketoconazol huyết tương.

Etravirin phối hợp với ketoconazol có thể làm tăng nồng độ etravirin và làm giảm nồng độ ketoconazol huyết tương. Có thể cần phải điều chỉnh liều ketoconazol, phụ thuộc vào các thuốc khác phối hợp.

Neviparin không được phối hợp với ketoconazol vì nồng độ huyết tương và hiệu quả của ketoconazol có thể bị giảm; ngoài ra, nồng độ neviparin huyết tương có thể tăng.

Digoxin: Nồng độ digoxin tăng trong huyết tương khi phối hợp. Phải giám sát nồng độ digoxin trong huyết tương.

Paclitaxel: *In vitro*, ketoconazol có thể ức chế chuyển hóa paclitaxel. Nhà sản xuất khuyên cáo cần phải thận trọng khi phối hợp.

Thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5: Ketoconazol là một chất ức chế mạnh isozym CYP 3A4. Khi dùng phối hợp với người đang dùng các thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5 (PDE 5) (như sildenafil, tadalafil, vardenafil) có thể làm tăng nhiều nồng độ plasma của thuốc ức chế PDE 5 và có thể gây nguy cơ tai biến phụ (như giảm huyết áp, thay đổi thị lực, cương dương đau).

Sildenafil: Nhà sản xuất khuyên cáo liều đầu tiên sildenafil là 25 mg, khi dùng cho người đang dùng ketoconazol.

Tadalafil: Nhà sản xuất khuyên cáo người bệnh đang dùng ketoconazol không được dùng quá 10 mg tadalafil 1 lần cách nhau 72 giờ 1 lần. Nếu dùng 1 lần/ngày, liều dùng không vượt quá 2,5 mg tadalafil/ngày 1 lần.

Vardenafil: Nhà sản xuất khuyên cáo người đang dùng ketoconazol với liều 400 mg/ngày không được dùng quá 1 liều đơn 2,5 mg vardenafil trong thời gian 24 giờ. Người dùng ketoconazol với liều 200 mg/ngày không được dùng quá liều đơn vardenafil 5 mg trong vòng 24 giờ.

Quinolon: Norfloxacin có thể làm tăng hoạt tính của một số thuốc chống nấm (như amphotericin B, flucytocin, ketoconazol, nystatin). Các báo cáo mâu thuẫn nhau về tương tác. Cần nghiên cứu thêm.

Sucralfat: Hấp thụ ketoconazol bị giảm khoảng 20%. Phải uống sucralfat ít nhất 2 giờ sau khi uống ketoconazol.

Theophyllin: Nồng độ theophyllin giảm trong huyết thanh ở một số ít người bệnh. Cần nghiên cứu thêm. Khi phối hợp, phải theo dõi sát nồng độ theophyllin để điều chỉnh liều.

Trazodon: Nồng độ trazodon tăng đáng kể trong huyết tương. Khi phối hợp, cần xem xét giảm liều trazodon.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản các chế phẩm ketoconazol ở nhiệt độ thích hợp từ 15 đến 30 °C trong các chai lọ và hộp kín, nút chật.

Tránh để đông lạnh dạng hỗn dịch uống và kem bôi ngoài. Dạng xà phòng gội đầu cần tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Trường hợp quá liều, nên rửa dạ dày với natri bicarbonat.

Thông tin qui chế

Ketoconazol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Ketoconazol dạng uống thuộc Danh mục thuốc tạm ngừng cấp số đăng ký lưu hành tại Việt Nam (Công văn số 5869/QLD-ĐK ngày 24/4/2012 của Cục Quản lý Dược).

Tên thương mại

Amfazol; Antanazol; Armezoral; Bikozol; Cadiconazol; Comozel; Dermazole Shampoo; Dezor; Etoral; Eurozol; Glonazol; Kefugil; Kelac; Kélog; Kentax; Kerifax; Ketovazol; Ketoxnic; Kevizole; Leivis; Mycorozal; Mykezol; Newgifar; Nic-Zoral; Nizoral; Opeaka; Philcomozel.

KETOPROFEN

Tên chung quốc tế: Ketoprofen.

Mã ATC: M01AE03, M02AA10.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid (NSAID).

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 25 mg, 50 mg, 75 mg;

Nang giải phóng kéo dài 100 mg, 150 mg và 200 mg;

Viên nén 12,5 mg, 25 mg, 100 mg, 150 mg;

Viên nén giải phóng kéo dài 200 mg;

Lọ bột pha tiêm bắp: 100 mg;

Thuốc đạn đặt trực tràng: 100 mg;

Gel 2,5% (khối lượng/khối lượng).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ketoprofen là dẫn chất của acid propionic thuộc nhóm thuốc chống viêm không steroid có 2 dạng đồng phân đối kháng. Đồng phân dạng S-(+) dexketoprofen có tác dụng giảm đau mạnh hơn gấp 2 lần ketoprofen. Do ketoprofen ức chế cyclooxygenase không chọn lọc (COX-1, COX-2) làm giảm tổng hợp các prostaglandin. Thuốc ức chế COX-2 nên có tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ sốt. Ngoài tác dụng chống viêm, giảm đau, hạ sốt, ketoprofen còn ức chế COX-1 gây ra các tác dụng không mong muốn trên tiêu hóa, thận, thời gian chảy máu. Ketoprofen làm giảm tổng hợp thromboxan A2 ở tiêu cầu, dẫn đến ức chế kết tụ tiêu cầu, kéo dài thời gian chảy máu. Tác dụng trên tiêu cầu liên quan đến liều dùng và có thể phục hồi; với liều thông thường tác dụng này là vừa hoặc nhẹ.

Thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận làm giảm lưu lượng máu đến thận. Ở người có bệnh tim từ trước, điều này có thể gây suy thận cấp và suy tim, đặc biệt ở người có bệnh suy tim mạn. Giảm sản xuất prostaglandin ở thận dẫn đến giữ nước trong cơ thể và gây suy tim cấp.

Do ức chế tổng hợp prostaglandin ở dạ dày làm giảm tạo chất nhày ở dạ dày, dẫn đến nguy cơ loét dạ dày và chảy máu đường tiêu hóa, đặc biệt ở người cao tuổi. Ngoài ức chế COX, ketoprofen còn có thể ức chế hóa hướng động bạch cầu, thay đổi hoạt động các tế bào

lympho, giảm các cytokin là những yếu tố tiền viêm, ổn định màng lysosom, kháng bradykinin nên góp phần làm giảm viêm.

Trong điều trị viêm khớp dạng thấp hoặc huy (thoái hóa) xương khớp, các thuốc chống viêm không steroid thường được dùng chủ yếu để giảm đau hơn là chống viêm; các thuốc này chỉ ức chế tổng hợp và ức chế giải phóng các chất trung gian gây đau và viêm (prostaglandin, bradykinin, histamin), do đó ketoprofen chỉ làm nhẹ bớt các triệu chứng của bệnh như đau, cứng khớp buổi sáng, đau lúc nghỉ và cải thiện vận động; thuốc không làm ngừng bệnh lâu dài hoặc đảo ngược quá trình bệnh cơ bản. Để đạt được điều đó, người bệnh phải được điều trị với các thuốc ức chế miễn dịch như dùng liều cao glucocorticoid.

Tác dụng giảm đau của ketoprofen là do ức chế tổng hợp prostaglandin dẫn đến làm giảm sự nhạy cảm của các thụ thể đau với các kích thích cơ học hoặc/và với các chất trung gian hóa học như bradykinin, histamin. Bởi vậy, trong lâm sàng, ketoprofen là thuốc giảm đau rất có hiệu quả trong các trường hợp đau sau phẫu thuật. Vì có nguy cơ gây chảy máu, không dùng ketoprofen để điều trị đau liên quan đến chảy máu kín đáo (đau sau khi bị tai nạn) hoặc đau liên quan đến chấn thương ở hệ TKTW.

Dược động học

Ketoprofen hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sau khi uống một liều thuốc ở dạng viên nang thông thường và viên nang giải phóng kéo dài, nồng độ đỉnh trong huyết thanh tương ứng xuất hiện theo thứ tự ở khoảng 0,5 - 2 giờ và 6 - 7 giờ. Thức ăn không làm thay đổi sinh khả dụng toàn bộ của ketoprofen, nhưng làm chậm tốc độ hấp thu ketoprofen. Trong máu thuốc gắn chủ yếu vào albumin với tỷ lệ trên 99%. Ở người xơ gan do rượu tỷ lệ thuốc dạng tự do trong máu tăng lên gấp đôi so với người bình thường. Nửa đời thai trù trong huyết tương của thuốc sau khi uống viên nang thông thường và viên nang giải phóng kéo dài theo thứ tự là 2 - 4 giờ và 5,5 - 8 giờ. Nồng độ ổn định của thuốc trong huyết tương đạt được trong vòng 24 - 48 giờ sau khi dùng thuốc liên tục. Ketoprofen phân bố mạnh vào đích ở khớp, đạt được nồng độ tối đa khoảng 30% nồng độ trong huyết tương, tương ứng 0,9 mg/ml sau 3 giờ uống liều 50 mg. Thuốc được phân bố vào TKTW và đạt nồng độ tự do trong dịch não tủy tương đương trong huyết tương.

Thể tích phân bố của thuốc xấp xỉ 0,1 lít/kg. Chuyển hóa của thuốc xảy ra ở gan thông qua phản ứng liên hợp với acid glucuronic và được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu.

Chỉ định

Viêm khớp dạng thấp (huy khớp, thoái hóa khớp).

Viêm cột sống dính khớp, bệnh cơ xương khớp và chấn thương trong thể thao.

Thống kinh hoặc đau sau phẫu thuật.

Viêm khớp ở bệnh gút cấp.

Đau vai gáy.

Hội chứng Reiter.

Chống chỉ định

Quá mẫn với ketoprofen hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Loét dạ dày, loét hành tá tràng.

Co thắt phế quản, hen, viêm mũi nặng và phù mạch hoặc nỗi mày đay do aspirin hoặc một thuốc chống viêm không steroid khác gây ra.

Xơ gan.

Suy tim nặng.

Có nhiều nguy cơ chảy máu.

Suy thận nặng với mức lọc cầu thận dưới 30 ml/phút.

Không dùng dạng thuốc đặt trực tràng ở những bệnh nhân có tiền sử viêm và chảy máu trực tràng.

Không dùng dạng giải phóng kéo dài cho những trường hợp đau cấp.

Thận trọng

Trẻ em dưới 18 tuổi: An toàn và hiệu quả của thuốc chưa được xác định. Không nên dùng ketoprofen cho lứa tuổi này.

Ketoprofen có thể gây giữ nước trong cơ thể và làm tăng nồng độ creatinin trong huyết tương và phải dùng thận trọng ở người suy tim nhẹ/vừa, hoặc suy thận nhẹ/vừa, hoặc ở người cao tuổi. Liều tối đa hàng ngày phải giảm và chức năng thận phải được giám sát ở những người bệnh đó. Phải dùng ketoprofen thận trọng ở người có tiền sử loét dạ dày tá tràng. Phải theo dõi chặt chẽ những người bệnh này để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng thủng vết loét hoặc chảy máu đường tiêu hóa. Thuốc uống cùng với thức ăn, sữa hoặc các thuốc chống acid sẽ giảm các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa.

Thời kỳ mang thai

Không dùng ketoprofen cho người mang thai, đặc biệt trong 3 tháng cuối thai kỳ hoặc khi gần chuyển dạ: Giống như các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin, ketoprofen gây nguy cơ tăng áp lực phổi tồn lưu ở trẻ sơ sinh, do đóng ống động mạch trước khi sinh. Ketoprofen gây nguy cơ chảy máu ở thai nhi và người mẹ. Ketoprofen ức chế chức năng thận của thai nhi gây vô niệu cho trẻ sơ sinh. Ketoprofen còn ức chế chuyển dạ đẻ, kéo dài thời gian mang thai và có thể gây độc cho đường tiêu hóa và ít nước ối, nếu dùng thuốc trong thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Ketoprofen tiết vào sữa người với nồng độ thấp. Khuyến cáo không dùng thuốc này cho người mẹ trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của ketoprofen thường nhẹ và chủ yếu là ở đường tiêu hóa. Tuy nhiên, ADR có thể nặng tới mức phải ngừng thuốc ở 5 - 15% người bệnh và tần suất ADR nói chung giảm khi tiếp tục điều trị.

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Rối loạn tiêu hóa (11%).

Bất thường các giá trị xét nghiệm chức năng gan (15%).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

TKTW: Đau đầu.

Tiêu hóa: Khó tiêu, trướng bụng, đau thượng vị, buồn nôn, ợ cháo, táo bón, rối loạn chức năng thận (3 - 9%); chảy máu trực tràng khi dùng tại chỗ (8,3%), chảy máu dạ dày, loét đường tiêu hóa (> 2%); viêm dạ dày, nôn, chán ăn (> 1%).

Thần kinh: Mệt mỏi, đau đầu (3 - 9%), trầm cảm, chóng mặt, ù tai, mất ngủ (> 1%).

Da: Ngứa, nổi ban (> 1%).

Tim mạch: Phù ngoại vi (2%).

Thận: Rối loạn chức năng thận (3 - 9%).

Mắt: Rối loạn thị giác (> 1%).

Tiết niệu: Kích thích đường tiết niệu (> 1%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Sốc phản vệ.

Da: Hội chứng Stevens-Johnson, nổi mày đay, phù Quinck, mẩn cảm với ánh sáng, hoại tử biểu bì nhiễm độc, viêm da eczema, hồng ban đa dạng, đau tại chỗ tiêm.

Gan: Viêm gan, vàng da.

Hô hấp: Hen, viêm mũi dị ứng, bong rát họng.

Niệm - sinh dục: Viêm thận kẽ, hoại tử mao mạch thận.

Tuần hoàn và tạo máu: Thoái hóa bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, xuất huyết giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu, phù mạch ngoại vi, hạ natri huyết, tăng huyết áp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để hạn chế ADR khi dùng các thuốc chống viêm không steroid nói chung và ketoprofen nói riêng cần tuân theo nguyên tắc: Chọn liều

thấp nhất có tác dụng với thời gian dùng ngắn nhất có thể. Trong quá trình dùng thuốc cần chỉnh liều phù hợp tùy theo đáp ứng của từng cá thể. Nên uống ketoprofen cùng với thức ăn, sữa, thuốc kháng acid hoặc với một cốc nước đầy; tránh dùng đồ uống có cồn để giảm tác dụng có hại đối với đường tiêu hóa của thuốc.

Thầy thuốc cần theo dõi người bệnh điều trị lâu ngày về dấu hiệu và triệu chứng của loét và chảy máu đường tiêu hóa, thông báo cho họ theo dõi sát những dấu hiệu đó. Nếu những dấu hiệu đó xảy ra, nên ngừng thuốc.

Khi điều trị bằng ketoprofen cho người suy tim vừa/nhẹ, suy thận hoặc người bị bệnh gan nhẹ, điều rất quan trọng là phải theo dõi cân bằng nước/điện giải, vì có nguy cơ giữ nước.

Người bệnh đang dùng ketoprofen mà có rối loạn thị lực cần được kiểm tra, đánh giá về mắt.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Điều trị thuốc theo đường uống: Không dùng dạng thuốc giải phóng chậm để điều trị đau và không phối hợp dùng viên nang loại thường và viên nang giải phóng chậm trong điều trị.

Liều dùng:

Viêm khớp dạng thấp cấp hoặc mãn hoặc viêm xương khớp hoặc những bệnh cơ xương:

Người lớn: 50 mg/lần, ngày 4 lần hoặc 75 mg/lần, ngày 3 lần. Sau đó có thể chỉnh liều tùy theo đáp ứng và dung nạp của người bệnh, có thể tăng liều tối 100 mg/lần, ngày 2 - 3 lần nhưng không vượt quá 300 mg/ngày vì có nhiều tai biến. Liều dùng cho người cao tuổi, yếu mệt và người có giảm chức năng thận cần thấp hơn liều khuyến cáo.

Dau và thống kinh:

Dau nhẹ, đau vừa hoặc thống kinh: Mỗi lần 25 hoặc 50 mg, cách 6 - 8 giờ uống một lần nếu thấy cần thiết. Tùy theo đáp ứng và sự dung nạp của người bệnh có thể tăng liều tối 75 mg/lần, nhưng không được vượt quá 75 mg/lần. Liều dùng cho người cao tuổi, yếu mệt và người có giảm chức năng thận cần thấp hơn liều khuyến cáo.

Điều trị thuốc theo đường trực tràng:

Người lớn: Đặt viên đạn 100 mg vào trực tràng ban đêm. Khi điều trị kết hợp giữa đường uống và đường trực tràng, tổng liều tối đa không vượt quá 200 mg/ngày.

Điều trị thuốc theo đường tiêm bắp:

Người lớn: Để điều trị đợt cấp nặng các bệnh cơ xương hoặc khớp hoặc đau sau phẫu thuật chính hình: 50 - 100 mg, cách 4 giờ tiêm một lần, liều tối đa không vượt quá 200 mg/ngày, trong 3 ngày.

Điều trị đau tại chỗ:

Dạng gel 2,5% dùng bôi liên tục tại chỗ đau, ngày 2 - 4 lần. Đợt điều trị không quá 10 ngày.

Đối với người suy thận hoặc suy gan:

Nên giảm liều từ 33% đến 50% liều thông thường. Liều tối đa của ketoprofen cho người suy thận nhẹ là 150 mg/ngày và suy thận vừa là 100 mg/ngày. Không dùng thuốc cho người suy thận nặng. Người bệnh suy gan có nồng độ albumin trong huyết thanh dưới 3,5 g/dl nên dùng liều ban đầu ketoprofen là 100 mg/ngày.

Do dexketoprofen có tác dụng giảm đau mạnh hơn gấp 2 lần ketoprofen và chậm hấp thu khi có mặt của thức ăn nên thuốc được dùng đường uống trước khi ăn 30 phút để điều trị với liều 12,5 mg/lần, cách 6 giờ một lần hoặc 25 mg/lần, cách 8 giờ một lần, không quá 75 mg/ngày ở người bình thường. Liều dùng cho người cao tuổi và suy gan thận mức độ nhẹ hoặc vừa không quá 50 mg/ngày. Không dùng dexketoprofen cho người suy gan, thận nặng.

Tương tác thuốc

Khi điều trị đồng thời ketoprofen với những thuốc gắn kết mạnh với protein huyết tương như các thuốc chống đông kiềm coumarin

các sulfonamid và các hydantoin (thí dụ phenytoin), thầy thuốc phải theo dõi người bệnh chặt chẽ và điều chỉnh liều khi cần. Vì ketoprofen gắn kết mạnh với protein, nên có thể thay chỗ liên kết protein của những thuốc khác.

Aspirin: Không nên điều trị ketoprofen đồng thời với aspirin và các thuốc chống viêm không steroid khác hoặc corticoid vì làm tăng tác dụng có hại.

Thuốc lợi niệu: Ketoprofen dùng đồng thời với hydrochlorothiazid gây giảm thải trừ clo và kali ra nước tiểu so với chỉ dùng hydrochlorothiazid đơn độc. Người dùng thuốc lợi niệu đồng thời với ketoprofen có nguy cơ lớn dẫn đến suy thận thứ phát do giảm dòng máu đến thận gây ra bởi ức chế tổng hợp prostaglandin. Do đó, phải theo dõi người bệnh chặt chẽ, điều chỉnh liều khi cần và theo dõi cân bằng nước/điện giải khi dùng đồng thời ketoprofen với thuốc lợi niệu.

Warfarin: Khi điều trị đồng thời ketoprofen với warfarin, cần phải theo dõi người bệnh chặt chẽ về cả 2 thuốc, vì có thể tăng nguy cơ chảy máu do prostaglandin có vai trò quan trọng trong cầm máu và ketoprofen ức chế tổng hợp prostaglandin.

Probenecid: Không nên dùng đồng thời ketoprofen và probenecid, vì probenecid có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của ketoprofen do làm giảm thanh thải ketoprofen trong huyết tương khoảng một phần ba.

Methotrexat: Không nên dùng đồng thời ketoprofen và methotrexat, vì ketoprofen cũng như các thuốc chống viêm không steroid khác có thể làm thay đổi thải trừ methotrexat dẫn đến tăng nồng độ trong huyết thanh của methotrexat và tăng độc tính.

Lithi: Khi sử dụng đồng thời ketoprofen và lithi, phải theo dõi nồng độ lithi trong huyết tương vì có sự tăng độc tính của lithi do tăng nồng độ chất này trong huyết tương.

Các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và chặn angiotensin II-receptor: Ketoprofen làm giảm tác dụng trên huyết áp của các thuốc nhóm này.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ketoprofen ở nơi khô mát, dưới 25 °C, trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Như các dẫn chất của acid propionic khác, ketoprofen ít độc hơn aspirin. Phần lớn triệu chứng quá liều ketoprofen có thể là ngứa gà, đau bụng và nôn, nhưng cũng có thể hạ huyết áp, co thắt phế quản và chảy máu đường tiêu hóa.

Không có thuốc đặc hiệu giải độc. Điều trị quá liều thường là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Có thể gây nôn, rửa dạ dày, có thể dùng than hoạt để làm giảm sự hấp thu và tái hấp thu của ketoprofen. Không thể áp dụng biện pháp gây lợi niệu mạnh, kiềm hóa nước tiểu, thẩm tách máu hoặc truyền máu, vì ketoprofen gắn kết mạnh với protein huyết tương.

Thông tin qui chế

Ketoprofen có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Daehwakebanon; DEVIRNIC; Ecosip Ketoprofen; Fastum; Flexen; Frotenmid; Kefentech; Kepain inj; Keronbe; Menthom Keto; Nidal Day; Oketo; Pacific Ketoprofen; Pidione; Profenid.

KETOROLAC

Tên chung quốc tế: Ketorolac.

Mã ATC: M01AB15, S01BC05.

Loại thuốc: Giảm đau, thuốc chống viêm không steroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén (ketorolac trometamol): 10 mg.

Óng tiêm (ketorolac trometamol): 10 mg/ml, 15 mg/ml, 30 mg/ml.

Dung dịch tra mắt (ketorolac tromethamin): 0,4%; 0,5%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ketorolac là dẫn xuất của acid pyrolizin carboxylic có cấu trúc hóa học giống indomethacin và tolmetin. Do ức chế enzym cyclooxygenase (COX) làm giảm sinh tổng hợp prostaglandin nên ketorolac có tác dụng giảm đau, chống viêm, hạ nhiệt nhưng tác dụng giảm đau lớn hơn tác dụng chống viêm. Ngoài ức chế COX, ketorolac còn có thể ức chế hóa hướng động bạch cầu, thay đổi hoạt động các tế bào lympho, giảm các cytokin là những yếu tố tiền viêm góp phần làm giảm viêm. Khác với các thuốc opioid, ketorolac không gây nghiện hoặc ức chế hô hấp. Ngoài ra, ketorolac còn có tác dụng chống viêm khi dùng tại chỗ ở mắt. Tuy nhiên, vì ketorolac ức chế không chọn lọc enzym COX nên cũng làm tăng nguy cơ loét dạ dày - tá tràng, chảy máu do ức chế kết tập tiểu cầu và có thể gây giảm dòng máu chảy qua thận làm giảm sức lọc cầu thận. Ketorolac là chất không steroid có tác dụng giảm đau mạnh và chống viêm vừa phải, được dùng thay thế cho các thuốc nhóm opioid và các thuốc giảm đau không steroid, trong điều trị giảm đau vừa đến nặng sau phẫu thuật, và có thể dùng trong điều trị đau cơ xương cấp hoặc đau khác và viêm ở mắt. Thuốc dưới dạng muối trometamol (muối tromethamin), dùng đường uống, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch và tra mắt. Sau khi tiêm bắp khoảng 10 phút, tác dụng giảm đau xuất hiện, sau 2 - 3 giờ có tác dụng giảm đau mạnh nhất và kéo dài 6 - 8 giờ.

Dược động học

Sau khi tiêm bắp hoặc uống, ketorolac hấp thu nhanh, hoàn toàn và đạt được nồng độ tối đa trong huyết tương trong vòng 30 - 60 phút. Tốc độ hấp thu giảm khi uống thuốc cùng bữa ăn có nhiều chất béo, làm giảm nồng độ tối đa trong huyết tương. Sự hấp thu không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với các thuốc kháng acid. Khi dùng tại mắt, thuốc cũng có thể được hấp thu vào máu nhưng với lượng rất nhỏ. Trong máu ketorolac có tỷ lệ gắn protein rất cao (> 99%), rất ít đi qua hàng rào máu - não và thể tích phân bố khoảng 13 lít (0,15 - 0,33 lít/kg). Dưới 50% liều thuốc được chuyển hóa ở gan tạo ra chất chuyển hóa có tác dụng chống viêm bằng 20% ketorolac. Nửa đời thải trừ thuốc ở người lớn có chức năng thận bình thường khoảng 5,3 giờ, ở người già 6 - 7 giờ và kéo dài hơn ở người giảm chức năng thận (khoảng 10,3 - 10,8 giờ hoặc hơn). Thuốc đi qua nhau thai và được phân bố vào sữa mẹ với lượng rất nhỏ.

Chỉ định

Điều trị ngắn ngày đau vừa tới nặng sau phẫu thuật, dùng thay thế các chế phẩm opioid.

Dùng tại chỗ để điều trị triệu chứng viêm kết mạc dị ứng theo mùa, giảm viêm sau phẫu thuật thay thủy tinh thể.

Chống chỉ định

Tiền sử viêm loét dạ dày hoặc chảy máu đường tiêu hóa.

Xuất huyết não hoặc có nghi ngờ. Cơ địa chảy máu, có rối loạn đông máu. Người bệnh phải phẫu thuật, có nguy cơ cao chảy máu hoặc cầm máu không hoàn toàn. Người bệnh đang dùng thuốc chống đông.

Quá mẫn với ketorolac hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác; người bệnh bị dị ứng với các chất ức chế tổng hợp prostaglandin hoặc aspirin.

Hội chứng polyp mũi, phù mạch hoặc co thắt phế quản.

Giảm thể tích máu lưu thông do mất nước hoặc bất kỳ nguyên nhân nào.

Giảm chức năng thận vừa và nặng.

Người mang thai, lúc đau đẻ và sốt thai hoặc cho con bú.

Trẻ em dưới 16 tuổi: Không nên dùng ketorolac cho lứa tuổi này vì an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được xác định rõ ràng. Tuy nhiên, ở Mỹ, ketorolac có thể tiêm bắp liều duy nhất 1 mg/kg cân nặng, tối đa 30 mg hoặc tiêm tĩnh mạch liều duy nhất 0,5 mg/kg, tối đa 15 mg cho trẻ em từ 2 - 16 tuổi và ở Anh (Dược thư Anh cho trẻ em, 2009) có thể truyền tĩnh mạch chậm ketorolac trometamol trong thời gian 2 ngày để điều trị đau trung bình hoặc nặng sau phẫu thuật ở trẻ em 6 tháng tuổi đến 16 tuổi với liều khởi đầu 0,5 - 1 mg/kg cân nặng, sau đó cứ cách 6 giờ tiêm 0,5 mg/kg và tối đa không vượt quá 60 mg/ngày.

Dung dịch nhỏ mắt có thể dùng cho trẻ em trên 3 tuổi.

Thận trọng

Không kết hợp ketorolac với các thuốc NSAID khác, với aspirin và corticosteroid.

Thận trọng nếu thấy chóng mặt hoặc buồn ngủ; không lái xe, vận hành máy móc hoặc làm các công việc cần tỉnh táo.

Khi điều trị người bệnh bị giảm chức năng thận, suy tim vừa hoặc bệnh gan, đặc biệt trong trường hợp dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu, cần xem xét nguy cơ giữ nước và nguy cơ làm chúc năng thận xấu hơn. Giảm liều đối với người có trọng lượng dưới 50 kg.

Thận trọng khi dùng thuốc cho người cao tuổi vì ở người bệnh này ketorolac thải trừ chậm hơn và họ nhạy cảm hơn với các tác dụng độc với thận và có hại ở đường tiêu hóa.

Thời kỳ mang thai

Không dùng thuốc này cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không dùng thuốc này cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết các phản ứng bất lợi của thuốc có triệu chứng ở hệ TKTW như đau đầu, chóng mặt và buồn ngủ. Ngoài ra, một số phản ứng ở đường tiêu hóa thường gặp như khó tiêu, buồn nôn, đau và kích ứng. Cần lưu ý rằng người bệnh điều trị bằng thuốc NSAID như ketorolac có thể bị suy thận cấp hoặc tăng kali huyết hoặc cả hai. Đặc biệt thận trọng trong trường hợp người bệnh đã bị suy thận trước đó.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Phù, đau đầu, chóng mặt.

TKTW: Mệt mỏi, ra mồ hôi.

Tiêu hóa: Buồn nôn, khó tiêu, đau bụng, ỉa chảy, táo bón,

Đau tại chỗ tiêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Suy nhược, xanh xao.

Máu: Ban xuất huyết.

TKTW: Trầm cảm, phấn kích, khó tập trung tư tưởng mất ngủ, tình trạng kích động, dị cảm.

Tiêu hóa: Phân đen, nôn, viêm miệng, loét dạ dày, táo bón dai dẳng, đầy hơi, chảy máu trực tràng.

Da: Ngứa, mày đay, nổi ban.

Hô hấp: Hen, khó thở.

Cơ xương: Đau cơ.

Tiết niệu: Đi tiểu nhiều, thiểu niệu, bí tiểu.

Mắt: Rối loạn thị giác.

Phản ứng khác: Khô miệng, khát, thay đổi vị giác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, bao gồm co thắt phế quản, phù thanh quản, tăng huyết áp, nổi ban da, phù phổi, tăng enzym gan.

Máu: Thiếu máu, ức chế sự kết tập tiểu cầu, kéo dài thời gian chảy máu.

TKTW: Ảo giác, mê sảng.

Da: Hội chứng Lyell, hội chứng Stevens-Johnson, viêm da tróc vảy, ban da dát sần.

Cơ, xương: Co giật, tăng vận động.

Tiết niệu: Suy thận cấp, tiểu tiện ra máu, urê niệu cao, viêm thận kẽ.

Tai: Nghe kém.

Khi dùng tại mắt có thể gặp một số phản ứng có hại: Bóng rát, kích thích như kim châm thoáng qua, sung huyết kết mạc, thâm nhiễm giác mạc, viêm móng mắt, phù, viêm, kích ứng, đau nhức cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc nếu thấy có phản ứng phụ xảy ra.

Liều lượng, cách dùng

Cách dùng:

Liệu pháp ketorolac phải bắt đầu bằng tiêm, sau đó liều thêm có thể tiêm hoặc uống. Tuy nhiên, thời gian điều trị bằng bắt cứ đường nào hoặc phối hợp các đường (uống, tiêm) cũng không được quá 5 ngày. Người bệnh phải được chuyển sang điều trị bằng 1 thuốc giảm đau khác càng nhanh khi có thể.

Uống thuốc trong bữa ăn hoặc ăn nhẹ hoặc súc miệng để giảm kích ứng dạ dày, mặc dù có thể uống 2 liều đầu vào lúc đói để tác dụng nhanh hoặc dùng với thuốc kháng acid.

Uống thuốc với một cốc nước đầy, và giữ ở tư thế đứng thẳng trong 15 - 30 phút để giảm nguy cơ kích ứng thực quản.

Liều tiêm tĩnh mạch phải tiêm chậm ít nhất 15 giây. Liều tiêm bắp phải tiêm chậm, sâu vào trong cơ.

Liều lượng:

Để giảm đau, dùng dạng tiêm hoặc uống:

Người bệnh từ 16 - 64 tuổi, cân nặng ít nhất 50 kg và có chức năng thận bình thường:

Tiêm bắp: 1 liều duy nhất 60 mg, nếu cần, có thể uống thêm ketorolac hoặc 1 thuốc giảm đau khác, hoặc:

Tiêm bắp: 30 mg cách 6 giờ/lần, cho tới tối đa 20 liều trong 5 ngày, hoặc:

Tiêm tĩnh mạch: 30 mg tiêm 1 liều duy nhất hoặc nhiều lần cách 6 giờ/lần, cho tới tối đa 20 liều trong 5 ngày.

Người bệnh < 50 kg và/hoặc có chức năng thận bị suy giảm:

Tiêm bắp: 1 liều duy nhất 30 mg, nếu cần có thể cho uống tiếp ketorolac hoặc 1 thuốc giảm đau khác; hoặc:

Tiêm bắp: 15 mg cách 6 giờ/lần, cho tới tối đa 20 liều trong 5 ngày, hoặc:

Tiêm tĩnh mạch: 15 mg 1 liều duy nhất hoặc nhiều liều cách 6 giờ/lần, cho tới tối đa 20 liều trong 5 ngày.

Ghi chú: Liều và số lần dùng thuốc được khuyến cáo ở trên không được tăng nếu đau không đỡ hoặc đau trở lại trong khi dùng thuốc.

Liều tối đa cho người lớn 16 - 64 tuổi ≥ 50 kg, chức năng thận bình thường:

Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch: 120 mg/ngày.

Người bệnh < 50 kg và/hoặc có chức năng thận suy giảm:

Tiêm bắp: 1 liều duy nhất 30 mg hoặc tiêm tĩnh mạch: 15 mg 1 liều duy nhất hoặc:

Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch cách 6 giờ 15 mg và tối đa 60 mg/ngày.

Liều thông thường ở người cao tuổi: Giống như đối với người < 50 kg hoặc có chức năng thận suy giảm.

Liều lượng thuốc cho trẻ em: Xem mục chống chỉ định.

Uống:

Liều thông thường người lớn 16 - 64 tuổi ≥ 50 kg, chức năng thận bình thường, tiếp sau liệu pháp tiêm ban đầu: Khởi đầu 20 mg, tiếp theo là 10 mg cho tới 4 lần mỗi ngày, cách nhau 4 - 6 giờ/lần, nếu cần. Người bệnh < 50 kg và/hoặc chức năng thận suy giảm: 10 mg cho tới 4 lần/ngày, cách 4 - 6 giờ/lần nếu cần. Liều tối đa: Uống: 40 mg/ngày.

Liều thông thường ở người cao tuổi: Uống (sau khi đã tiêm): 10 mg, cho tới 4 lần/ngày cách 4 - 6 giờ/ 1 lần.

Liều tối đa: Uống: 40 mg/ngày.

Nhỏ mắt: 1 giọt/lần, ngày 4 lần. Đối với trường hợp thay thủy tinh thể, bắt đầu nhỏ thuốc sau phẫu thuật 24 giờ và kéo dài liên tục 2 tuần.

Tương tác thuốc

Hầu hết các tương tác dưới đây chưa được thông báo đối với ketorolac, nhưng đã có thông báo đối với các thuốc NSAID khác, do vậy cũng cần cân nhắc và thận trọng khi dùng ketorolac, đặc biệt khi dùng thuốc dài ngày.

Các thuốc chống viêm không steroid có thể làm tăng nguy cơ suy thận thứ phát ở người bệnh đang dùng thuốc lợi tiểu, do giảm dòng máu qua thận.

Dùng đồng thời ketorolac và probenecid, làm giảm độ thanh thải và làm tăng nồng độ trong huyết tương, tăng diện tích dưới đường cong (AUC) toàn phần và tăng nửa đời của ketorolac.

Dùng đồng thời ketorolac với các thuốc chống đông máu, chống kết tập tiểu cầu các thuốc chống viêm không steroid, pentoxifylin sẽ kéo dài thời gian chảy máu.

Ketorolac làm giảm nồng độ hoặc tác dụng khi dùng cùng với các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, chẹn thụ thể angiotensin II, thuốc chống co giật, thuốc lợi niệu, chẹn thụ thể beta, lanatoprost, hydralazin, salicylat. Ngược lại ketorolac làm tăng nồng độ hoặc độc tính của một số thuốc: Kháng sinh nhóm aminosid, lithi, cyclosporin, các thuốc ức chế thần kinh cơ loại không khử cực, thuốc tiêu fibrin, vancomycin.

Một số thuốc có thể làm giảm nồng độ hoặc tác dụng của ketorolac: Chống trầm cảm, corticoid dùng đường toàn thân, các thuốc ức chế sự tái nhập serotonin và noradrenalin, các đồng đẳng của prostacyclin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc tiêm, và thuốc viên ketorolac ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng; phải giữ thuốc viên trong lọ thật kín và tránh ẩm.

Dung dịch nhỏ mắt phải được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 25 °C và tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Không được trộn thuốc tiêm ketorolac trong cùng bơm tiêm với morphin sulfat, pethidin hydrochlorid, promethazin hydrochlorid hoặc hydroxyzin hydrochlorid hoặc dung dịch có pH tương đối thấp vì có thể gây kết tủa ketorolac.

Có thể pha thuốc với các dung dịch natri clorid 0,9%, dextrose 5%, Ringer, Ringer lactat.

Quá liều và xử trí

Dùng quá liều có thể gây đau bụng và loét đường tiêu hóa, thường khởi sau khi ngừng thuốc. Cần theo dõi người bệnh cẩn thận và điều trị theo các triệu chứng. Nếu suy thận, có thể cần thẩm tách máu. Tuy nhiên, thẩm tách không chắc đã loại được ketorolac ra khỏi cơ thể sau khi dùng quá liều; đã có thông báo ở người bệnh đang thẩm tách, có giảm độ thanh thải và kéo dài nửa đời của ketorolac.

Thông tin qui chế

Ketorolac có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Acular; Acunil; Acuvail; Alfolac Inj; Analac; CBIantigrain; Daitos Inj.; Duclucky; Edopain; Etoket; Globital; Kerola; Ketodetsu; Ketogesic; Ketohealth; Ketonac; Ketorolac Larjan; Kunrolac; Mildotac; Movepain; Newketocin; Opadolac; Painlac; Painles; Perilac 30; Sinrodan; Sunketlur; Vinrolac.

KHÁNG ĐỘC TỐ BẠCH HẦU

Tên chung quốc tế: Diphtheria antitoxin.

Mã ATC: J06AA01.

Loại thuốc: Kháng độc tố.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: Lọ hoặc ống tiêm 1 ml; 2 ml; 10 ml, hàm lượng 1 000 đvqt/ml.

(Kháng độc tố bạch hầu chứa cresol hoặc m-cresol là chất bảo quản).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Kháng độc tố bạch hầu là một dung dịch protein tinh chế, đậm đặc (chủ yếu là các globulin miễn dịch) vô khuẩn, không có chất gây sốt, chứa các kháng thể chống độc tố bạch hầu. Dung dịch được điều chế từ huyết thanh ngựa khỏe mạnh đã được gây tăng miễn dịch quá mẫn chống độc tố bạch hầu bằng giải độc tố bạch hầu đơn thuần hoặc phối hợp với độc tố bạch hầu. Dạng thương phẩm thường chứa ít nhất 500 đvqt/ml.

Kháng thể kháng độc tố bạch hầu có trong chế phẩm có khả năng kết hợp và trung hòa độc tố do vi khuẩn *Corynebacterium diphtheriae* sinh ra. Kháng thể kháng độc tố chỉ có thể trung hòa độc tố tự do tuân hoàn (độc tố không liên kết) hoặc tại vị trí nhiễm, nhưng không có tác dụng trung hòa các độc tố đã gắn vào mô. Kháng độc tố bạch hầu (ngựa) không có tác dụng kháng khuẩn trực tiếp. Dùng kháng độc tố bạch hầu (ngựa) cho người bị bạch hầu làm giảm tỉ lệ tử vong. Dùng càng sớm thì tỉ lệ tử vong càng giảm. Điều trị bệnh bạch hầu bao gồm sử dụng các hoạt chất kháng khuẩn kháng *C. diphtheriae* để loại bỏ vi khuẩn này tại vị trí bị nhiễm, ngăn chặn sự sản sinh độc tố và lan tỏa của vi khuẩn. Các chủng sinh độc *C. diphtheriae* tạo ra ngoại độc tố có thể gây tác hại đến niêm mạc đường hô hấp, da (bạch hầu ở da) và đôi khi ở niêm mạc của các vị trí khác (kết mạc, tai, âm hộ, âm đạo)... Độc tố phá hủy mô tại chỗ, tạo mảng và có thể hấp thu vào máu và phân bố khắp cơ thể dẫn đến các biến chứng nặng (như viêm cơ tim, viêm dây thần kinh, giảm tiểu cầu, suy thận). Tuy các biến chứng toàn thân do bạch hầu có thể xảy ra trong tuần đầu của bệnh nhưng thường xảy ra muộn hơn (như viêm cơ tim thường xảy ra vào tuần 1 - 2, viêm dây thần kinh vào tuần 2 - 8 sau khi bệnh khởi phát). Đa số xảy ra ở người chưa được tiêm phòng. Thuốc kháng khuẩn (erythromycin, penicilin G) có thể loại trừ được vi khuẩn khỏi các ổ viêm nhiễm, ngăn chặn sự khuếch tán và tiết độc tố, ngăn chặn và chấm dứt tình trạng mang vi khuẩn. Tuy nhiên, các thuốc kháng khuẩn không có giá trị trung hòa độc tố bạch hầu và không thể thay thế được kháng độc tố trong điều trị bệnh.

Vẫn chưa rõ việc sử dụng kháng độc tố bạch hầu (ngựa) trong dự phòng sau phơi nhiễm bạch hầu có tạo ra thêm bất cứ lợi ích nào hơn so với phác đồ dự phòng gồm hoạt chất kháng khuẩn *C. diphtheriae* cùng/không cùng gây miễn dịch chủ động với 1 liều vắc xin bạch hầu hấp phụ. Kháng độc tố bạch hầu không được dùng ở Mỹ từ năm 1996.

Chỉ định

Điều trị bệnh bạch hầu hoặc nghi ngờ mắc bạch hầu.

Dự phòng sau phơi nhiễm chi trong những trường hợp đặc biệt đối với những người đã tiếp xúc hoặc nghi ngờ đã tiếp xúc với *C. diphtheriae* tạo độc tố.

Không khuyến cáo dùng kháng độc tố bạch hầu để phòng bệnh cho người trong cùng nhà hoặc tiếp xúc trực tiếp với người mắc bệnh bạch hầu đường hô hấp hoặc ngoài da khi chưa có biểu hiện bệnh và chưa được miễn dịch, vì có nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn (ví dụ như quá mẫn, bệnh huyết thanh) liên quan đến

huyết thanh ngựa, ngay cả khi không thể theo dõi chặt chẽ được việc tiếp xúc. Vì hiệu quả của việc phòng bệnh bằng thuốc kháng khuẩn chỉ là do suy đoán mà không được chứng minh trong các kiểu tiếp xúc như vậy, nên một vài chuyên gia khuyên nghị nên dùng kháng độc tố bạch hầu khi không có điều kiện theo dõi chặt chẽ trong khoảng 7 ngày. Khi kháng độc tố bạch hầu dùng như vậy thì nên kèm với một loại thuốc kháng khuẩn để phòng và sớm bắt đầu việc gây miễn dịch chủ động. Phương pháp phòng bệnh cho người tiếp xúc người bệnh thể hô hấp và thể ngoài da là như nhau; tuy nhiên, nếu thể ngoài da là do chủng vi khuẩn *C. diphtheriae* không độc tính gây nên thì không cần thiết phải điều trị dự phòng.

Chống chỉ định

Dị ứng với huyết thanh ngựa và các thành phần có trong kháng độc tố bạch hầu.

Thận trọng

Trước khi tiêm kháng độc tố bạch hầu, cần phát hiện tiền sử mẫn cảm với huyết thanh ngựa, tiền sử hen suyễn hoặc các phản ứng dị ứng khác; tuy nhiên, test nhạy cảm cần được tiến hành cho tất cả các đối tượng kể cả không có tiền sử dị ứng trước khi tiêm chế phẩm có chứa huyết thanh ngựa.

Hết sức thận trọng khi dùng kháng độc tố bạch hầu cho những người có tiền sử dị ứng và/hoặc trước đây có biểu hiện mẫn cảm với huyết thanh ngựa. Cần chuẩn bị sẵn adrenalin và các biện pháp hỗ trợ khác để xử trí ngay phản ứng phản vệ nếu xảy ra.

Thời kỳ mang thai

Chưa phát hiện được nguy cơ nào khác liên quan đến kháng độc tố bạch hầu ở phụ nữ mang thai so với đối tượng khác. Sử dụng kháng độc tố có vai trò sống còn trong điều trị bạch hầu và bệnh nhân không được điều trị bằng kháng độc tố bạch hầu có tỉ lệ tử vong cao nên lợi ích của việc sử dụng kháng độc tố có thể lớn hơn nhiều so với nguy cơ có thể xảy ra với mẹ thai nhi. Nếu không được điều trị bằng kháng độc tố trong bệnh bạch hầu thể hô hấp, ước tính tỉ lệ tử vong là 50%; 1/3 những người còn lại bị xảy thai hoặc sinh non. Phụ nữ sau khi sinh, đang bị bệnh bạch hầu đường hô hấp có thể truyền *Corynebacterium diphtheriae* sang cho con.

Thời kỳ cho con bú

Hiện không có dữ liệu về vấn đề này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng mẫn cảm bao gồm phản ứng phản vệ, sốt cấp tính, bệnh huyết thanh có thể xảy ra ở bệnh nhân dùng kháng độc tố bạch hầu. Một nghiên cứu từ 1433 bệnh nhân điều trị với kháng độc tố bạch hầu 1940 - 1950 cho thấy sốc phản vệ xảy ra ở 0,6%; sốt xảy ra ở 4% và phản ứng bệnh huyết thanh xảy ra ở 8,8% bệnh nhân. Sốc phản vệ xuất hiện trong vòng vài phút sau khi tiêm kháng độc tố bạch hầu, và xuất hiện càng nhanh thì mức độ càng nặng. Các biểu hiện bao gồm: Trên da như ngứa, nổi mày đay, phù mạch; trên hệ hô hấp như khàn giọng, tím tái, khó thở, thở khò khè; trên tim mạch như hạ huyết áp, loạn nhịp tim, mạch yếu; trên tiêu hóa như đau bụng, nôn mửa, tiêu chảy, khô miệng. Điều trị sốc phản vệ phụ thuộc vào bản chất và mức độ nặng của phản ứng. Epinephrin tiêm, kháng histamin, và các thuốc bổ trợ khác như thuốc ức chế alpha-adrenergic, aminophyllin, kích thích beta₂-adrenergic, corticosteroid có thể được sử dụng.

Phản ứng sốt do kháng độc tố bạch hầu đặc trưng bởi cảm giác ớn lạnh, khó thở nhẹ, sốt cao, xuất hiện từ 20 phút đến 1 giờ sau khi dùng thuốc. Hầu hết các phản ứng sốt thường nhẹ và có thể điều trị chỉ với thuốc hạ sốt. Phản ứng nặng có thể đòi hỏi các biện pháp vật lý để hạ sốt cho bệnh nhân.

Phản ứng bệnh huyết thanh nhẹ xảy ra sau khi tiêm kháng độc

các trường hợp); phản ứng nặng hơn có thể bao gồm viêm khớp, đau khớp, bệnh hạch bạch huyết; hiếm khi xảy ra phù mạch, viêm cầu thận, hội chứng Guillain-Barré, viêm dây thần kinh ngoại vi, viêm cơ tim. Triệu chứng thường xảy ra từ 7 - 10 ngày sau khi dùng kháng độc tố bạch hầu. Các trường hợp bệnh huyết thanh nhẹ thường tự hết sau vài ngày đến 2 tuần. Kháng histamin, chống viêm NSAID và corticosteroid có thể hữu ích trong việc điều trị phản ứng bệnh huyết thanh.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Kháng độc tố bạch hầu được dùng theo đường tiêm bắp hoặc truyền nhỏ giọt chậm theo đường tĩnh mạch. Phải thử test nhạy cảm cho mọi đối tượng trước khi dùng kháng độc tố bạch hầu, và nếu cần phải giải mẫn cảm. Phải dùng ngay kháng độc tố bạch hầu trong khi chờ xác định vi khuẩn.

Kháng độc tố bạch hầu cần được ủ lên tới nhiệt độ 32 - 34 °C trước khi sử dụng; cần theo dõi cẩn thận để không vượt quá 34 °C gây biến tính protein trong thuốc.

Các mẫu bệnh phẩm để nuôi cấy vi sinh vật cần được lấy trước và sau khi dùng kháng độc tố bạch hầu. Xét nghiệm xác định nồng độ kháng thể bạch hầu trước khi sử dụng kháng độc tố có thể hỗ trợ chẩn đoán bệnh bạch hầu. Nồng độ kháng thể ≥ 0,1 đvqt/ml được coi như có tác dụng bảo vệ chống bệnh bạch hầu, chẩn đoán bệnh bạch hầu gần như được loại bỏ.

Khi truyền theo đường tĩnh mạch, liều thích hợp của kháng độc tố bạch hầu cần được pha loãng với 250 - 500 ml dung dịch natri clorid 0,9% và có thể truyền tĩnh mạch trong 2 - 4 giờ. Có thể tiêm đồng thời kháng độc tố bạch hầu và vắc xin bạch hầu hấp phụ ở các vị trí khác nhau, sử dụng bơm tiêm khác nhau.

Test nhạy cảm và phương pháp giải mẫn cảm

Trước khi dùng kháng độc tố bạch hầu cần tiến hành làm các test trên da hoặc chích da để phát hiện độ nhạy cảm với huyết thanh. Sau khi làm sạch vị trí thử nghiệm ở mặt gấp cánh tay bệnh nhân bằng cồn và để khô ngoài không khí, dùng kim vô khuẩn hoặc dụng cụ sắc vô khuẩn để rách da (không chảy máu). Nhỏ một giọt dung dịch huyết thanh pha loãng 1:100 (pha loãng 0,1 ml huyết thanh kháng độc tố bạch hầu trong 10 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9%) vào vị trí test trên da. Giảm liều với những người có tiền sử nguy cơ mẫn cảm tăng. Thực hiện đồng thời test đối chứng: Dương tính (histamin) và âm tính (nước muối sinh lý) ở vị trí khác với cùng kỹ thuật. Đọc kết quả sau 15 - 20 phút, test dương tính với kháng độc tố khi có nổi cục xung quanh cơ ban đỏ rộng ít nhất trên 3 mm so với test đối chứng âm tính. Nếu kết quả dương tính, bệnh nhân phải trải qua giải mẫn cảm trước khi tiêm kháng độc tố bạch hầu. Nếu kết quả âm tính, tiếp tục tiến hành test mẫn cảm trong da. Tiêm trong da 0,02 ml dung dịch huyết thanh kháng độc tố bạch hầu đã pha loãng 1:1 000 trong natri clorid 0,9% vào phần trước cánh tay. Nếu kết quả âm tính, lặp lại thử nghiệm với dung dịch huyết thanh pha loãng 1:100. Các test đối chứng cũng được tiến hành đồng thời tại các vị trí khác nhau. Kết quả được đánh giá tương tự như test lấy da.

Test mẫn cảm trên da dương tính cho thấy khả năng mẫn cảm với sự tương quan giữa độ nặng của phản ứng test da với khả năng xảy ra và mức độ nặng của phản ứng với kháng độc tố bạch hầu. Test mẫn cảm trên da âm tính không loại trừ khả năng xảy ra phản ứng bất lợi nên cần thận trọng khi sử dụng kháng độc tố cho những người thậm chí có kết quả test da âm tính.

Bệnh nhân có test mẫn cảm dương tính hoặc có tiền sử mẫn cảm với protein ngựa nên được giải mẫn cảm. Có thể giải mẫn cảm kháng độc tố bạch hầu theo đường tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Trong đó tiêm tĩnh mạch là đường đưa thuốc an toàn nhất. Khả

năng bảo vệ phòng sốc phản vệ gây ra bởi kháng độc tố bạch hầu theo chương trình giải mẫn cảm đòi hỏi không được có sự ngắt quãng trong chuỗi liều khuyến cáo. Nếu sự ngắt quãng xảy ra, tác dụng bảo vệ sẽ không còn nữa. Mỗi liều cách nhau ít nhất 15 phút.

STT liều	Nồng độ pha loãng huyết thanh trong natri clorid 0,9%	Thể tích tiêm (ml)	
		Giải mẫn cảm theo đường tiêm tĩnh mạch	Giải mẫn cảm đường tiêm bắp
	1:1000	0,1	0,1 (tiêm trong da)
	1:1000	0,3	0,3 (tiêm trong da)
	1:1000	0,6	0,6 (tiêm dưới da)
	1:100	0,1	0,1 (tiêm dưới da)
	1:100	0,3	0,3 (tiêm dưới da)
	1:100	0,6	0,6 (tiêm dưới da)
	1:10	0,1	0,1 (tiêm dưới da)
	1:10	0,3	0,3 (tiêm dưới da)
	1:10	0,6	0,6 (tiêm dưới da)
	Không pha loãng	0,1	0,1 (tiêm dưới da)
	Không pha loãng	0,3	0,3 (tiêm dưới da)
	Không pha loãng	0,6	0,6 (tiêm bắp)
	Không pha loãng	1,0	1,0 (tiêm bắp)

Điều trị bệnh bạch hầu

Liều kháng độc tố dùng để điều trị bệnh bạch hầu phụ thuộc vào vị trí, kích thước các mảng giả, mức độ nhiễm độc và thời gian mắc bệnh. Nên tiêm một lần cả tổng liều kháng độc tố. Bất cứ việc trì hoãn nào trong việc dùng thuốc đều có thể dẫn đến phải tăng liều và giảm hiệu quả của thuốc. Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em là 20 000 đến 40 000 đơn vị đối với các trường hợp bị bệnh bạch hầu họng - thanh quản trong vòng 48 giờ; 40 000 - 60 000 đơn vị nếu bạch hầu ở vùng mũi họng, hoặc 80 000 - 120 000 đơn vị cho thế bệnh lan tỏa mạnh hoặc đã kéo dài quá 3 ngày hoặc cho những bệnh nhân có sưng hạch ở cổ. Cần theo dõi người bệnh và điều trị hỗ trợ ngay từ đầu và tiếp tục cho đến khi hết tất cả các triệu chứng tại chỗ và toàn thân, hoặc cho đến khi xác định được một loại vi sinh vật gây bệnh khác. Đồng thời, dùng phối hợp thêm thuốc kháng sinh như erythromycin, penicilin G.

Phòng bệnh bạch hầu

Kháng độc tố bạch hầu hiếm khi được dùng để phòng bệnh. Khi việc phòng bệnh thấy là cần thiết đối với những người tiếp xúc với người bệnh thế đường hô hấp hoặc thế ngoài da mà trước đây chưa được tiêm phòng bằng giải độc tố thì cần phải dùng kháng sinh thích hợp (uống erythromycin trong 7 - 10 ngày hoặc tiêm bắp một liều duy nhất benzathin penicilin G), đồng thời gây miễn dịch chủ động bằng một liều giải độc tố bạch hầu và tiêm một liều duy nhất kháng độc tố bạch hầu. Liều kháng độc tố để phòng bệnh phụ thuộc vào thời gian, mức độ tiếp xúc và điều kiện sức khỏe của người được tiêm. Thông thường là tiêm bắp một liều duy nhất cho người lớn và trẻ em, từ 5 000 đến 10 000 đơn vị kháng độc tố.

Tương tác thuốc

Có thể dùng kháng độc tố bạch hầu phối hợp với giải độc tố bạch hầu hấp phụ. Tuy nhiên, không được trộn chung kháng độc tố và giải độc tố vào một bơm tiêm và cũng không được tiêm vào cùng một vị trí, vì chúng có thể trung hòa tác dụng của nhau.

Độ ổn định và bảo quản

Kháng độc tố bạch hầu cần được bảo quản ở nhiệt độ lạnh từ 2 - 8 °C và tránh ánh sáng.

LABETALOL HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Labetalol hydrochloride.

Mã ATC: C07AG01.

Loại thuốc: Thuốc chống tăng huyết áp; thuốc ức chế thụ thể beta và alpha₁.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao phim: 100 mg, 200 mg, 300 mg hoặc 400 mg labetalol hydrochlorid.

Thuốc tiêm, đường tĩnh mạch: 5 mg/ml labetalol hydrochlorid, trong lọ 20 ml, 40 ml hoặc 50 ml và trong ống tiêm chứa sẵn thuốc đơn liều, 4 ml hoặc 8 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Labetalol là đại diện cho loại thuốc có tác dụng đối kháng cạnh tranh ở cả các thụ thể adrenergic alpha₁ và beta. Thuốc dùng ở lâm sàng là một hỗn hợp racemic của 4 chất đồng phân lập thể. Tác dụng dược lý của thuốc phức tạp, vì mỗi chất đồng phân có hoạt tính tương đối khác nhau. Tác dụng của hỗn hợp gồm chẹn chọn lọc thụ thể alpha₁ (so sánh với thụ thể alpha₂), chẹn thụ thể beta trong cơ tim (beta₁) và trong cơ trơn phế quản và mạch máu (beta₂). Ngoài ức chế các catecholamin nội hoặc ngoại sinh tới thụ thể beta, labetalol có một vài hoạt tính chủ vận beta₂ nội tại, tuy vậy thuốc có rất ít, nếu có, hoạt tính chủ vận beta₁ nội tại. Labetalol không có hoạt tính nội tại alpha-adrenergic, thuốc có tác dụng giãn mạch có thể là do tác dụng trực tiếp hoặc do tác dụng chủ vận beta₂. Tác dụng chẹn beta của labetalol xấp xỉ gấp 3 lần tác dụng chẹn alpha sau khi uống và gấp 7 lần sau khi tiêm tĩnh mạch. Chưa rõ tỷ lệ này có thay đổi theo liều dùng hoặc sau khi dùng lâu dài.

Tác dụng của labetalol trên cả các thụ thể adrenergic alpha₁ và beta góp phần làm hạ huyết áp ở người tăng huyết áp mà không làm giảm nhiều tần số tim lúc nghỉ, cung lượng tim và lượng máu tổng ra sau mỗi lần tim co bóp. Chẹn thụ thể alpha₁ dẫn đến giãn cơ trơn động mạch và giãn mạch, đặc biệt ở tư thế đứng. Chẹn beta₁ cũng góp phần vào tác dụng hạ huyết áp, một phần do chẹn kích thích phản xạ giao cảm tim. Thêm vào đó, hoạt tính giống thần kinh giao cảm nội tại của labetalol ở thụ thể beta₂ có thể góp phần làm giãn mạch.

Labetalol được dùng có hiệu quả dưới dạng uống để điều trị tăng huyết áp mạn tính, tăng huyết áp kèm đau thắt ngực, tăng huyết áp do u túy thượng thận và tăng huyết áp ở phụ nữ có thai; và dưới dạng tiêm tĩnh mạch để điều trị cấp cứu tăng huyết áp và tăng huyết áp kèm theo nhồi máu cơ tim. Labetalol làm hạ huyết áp nhanh hơn so với các loại chẹn beta khác. Tác dụng hạ huyết áp đầy đủ thấy trong vòng 1 - 3 giờ sau khi uống 1 liều.

Dược động học

Labetalol được hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa, nhưng vì có sự thanh thải khi qua gan bước đầu lớn, nên khả dụng sinh học khi uống trung bình chỉ bằng 18 ± 5%, và thay đổi nhiều. Sinh khả dụng có thể tăng khi uống thuốc với thức ăn. Gắn với protein huyết tương ở mức độ vừa: 50%. Sau khi uống, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng 40 phút đến 2 giờ; tác dụng hạ huyết áp xuất hiện trong vòng 20 phút đến 2 giờ, đạt tối đa trong vòng 1-4 giờ, và kéo dài tùy theo liều trong khoảng 8 - 12 giờ hoặc 12 - 24 giờ tương ứng với liều 200 hoặc 300 mg. Sau khi tiêm tĩnh mạch, tác dụng hạ huyết áp xuất hiện trong vòng 2 - 5 phút, đạt tối đa trong vòng 5 - 15 phút, và kéo dài 2 - 4 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thể tích phân bố trung bình là 3,2 - 15,7 lít/kg, giảm ở người suy gan nhưng không thay đổi ở người suy thận và mang thai. Trên động vật thuốc phân bố nhiều nhất ở phổi, gan và thận, một lượng nhỏ qua hàng rào máu não. Labetalol qua được nhau thai và xuất hiện một lượng nhỏ trong sữa. Nửa đời

thái trù là 4,9 ± 2 giờ. Nửa đời thái trù của thuốc có vẻ không thay đổi ở người suy thận hoặc gan, nhưng có thể tăng ở người suy thận nặng. Độ thanh thải toàn phần: 19 - 33 ml/phút cho 1 kg, giảm ở trẻ sơ sinh và trẻ em.

Labetalol chuyển hóa nhanh và nhiều ở gan do biến đổi oxy hóa và liên hợp glucuronid; tốc độ chuyển hóa bị ảnh hưởng bởi những thay đổi về lưu lượng máu ở gan. Khoảng 55 - 60% liều thuốc bài tiết qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất liên hợp glucuronid, trong vòng 24 giờ, và khoảng 30% bài tiết qua phân trong vòng 4 ngày. Dưới 5% liều thuốc bài tiết qua nước tiểu ở dạng không thay đổi. Labetalol không bị loại ra (< 1%) khi thẩm phân máu và thẩm phân phúc mạc.

Chỉ định

Tăng huyết áp, tăng huyết áp kèm đau thắt ngực, suy tim, tăng huyết áp ở phụ nữ có thai, tăng huyết áp do u tế bào ura chrom. Có thể dùng một mình hoặc kết hợp với thuốc chống tăng huyết áp khác, đặc biệt với thuốc lợi tiểu thiazid và lợi tiểu quai.

Thuốc tiêm labetalol hydrochlorid được chỉ định để điều trị tăng huyết áp nặng, cơn tăng huyết áp cấp cứu.

Chống chỉ định

Hen phế quản, блок nhĩ thất độ II và III, sốc do tim, nhịp tim chậm nhiều, suy tim mắt bù, những bệnh khác kết hợp với hạ huyết áp nặng, kéo dài và người có tiền sử quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Người có suy giảm chức năng tim, vì có thể thúc đẩy suy tim sung huyết; người có suy giảm chức năng gan, vì chuyển hóa của thuốc có thể giảm. Khi dự kiến ngừng thuốc sau thời gian dài điều trị với labetalol, đặc biệt ở người có bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, phải giảm dần liều trong thời gian 1 - 2 tuần; theo dõi cẩn thận và khuyên người bệnh tạm thời hạn chế hoạt động thể lực.

Nếu dùng labetalol uống cho người bị co thắt phế quản không do dị ứng (ví dụ, viêm phế quản mạn tính, khí phế thũng), phải sử dụng liều thấp nhất để ức chế ít nhất hoạt tính chủ vận beta-adrenergic. Dùng thận trọng cho người bị đái tháo đường đang dùng thuốc hạ đường huyết, đặc biệt ở người có bệnh không ổn định, vì labetalol có thể che lấp dấu hiệu và triệu chứng hạ đường huyết cấp tính; cần điều chỉnh liều thuốc hạ đường huyết.

Nếu tiếp tục dùng labetalol ở người phải mổ lớn, phải báo cho bác sĩ gây mê biết, vì có thể xảy ra hạ huyết áp nghiêm trọng, kéo dài và khó khăn trong việc phục hồi hoặc duy trì nhịp đập của tim.

Chỉ dùng labetalol đường tĩnh mạch cho người bệnh nằm trong bệnh viện; ở người tăng huyết áp nặng, phải dùng liều thích hợp để đạt mức giảm huyết áp mong muốn trong thời gian dài bao nhiêu tùy theo trạng thái lâm sàng của người bệnh. Người bệnh phải nằm lâu có thể tới 3 giờ sau khi tiêm, truyền thuốc đường tĩnh mạch, vì triệu chứng hạ huyết áp thể đứng có thể xảy ra.

Nên dừng thuốc nếu người bệnh xuất hiện các dấu hiệu suy gan, thường xuyên làm các xét nghiệm theo dõi chức năng gan khi dùng thuốc.

Thuốc được chỉ định cho người bị tăng huyết áp do u túy thượng thận (u tế bào ura crom). Tuy nhiên cũng cần thận trọng với tác dụng đảo nghịch gây tăng huyết áp ở một số ít bệnh nhân này.

Thời kỳ mang thai

Nồng độ labetalol trong nước ối và trong huyết tương thai nhi thấp hơn nồng độ thuốc trong huyết tương mẹ. Tỷ lệ thuốc ở con trên thuốc ở mẹ là 0,2 - 0,8. Trong một nghiên cứu khác, nồng độ thuốc ở con (lấy ở cuống nhau thai) cao hơn ở mẹ.

Labetalol uống đã được dùng để điều trị tăng huyết áp ở phụ nữ mang thai và thuốc tiêm đã được dùng để điều trị tăng huyết áp nặng

đòi hỏi phải giảm huyết áp cấp cứu ở phụ nữ mang thai. Labetalol có hiệu quả để điều trị tăng huyết áp ở phụ nữ mang thai và được coi là thuốc thích hợp để thay thế methyldopa. Trẻ nhỏ sinh ra từ mẹ dùng labetalol không bị ảnh hưởng xấu, tuy nhiên, giảm huyết áp nhất thời (bao gồm giảm nhẹ huyết áp toàn thân trong 24 giờ đầu sau khi sinh), tim đập chậm, suy hô hấp và hạ glucose máu đã xảy ra tuy hiếm ở trẻ sơ sinh. Dùng labetalol ở người mang thai tăng huyết áp không ảnh hưởng đến chuyển dạ và lúc sinh. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều duy nhất ở người mang thai tiền sản giật, huyết áp của mẹ giảm nhưng không ảnh hưởng đến thai nhi. Tuy vậy nhà sản xuất cho rằng chưa có nghiên cứu đầy đủ khi dùng trên phụ nữ mang thai nên chỉ dùng labetalol khi lợi ích nhiều hơn nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ labetalol phân bố trong sữa mẹ (0,004% liều dùng của mẹ), nhưng không chắc có nguy cơ cơ tác dụng không mong muốn trên trẻ nhỏ bú sữa mẹ. Phải dùng thận trọng labetalol ở phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phần lớn tác dụng không mong muốn của labetalol đều nhẹ, nhất thời, và xảy ra sớm trong tiến trình điều trị. Có thể chia ADR thành 3 nhóm (theo thứ tự tần số giảm dần): Tác dụng không đặc hiệu, tác dụng liên quan với hoạt tính chẹn alpha-adrenergic, và tác dụng liên quan với hoạt tính chẹn beta-adrenergic của thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp thất thường, phù.

Thần kinh trung ương: Hoa mắt, mệt mỏi, chóng mặt, nhức đầu.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm khả năng tình dục.

Tiêu hóa: Buồn nôn, khó chịu ở dạ dày, vị giác khác thường.

Thần kinh - cơ và xương: Dị cảm.

Hô hấp: Khó thở, ngạt mũi.

Gan: Tăng transaminase, viêm gan, vàng da.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Ngủ lờ mơ.

Da: Ban.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, nôn.

Mắt: Thị giác không bình thường.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên gây ra suy tim, trong khi điều trị bằng labetalol, hãy dùng liệu pháp thích hợp (ví dụ, glycosid trợ tim, thuốc lợi tiểu) và theo dõi chặt chẽ người bệnh; nếu suy tim vẫn tiếp tục, phải ngừng labetalol, nếu có thể thì giảm liều dần dần trước khi ngừng. Nếu đau thắt ngực tăng lên hoặc có suy động mạch vành cấp tính sau khi tạm ngừng hoặc ngừng điều trị bằng labetalol, phải nhanh chóng dừng thuốc lại, ít nhất là tạm thời, và áp dụng biện pháp thích hợp để điều trị đau thắt ngực không ổn định. Điều trị hạ huyết áp nhất thời do dùng labetalol đường tĩnh mạch bằng cách đặt người bệnh ở tư thế đầu thấp chân cao, truyền dịch tĩnh mạch và/hoặc tạm thời ngừng thuốc.

Có thể phòng ngừa ADR về thần kinh của labetalol bằng cách giảm liều hoặc thay đổi biểu thời gian dùng thuốc.

Phải ngừng thuốc ngay nếu có vàng da hoặc kết quả xét nghiệm biểu hiện thương tổn gan. Vàng da và rối loạn chức năng gan thường phục hồi sau khi ngừng thuốc. Làm xét nghiệm chức năng gan khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên về rối loạn chức năng gan (ví dụ, ngứa, nước tiểu sẫm màu, chán ăn kéo dài, vàng da, hội chứng giống cúm).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Uống chia 2 lần/ngày. Nếu có tác dụng phụ nhất là khi liều 1,2 g/ngày thì chia làm 3 lần.

Tiêm tĩnh mạch:

Tiêm trực tiếp trong 2 phút, cách nhau 10 phút.

Tiêm truyền liên tục tĩnh mạch dung dịch có nồng độ thích hợp, ví dụ 1mg/ml. Phải theo dõi huyết áp, người bệnh phải nằm ngửa trong khi tiêm và kéo dài 3 giờ sau, để tránh hạ huyết áp thất thường. Sau khi tiêm tĩnh mạch cả liều, thường đạt tác dụng tối đa trong vòng 5 phút và thường kéo dài 6 giờ, có thể đến 18 giờ.

Liều lượng:

Liều uống người lớn:

Tăng huyết áp: Uống: Liều khởi đầu 100 mg ngày 2 lần, uống cùng với thức ăn, tăng dần nếu cần tùy theo đáp ứng và huyết áp lúc đứng cho tới 200 - 400 mg/lần. Tổng liều hàng ngày 2,4 g chia làm 4 lần đôi khi cần thiết. Nếu phối hợp với lợi tiểu, liều labetalol 100 mg/lần.

Người cao tuổi: Liều khởi đầu thấp hơn: 50 - 100 mg ngày 2 lần; liều duy trì 100 - 200 mg ngày 2 lần.

Tăng huyết áp cấp cứu và cơn tăng huyết áp: Labetalol tiêm tĩnh mạch chậm.

Liều khuyến cáo 20 mg tiêm ít nhất trong 2 phút; các liều sau 40 - 80 mg cách nhau 10 phút cho tới tổng liều tối đa 300 mg.

Labetalol có thể tiêm truyền tĩnh mạch với liều thông thường tốc độ 2 mg/phút. Nồng độ dung dịch truyền 1 mg/ml hoặc 2 mg/3 ml pha trong dung môi thích hợp.

Tăng huyết áp ở người mang thai tiền sản giật, truyền labetalol có thể bắt đầu với tốc độ 20 mg/giờ, sau đó tăng gấp đôi cách nhau 30 phút cho tới khi đạt được đáp ứng thỏa đáng hoặc tới liều 160 mg/giờ.

Tăng huyết áp sau khi nhồi máu cơ tim: Truyền labetalol có thể bắt đầu với tốc độ 15 mg/giờ và tăng dần cho tới khi đạt được đáp ứng thỏa đáng hoặc tới liều 120 mg/giờ.

Hạ huyết áp có kiểm soát trong gây mê: Liều khởi đầu tiêm tĩnh mạch 10 - 20 mg tăng 5 - 10 mg nếu chưa đạt được hạ huyết áp thỏa đáng sau 5 phút.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời labetalol với thuốc lợi tiểu hoặc thuốc giảm huyết áp khác có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp; cần hiệu chỉnh liều cẩn thận. Phải rất thận trọng khi sử dụng đồng thời labetalol và thuốc chẹn kênh calci vì tác dụng điều trị và ADR của 2 thuốc cộng hợp.

Dùng đồng thời labetalol tĩnh mạch và thuốc gây mê halothan gây tác dụng hiệp đồng hạ huyết áp; phải hiệu chỉnh nồng độ halothan, không nên dùng halothan nồng độ lớn hơn hoặc bằng 3%.

Uống đồng thời cimetidine làm tăng sinh khả dụng và uống đồng thời glutethimide làm giảm sinh khả dụng của labetalol uống; phải hiệu chỉnh cẩn thận liều lượng labetalol.

Labetalol có thể đối kháng với tác dụng giãn phế quản do thuốc chủ vận beta-adrenergic ở người bệnh bị co thắt phế quản; có thể cần dùng liều lớn hơn thuốc giãn phế quản chủ vận beta-adrenergic ở người bệnh dùng labetalol.

Dùng đồng thời labetalol với nitroglycerin có thể gây tác dụng cộng hợp hạ huyết áp.

Dùng đồng thời với thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể gây tăng tỷ lệ run.

Chất chuyển hóa của labetalol trong nước tiểu làm tăng tỷ lệ dương tính giả của xét nghiệm catecholamin trong nước tiểu.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén labetalol hydrochlorid ở nhiệt độ từ 2 - 30 °C, trong lọ kín, tránh ánh sáng. Bảo quản thuốc tiêm labetalol hydrochlorid ở nhiệt độ từ 2 - 30 °C, tránh ánh sáng và không để đông lạnh.

Tương kỵ:

Labetalol tương kỵ với dịch truyền natri bicarbonat 5% gây túa. Túa còn xuất hiện khi labetalol 5 mg/ml trong glucose 5% trộn với các thuốc như: Ceftriaxon, furosemid, heparin, insulin, pantoprazol thiopental.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện: Triệu chứng chủ yếu của quá liều labetalol có liên quan với hệ tim mạch như hạ huyết áp, nhịp tim chậm, suy tim, co thắt phế quản, buồn nôn, nôn, nhức đầu.

Điều trị: Điều trị bao gồm chữa triệu chứng và hỗ trợ. Uống quá liều cấp tính, cần làm sạch dạ dày ngay bằng gây nôn hoặc rửa dạ dày. Dùng than hoạt sau khi gây nôn hoặc rửa dạ dày có tác dụng ngăn ngừa hấp thu labetalol. Phải để người bệnh nằm, nếu cần chân nâng cao để tăng cung cấp máu cho não. Nếu nhịp tim chậm, có thể dùng atropin hoặc adrenalin. Có thể dùng thuốc nâng huyết áp (ví dụ, noradrenalin, dopamin) nếu hạ huyết áp nghiêm trọng. Với suy tim, có thể dùng thuốc trợ tim và thuốc lợi tiểu; dopamin hoặc dobutamin cũng có thể có tác dụng tốt. Glucagon cũng có thể có hiệu quả điều trị suy cơ tim và hạ huyết áp.

Có thể dùng thuốc chủ vận beta₂-adrenergic để điều trị co thắt phế quản. Với cơn co giật, có thể dùng diazepam. Thảm tách thận nhân tạo hoặc thảm tách phúc mạc không loại trừ được labetalol ở mức đáng kể.

Nếu xuất hiện triệu chứng động kinh thì cho dùng diazepam.

LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS

Tên chung quốc tế: Lactobacillus acidophilus.

Mã ATC: A07FA01.

Loại thuốc: Vi khuẩn sinh acid lactic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Gói thuốc dạng bột hoặc cỗm có 100 triệu hoặc 1 tỷ vi khuẩn đông khô.

Viên nén có 300 - 600 triệu vi khuẩn đông khô (viên thường hoặc viên tan trong ruột).

Nang có 1 - 6 tỷ vi khuẩn đông khô (nang thường hoặc nang tan trong ruột).

Öng hỗn dịch có 350 - 500 triệu vi khuẩn (7 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

L. acidophilus là một trực khuẩn vẫn thường cư trú ở đường tiêu hóa, có khả năng sinh ra acid lactic, do đó tạo ra một môi trường không thuận lợi cho sự phát triển của các vi khuẩn và nấm gây bệnh kể cả các vi khuẩn gây thói rữa. *L. acidophilus* đã được dùng trong nhiều năm để điều trị ỉa chảy chưa có biến chứng, đặc biệt do vi khuẩn chỉ ở ruột bị biến đổi do dùng kháng sinh.

Ché phẩm *L. acidophilus* được điều chế từ môi trường nuôi cấy đậm đặc, làm khô và có khả năng sống và phát triển khi uống.

Các hoạt chất là những sản phẩm chuyên hóa của *Lactobacillus acidophilus* bắt hoạt do nhiệt độ.

In vitro và nghiên cứu ở động vật cho thấy có 4 loại cơ chế tác dụng là: Tác dụng kìm khuẩn trực tiếp do các chất hóa học do *Lactobacillus* tạo ra (acid lactic, một số chất kháng sinh còn chưa rõ công thức); kích thích miễn dịch không đặc hiệu ở niêm mạc (tăng tổng hợp IgA); kích thích tăng trưởng vi khuẩn chỉ sinh acid để bảo vệ, chủ yếu là do có nhiều vitamin nhóm B; bám dính của *Lactobacillus* bắt hoạt vào các tế bào ruột người trong môi trường nuôi cấy tế bào. Nhưng cho đến nay chưa có đủ dữ liệu mang tính chất khoa học để chứng minh tính hiệu quả của *L. acidophilus* trong điều trị ỉa chảy. Sữa chua (Yoghurt) là 1 nguồn phổ biến cung

cấp vi sinh tạo acid lactic. Nhiều nước đã coi các ché phẩm này là một thực phẩm, hoặc thực phẩm bổ sung và không còn nói đến ích lợi trong điều trị ỉa chảy. Các ché phẩm có *L. acidophilus* không có trong phác đồ điều trị ỉa chảy cấp ở trẻ em của Tổ chức Y tế thế giới và của Bộ Y tế.

Nghiên cứu có giới hạn cho thấy *Lactobacillus acidophillus* có thể kết hợp làm giảm bệnh viêm ruột, mụn nước có sốt, viêm loét miệng, trứng cá tuổi thiếu niên, nhưng kết quả chưa rõ ràng. Lợi khuẩn (probiotic) đã được dùng cho trẻ đê non nhẹ cân (dưới 34 tuần thai và cân nặng < 1,5 kg) trong 6 tuần, đã làm giảm tần suất và mức độ nặng viêm ruột hoại tử, nhưng cần nghiên cứu thêm trước khi dùng thường quy.

Dược động học

Thuốc không hấp thu qua đường uống, tác dụng tại chỗ, chủ yếu ở đại tràng, thuốc thải trừ qua phân.

Chỉ định

Điều trị hỗ trợ trong ỉa chảy không biến chứng, đặc biệt ỉa chảy do dùng kháng sinh, cùng với biện pháp tiếp nước và điện giải.

Thiết lập cân bằng vi khuẩn chí đường ruột.

Thay thế vi khuẩn chí bị mất do dùng kháng sinh.

Chống chỉ định

Không dùng cho người sốt cao trừ khi có chỉ định của bác sĩ chuyên khoa.

Nếu ché phẩm của *L. acidophilus* có lactose, không được dùng cho người có galactose huyết bẩm sinh hoặc thiếu lactase.

Đi ứng với sữa hoặc lactose.

Thận trọng

L. acidophilus có thể làm tăng sinh hơi đường ruột khi mới bắt đầu điều trị. Với bệnh nhân tự điều trị, không dùng thuốc quá 2 ngày hoặc có sốt cao trừ khi có sự hướng dẫn của thầy thuốc.

Cần giám sát theo dõi khi dùng ché phẩm chứa *L. acidophilus* cho trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 3 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Cho đến nay, chưa thấy thuốc gây dị ứng hoặc độc cho thai. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát trên người mang thai. Tốt nhất là không dùng khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không có chống chỉ định với phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi bắt đầu dùng thuốc có hiện tượng sinh hơi trong ruột, nhưng hiện tượng này giảm dần trong quá trình điều trị. Nghiêm acid chuyển hóa đã xảy ra khi dùng viên nén; đôi khi táo bón.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chưa có ADR đặc biệt cần phải xử trí.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc thường được uống với sữa, nước quả hoặc nước đun sôi để nguội. Các nang, viên nén và cỗm có thể nhai hoặc nuốt nguyên viên hoặc nang. Viên nén phải nghiên trước khi cho trẻ em uống, viên tan trong ruột phải nuốt nguyên nang.

Liều lượng:

Ché phẩm có *L. acidophilus* và natri carboxymethylcelulose: 2 nang/lần, ngày uống 2 - 4 lần.

Ché phẩm có *L. acidophilus* và *L. bulgaricus*: 2 nang/lần hoặc 4 viên nén/lần hoặc 1 gói cỗm/lần, ngày uống 3 - 4 lần.

Viên nang tan trong ruột chứa *L. acidophilus* và *L. casei*: 1 nang mỗi ngày trong 2 tuần đầu điều trị; sau đó có thể tăng liều tối đa 3 nang/ngày nếu cần.

Cần chú ý: *L. acidophilus* chỉ là một thuốc hỗ trợ trong điều trị ỉa chảy chưa có biến chứng mất nước và điện giải. Trước khi dùng bất cứ dạng thuốc nào, cần phải đánh giá đúng tình trạng mất nước và điện giải của người bệnh.

Độ ổn định và bảo quản

Nên bảo quản ở 2 - 8 °C, có thể để ở nhiệt độ phòng với các chế phẩm đóng khép, tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Không để ché phẩm chứa *L. acidophilus* ở nhiệt độ trên 60 °C.

Quá liều và xử trí

Chưa thấy có dấu hiệu quá liều.

Thông tin quy chế

Lactobacillus acidophilus có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Abiogran; Antibio Granules; Antibio Tropical Granules; Antolac; Bacit; Bactoluse Cap.; Binexbilalus Granule; Biolus; Bioskymin; Borambio; Cadibacillus; Cenlatyl; Endrin; Franbio; Habetta; Halapalus; Hankook biotop; Hoseolac; Huobi Granule; Hutecspharmlacstinal; JinyangRaktol; Lacob Pro; Lactoluse Cap; L-Bio; Marin Plus Granule; Mybio; pms-Probio; Pro Bactil; Probio; Shimen Granules; Suthonium; Thyos cap; Uphabio; V Babylac; Vimbalus; Ybio.

LACTULOSE

Tên chung quốc tế: Lactulose.

Loại thuốc: Thuốc khử độc amoniac, thuốc nhuận tràng thẩm thấu.

Mã ATC: A06AD11.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch uống: 3,35 g/5 ml; 10 g/15 ml (15 ml, 30 ml, 237 ml, 473 ml, 946 ml, 1890 ml).

Dung dịch uống hoặc dùng đường trực tràng: 3,35 g/5 ml; 10 g/15 ml (473 ml).

Bột kết tinh pha dung dịch uống: 10 g/túi, 20 g/túi.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lactulose là một disaccharid tổng hợp tương tự lactose, chứa galactose và fructose. Ông tiêu hóa không có enzym thủy phân lactulose nên khi uống nó được chuyển nguyên dạng đến ruột non. Thuốc được chuyển hóa bởi các vi khuẩn đường ruột (*Lactobacilli*, *Bacteroides*, *E. coli*, *Clostridia*) thành acid lactic và một lượng nhỏ acid acetic và acid formic. Những acid này làm giảm pH của phân và chuyển amoniac (NH₃) là dạng khuếch tán sang dạng ion amoni (NH₄⁺) không khuếch tán được từ ruột vào máu. Hơn nữa, do môi trường ở ruột có tính acid hơn ở máu, nên amoniac có thể khuếch tán từ máu vào ruột, rồi lại chuyển thành ion amoni không hấp thu được. Kết quả là hàm lượng amoniac trong máu giảm. Tương tự, sự hấp thu các amin (cũng tham gia gây bệnh não do gan) có thể cũng giảm.

Nguyên nhân chính gây ngộ độc TKTW ở người bị hôn mê do gan là tăng amoniac trong máu. Do vậy, lactulose được dùng trong điều trị bệnh não do gan, nhưng cần dùng liều cao. Khoảng 75 - 85% người bệnh có đáp ứng lâm sàng tốt với điều trị lactulose. Lactulose không có tác dụng điều trị bệnh não không do nitrogen như các bệnh não do thuốc hoặc rối loạn chuyển hóa, điện giải. Lactulose không có tác dụng trong điều trị hôn mê có liên quan đến viêm gan nhiễm khuẩn hoặc các rối loạn cấp khác ở gan. Khi tăng amoniac huyết do rối loạn chuyển hóa bẩm sinh, dùng lactulose cũng không có tác dụng.

Lactulose có tác dụng thẩm thấu tại chỗ ở đại tràng, nên làm tăng lượng nước trong phân, làm mềm phân và kích thích nhu động ruột. Tác dụng này có thể thấy sau 48 giờ dùng thuốc. Tuy nhiên,

tác dụng nhuận tràng của lactulose không tốt hơn những thuốc nhuận tràng rẻ tiền khác, như magnesi sulfat hoặc sorbitol (những thuốc này ít gây nôn hơn lactulose).

Dược động học

Lactulose hầu như không được hấp thu ở đường tiêu hóa. Dưới 3% liều uống được hấp thu ở ruột non và thải trừ qua nước tiểu trong vòng 24 giờ ở dạng không chuyển hóa. Lượng thuốc không được hấp thu đến ruột già, chủ yếu ở dạng chưa chuyển hóa. Thuốc được chuyển hóa bởi các vi khuẩn đường ruột, tạo thành acid lactic, một lượng nhỏ acid acetic và acid formic. Thuốc thải trừ chủ yếu qua phân.

Chỉ định

Dự phòng và điều trị bệnh não do gan (tăng amoni huyết).

Táo bón mạn tính.

Chống chỉ định

Người bệnh có galactose huyết hoặc ché độ yêu cầu hạn chế galactose.

Quá mẫn với bất cứ thành phần nào trong ché phẩm.

Thận trọng

Trong điều trị bệnh não do gan, phải nhớ rằng bệnh gan nặng có thể gây biến chứng như mất cản bằng điện giải (như hạ kali huyết) đòi hỏi điều trị bổ sung. Thêm nữa, nếu ỉa chảy xảy ra có thể gây mất dịch và kali nghiêm trọng, làm nặng thêm bệnh não do gan. Vì vậy các nhà lâm sàng khuyên nên kiểm tra định kỳ kali huyết thanh trong khi dùng lactulose trong thời gian dài.

Nếu tình trạng ỉa chảy không thường xuyên xảy ra khi dùng lactulose, người bệnh nên đến gặp thầy thuốc. Người già, người yếu sức dùng lactulose trên 6 tháng cần kiểm tra chất điện giải (như kali, clorid, carbon dioxide) định kỳ trong khi dùng thuốc.

Thận trọng với người đái tháo đường, vì lactulose chứa một lượng nhỏ lactose và galactose tự do.

Phải thận trọng khi dùng dung dịch lactulose cho người phải đốt điện trong khi soi trực - đại tràng vì thuốc có thể gây tích lũy khí hydrogen nồng độ cao và nổ khi gặp tia lửa điện (về lý thuyết). Trong thực tế, chưa xảy ra điều này, nhưng phải thực kỹ, sạch bằng một dung dịch không lên men trước khi làm thủ thuật.

Ở trẻ sơ sinh, nếu dùng thuốc cần lưu ý tình trạng hạ natri và mất nước.

Thời kỳ mang thai

Lactulose dùng cho người mang thai chưa được nghiên cứu. Nghiên cứu trên quá trình sinh sản ở chuột và thỏ khi uống liều cao tới gấp 6 lần liều uống ở người, không thấy biểu hiện gây độc cho bào thai. Không nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai, chỉ dùng thuốc khi rất cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có phân bố vào sữa mẹ hay không. Tính an toàn và hiệu quả của thuốc đối với trẻ nhỏ chưa được xác định. Thận trọng khi dùng lactulose cho mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Đầy hơi, ỉa chảy (quá liều).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Đau bụng, buồn nôn, nôn, tăng natri huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu bị ỉa chảy, đó là dấu hiệu quá liều, cần giảm liều ngay; nếu vẫn còn ỉa chảy, ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Lactulose thường được dùng đường uống. Để điều chỉnh vị ngọt của thuốc, có thể pha dung dịch thuốc với nước, sữa,

nước hoa quả, thức ăn. Thuốc cũng được dùng qua ống thông dạ dày để giảm kích ứng gây nôn và có thể hít thuốc vào phổi. Thuốc cũng được dùng đường trực tràng cho người lớn khi bị bệnh não do gan trong thời kỳ tiền hôn mê hoặc hôn mê do gan. Dùng đường uống, pha loãng 10 - 20 g bột kết tinh với 120 ml nước. Khi dùng thuốc nếu thấy ia chảy là báo hiệu quá liều, khi đó cần giảm liều ngay.

Liệu dung:

Dụ phòng và điều trị bệnh não do gan:

Người lớn: Bắt đầu: 20 - 30 g (30 - 45 ml dung dịch lactulose), 3 lần/ngày. Sau đó nếu cần, cứ 1 - 2 ngày lại điều chỉnh liều để có thể đại tiện phân mềm 2 - 3 lần trong ngày. Dấu hiệu lâm sàng của bệnh tiến triển trong 1 - 3 ngày. Thời gian điều trị phụ thuộc vào triệu chứng lâm sàng. Có thể điều chỉnh liều dựa theo pH của phân (xác định bằng giấy chỉ thị) lúc bắt đầu điều trị và điều chỉnh liều cho tới khi pH phân khoảng 5. pH này thường đạt được khi người bệnh đại tiện 2 - 3 lần phân mềm hàng ngày. Điều trị lâu dài liên tục bằng lactulose có thể làm giảm mức độ nặng và ngăn bệnh tái phát. Điều trị đợt cấp bệnh não do gan ở người lớn: Uống 20 - 30 g cách nhau 1 - 2 giờ để gây nhanh nhuận tràng. Khi đạt được tác dụng nhuận tràng, có thể giảm liều lactulose cho tới liều cần thiết để có 2 - 3 lần đi phân mềm hàng ngày.

Tiền hôn mê hoặc hôn mê do gan: Dùng đường trực tràng: 200 g (300 ml) được pha loãng với 700 ml nước hoặc natri clorid 0,9% đưa vào trực tràng qua cathete có bóng, giữ trong 30 - 60 phút, thụt lưu có thể cho cách 4 - 6 giờ một lần cho đến khi có thể uống thuốc. Nếu chỉ giữ được dưới 30 phút, cần làm lại ngay. Một số người bệnh có thể hết hôn mê trong vòng 2 giờ sau lần thụt đầu tiên.

Trẻ em: Trẻ nhỏ: 2 - 6 g (3 - 9 ml)/ngày, chia làm nhiều lần. Trẻ lớn và thiếu niệu: 30 - 60 g (45 - 90 ml)/ngày, chia làm vài lần, sau đó cứ 1 - 2 ngày lại điều chỉnh liều để có thể đại tiện phân mềm 2 - 3 lần/ngày. Nếu liều bắt đầu gây ia chảy, cần giảm liều ngay, nếu vẫn còn ia chảy, thì ngừng dùng thuốc.

Táo bón mạn tính:

Người lớn: 10 - 20 g/ngày, chia 1 - 2 lần/ngày, có thể tăng đến 40 g/ngày nếu cần thiết. Điều chỉnh liều theo đáp ứng từng người bệnh.

Trẻ em:

Liều khuyến cáo được dùng như sau (tính theo dung dịch có nồng độ 3,35 g lactulose/5 ml):

Trẻ 1 tháng - 1 tuổi: 2,5 ml, 2 lần/ngày, điều chỉnh liều đến khi có đáp ứng.

Trẻ 1 - 5 tuổi: 5 ml, 2 lần/ngày, điều chỉnh liều đến khi có đáp ứng.

Trẻ 5 - 10 tuổi: 10 ml, 2 lần/ngày, điều chỉnh liều đến khi có đáp ứng.

Trẻ 10 - 18 tuổi: 15 ml/lần, 2 lần/ngày, điều chỉnh liều đến khi có đáp ứng.

Dùng lactulose để giúp đại tiện bình thường cho bệnh nhân làm thủ thuật cắt trĩ, dùng 10 g lactulose, 2 lần/ngày cho ngày trước khi làm thủ thuật và 5 ngày sau làm thủ thuật.

Táo bón nặng do thụt rửa ruột bằng bari ở người già, liều lactulose là 3,3 - 6,7 g, 2 lần/ngày trong 1 - 4 tuần.

Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời với các thuốc nhuận tràng khác, vì gây đại tiện nhiều, làm khó xác định chính xác liều lactulose cho điều trị bệnh não do gan.

Các thuốc kháng acid không hấp thu có thể ảnh hưởng tới sự tạo acid đường ruột của lactulose.

Một số thuốc kháng khuẩn có thể ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn đường ruột giúp chuyển hóa lactulose; tuy nhiên, neomycin có thể dùng đồng thời trong điều trị bệnh não do gan.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: ỉa chảy, đau bụng, nhiễm kiềm do giảm clor huyết, mất nước, hạ huyết áp, giảm kali huyết.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu, chủ yếu là điều trị triệu chứng.

Thông tin quy chế

Lactulose có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Duphalac; Laevolac; Livoluk; Lufogel; Razolax; YSP Lactul.

LAMIVUDIN

Tên chung quốc tế: Lamivudine.

Mã ATC: J05AF05.

Loại thuốc: Thuốc kháng retrovirus và virus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch: 5 mg/ml; 10 mg/ml.

Viên nén bao phim: 100 mg; 150 mg; 300 mg.

Dạng kết hợp: 150 mg lamivudin, 300 mg abacavir sulfat, 300 mg zidovudin; 150 mg lamivudin, 300 mg zidovudin; 300 mg lamivudin, 600 mg abacavir.

Được lý và cơ chế tác dụng

Lamivudin ($2',3'$ -dideoxythiacytidin) thuộc nhóm nucleotid úc ché enzym phiên mã ngược. Lamivudin có cấu trúc tương tự zalcitabin. Lamivudin được các enzym trong tế bào chuyển thành dẫn xuất có hoạt tính là lamivudin- $5'$ -triphosphat (3TC-TP). Do có cấu trúc tương tự deoxycytidine triphosphat là cơ chất tự nhiên cho enzym phiên mã ngược nên 3TC-TP cạnh tranh với deoxycytidine triphosphat tự nhiên và làm sự tổng hợp DNA của virus bị kết thúc sớm. Lamivudin có độc tính rất thấp đối với tế bào.

Lamivudin có hoạt tính lên virus HIV typ 1 và 2 (HIV-1, HIV-2), và cũng có tác dụng úc ché virus viêm gan B ở người bệnh mạn tính. Tuy lamivudin được dung nạp tốt, nhưng không được dùng lamivudin đơn độc vì dễ sinh kháng thuốc. Sự kháng thuốc này do đột biến về enzym phiên mã ngược, làm giảm tính nhạy cảm hơn 100 lần và làm mất tác dụng kháng virus trên người bệnh. Các chủng HIV kháng lamivudin là chủng M184I (isoleucin thay thế methionin ở codon 184) và M184V (valin thay thế methionin ở codon 184) của enzym phiên mã ngược. Điều trị viêm gan B mạn tính bằng lamivudin một thời gian thì sẽ xuất hiện các chủng đột biến kháng thuốc trên enzym polymerase. Các chủng HBV đột biến kháng lamivudin là M552V (valin thay methionin ở codon 552) và M552I (isoleucin thay methionin). Mặc dù xuất hiện kháng thể anti-HBe nhưng ADN-HBV lại tăng cao sau khi ngừng lamivudin và ALT lại tăng, bệnh tái phát. Tỷ lệ kháng lamivudin sau 1 năm điều trị là 24%, sau 2 năm là 38%, sau 3 năm là 50%.

Liệu pháp phối hợp lamivudin và zidovudin ở người bệnh chưa được điều trị trước đây, làm giảm khoảng 10 lần mật độ virus trong huyết tương, tác dụng kéo dài hơn 1 năm, mặc dù có sự đột biến của enzym phiên mã ngược.

Cách dùng thuốc kháng retrovirus: Trong liệu pháp kháng retrovirus, thuốc chọn lọc là những thuốc tương tự nucleosid. Hiện nay chưa xác định rõ lúc nào là thời điểm tốt nhất để bắt đầu điều trị với thuốc kháng retrovirus. Liệu pháp kháng retrovirus cũng

làm tăng thời gian sống sót ở người bệnh có số lượng tế bào CD4 dưới 500 trong 1 mm³. Liệu pháp này cũng có thể dùng cho những người bệnh có mật độ HIV trên 30 000/ml huyết tương, không phụ thuộc vào số lượng tế bào CD4, vì tái lượng virus HIV là một yếu tố tiên lượng sự tiến triển của bệnh. Mục tiêu điều trị là đạt mật độ HIV ở mức không thể phát hiện được. Liệu pháp chuẩn hiện nay gồm 2 thuốc tương tự nucleosid kháng retrovirus, cùng với một thuốc ức chế protease. Sự tuân thủ điều trị có tính quyết định cho hiệu lực duy trì của thuốc.

Người bệnh điều trị không có kết quả (tăng gấp 3 lần mật độ virus, hoặc giảm số lượng tế bào CD4, hoặc tiến triển thành bệnh AIDS) phải chuyển sang dùng một kết hợp thuốc kháng retrovirus khác. Phải lựa chọn kết hợp thuốc mới sao cho nguy cơ kháng chéo với những thuốc đã dùng là tối thiểu. Khi liệu pháp cũ không còn tác dụng cần cho thêm thuốc mới, nguyên tắc là cho thêm không chỉ một thuốc, mà kết hợp 2 thuốc mới. Phải xem xét nguy cơ của tương tác thuốc khi điều trị với các thuốc kháng retrovirus.

Dược động học

Sau khi uống, lamivudin hấp thu nhanh và nồng độ đỉnh huyết thanh đạt sau khoảng 1 giờ (uống lúc đói), là 3,2 giờ (uống lúc no). Thức ăn làm chậm nhưng không làm giảm hấp thu thuốc. Sinh khả dụng ở người lớn nhiễm HIV là khoảng 80 - 87%; ở trẻ em từ 5 tháng đến 12 tuổi nhiễm HIV là 66%. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương thấp (< 36%). Thể tích phân bố là 1,3 lit/kg, không phụ thuộc vào liều và không có tương quan với cân nặng. Chỉ khoảng 10% lamivudin qua hàng rào máu - não; tỷ lệ nồng độ trong dịch não - tuy/nồng độ huyết thanh là 0,12. Lamivudin được chuyển hóa trong tế bào thành dạng triphosphat có hoạt tính. Thuốc bị chuyển hóa ít ở gan và được đào thải chủ yếu qua thận dưới dạng không thay đổi. Nửa đời trong tế bào lympho ở máu ngoại vi là 10 - 19 giờ. Nửa đời đào thải sau khi uống liều một lần là 5 - 7 giờ ở người lớn; là 2 giờ ở trẻ em từ 4 tháng đến 14 tuổi.

Chỉ định

Nhiễm virus HIV.

Phòng lây truyền HIV từ mẹ sang con.

Phòng sau phơi nhiễm HIV do nghề nghiệp.

Phòng sau phơi nhiễm HIV không do nghề nghiệp.

Điều trị viêm gan virus B mạn tính.

Chống chỉ định

Quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Không dùng các chế phẩm kết hợp lamivudin và các thuốc kháng retrovirus cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 50 ml/phút, bệnh nhân bị suy gan.

Thận trọng

Phải ngừng thuốc ở bệnh nhân bị đau bụng, buồn nôn hoặc nôn hoặc có kết quả hóa sinh bất thường khi nghi ngờ bị viêm tụy. Chỉ dùng thuốc khi đã loại trừ viêm tụy.

Phải ngừng thuốc ở bệnh nhân có nồng độ aminotransferase tăng nhanh, gan to dần hoặc bị nhồi toan do acid lactic không rõ cơn nguyên.

Thận trọng khi dùng cho người có gan to hoặc có nguy cơ mắc bệnh gan.

Bệnh nhân đồng thời có HIV và viêm gan B hoặc C mạn tính được điều trị bằng kết hợp thuốc kháng retrovirus có nguy cơ cao bị ADR nặng lên gan.

Viêm gan B dễ bị trở lại nặng hơn ở người mắc viêm gan B mạn tính ngừng dùng lamivudin. Phải theo dõi chặt chẽ nồng độ gan ở những người này. Trước khi dùng lamivudin để điều trị viêm gan B phải chắc chắn bệnh nhân không đồng thời có HIV vì dùng lamivudin liều thấp để điều trị viêm gan sẽ dẫn đến các chủng HIV kháng lamivudin.

Phải giám liều ở bệnh nhân bị suy thận.

Phải theo dõi chặt chẽ khi dùng thuốc, nhất là lamivudin kết hợp với zidovudin cho trẻ em có tiền sử viêm tụy hoặc có nguy cơ bị viêm tụy. Phải ngừng thuốc ngay khi có dấu hiệu lâm sàng hoặc kết quả xét nghiệm gợi ý viêm tụy. Phải chỉ dẫn cho người thân hoặc người trông nom trẻ em nhiễm HIV về những dấu hiệu và triệu chứng của viêm tụy.

Không dùng chế phẩm kết hợp cố định liều chứa lamivudin và zidovudin, chứa abacavir và lamivudin, chứa abacavir, lamivudin và zidovudin cho trẻ nhỏ, vị thành niên nặng dưới 40 kg vì không điều chỉnh được liều cho từng thuốc.

Trong thuốc dạng uống có glucose (1 g/5 ml), không dùng cho bệnh nhân mắc đái tháo đường.

Báo cho người bệnh biết là lamivudin không chữa khỏi nhiễm HIV, họ vẫn tiếp tục mang virus HIV, kể cả nhiễm khuẩn cơ hội. Người bệnh vẫn phải được theo dõi và uống thuốc liên tục. Nói rõ cho người bệnh biết là lamivudin không làm giảm nguy cơ lây truyền HIV và họ phải dùng bao cao su để bảo vệ bạn tình.

Thời kỳ mang thai

Lamivudin không ngăn ngừa được việc truyền virus viêm gan B từ mẹ sang con. Thận trọng khi dùng lamivudin cho phụ nữ mang thai, phải cân nhắc giữa lợi ích cho mẹ và nguy cơ cho thai. Chỉ dùng lamivudin kết hợp với zidovudin cho phụ nữ mắc viêm gan B trong 3 tháng cuối của thai kỳ để làm giảm sự phát triển HBV. Không dùng lamivudin trong 3 tháng đầu và 3 tháng giữa của thai kỳ vì có nguy cơ gây dị tật bẩm sinh cho thai nhi. Dùng lamivudin cho trẻ sơ sinh trong 1 tuần có thể có hiệu quả như dùng zidovudin kéo dài trong việc phòng ngừa lây truyền HIV từ mẹ sang con (sử dụng lâu dài zidovudin cho mẹ và cho trẻ là biện pháp có hiệu quả nhất để phòng ngừa truyền từ mẹ sang con nhưng cũng là biện pháp tốn kém nhất).

Thời kỳ cho con bú

Lamivudin được bài tiết trong sữa. Phụ nữ có HIV không cho con bú. Người mẹ bị nhiễm HIV đang dùng lamivudin không nuôi con bằng sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỷ lệ các tác dụng phụ dưới đây là trên người lớn, được điều trị nhiễm HIV hoặc HBV bằng lamivudin kết hợp với các thuốc khác kháng retrovirus.

Rất thường gặp, ADR > 10/100

TKTW: Đau đầu, mất ngủ, khó chịu, mệt mỏi.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ợ chảy, viêm tụy, đau bụng.

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính.

Gan: Tăng các transaminase AST, ALT.

Thần kinh - cơ và xương: Đau cơ, bệnh dây thần kinh ngoại biên, đau cơ - xương.

Hô hấp: Dấu hiệu và triệu chứng ở mũi, ho, đau họng.

Khác: Nhiễm khuẩn (gồm cả nhiễm khuẩn tai, mũi, họng).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

TKTW: Chóng mặt, trầm cảm, sốt, rét run.

Da: Nổi mẩn.

Tiêu hóa: Chán ăn, tăng lipase, đau quặn bụng, khó tiêu, tăng amylase, cảm giác bỗng rát dạ dày.

Huyết học: Giảm tiểu cầu, có hemoglobin trong huyết tương.

Thần kinh cơ và xương: Tăng creatin phosphokinase, đau khớp.

Ít gặp, ADR < 1/100

Thần kinh - cơ: Dị cảm, nhược cơ, tan cơ vân, bệnh thần kinh ngoại biên, co giật, hành vi bất thường.

Huyết học: Thiếu máu, thiếu sản hồng cầu, sưng hạch bạch huyết.

Toàn thân: Phản vệ, hội chứng phục hồi miễn dịch, rối loạn phân bố mỡ, tích mỡ.

Gan - lách: Gan to, tăng bilirubin huyết viêm gan virus B nặng thêm, lách to.

Chuyển hóa: Tăng triglycerid huyết, tăng cholesterol huyết, kháng insulin, tăng glucose huyết, tăng lactat huyết.

Da: Ngứa, rụng tóc, nổi ban.

Khác: Viêm miệng, thở rít, hoại tử xương.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng lamivudin ngay nếu có những dấu hiệu lâm sàng, triệu chứng, hoặc kết quả xét nghiệm cho thấy có thể xảy ra viêm tụy.

Phải ngừng lamivudin ngay nếu có những dấu hiệu lâm sàng, triệu chứng, hoặc kết quả xét nghiệm cho thấy nhiễm toan lactic, hoặc bị độc lên gan (gan to, tích mỡ, ngay cả khi transaminase tăng không cao lắm).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Bao giờ cũng phải dùng lamivudin kết hợp với ít nhất một thuốc kháng retrovirus khác. Lamivudin và chế phẩm kết hợp được dùng uống, lúc đói hoặc lúc no (uống lúc no làm hấp thu chậm). Bệnh nhân phải uống thuốc đúng liều, đúng giờ. Nếu quên liều thì phải uống ngay liều đã quên; sau đó lại uống thuốc theo giờ cũ; chứ không được uống gấp đôi liều để bù. Bệnh nhân không được tự ý thay đổi liều, thay thuốc, bỏ thuốc mà không có ý kiến của thầy thuốc. Cần theo dõi liên tục độc tính của thuốc và tiến triển lâm sàng, định kỳ xác định tải lượng virus và số lượng tế bào TCD4+ và thay đổi phác đồ điều trị nếu cần.

Phòng lây nhiễm từ mẹ sang con: Phải kết hợp với thuốc kháng retrovirus khác.

Sơ sinh: 2 mg/kg/lần; ngày 2 lần trong 7 ngày (kể từ lúc sinh đến lúc được 7 ngày tuổi).

Chú ý: Lamivudin dùng cho trẻ sơ sinh kết hợp với nevirapin ngày 1 lần và 6 tuần kết hợp với zidovudin tùy theo trường hợp cụ thể (ví dụ: Mẹ chưa dùng thuốc kháng retrovirus trước hoặc trong khi chuyển dạ; mẹ chỉ được dùng thuốc kháng retrovirus trong lúc mang thai; mẹ có mức ức chế virus dưới mức tối ưu lúc chuyển dạ; mẹ mang virus kháng thuốc). Các hướng dẫn khuyến nghị phải dùng lamivudin ít nhất là 7 ngày để giảm thiểu kháng nevirapin. Nếu người mẹ không được uống thuốc kháng retrovirus trước và/hoặc trong lúc chuyển dạ, liều khuyên dùng cho trẻ sơ sinh nặng 1,5 - 2 kg là 4 mg, ngày 2 lần; cho trẻ sơ sinh nặng trên 2 kg là 6 mg, ngày 2 lần, cho uống ngay sau khi lọt lòng và dùng liên tục trong 2 tuần. Lamivudin phải được kết hợp với uống nelfinavir trong 2 tuần để bổ sung cho phác đồ 6 tuần dùng zidovudin uống hoặc tiêm tĩnh mạch cho sơ sinh. Cần trao đổi với bác sĩ chuyên khoa nhi trong lựa chọn phác đồ nhiều thuốc để phòng ngừa cho trẻ sơ sinh.

Điều trị HIV/AIDS: Phải kết hợp với ít nhất 2 thuốc kháng retrovirus khác. Lamivudin (3TC) kết hợp với 2 nucleosid khác như sau:

Người lớn:

Phác đồ hàng đầu: Stavudin (d4T) + lamivudin (3TC) + nevirapin (NVP).

Phác đồ thay thế: d4T + 3TC + EFV (enfavirenz); hoặc: AZT (zidovudin) + 3TC + NVP; hoặc: AZT + 3TC + EFV.

Dùng viên kết hợp lamivudin và zidovudin: 1 viên/lần (150 mg lamivudin, 300 mg zidovudin), ngày 2 lần. Dùng viên kết hợp lamivudin và abacavir: 1 viên (600 mg abacavir, 300 mg lamivudin) ngày 1 lần. Dùng viên kết hợp abacavir, lamivudin và zidovudin: 1 viên (300 mg abacavir, 150 mg lamivudin, 300 mg zidovudin), ngày 1 lần.

Người lớn < 50 kg: 4 mg/kg/lần; ngày 2 lần (tối đa: 150 mg/lần, ngày 2 lần).

Phụ nữ mang thai: Không dùng thuốc kháng retrovirus trong 12 tuần đầu của thai kỳ; thường bắt đầu điều trị từ tuần 36 theo phác đồ: AZT + 3TC + NVP hoặc: d4T + 3TC + EFV.

Trẻ em:

Phác đồ hàng đầu: d4T + 3TC + NVP.

Phác đồ thay thế: d4T + 3TC + EFV; hoặc: AZT + 3TC + NVP; hoặc: AZT + 3TC + ABC (abacavir).

Chú ý: Không dùng efavirenz cho trẻ dưới 3 tuổi hoặc trẻ nặng dưới 10 kg.

Liều lamivudin:

Sơ sinh: 2 mg/kg/lần; ngày 2 lần.

Trẻ 1 - 3 tháng tuổi: 4 mg/kg/lần; ngày 2 lần.

Trẻ nhỏ và trẻ em từ 3 tháng đến 16 tuổi: 4 mg/kg/lần; ngày 2 lần (liều tối đa: 150 mg/lần; ngày 2 lần). Nếu tính theo cân nặng: Với viên nén 150 mg có thể bẻ đôi:

14 - 21 kg: 75 mg/lần; ngày 2 lần (150 mg/ngày).

22 - 29 kg: 75 mg uống buổi sáng; 150 mg uống buổi chiều (225 mg/ngày).

≥ 30 kg: 150 mg/lần; ngày 2 lần (300 mg/ngày).

Điều trị viêm gan B mạn tính: Trước khi điều trị, phải chắc chắn bệnh nhân bị viêm gan B mạn tính không bị nhiễm đồng thời HIV. Nên chọn thuốc khác vì lamivudin không phải là thuốc được ưa dùng để điều trị viêm gan B mạn tính do tỷ lệ kháng thuốc cao.

Người lớn và trẻ em trên 16 tuổi:

Nếu viêm gan mạn có HBeAg dương tính: Lamivudin 100 mg/ngày uống liên tục từ 9 - 12 tháng cho đến khi chuyển đổi huyết thanh xuất hiện kháng thể anti-HBe dương tính và nồng độ ADN-HBV huyết thanh trở nên âm tính (dưới ngưỡng phát hiện) và ALT trở về bình thường.

Nếu viêm gan mạn tính có HBeAg âm tính và anti-HBe dương tính: Lamivudin 100 mg/ngày uống liên tục trong 9 - 12 tháng cho đến khi nồng độ ADN-HBV huyết thanh trở nên âm tính (dưới ngưỡng phát hiện) và ALT trở về bình thường.

Trẻ em > 2 tuổi: 3 mg/kg/lần; ngày 1 lần (tối đa: 100 mg/ngày) trong 9 - 12 tháng cho đến khi nồng độ ADN-HBV huyết thanh trở nên âm tính (dưới ngưỡng phát hiện).

Trong thời gian điều trị phải theo dõi định kỳ bệnh nhân bởi bác sĩ có kinh nghiệm điều trị viêm gan B mạn tính nhằm đánh giá thuốc còn hiệu quả không và thay đổi trị liệu nếu cần. Phải thông báo cho bệnh nhân về khả năng kháng thuốc, về khả năng bệnh nặng lên khi ngừng dùng lamivudin và bệnh nhân cần thông báo cho bác sĩ những triệu chứng mới xuất hiện.

Điều trị đồng thời nhiễm viêm gan B và HIV: Liều lamivudin là liều để điều trị HIV. Chú ý: Chế phẩm uống không phù hợp để điều trị nhiễm đồng thời HBV và HIV. Thuốc được lựa chọn là tenofovir và lamivudin.

Trẻ nhỏ và trẻ em: 4 mg/kg/lần, ngày 2 lần (tối đa: 150 mg/lần), kết hợp với thuốc kháng virus khác.

Vị thành niên và người lớn: 150 mg/lần, ngày 2 lần hoặc 300 mg/lần, ngày 1 lần, kết hợp với thuốc kháng virus khác.

Phòng sau phơi nhiễm HIV do nghề nghiệp: 150 - 300 mg, ngày 1 lần dùng đồng thời với các thuốc kháng retrovirus khác. Thường dùng kết hợp với zidovudin, hoặc tenofovir hay lamivudin và stavudin hoặc didanosin (phác đồ 2 thuốc cơ bản). Nếu cần phác đồ tăng cường thì thêm 1 thuốc ức chế protease HIV hoặc 1 thuốc không phải nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược. Phải uống thuốc ngay sau khi bị phơi nhiễm, càng sớm càng tốt (trong vòng vài giờ) và dùng liên tục trong 4 tuần nếu thuốc được dung nạp.

Phòng sau phơi nhiễm HIV:

Vị thành niên ≥ 16 tuổi và người lớn: 150 mg/lần, ngày 2 lần hoặc 300 mg/lần ngày 1 lần kết hợp với ít nhất là 2 thuốc kháng retrovirus khác (zidovudin, tenofovir, stavudin hoặc didanosin kết hợp hoặc không kết hợp với một thuốc ức chế protease tùy theo nguy cơ). Phải uống thuốc ngay sau khi bị phơi nhiễm, càng sớm càng tốt (trong vòng 72 giờ) và dùng liên tục trong 28 ngày.

Chinh liều trong suy thận:

Bảng điều chỉnh liều lamivudin theo độ thanh thải creatinin (để điều trị nhiễm HIV):

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng lamivudin (cho người 16 tuổi trở lên)
30 - 49	150 mg, ngày 1 lần
15 - 29	Ngày đầu tiên 150 mg, ngày 1 lần; rồi những ngày sau 100 mg, ngày 1 lần.
5 - 14	Ngày đầu tiên 150 mg, rồi những ngày sau 50 mg, ngày 1 lần.
< 5	Ngày đầu tiên 50 mg, rồi những ngày sau 25 mg, ngày 1 lần.

Bảng điều chỉnh liều lamivudin theo độ thanh thải creatinin (để điều trị viêm gan B):

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng lamivudin (cho người lớn)
30 - 49	Ngày đầu tiên 100 mg, sau đó 50 mg ngày 1 lần
15 - 29	Ngày đầu tiên 100 mg, ngày 1 lần; rồi những ngày sau 25 mg, ngày 1 lần.
5 - 14	Ngày đầu tiên 35 mg, rồi những ngày sau 15 mg, ngày 1 lần.
< 5	Ngày đầu tiên 35 mg, rồi những ngày sau 10 mg, ngày 1 lần.

Thảm tách máu hoặc thảm phân phúc mạc sau 4 giờ chỉ lấy đi được một lượng không đáng kể; không cần phải cho liều bổ sung. Tuy nhiên, nên cho liều bổ sung sau khi đã lọc máu.

Tương tác thuốc

Các thuốc chống sự xâm nhập vào tế bào và chống hòa màng của virus HIV (enfuvirtid, maravioc): Có tác dụng hiệp đồng với lamivudin kháng HIV-1.

Các thuốc ức chế integrase của HIV (raltegravir): Không ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của lamivudin.

Các thuốc ức chế protease HIV (amprenavir/fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir): Có tác dụng hiệp đồng (*in vitro*) với lamivudin. Không có bằng chứng có sự đối kháng giữa lamivudin và atazanavir hoặc darunavir. Không rõ có tương tác về mặt dược động học giữa darunavir được tăng cường bằng ritonavir và lamivudin. Không rõ có tương tác về mặt dược động học giữa chế phẩm kết hợp có lopinavir và ritonavir với lamivudin khi được dùng đồng thời. Nồng độ đỉnh huyết tương và AUC của lamivudin tăng khi dùng đồng thời với nelfinavir; tuy nhiên điều này không có ý nghĩa lâm sàng và không cần phải chỉnh liều. Dùng đồng thời tipranavir được tăng cường bằng ritonavir không ảnh hưởng lên dược động học của lamivudin.

Các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược không phải nucleosid (delavirdin, efavirenz, nevirapin): Có tác dụng hiệp đồng với lamivudin lên HIV-1. Không cần phải điều chỉnh liều khi dùng đồng thời efavirenz và lamivudin. Không có tương tác dược động học khi dùng đồng thời lamivudin và rilpivirin.

Các nucleosid và nucleotid ức chế enzym phiên mã ngược (abacavir, emtricitabin, stavudin, tenofovir, zidovudin): Nồng độ zidovudin trong huyết tương tăng lên khoảng 13%) khi dùng kết hợp với lamivudin nhưng không cần phải chỉnh liều khi dùng đồng thời. Abacavir, stavudin làm giảm AUC của lamivudin nhưng không có ý nghĩa lâm sàng. Tenofovir làm giảm 24% nồng độ đỉnh huyết tương của lamivudin. Không dùng đồng thời lamivudin và emtricitabin (emtricitabin là chất tương tự lamivudin, dùng đồng thời không có lợi ích vì 2 thuốc bị kháng như nhau và không có tác dụng tăng cường lẫn nhau). Không dùng đồng thời lamivudin và zalcitabin vì lamivudin ức chế mạnh sự phosphoryl hóa zalcitabin ở bên trong tế bào.

Interferon và peginterferon: Dùng đồng thời thuốc kháng retrovirus (có hoặc không có ribavirin) và interferon alpha (hoặc peginterferon alpha) cho người đồng thời có HIV và HCV có thể gây suy gan gây tử vong. Phải theo dõi chặt chẽ người bệnh dùng đồng thời lamivudin và interferon alpha (hoặc peginterferon alpha) có hoặc không có ribavirin về độc tính, nhất là suy gan và phải ngừng thuốc nếu cần. Nếu tình trạng bị độc xấu thêm (ví dụ suy gan trên độ 6 theo thang Child-Pugh) thì có thể phải ngừng hoặc giảm liều interferon alpha (hoặc peginterferon) và/hoặc ribavirin. Ribavirin: Ribavirin có thể làm giảm phosphoryl hóa lamivudin. Bệnh nhân đồng thời có HIV và HCV có nguy cơ bị suy gan khi dùng đồng thời thuốc kháng retrovirus và interferon alpha (hoặc peginterferon alpha) có hoặc không có ribavirin.

Methadon: Không ảnh hưởng có ý nghĩa lên dược động học của lamivudin; không cần phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.

Trimethoprim/sulfamethoxazol làm tăng AUC của lamivudin 43% nhưng không cần phải chỉnh liều.

Buprenorphin: Không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng; không cần chỉnh liều nếu dùng đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Có rất ít thông tin về quá liều. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Thảm tách máu hoặc thảm phân phúc mạc sau 4 giờ chỉ lấy đi được một lượng không đáng kể. Ngộ độc nặng (viêm tuy, bệnh thần kinh ngoại biên, gan nhiễm mỡ, suy thận cấp, nhiễm toan) xảy ra sau điều trị mà không xảy ra ngay sau khi uống quá liều. Dùng lâu dài có thể gây độc cho ty thể dẫn đến nhiễm toan lactic có hoặc không kèm theo nhiễm mỡ vi thể ở gan. Điều trị ngộ độc nặng bao gồm: ngừng thuốc, điều trị hỗ trợ, dùng benzodiazepin để an thần và chống co giật, thuốc chống nôn, điều chỉnh toan máu (truyền natri bicarbonat 1 - 2 mEq/kg, uống hoặc truyền tĩnh mạch riboflavin 50 mg/ngày; truyền L-carnitin 50 mg/kg/ngày chia làm 3 lần, mỗi lần truyền 2 giờ cho bệnh nhân không thẩm phân hoặc truyền liên tục 100 mg/kg/ngày cho bệnh nhân đang thẩm phân); dùng thuốc kích thích tạo bạch cầu hạt (nếu bị nhiễm khuẩn có giảm bạch cầu hạt); dùng thuốc gây co mạch nếu bị suy nhiều phủ tạng; theo dõi chặt các dấu hiệu lâm sàng, điện giải, enzym gan, tìm ổ nhiễm khuẩn ở bệnh nhân nhất là nếu có giảm bạch cầu trung tính.

Thông tin qui chế

Lamivudin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Agimidin; Antiheb; Avolam; Bephardin; Bilavir; Bilipa; DevudinSPM; Docyclos; Epivir; Hepavudin; Heptavir; Hirvir; Hivuladin; Ikolam; Ladinex; Ladivir; Lamidac 100; Lamifix 100; Lamijas; Laminova 100; Lamitick; Lamivase; Lamovin; Lapuvir-100; Larevir 300; Latyz; Laviz 100; Lavusafe; Lazzy; Lemidina; Limatex - 100; Lincincef; Livervudin; Loramide; Lyhepadin; Mebipharavudin; Mevudine; Pilafix; Retrocytin; Retrocytin 150; Silytrol; Tabvudin; Timivudin; Tizacure 100; TV; Ladine; Vadavir; Victron; Vifix; Virilam 100; Virlaf; Zefdavir 100; Zeffix; Zymmex.

LANSOPRAZOL

Tên chung quốc tế: Lansoprazole.

Mã ATC: A02BC03.

Loại thuốc: Thuốc ức chế tiết acid dịch vị, thuốc ức chế bom proton.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang giải phóng chậm (chứa hạt bao tan trong ruột): 15 mg, 30 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lansoprazol là dẫn chất benzimidazol có tác dụng chống tiết acid dạ dày. Lansoprazol có liên quan cấu trúc và được lý với omeprazol. Lansoprazol là một thuốc ức chế bom proton có tác dụng và sử dụng tương tự omeprazol. Lansoprazol gắn vào hệ thống enzym H^+/K^+ -ATPase còn gọi là bom proton ở trong tế bào thành của dạ dày, làm bất hoạt hệ thống enzym này nên các tế bào thành không tiết ra acid hydrochloric ở giai đoạn cuối cùng. Lansoprazol là một base yếu, không ức chế trực tiếp hệ thống enzym này. Thuốc cần được hoạt hóa trong môi trường acid. Từ máu, thuốc vào tế bào thành và do tính chất base yếu, thuốc tích tụ trong các ống nhô tiết acid của tế bào thành và ở đó, thuốc được chuyên thành các chất chuyển hóa sulfenamid có hoạt tính; các chất chuyển hóa có hoạt tính phản ứng với nhóm sulphydryl của H^+/K^+ -ATPase làm bom proton mất hoạt tính. Do các chất chuyển hóa sulfenamid tạo thành một liên kết cộng không thuận nghịch với H^+/K^+ -ATPase, nên tiết acid bị ức chế cho tới khi enzym mới được tổng hợp, điều này giải thích tại sao thời gian tác dụng của thuốc kéo dài tuy nửa đời huyết tương của thuốc ngắn.

Lansoprazol ức chế dạ dày tiết acid cơ bản và khi bị kích thích do bất kỳ tác nhân nào vì thuốc ngăn cản tiết acid ở giai đoạn cuối. Mức độ ức chế tiết acid dạ dày liên quan đến liều dùng và thời gian điều trị. Mức độ ức chế tiết acid dạ dày tương tự sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch lansoprazol 30 mg/ngày trong 7 ngày ở người khỏe mạnh. Lansoprazol làm tăng nồng độ gastrin trong huyết tương; nồng độ gastrin huyết thanh đạt mức cao trong vòng 2 tháng liệu pháp và trở về mức trước khi điều trị trong vòng 1 - 12 tuần sau khi ngừng thuốc. Lansoprazol cũng làm giảm tiết pepsin và làm tăng pepsinogen huyết thanh. Tuy nhiên, các tác dụng này không mạnh bằng ức chế tiết acid. Tác dụng làm tăng gastrin dạ dày và làm giảm acid hydrochloric dạ dày kéo dài chưa được đánh giá đầy đủ ở người, cần phải theo dõi lâu dài để loại trừ khả năng tăng nguy cơ gây u dạ dày ở người bệnh dùng lâu dài lansoprazol. Lansoprazol có thể loại trừ *Helicobacter pylori* ở người bị loét dạ dày hoặc tá tràng bị nhiễm vi khuẩn này. Nếu phối hợp với 1 hoặc nhiều thuốc chống nhiễm khuẩn (như amoxicilin, clarithromycin) lansoprazol có thể có hiệu quả tuyệt đối trừ nhiễm *H. pylori*.

Dược động học

Lansoprazol hấp thu nhanh, nồng độ tối đa trung bình đạt được trong khoảng 1,7 giờ sau khi uống, với sinh khả dụng tuyệt đối trên 80%. Ở người khỏe, nửa đời trong huyết tương là 1,5 ($\pm 1,0$) giờ. Cả nồng độ thuốc tối đa và diện tích dưới đường cong (AUC) đều giảm khoảng 50% nếu dùng thuốc khoảng 30 phút sau khi ăn. Lansoprazol liên kết với protein huyết tương khoảng 97%. Lansoprazol chuyển hóa nhiều ở gan nhờ hệ enzym cytochrome P₄₅₀ để thành hai chất chuyển hóa chính để bài tiết ra ngoài: Sulfon lansoprazol và hydroxy lansoprazol. Các chất chuyển hóa này có rất ít hoặc không còn tác dụng chống tiết acid. Các chất được chuyển đổi từ lansoprazol trong tế bào thành để ức chế tiết acid không có trong tuần hoàn toàn thân. Khoảng 20% thuốc dùng được bài tiết vào mật và nước tiểu.

Thái trù lansoprazol bị kéo dài ở người bị bệnh gan nặng, nhưng không thay đổi ở người suy thận nặng. Do vậy, cần giảm liều đối với người bị bệnh gan nặng.

Chỉ định

Điều trị cấp và điều trị duy trì viêm thực quản có tröet loét ở người bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (dùng tối 8 tuần).

Điều trị loét dạ dày - tá tràng cấp (do nhiễm hoặc không nhiễm *H. pylori*).

Điều trị và dự phòng loét đường tiêu hóa do thuốc chống viêm không steroid.

Điều trị các chứng tăng tiết toan bệnh lý, như hội chứng Zollinger - Ellison, u da tuyến nội tiết, tăng trưởng bào toàn thân.

Chống chỉ định

Quá mẫn với lansoprazol hoặc các thành phần khác của thuốc.

Có thai trong 3 tháng đầu.

Thận trọng

Cần giảm liều đối với người bị bệnh gan. Người mang thai và cho con bú.

Thời kỳ mang thai

Chưa có thông báo dùng lansoprazol cho người mang thai. Không biết rõ thuốc có đi qua nhau thai vào bào thai không. Tuy nhiên, dùng lâu và với liều cao đã gây ung thư trên cả chuột nhất và chuột công đực và cái, do vậy không nên dùng cho người mang thai. Chống chỉ định dùng thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Cả lansoprazol và các chất chuyển hóa đều bài tiết qua sữa ở chuột công và có thể sẽ bài tiết qua sữa người mẹ. Vì tác dụng gây ung thư của thuốc trên súc vật đã được chứng minh, nên tránh dùng ở người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng phụ thường gặp nhất với lansoprazol là ở đường tiêu hóa như ợ chancy, đau bụng, ngoài ra một số người bệnh có đau đầu, chóng mặt.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: Ợ chancy, đau bụng, buồn nôn, nôn, táo bón, khó tiêu.

Da: Phát ban.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi

Cận lâm sàng: Tăng mức gastrin huyết thanh, enzym gan, hematocrit, hemoglobin, acid uric và protein niệu.

Liều lượng và cách dùng

Viêm thực quản có tröet loét (ở người bệnh trào ngược dạ dày thực quản):

Điều trị triệu chứng thời gian ngắn cho tất cả các trường hợp viêm thực quản:

Liều người lớn thường dùng 15 - 30 mg, 1 lần/ngày, trong 4 - 8 tuần. Có thể dùng thêm 8 tuần nữa, nếu chưa khỏi.

Điều trị duy trì sau chữa khỏi viêm thực quản tröet loét để giảm tái phát: Người lớn 15 mg/ngày. Chưa xác định được mức độ an toàn và hiệu quả khi điều trị duy trì kéo dài quá 1 năm.

Loét dạ dày: 15 tới 30 mg, 1 lần/ngày, dùng trong 4 - 8 tuần. Nên uống vào buổi sáng trước bữa ăn sáng.

Loét tá tràng: 15 mg, 1 lần/ngày, dùng trong 4 tuần hoặc đến khi khỏi bệnh.

Dùng phối hợp với amoxicilin và clarithromycin trong điều trị nhiễm *H. pylori* ở người bệnh loét tá tràng thê hoạt động như sau:

Phối hợp 3 thuốc: 30 mg lansoprazol + 1 g amoxicilin và 500 mg clarithromycin, dùng 2 lần/ngày, cách nhau 12 giờ, trong 10 đến 14 ngày. Tất cả 3 loại thuốc đều uống trước bữa ăn.

Phối hợp 2 thuốc: 30 mg lansoprazol + 1 g amoxicilin, dùng 3 lần hàng ngày, trong 14 ngày. Cả 2 loại thuốc đều uống trước bữa ăn.

Điều trị duy trì sau khi loét tá tràng đã khỏi: 15 mg/lần/ngày. Chưa xác định được mức độ an toàn và hiệu quả khi điều trị duy trì kéo dài quá 1 năm.

Tăng tiết toan khác (thí dụ hội chứng Zollinger-Ellison).
Liều thường dùng cho người lớn bắt đầu là 60 mg, 1 lần/ngày. Nên uống vào buổi sáng trước bữa ăn. Sau đó, điều chỉnh liều theo sự dung nạp và mức độ cần thiết để đủ ức chế tiết acid dịch vị và tiếp tục điều trị cho đến khi đạt kết quả lâm sàng. Liều uống dao động từ 15 mg uống cách nhau đến 180 mg uống hàng ngày cần để duy trì tiết acid dịch vị cơ bản dưới 10 mEq/giờ (5 mEq/giờ ở người bệnh trước đó có phẫu thuật dạ dày). Liều trên 120 mg/ngày nên chia làm 2 lần uống.

Cần điều chỉnh liều cho người có bệnh gan nặng. Phải giảm liều, thường không được vượt quá 30 mg/ngày.

Lansoprazol không bền trong môi trường acid (dịch dạ dày), vì vậy phải uống lansoprazol trước khi ăn và không cắn vỡ hoặc nhai viên nang.

Loét đường tiêu hóa do thuốc chống viêm không steroid (NSAID): Điều trị loét nhưng vẫn uống NSAID: Người lớn 30 mg/ngày uống 1 lần trong 8 tuần.

Phòng loét dạ dày do NSAID ở người bệnh có tiền sử loét: Người lớn liều thường dùng 15 mg/lần, 1 lần/ngày, cho tới 12 tuần. Hiệu quả kém so với misoprostol 200 mg, 4 lần/ngày.

Trẻ em: Trào ngược dạ dày thực quản: Trẻ 1 - 11 tuổi, cân nặng ≤ 30 kg: 15 mg/lần, 1 lần/ngày, cho tới 12 tuần; cân nặng > 30 kg: 30 mg/lần, 1 lần/ngày, trong 12 tuần; trẻ 12 - 17 tuổi, liều uống thông thường khi không có loét: 15 mg/ngày, cho tới 8 tuần, và nếu có loét: 30 mg/ngày, cho tới 8 tuần.

Suy thận: Được động học của lansoprazol có thể thay đổi, nhưng không cần phải chỉnh liều thuốc. Tuy nhiên khi dùng gói chứa lansoprazol, amoxicilin, và clarithromycin, nhà sản xuất khuyến cáo không nên dùng khi hệ số thanh thải creatinin < 30 ml/phút.

Suy gan nặng: Cần xem xét giảm liều.

Tương tác thuốc

Lansoprazol được chuyển hóa nhờ hệ enzym cytochrom P₄₅₀ nên tương tác với các thuốc khác được chuyển hóa bởi cùng hệ enzym này. Do vậy, không nên dùng lansoprazol cùng với các thuốc khác cũng được chuyển hóa bởi cytochrom P₄₅₀. Không thấy có ảnh hưởng lâm sàng quan trọng tới nồng độ của diazepam, phenytoin, theophyllin, prednisolon hoặc warfarin khi dùng cùng với lansoprazol.

Lansoprazol làm giảm tác dụng của ketoconazol, itraconazol và của các thuốc khác có sự hấp thu cần môi trường acid.

Sucralfat làm chậm và giảm hấp thu lansoprazol (khoảng 30%).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Hạ thân nhiệt, an thần, co giật, giảm tần số hô hấp. Điều trị hỗ trợ: Phương pháp thẩm tách không loại được thuốc.

Thông tin qui chế

Lansoprazol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Agi-Lanso; Bivilans; Cadilanso; Comepar; Everest Lanpo; Hanall Lansoprazole; Holdacid 30; Inolanfra; Intas Lan- 30; Labapraz; Lamozile-30; Lanacid-30; Lanazol; Lanchek-30; Langamax; Langast; Lanikson; Lanizol 30; Lanlife - 30; Lanmebi; Lanprasil 15; Lans OD 15; Lansec 30; Lansina; Lansindus; Lansofast; Lansolek 30; Lansolv; Lansomax; Lansopril-30; Lansotop; Lansotrent; Lansovie; Lanspro-30; Lantazolin; Lantota; Lanzadon; Lanzee-30; Lanzmarksans; Lanzonium; Lapryl; Lasoprol 30; Lasovac; Lazocolic; L-Cid; Lezovar; Lucip; Milanmac; Mirazole;

Nadylanzol; Nefian; pms-Lansoprazol 30; Prazex; Propilan 30; SAVI Lansoprazole 30; Sedacid; Solarol; Synpraz 30; Takzole; TV Lansoprazol; Unilanso; Victacid 30; Zapra.

LEFLUNOMID

Tên chung quốc tế: Leflunomide.

Mã ATC: L04AA13

Loại thuốc: Thuốc điều hòa miễn dịch kháng viêm khớp làm thay đổi bệnh do tác dụng chống viêm và ức chế miễn dịch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 10 mg, 20 mg, 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Leflunomid được sử dụng ở người trưởng thành mắc viêm khớp dạng thấp thể vừa hoặc nặng để điều trị các dấu hiệu và triệu chứng của viêm khớp dạng thấp nhằm cải thiện chức năng vận động và làm chậm quá trình tổn thương cấu trúc khớp do bệnh gây ra.

Leflunomid là thuốc có tác dụng điều hòa miễn dịch đồng thời có hoạt tính chống viêm và ức chế miễn dịch. Leflunomid được coi là “tiền thuốc” vì sau khi uống, thuốc được chuyển hóa rất nhanh và hầu như hoàn toàn thành chất chuyển hóa có tác dụng là teriflunomid (A-771726). Tất cả mọi tác dụng của thuốc đều nhờ chất A-771726 này.

Cơ chế tác dụng chính xác của leflunomid trong viêm khớp dạng thấp còn chưa rõ nhưng tỏ ra chủ yếu là qua điều hòa các lympho tự miễn có vai trò trong bệnh sinh của viêm khớp dạng thấp. Leflunomid có tác dụng điều hòa miễn dịch qua việc ngăn sự lan tỏa của các lympho tự miễn được hoạt hóa do thuốc can thiệp vào chu kỳ tế bào. Ở bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp dùng leflunomid, các lympho tự miễn bị mất đi dần dần và quá trình tự miễn giảm. Các kết quả *in vitro* cho thấy leflunomid ức chế enzym dihydroorotat dehydrogenase của ty thể, ức chế tyrosin kinase ở các tế bào đang phân chia và có những tác dụng khác góp phần vào tác dụng điều hòa miễn dịch của thuốc.

Leflunomid ức chế có phục hồi enzym dihydroorotat dehydrogenase của ty thể là enzym quan trọng cho sự tạo ra pyrimidin ribonucleotid uridin monophosphat (rUMP) mới. Các pyrimidin ribonucleotid, trong đó có rUMP được tạo thành từ nguồn tổng hợp mới cần có dihydroorotat dehydrogenase và từ các con đường cứu hộ (salvage pathway) khác không phụ thuộc dihydroorotat dehydrogenase. Các lympho hoạt hóa cần nhiều rUMP và các pyrimidin ribonucleotid khác để chuyển từ pha G₁ sang pha S của chu kỳ tế bào, bởi thế các lympho hoạt hóa phụ thuộc vào cả con đường tổng hợp mới và các con đường cứu hộ. Chất A-771726 ức chế enzym dihydroorotat dehydrogenase nên ức chế con đường tạo mới, làm giảm nồng độ rUMP, giảm tổng hợp ADN và ARN, ức chế tăng sinh tế bào và làm ngừng chu kỳ phân bào ở pha G₁. Như vậy, leflunomid ức chế sự nhân lên của tế bào T tự miễn và ức chế sự sản sinh kháng thể tự miễn của tế bào B. Do các con đường cứu hộ được cho là duy trì các tế bào bị ngừng ở pha G₁ nên hoạt tính của leflunomid là kim hâm tế bào chứ không phải gây độc tế bào. Nồng độ rUMP thấp còn có tác dụng ngăn sự kết dính tế bào lympho hoạt hóa vào tế bào nội mạc mạch máu ở bao khớp, làm tăng tổng hợp các cytokin ức chế miễn dịch như làm biến đổi yếu tố tăng trưởng beta (TBF-β).

Khác với cyclosporin, leflunomid không ảnh hưởng lên các giai đoạn sớm của quá trình hoạt hóa lympho nên các tế bào T nhỏ ở pha G₀ không bị ảnh hưởng bởi leflunomid.

Leflunomid không ảnh hưởng lên các tế bào không có dạng lympho, có thể là vì sự nhân lên của các tế bào trong óng tiêu hóa

và ở hệ tạo máu có thể được duy trì ở mức hằng định cơ bản và sự phân bào cần các pyrimidin nucleotid từ các con đường círu hô không phụ thuộc vào dihydroorotat dehydrogenase. Leflunomid có tác dụng chống viêm do ức chế cyclooxygenase-2 (COX-2), không ảnh hưởng lên khả năng thực bào của bạch cầu hạt.

Các dữ liệu có đến nay cho thấy trên người trưởng thành bị viêm khớp dạng thấp, leflunomid có hiệu quả như methotrexat hoặc sulfasalazin và có thể là trị liệu thay thế phù hợp cho các thuốc chống viêm khớp có tác dụng làm thay đổi bệnh (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs). Tuy nhiên, vai trò của leflunomid cần được nghiên cứu thêm.

Trong điều trị viêm khớp dạng thấp, các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) có tác dụng trong điều trị ban đầu các triệu chứng nhưng không làm chậm quá trình tiến triển của bệnh, không ngăn ngừa được sự phá hủy khớp. Các DMARDs có khả năng làm giảm thiểu hoặc ngăn ngừa tổn thương ở khớp, giữ cho khớp được toàn vẹn và đảm bảo được chức năng, làm giảm chi phí điều trị. Điều trị bằng DMARDs phải được bắt đầu sớm và không được để quá 3 tháng sau khi bệnh nhân có biểu hiện cấp (đau khớp kéo dài, cứng khớp rõ vào buổi sáng, mỏi mệt, viêm bao khớp, tốc độ lắng máu cao kéo dài, protein C dương tính, có tổn thương khớp trên phim chụp X quang) cho dù bệnh nhân được điều trị bằng NSAIDs. Các DMARDs thường được dùng để điều trị viêm khớp dạng thấp là etanercept, hydroxychloroquine, infliximab, leflunomid, methotrexat, sulfasalazin, azathioprine, cyclosporine, minocycline, penicilamin và/hoặc các hợp chất vàng theo đường uống hoặc tiêm. Leflunomid gây acid uric niệu do có tác dụng đặc hiệu lên diêm bàn chải ở óng lợn gân.

Nghiên cứu *in vitro* cho thấy leflunomid có tác dụng kháng cytomegalovirus (CMV). Tác dụng phòng ngừa thải ghép cấp và mạn tính của leflunomid ở bệnh nhân được ghép tạng đặc đang được nghiên cứu thêm.

Dược động học

Do không phát hiện được leflunomid trong cơ thể nên dược động học của leflunomid được nghiên cứu qua A-771726 là chất phát hiện được. Sau khi uống, thuốc nhanh chóng được chuyển hóa thành A-771726 ở niêm mạc tiêu hóa và ở gan. Nồng độ đỉnh huyết tương của A-771726 đạt sau 6 - 12 giờ. Liều tấn công thường dùng là 100 mg, ngày 1 lần trong 3 ngày nên nhanh chóng đạt nồng độ ổn định huyết tương. Nếu không có liều tấn công thì phải mất hơn 2 tháng mới đạt được nồng độ ổn định huyết tương. Ở bệnh nhân trưởng thành, sau khi uống liều một lần 50 hoặc 100 mg leflunomid nồng độ huyết tương A-771726 tương ứng sau 24 giờ là 4 hoặc 8,2 - 8,5 microgam/ml. Uống liều leflunomid 100 mg ngày 1 lần trong 3 ngày, sau đó uống 10 hoặc 25 mg ngày 1 lần thì nồng độ tương ứng A-771726 ở giai đoạn ổn định là 18 hoặc 63 microgam/ml 24 giờ sau khi uống. Các nghiên cứu dùng liều một lần hay nhiều lần cho thấy nồng độ huyết tương A-771726 tỷ lệ thuận với liều. Thức ăn giàu mỡ không ảnh hưởng lên sinh khả dụng của thuốc. Thể tích phân bố của A-771726 ở giai đoạn ổn định là 0,13 lít/kg. Ở người khỏe mạnh, hơn 99% A-771726 gắn vào protein (albumin). Tỷ lệ A-771726 không gắn vào protein ở người bị viêm khớp dạng thấp hơi cao hơn so với người bình thường. Ở bệnh nhân thâm phân phúc mạc hoặc lọc máu, tỷ lệ A-771726 không gắn vào protein cao hơn ở người khỏe mạnh 2 lần (1,51 so với 0,62%). Chưa rõ A-771726 có qua nhau thai hoặc qua sữa mẹ ở người hay không.

Sau khi uống, thuốc được chuyển hóa rất nhanh ở niêm mạc tiêu hóa và ở gan thành A-771726 (90%), acid cyanoacetic và một số chất chuyển hóa thứ yếu khác. Chưa xác định được enzym đặc hiệu chuyển hóa leflunomid. Nửa đời huyết tương của A-771726 là 14 - 18 ngày (5 - 40 ngày). Sở dĩ nửa đời dài là do tỷ lệ gắn với protein cao và có tuần hoàn gan mật của A-771726. Độ thanh thải

sau khi tiêm tĩnh mạch A-771726 là 31 ml/giờ. Độ thanh thải ở người hút thuốc lá cao hơn của người không hút thuốc 38%. Độ thanh thải giảm ở trẻ 3 - 17 tuổi cân nặng dưới 40 kg bị viêm khớp dạng thấp (18 ml/giờ) so với ở trẻ cân nặng hơn 40 kg (26 ml/giờ). Thuốc được đào thải qua nước tiểu dưới dạng các chất liên hợp glucuronid. A-771726 cũng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa và bài xuất trực tiếp qua mật. Đào thải qua nước tiểu là con đường chính trong 96 giờ đầu sử dụng leflunomid; sau đó đào thải theo phân là chính. Dạng được đào thải qua nước tiểu chủ yếu là các chất liên hợp glucuronid của leflunomid, các dẫn xuất acid oxanic của A-771726. Chất chính có trong phân là A-771726.

Phải mất tới 2 năm sau khi ngừng dùng leflunomid thì nồng độ A-771726 mới thấp tới mức không phát hiện được. Không có sự khác biệt về dược động học theo giới và theo tuổi. Không loại bỏ được A-771726 bằng thải phân màng bụng liên tục hoặc thải phân máu. Có thể làm tăng nhanh thải trừ bằng cholestyramin hoặc than hoạt.

Chỉ định

Chỉ định chính:

Điều trị đợt cấp viêm khớp dạng thấp ở người lớn nhằm làm giảm các dấu hiệu và triệu chứng, ngăn ngừa tổn thương và cải thiện chức năng vận động.

Điều trị viêm khớp vẩy nến hoạt động.

Chỉ định khác:

Điều trị nhiễm CMV kháng các thuốc chống virus thông thường.

Ghép tạng đặc.

Chống chỉ định

Đi ứng với leflunomid hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm. Bị suy giảm miễn dịch nặng (vì thuốc làm tăng nguy cơ mắc u ác tính), bị nhiễm khuẩn nặng.

Bị thiểu sản tủy xương.

Thận trọng

Phải theo dõi huyết áp trước khi bắt đầu trị liệu và định kỳ trong thời gian trị liệu.

Không dùng cho người có bệnh gan cấp hoặc mạn tính hoặc có nồng độ ALT cao gấp 2 lần mức cao trong giới hạn bình thường. Không dùng cho người huyết thanh dương tính với HBV, HCV.

Phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan: Theo dõi ALT 1 lần mỗi tháng trong 6 tháng đầu trị liệu, nếu bình thường thì sau đó cứ 6 - 8 tuần định lượng 1 lần. Nếu ALT cao gấp 3 lần mức cao trong giới hạn bình thường thì phải ngừng thuốc để tìm nguyên nhân làm ALT tăng. Nếu là do leflunomid thì phải dùng cholestyramin để tăng thải và thải dò chức năng gan hàng tuần cho đến khi các giá trị trở về bình thường. Nếu không phải do leflunomid thì có thể xem xét việc tiếp tục trị liệu.

Thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc khác độc lây gan.

Nếu thấy bệnh nhân có dấu hiệu bị nhiễm khuẩn nặng thì phải ngừng thuốc và tiến hành biện pháp tăng thải thuốc (cholestyramin, than hoạt).

Phải đếm tế bào máu, định lượng hemoglobin hoặc đo hematocrit trước khi điều trị bằng leflunomid và định kỳ trong suốt thời gian trị liệu: Mỗi tháng 1 lần trong 6 tháng đầu; sau đó cứ 6 - 8 tháng 1 lần. Nếu dùng đồng thời với thuốc ức chế miễn dịch khác thì phải làm mỗi tháng 1 lần. Nếu thấy tủy xương bị ức chế thì phải ngừng thuốc và tiến hành biện pháp tăng thải thuốc. Phải theo dõi huyết học ở bệnh nhân đã ngừng dùng leflunomid và dùng thuốc có khả năng ức chế tạo máu.

Nếu thấy có những biểu hiện nặng ở da thì phải ngừng thuốc và tiến hành biện pháp tăng thải thuốc.

Bệnh nhân cần thông báo ngay nếu thấy bị ho, khó thở dù có sốt hay không. Có thể phải ngừng thuốc và tiến hành biện pháp tăng thai thuốc nếu đúng là do thuốc.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bị suy thận vì thận có vai trò quan trọng trong thai thuốc.

Thời kỳ mang thai

Thuốc độc với thai. Không dùng cho phụ nữ mang thai. Chỉ sử dụng leflunomid cho phụ nữ trong tuổi sinh đẻ khi đã chắc chắn là đang không mang thai và sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả. Phải thông báo nguy cơ lên thai cho bệnh nhân. Nếu bệnh nhân muốn có thai trong thời gian trị liệu thì phải báo bệnh nhân đợi sau khi đã qua đợt tăng thai thuốc. Nếu chót cho bệnh nhân có thai dùng thuốc hoặc bệnh nhân có thai trong thời gian dùng thuốc thì phải ngừng ngay thuốc và báo cho bệnh nhân biết nguy cơ lên thai. Bệnh nhân phải thông báo ngay cho bác sĩ nếu thấy chậm kinh trong thời gian trị liệu.

Chưa có dữ liệu về độc tính của thuốc lên thai qua nam giới. Tuy nhiên, nam giới muốn có con nên ngừng dùng thuốc và trải qua đợt tăng thai thuốc 11 ngày bằng cholestyramin (xem mục Quá liều và xử trí).

Thời kỳ cho con bú

Không rõ thuốc có được bài tiết vào sữa không. Không nên cho con bú nếu phải dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Do phái mất tới 2 năm sau khi ngừng dùng leflunomid nồng độ huyết tương chất chuyển hóa có tác dụng mới xuống tới mức không thể phát hiện được nên các ADR có thể xảy ra sau khi đã ngừng dùng thuốc. Bởi vậy vẫn cần theo dõi bệnh nhân một thời gian dài sau khi đã ngừng dùng thuốc.

Rất hay gặp, ADR > 10/100

Tiêu hóa: ỉa chảy (17%).

Hô hấp: Nhiễm khuẩn đường hô hấp (4 - 15%).

Thường gặp, 10/100 > ADR > 1/100

Tim mạch: Tăng huyết áp (10%), đau ngực (2%), phù ngoại vi, trống ngực, tim nhanh, giãn mạch, phình giãn tĩnh mạch, viêm mạch.

TKTW: Nhức đầu (7%), hoa mắt (4%), đau (2%), lo âu, trầm cảm, sốt, mất ngủ, khó chịu, nhức nửa đầu, rối loạn ngủ, chóng mặt.

Da: Rụng tóc (10%), nổi mẩn (10%), ngứa (4%), da khô (2%), eczema (2%), trứng cá, nổi vết thâm, viêm da, tóc bạc màu, tụ máu, rối loạn móng, rối loạn da/rối loạn màu da, loét, nổi hạch dưới da.

Nội tiết - chuyển hóa: Kali huyết hạ (1%), đáy tháo đường, glucose huyết cao, mồ huyết cao, cường năng giáp, rối loạn kinh nguyệt.

Tiêu hóa: Buồn nôn (9%), đau bụng (5 - 6%), khó tiêu (5%), sút cân (4%), chán ăn (3%), viêm dạ dày - ruột (3%), loét miệng (3%), nôn (3%), nhiễm *Candida* miệng, viêm đại tràng, táo bón, viêm thực quản, chướng bụng, viêm dạ dày, viêm lợi, đại tiện ra máu, sưng tuyến nước bọt, viêm miệng, rối loạn vị giác, khô miệng.

Niệu - sinh dục: Nhiễm khuẩn đường niệu (5%), albumin niệu, viêm bàng quang, tiểu tiện khó, rối loạn tuyến tiền liệt, đáy rát, nhiễm *Candida* âm đạo.

Máu: Thiếu máu.

Gan: Các test chức năng gan bất thường (5%), sỏi mật.

Tại chỗ: Áp xe.

Xương - khớp: Thoái hóa khớp, hoại tử xương, viêm gân và bao gân, đau nhức xương, chuột rút, viêm gân, tăng CPK, đau cơ, đau lưng, đau dây thần kinh, viêm dây thần kinh, đau vùng hố chậu, đứt gân.

Mắt: Nhìn mờ, đục nhân mắt, viêm kết mạc, rối loạn về mắt.

Thận: Đái ra máu.

Hô hấp: Viêm phế quản (7%), ho (3%), viêm họng (3%), viêm phổi (2%), viêm mũi (2%), viêm xoang (2%), hen, khó thở, chảy máu cam.

Khác: Chấn thương do tai nạn (5%), phản ứng dị ứng (2%), hội chứng giống cúm (2%), viêm bàng quang, nhiễm herpes, thoát vị, đốt nhiều mô hôi.

Ít gặp, ADR <1/100

Toàn thân: Phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson, nhiễm khuẩn cơ hội.

Máu: Giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ura acid.

Hô hấp: Bệnh kẽ phổi, xơ phổi.

Gan - mật: Gan nhiễm độc (gồm cả hoại tử gan, suy gan), viêm gan, vàng da, út mật.

Da: Viêm mạch hoại tử da, hồng ban đa dạng, hoại tử thượng bì, mày đay.

Tụy: Viêm tụy.

Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại biên.

Mạch: Phù mạch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc và điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ.

Làm các xét nghiệm đánh giá chức năng, xác định nguyên nhân có phải do thuốc không.

Nếu do thuốc thì tiến hành biện pháp tăng đào thải (xem mục Quá liều và xử trí).

Giảm liều nếu bệnh nhân dung nạp kém.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định.

Có thể uống thuốc lúc no hoặc lúc đói. Nếu quên uống thì uống ngay khi nhớ ra. Nếu đã gần lần uống liều sau thì bỏ liều đã bị quên. Không uống chập 2 liều.

Điều trị viêm khớp dạng thấp ở người lớn: Liều tấn công 100 mg/ngày trong 3 ngày; sau đó 20 mg/ngày. Có thể không dùng liều tấn công ở bệnh nhân có nguy cơ cao bị độc gan và máu (ví dụ bệnh nhân vừa dùng đồng thời methotrexat). Nếu không dùng liều tấn công ban đầu thì có thể không đạt được nồng độ ổn định huyết tương trong 2 tháng hoặc lâu hơn. Có thể giảm liều xuống còn 10 mg/ngày ở bệnh nhân không dung nạp liều 20 mg/ngày. Không khuyến cáo dùng liều cao hơn 20 mg/ngày. Do nửa đời của chất chuyển hóa dài nên phải một thời gian dài sau khi giảm liều mới thấy nồng độ huyết thanh giảm.

Điều trị nhiễm CMV kháng các thuốc chống virus thông thường: Một số tác giả khuyên dùng liều 100 - 200 mg/ngày trong 5 - 7 ngày; sau đó uống 40 - 60 mg/ngày. Có thể chỉnh liều căn cứ vào nồng độ chất chuyển hóa hoặc tác dụng phụ.

Ghép tạng đặc (gan, thận): Liều tấn công ban đầu là 1,2 - 1,4 g, uống làm nhiều lần trong 5 - 7 ngày; sau đó dùng liều duy trì 10 - 120 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Không tiêm vắc xin sống cho người dùng leflunomid.

Rifampin làm nồng độ A-771726 tăng 40%. Cần thận trọng khi dùng đồng thời.

Các thuốc chống viêm không steroid: Không thấy có thay đổi hiệu quả khi dùng đồng thời với leflunomid. Tuy nhiên, không loại trừ có tương tác vì A-771726 ức chế CYP2C9 và ảnh hưởng lên sự gắn vào protein của một vài NSAIDs. *In vitro*, A-771726 làm tăng tỷ lệ diclofenac và ibuprofen tự do 13 - 50%.

Methotrexat: Được động học của methotrexat và leflunomid không bị thay đổi khi 2 thuốc được dùng đồng thời. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân có enzym gan tăng cao hơn, bệnh nhân có nguy cơ bị giảm 3 dòng tế bào máu ngoại vi, giảm bạch cầu hạt hoặc giảm tiểu cầu khi dùng leflunomid đồng thời hoặc ngay sau khi dùng methotrexat.

Không dùng đồng thời leflunomid với: Vắc xin BCG, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus (tại chỗ).

Leflunomid làm tăng nồng độ/tác dụng của: Carvedilol, các cơ chất của CYP2C9, natalizumab, tolbutamid, các vắc xin sống, thuốc kháng vitamin K.

Leflunomid làm giảm nồng độ/tác dụng của: Vắc xin BCG, sipuleucel-T, các vắc xin bất hoạt.

Các thuốc làm tăng nồng độ/tác dụng của leflunomid: Denosumab, các thuốc ức chế miễn dịch, pimecrolimus, roflumilast, tacrolimus (tại chỗ), tolbutamid, trastuzumab.

Các thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của leflunomid: Thuốc gắn vào acid mật, than hoạt, echinacea, cholestyramin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén trong bao bì kín, ở nhiệt độ phòng (15 - 30 °C), tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Chưa rõ liều gây độc cấp tính người.

Các dấu hiệu ngộ độc cấp trên động vật là: Giảm cử động, chảy nước mắt, nôn, run đầu chí, co giật, loét mõm vị.

Xử trí:

Tăng đào thải bằng cholestyramin hoặc than hoạt. Uống cholestyramin 8 g, ngày 3 lần có tác dụng làm giảm nồng độ A-771726 khoảng 40% trong 24 giờ và 49 - 65% trong 48 giờ. Uống hoặc bơm than hoạt dưới dạng dung dịch treo vào dạ dày (50 g, 6 giờ một lần) trong 24 giờ làm giảm nồng độ A-771726 khoảng 37% trong 24 giờ và 48% trong 48 giờ.

Nếu cần thì lặp lại.

Để làm giảm nhanh nồng độ A-771726 tối mức không thể phát hiện được (< 0,02 microgam/ml) thì áp dụng phác đồ 11 ngày: Cholestyramin 8 g, 3 lần 1 ngày trong 11 ngày. Kiểm tra nồng độ thuốc (phải xuống mức < 0,02 mg/lit) qua 2 lần cách nhau ít nhất 14 ngày.

Điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân.

Thông tin qui chế

Leflunomid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Arastad 20; Lefra-20.

LERCANIDIPIN

Tên chung quốc tế: Lercanidipine

Mã ATC: C08CA13.

Loại thuốc: Thuốc chẹn kênh calci.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 10 mg, 20 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lercanidipin là một thuốc chẹn kênh calci thuộc họ dihydropyridin. Thuốc chẹn chọn lọc các kênh calci phụ thuộc điện thế typ L. Tác dụng chống tăng huyết áp là do liên quan trực tiếp đến tác dụng giãn cơ trơn mạch máu. Như vậy, toàn bộ sức cản ngoại vi đều giảm. Tuy nhiên, thời gian tác dụng của thuốc ngắn, song thuốc có hoạt tính chống tăng huyết áp kéo dài, điều này có thể liên quan đến một hệ số phân chia qua màng tế bào cao. Lercanidipin không gây giảm tác dụng co sợi cơ tim và chỉ gây tăng nhẹ nhịp phản xạ.

Tác dụng giãn mạch của lercanidipin xuất hiện từ từ, các trường hợp tụt huyết áp kèm nhịp tim nhanh phản xạ hiếm xảy ra ở người tăng huyết áp.

Dược động học

Lercanidipin hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa, tuy nhiên chịu

sự chuyên hóa bước đầu mạnh ở gan. Sinh khả dụng thấp nhưng sẽ tăng lên sau khi ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 1,5 - 3 giờ. Lercanidipin phân bố nhanh và rộng rãi. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương trên 98%. Lercanidipin chuyển hóa ở gan, chủ yếu qua cytochrom P₄₅₀, isoenzym CYP3A4, thành chất chuyển hóa không hoạt tính. Khoảng 50% liều uống thải qua thận. Nửa đời thải trừ cuối khoảng 2 - 5 giờ, nhưng khi nghiên cứu, dùng thử nghiệm nhạy hơn cho thấy giá trị này có thể lên 8 - 10 giờ.

Chỉ định

Thuốc có thể sử dụng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc khác trong điều trị tăng huyết áp.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với các thành phần của thuốc.

Đau thắt ngực không ổn định.

Nhồi máu cơ tim trong vòng một tháng.

Suy thận nặng (Cl_{cr} < 10 ml/phút).

Bệnh nhân thâm phân phúc mạc.

Suy gan nặng.

Thận trọng

Trong trường hợp suy tim, thay đổi chức năng thận trái, cần đặc biệt theo dõi tình trạng huyết động của bệnh nhân.

Một số dihydropyridin tác dụng ngắn có thể làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch trên các bệnh nhân có bệnh mạch vành. Lercanidipin mặc dù có tác dụng kéo dài, song cũng cần thận trọng khi sử dụng trên các bệnh nhân bệnh mạch vành.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật chưa cho thấy có bằng chứng gây quái thai hoặc độc tính trên phôi khi dùng lercanidipin. Hiện nay chưa có đủ dữ liệu để đánh giá tác dụng gây quái thai hoặc độc với phôi thai khi dùng lercanidipin cho người mang thai. Do đó, để an toàn, tốt nhất không nên dùng lercanidipin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không có đủ dữ liệu về sự thải trừ thuốc qua sữa mẹ. Tuy nhiên, để thận trọng, nên tránh sử dụng thuốc trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hạ huyết áp thể đứng (1%), đánh trống ngực (10%), phù ngoại biên (2%), đỏ bừng mặt (6%), phát ban (1%), đau đầu (5%), lợt tiêu (2%).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường xuất hiện lúc bắt đầu điều trị hoặc khi tăng liều. Đa số thường thoáng qua và hết ngay khi ngừng thuốc. Nếu thấy con đau thắt ngực lúc đầu điều trị, cần ngừng thuốc ngay.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc uống ngày 1 lần, vào buổi sáng, trước khi ăn. Uống với một ít nước, không được uống với nước ép buổi.

Liều lượng:

Liều khởi đầu: 5 mg, có thể đủ dùng cho một số người.

Liều thông thường: 10 mg, ngày 1 lần. Có thể tăng lên nếu cần thiết, sau ít nhất 2 tuần, tối 20 mg một ngày.

Nếu chưa đạt yêu cầu, có thể phối hợp thêm 1 thuốc chống tăng huyết áp khác.

Tương tác thuốc

Dantrolen (truyền): Các nghiên cứu trên động vật cho thấy việc dùng verapamil và dantrolen có thể gây rung thắt và tử vong.

Tránh dùng các thuốc chẹn kênh calci với dantrolen vì nguy cơ tiềm ẩn. Tuy nhiên, có một số bệnh nhân điều trị nifedipin và dantrolen mà không xảy ra vấn đề gì.

Ketoconazol, itraconazol: Nguy cơ gây phù ngoại biên do ức chế

chuyển hóa qua gan của các thuốc dihydropyridin.

Baclofen: Làm tăng hiệu quả hạ huyết áp của lercanidipin. Cần theo dõi huyết áp động mạch và điều chỉnh liều nếu thấy cần thiết. Rifampicin: Làm giảm nồng độ huyết tương của các thuốc chẹn kênh calci do tăng chuyển hóa thuốc qua gan. Theo dõi đáp ứng lâm sàng và có thể chỉnh liều thuốc chẹn kênh calci khi dùng cùng với rifampicin.

Các thuốc chống co giật gây cảm ứng enzym (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, primidon): Giảm nồng độ của dihydropyridin trong huyết tương do tăng chuyển hóa thuốc qua gan. Theo dõi đáp ứng lâm sàng và có thể chỉnh liều thuốc chẹn kênh calci khi dùng cùng với các thuốc gây cảm ứng enzym.

Amifostin: Tăng tác dụng hạ áp của lercanidipin.

Nước bưởi: Nguy cơ tăng tác dụng không mong muốn, đặc biệt là phù, do giảm chuyển hóa qua gan của lercanidipin.

Thuốc chẹn alpha-adrenergic (alfuzosin, prazosin, terazosin, tamsulosin): Tăng tác dụng hạ áp của lercanidipin, nguy cơ giảm áp thấp đứng.

Thuốc chẹn beta-adrenergic: Nguy cơ giảm huyết áp, suy tim ở những bệnh nhân có suy tim tiềm ẩn hay không kiểm soát được (do tác dụng giảm co bóp cơ tim *in vitro* của các dihydropyridin, cộng thêm với tác dụng giảm co bóp cơ tim của các thuốc chẹn beta-adrenergic). Sự có mặt của một thuốc chẹn beta-adrenergic cũng có thể làm giảm phản xạ giao cảm của các dihydropyridin.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng (nhóm amipramin), thuốc an thần kinh: Nguy cơ giảm huyết áp thấp đứng.

Corticoids, tetracosactid, ngoại trừ liệu pháp thay thế hydrocortison trong bệnh Addison: Giảm tác dụng tăng huyết áp (do tác dụng giữ nước của corticoid).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng chủ yếu của quá liều lercanidipin là giảm huyết áp, loạn nhịp tim (nhịp nhanh hoặc nhịp chậm).

Xử trí: Theo nguyên tắc chung của điều trị ngộ độc, gồm: Rửa dạ dày, dùng than hoạt tính kết hợp với duy trì chức năng sống (liệu pháp oxy, thông khí, hồi sức hô hấp, tuần hoàn).

Trong trường hợp có loạn nhịp, đặc biệt chậm nhịp (do dùng thuốc chẹn beta-adrenergic) trên những bệnh nhân có nguy cơ, có thể cần phải đặt máy tạo nhịp tạm thời.

Trong trường hợp quá mứ liều lớn lercanidipin, cần truyền dung dịch gluconat calci, đảm bảo duy trì nhịp tim và cung lượng tim. Do lercanidipin có tác dụng kéo dài nên trong trường hợp quá liều, cần theo dõi các tác dụng trên tim mạch trong ít nhất 24 giờ. Thảm phân phúc mạc không có hiệu quả.

Thông tin qui chế

Lercanidipin hydrochlorid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Lercanidipine meyer; Zanedip.

LETROZOL

Tên chung quốc tế: Letrozole.

Mã ATC: L02BG04.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, thuốc ức chế aromatase.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim 2,5 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Letrozol là dẫn chất benzyltriazol, là chất ức chế aromatase chọn lọc

không steroid. Letrozol khác biệt với aminoglutethimid về cấu trúc nhưng cùng chung tác dụng được lý và ức chế cạnh tranh aromatase. Mặc dù cùng có tác dụng ức chế chọn lọc aromatase nhưng letrozol có tác dụng chọn lọc và mạnh hơn khi tính theo mol.

Cơ chế tác dụng: Aromatase là enzym chuyển androgen thành estrogen, letrozol gắn vào nhân hem của tiểu đơn vị CYP₄₅₀ của aromatase. Do đó aromatase bị ức chế và làm giảm nồng độ estrogen (estrone, estradiol và estron sulfat) trong huyết tương.

Tác dụng chống ung thư: Ở phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú điều trị bằng letrozol liều hàng ngày 0,1 - 5 mg cho thấy letrozol có tác dụng ức chế làm giảm nồng độ estradiol, estron, estron sulfat trong huyết tương khoảng 75 - 95% và đạt được khả năng ức chế tối đa trong vòng 2 - 3 ngày kể từ khi bắt đầu điều trị. Khả năng ức chế hormon phụ thuộc liều, với liều điều trị ≥ 0,5 mg/ngày nồng độ estrogen huyết tương bị giảm trong suốt quá trình điều trị; nồng độ estron, estron sulfat huyết tương có thể giảm thấp dưới mức có thể đo được.

Tác dụng hormon: Letrozol có tác dụng ức chế chọn lọc quá trình tổng hợp estrogen và không ảnh hưởng đến tổng hợp corticosteroid thượng thận, aldosteron hoặc hormon tuyến giáp. Ức chế tổng hợp estrogen không gây tích lũy các chất tiền thân của androgen.

Dược động học

Letrozol hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường uống. Điều trị với letrozol 2,5 mg/ngày, nồng độ huyết tương ở trạng thái cân bằng động học đạt được sau 2 - 6 tuần. Letrozol có được động học không tuyến tính, với liều 2,5 mg/ngày uống lặp lại, nồng độ letrozol huyết tương ở trạng thái cân bằng động học cao gấp 1,5 - 2 lần so với nồng độ dự kiến khi uống liều đơn. Tuy nhiên, letrozol không bị tích lũy, nồng độ cân bằng (ổn định) letrozol huyết tương duy trì ổn định trong suốt quá trình điều trị hàng ngày. Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu letrozol.

Letrozol có thể tích phân bố lớn khoảng 1,9 lít/kg. Letrozol gắn với protein huyết tương yếu. Chưa biết thuốc có vào sữa mẹ không.

Letrozol được chuyên hóa ở gan bởi cytochrom P₄₅₀ 3A4 và 2A6, tạo thành chất chuyển hóa carbinol không hoạt tính là 4,4'-methanol-bisbenzonitril, sau đó chất chuyển hóa này được bài tiết qua thận. Nửa đời thải trừ cuối cùng của letrozol là 2 ngày, 90% liều uống được thải trừ ra nước tiểu, trong đó 75% là dạng liên hợp glucuronid của chất chuyển hóa carbinol, 9% chất chuyển hóa khác và 6% ở dạng thuốc chưa chuyển hóa.

Không thấy sự khác biệt về dược động học của thuốc liên quan đến tuổi ở người lớn. Sự khác biệt dược động học giữa nam và nữ, cũng như giữa trẻ em và người lớn chưa được nghiên cứu.

Chức năng gan ảnh hưởng đến nồng độ letrozol trong huyết thanh.

Những bệnh nhân xơ gan và suy gan nặng có AUC tăng gấp đôi và tốc độ thải trừ giảm 47%, do đó cần phải giảm liều letrozol.

Dược động học của letrozol không bị ảnh hưởng bởi chức năng thận; ở những bệnh nhân ung thư vú có rối loạn chức năng thận không cần hiệu chỉnh liều.

Chỉ định

Điều trị hỗ trợ ung thư vú giai đoạn sớm có thụ thể hormon dương tính ở phụ nữ mãn kinh.

Kéo dài điều trị hỗ trợ ung thư vú giai đoạn sớm ở phụ nữ mãn kinh đã điều trị chuỗi bằng tamoxifen 5 năm.

Điều trị hàng đầu ung thư vú phụ thuộc hormon giai đoạn muộn ở phụ nữ mãn kinh.

Điều trị ung thư vú giai đoạn muộn ở phụ nữ mãn kinh (mãn kinh tự nhiên hay nhân tạo), sau khi bệnh tái phát hoặc tiến triển ở người trước đây đã được điều trị bằng các thuốc kháng estrogen.

Hiệu quả của letrozol chưa được chứng minh đối với ung thư vú có thụ thể hormon âm tính.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với letrozol hoặc bất kì thành phần nào của thuốc, phụ nữ chưa mãn kinh, phụ nữ đang có thai hoặc chuẩn bị có thai.

Thận trọng

Letrozol là hóa chất độc do đó cần thận trọng trong bào quản, vận chuyển và tiêu hủy. Cần sử dụng thận trọng và hiệu chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan.

Khi điều trị bằng letrozol, bệnh nhân có thể chóng mặt, mệt mỏi, ngủ gà; do đó không được làm những việc cần tập trung cao như vận hành máy móc hoặc lái xe.

Cần thận trọng đối với phụ nữ chưa rõ ràng tình trạng mãn kinh. Phải định lượng LH, FSH và/hoặc estradiol trong huyết thanh trước khi bắt đầu điều trị.

Bệnh nhân điều trị bằng letrozol có nhiều nguy cơ bị loãng xương. Trước khi bắt đầu điều trị, nhất là người có tiền sử loãng xương hoặc gãy xương, phải đo mật độ xương và hàng năm phải kiểm tra. Nếu có dấu hiệu loãng xương, phải điều trị: Vận động, calci, vitamin D.

Tính an toàn và hiện lực của letrozol ở trẻ em chưa được nghiên cứu.

Thời kỳ mang thai

Letrozol có thể gây độc với thai nhi. Hiện tại letrozol chỉ sử dụng cho phụ nữ sau mãn kinh. Trong tình trạng đe dọa tính mạng hoặc bệnh rất nặng mà không thể điều trị bằng thuốc khác an toàn hơn mới chỉ định letrozol ở phụ nữ mang thai. Khi điều trị, cần cảnh báo cho bệnh nhân về nguy cơ độc với thai nhi hoặc sảy thai.

Thời kỳ cho con bú

Cho đến nay chưa có thông tin về việc letrozol có qua sữa mẹ hay không, vì vậy cần thận trọng khi sử dụng letrozol ở phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Hệ tim mạch: Phù (7 - 18%), đau ngực (3 - 8%), tăng huyết áp (5 - 8%), tắc mạch ngoại biên (2%), rối loạn vận mạch (bốc hỏa) (5 - 50%).

TKTW: Đau đầu (4 - 20%), chóng mặt (2 - 14%), mệt mỏi (6 - 13%), mất ngủ (6 - 7%), ngủ gà (2 - 3%), trầm cảm (5%), mất thăng bằng (5%).

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng cholesterol máu (3 - 52%), đau vùng vú (7%), tăng calci máu (5%).

Hệ tiêu hóa: Nôn (9 - 17%), táo bón (2 - 11%), tăng cân (2 - 11%), sút cân (7%), ỉa chảy (5 - 8%), buồn nôn (3 - 7%), chán ăn (3 - 4%), đau bụng (5%).

Gan: Tăng transaminase, γ -glutamyltransferase tối 5 lần giới hạn trên, bilirubin > 1,5 lần giới hạn trên (3%), đặc biệt hay xảy ra ở những bệnh nhân có ung thư di căn gan.

Thần kinh cơ - xương: Yếu cơ (4 - 34%), đau xương (22%), đau khớp (8 - 22%), viêm khớp (7 - 21%), đau lưng (5 - 18%), đau mỏi chân tay (10%), giảm tỷ trọng xương/loãng xương (2 - 7%).

Hệ hô hấp: Khó thở (6 - 18%), ho (5 - 13%), tràn dịch màng phổi (< 5%), đau ngực (6%).

Hệ tiết niệu: Nhiễm trùng tiết niệu (6%), chảy máu âm đạo (5%), khô âm đạo (5%), ngứa âm đạo (4%).

Huyết học: Giảm số lượng bạch cầu lympho thoảng qua ở khoảng một nửa số bệnh nhân, giảm tiểu cầu, có thể giảm các dòng tế bào máu.

Da: Ngứa, mẩn đỏ (5%), rụng tóc, vã mồ hôi (24%), ra mồ hôi ban đêm (14%).

Các ADR khác (< 2%)

Phản vệ, co thắt mạch vành, phù mạch, nhồi máu động mạch, tăng bilirubin máu, mắt nhìn mờ, thiếu máu cơ tim, suy tim, đục thủy

tinh thể, khô da, loạn sản nội mạc tử cung, khô mắt, giảm cảm giác, chảy máu não.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường nhẹ và dung nạp được, đa số do hậu quả của thiếu estrogen như bốc hỏa, rụng tóc. Cần chú ý loãng xương.

Loãng xương: Do letrozol làm giảm nồng độ estrogen trong máu vì vậy sẽ làm giảm mật độ muối khoáng trong xương. Trước điều trị và định kỳ hàng năm trong quá trình điều trị bằng letrozol cần phải kiểm tra mật độ xương vùng xương chậu và cột sống. Nếu phụ nữ sau mãn kinh điều trị bằng letrozol có loãng xương có thể điều trị bằng uống bisphosphonat. Phụ nữ điều trị bằng letrozol phải được khuyến cáo thay đổi lối sống: Bổ sung calci và vitamin D trong chế độ ăn, vận động, bỏ thuốc lá, hạn chế uống đồ uống có cồn.

Khi bị tăng cholesterol máu có thể điều trị thuốc giảm lipid máu.

Liều lượng và cách dùng

Liều uống ở phụ nữ người lớn: 2,5 mg/ngày, uống một lần trong ngày. Thời gian điều trị tối ưu chưa rõ. Ngừng điều trị khi không đáp ứng hoặc bệnh tiến triển nặng lên.

Do sự hấp thu thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, nên có thể uống thuốc trước trong hoặc sau bữa ăn. Để dự phòng biến chứng loãng xương ở bệnh nhân điều trị bằng letrozol, cần bổ sung vitamin D và calci hàng ngày.

Bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình không cần hiệu chỉnh liều, nhưng bệnh nhân xơ gan hoặc suy gan nặng cần giảm 50% liều, thường dùng liều 2,5 mg/ngày dùng cách nhạt.

Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận có $\text{Cl}_{\text{cr}} \geq 10$ ml/phút.

Tương tác thuốc

Tamoxifen điều trị đồng thời với letrozol làm giảm nồng độ letrozol trong máu 38%. Nhưng kinh nghiệm lâm sàng chỉ ra rằng nếu dùng letrozol ngay sau tamoxifen thì tác dụng điều trị của letrozol không bị ảnh hưởng. Không dùng đồng thời letrozol với các thuốc điều hòa chọn lọc thụ thể estrogen khác như raloxifene vì làm giảm nồng độ letrozol trong huyết tương. Nếu cần chống loãng xương, nên dùng bisphosphonat uống hơn dùng raloxifene.

Các estrogen làm giảm tác dụng dược lý của các thuốc ức chế aromatase, do đó tránh phối hợp letrozol với estrogen.

Letrozol chuyển hóa qua các isoenzym 3A4 và 2A6 của CYP₄₅₀. Do đó, khi phối hợp với các thuốc gây cảm ứng hoặc ức chế các isoenzym này sẽ làm thay đổi chuyển hóa của letrozol. Tuy nhiên, cimetidine và diazepam không ảnh hưởng đến chuyển hóa letrozol.

Mặt khác, letrozol ức chế mạnh CYP2A6 và ức chế yếu hơn CYP2C19. Do đó, dùng đồng thời letrozol có thể làm giảm chuyển hóa và làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc cũng chuyển hóa do các enzym này. Tuy nhiên, letrozol không ảnh hưởng đến chuyển hóa của warfarin và diazepam.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng 25 °C, khoảng 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Cho đến nay không có thông tin về quá liều ở người rất hạn chế. Điều trị triệu chứng và chăm sóc hỗ trợ, theo dõi các dấu hiệu sống là chủ yếu nếu có quá liều xảy ra. Có thể gây nôn nếu phát hiện sớm bệnh nhân mới uống thuốc quá liều.

Thông tin qui chế

Letrozol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Femara; Losiral; Meirara.

LEVETIRACETAM

Tên chung quốc tế: Levetiracetam

Mã ATC: N03AX14.

Loại thuốc: Thuốc điều trị động kinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 500 mg, 750 mg

Dung dịch uống: 100 mg/ml, chai 150 ml, 300 ml.

Dung dịch để pha truyền 100 mg/ml, lọ 5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Levetiracetam, dẫn xuất pyrrolidin, là một thuốc chống co giật có cấu trúc hóa học không liên quan đến các thuốc điều trị động kinh khác hiện có. Cơ chế tác dụng của levetiracetam chưa được biết rõ. Ở động vật, levetiracetam không bảo vệ chống lai được con co giật đơn độc do dòng điện hoặc hóa chất. Thuốc chỉ bảo vệ rất ít kích thích dưới mức tối đa và các test ngưỡng, nhưng bảo vệ được con co giật toàn thể thứ phát sau co giật cục bộ do hai hóa chất gây co giật tạo ra, có những đặc tính giống như phức hợp co giật cục bộ thứ phát toàn thể ở người. Levetiracetam cũng có đặc tính úc chế ở mô hình chuột đã được làm giảm ngưỡng kích thích, tương tự người bị co động kinh cục bộ phức hợp.

Levetiracetam không có ái lực với các thụ thể benzodiazepin, acid gammaaminobutyric (GABA), glycin hay N-methyl D-aspartat (NMDA). Thuốc tác dụng thông qua một vị trí gắn đặc hiệu của mô não, đó là protein 2A của túi synap (protein SV2A). Sự gắn kết này có thể hồi phục, bão hòa và có tính chất chọn lọc lập thể. Levetiracetam chỉ gắn khu trú vào màng tế bào synap ở hệ TKTW mà không gắn vào các mô ngoại vi. Levetiracetam úc chế sự bùng phát nhưng không ảnh hưởng tới kích thích thần kinh bình thường, vì thế thuốc ngăn ngừa có chọn lọc tính đồng bộ quá mức của sự bùng phát dạng động kinh và sự lan truyền của co động kinh.

Dược động học

Khi dùng đường uống, thuốc nhanh chóng hấp thu từ ống tiêu hóa với sinh khả dụng xấp xỉ 100%, nồng độ tối đa trong máu thường đạt được trong vòng 1,3 giờ và trạng thái cân bằng đạt được sau 2 ngày. Ti lệ thuốc liên kết protein huyết tương thấp, ít hơn 10%. V_d khoảng 0,7 lít/kg. Khoảng 25% liều dùng được hydroxy hóa thành chất chuyển hóa không có hoạt tính. Levetiracetam không có ái lực cao với các CYP isoenzym và cũng không úc chế các isoenzym này. 95% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng nguyên vẹn ban đầu và chất chuyển hóa. Nửa đời thải trừ huyết tương của levetiracetam khoảng 6 - 8 giờ ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi, có thể ngắn hơn ở trẻ nhỏ. Levetiracetam được bài xuất qua sữa mẹ, thuốc có thể được thải trừ ra khỏi cơ thể nhờ thẩm tách máu.

Chỉ định

Levetiracetam là một dẫn chất tương tự piracetam, được sử dụng trong điều trị động kinh.

Levetiracetam dùng phối hợp với các thuốc khác để:

Điều trị co động kinh cục bộ, có hoặc không kết hợp với co động kinh toàn thể thứ phát ở người lớn và trẻ em từ 1 tháng tuổi trở lên;

Điều trị co động kinh rung giật cơ ở người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên bị bệnh động kinh rung giật cơ thiếu niêm;

Điều trị co động kinh toàn thể co cứng - co giật tiên phát ở người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên bị bệnh động kinh toàn thể tiên phát.

Ngoài ra, levetiracetam có thể được sử dụng đơn độc trong điều trị co động kinh cục bộ, có hoặc không kết hợp với co động kinh toàn thể thứ phát ở người lớn và trẻ em từ 16 tuổi trở lên (Hoa Kỳ chưa công nhận chỉ định này).

Chống chỉ định

Quá mẫn với levetiracetam hoặc các dẫn chất của pyrrolidon.

Thận trọng

Không được ngừng thuốc đột ngột do nguy cơ làm tăng tần suất các cơn động kinh. Khi muốn ngừng levetiracetam đường uống, cần ngừng từ từ bằng cách giảm liều đi 1 g cách 2 tuần một lần.

Có thể xảy ra các phản ứng da nghiêm trọng ở bệnh nhân sử dụng levetiracetam (hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc). Cần ngừng thuốc ngay lập tức và áp dụng các biện pháp điều trị thay thế.

Cần điều chỉnh liều khi dùng cho bệnh nhân suy thận vì tăng nguy cơ ngộ độc thuốc. Với những bệnh nhân suy gan nặng, cần đánh giá chức năng thận trước khi bắt đầu sử dụng thuốc.

Thuốc có thể làm khởi phát hoặc trầm trọng hơn những rối loạn tâm thần sẵn có ở bệnh nhân. Trong trường hợp như vậy, cần giảm liều hoặc ngừng thuốc và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ.

Đã có báo cáo về các trường hợp tự sát, có hành động tự sát ở bệnh nhân sử dụng levetiracetam. Thuốc làm tăng nguy cơ có ý nghĩ hoặc hành vi tự sát. Vì vậy cần theo dõi sát bệnh nhân. Bác sĩ kê đơn cần cẩn nhắc giữa nguy cơ tự sát của bệnh nhân và lợi ích của việc điều trị với levetiracetam.

Độ an toàn và hiệu quả của viên nén giải phóng kéo dài, của thuốc dùng đường tiêm chưa được xác lập ở trẻ dưới 1 tháng tuổi bị co động kinh cục bộ, ở trẻ dưới 12 tuổi mắc động kinh rung giật cơ thiếu niêm hoặc bị động kinh toàn thể tiên phát.

Độ an toàn và hiệu quả của viên nén giải phóng kéo dài, của thuốc dùng đường tiêm chưa được xác lập ở trẻ dưới 16 tuổi.

Không có sự khác biệt về độ an toàn của thuốc ở người từ 65 tuổi trở lên. Tuy nhiên còn chưa có đủ dữ liệu để đánh giá hiệu quả của thuốc ở nhóm đối tượng này, so sánh với nhóm người trẻ tuổi.

Thời kỳ mang thai

Không có đủ thông tin về việc sử dụng levetiracetam ở phụ nữ mang thai. Trừ trường hợp thực sự cần thiết, không sử dụng levetiracetam cho phụ nữ mang thai hoặc phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ nhưng không áp dụng các biện pháp tránh thai hữu hiệu.

Thời kỳ cho con bú

Levetiracetam bài tiết qua sữa mẹ. Vì vậy, không khuyên sử dụng thuốc cho phụ nữ nuôi con bú. Do nguy cơ xảy ra các biến cố có hại nghiêm trọng với trẻ bú mẹ, cần cẩn nhắc đến việc ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, cẩn cứ trên mức độ cần thiết sử dụng thuốc cho mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Chán ăn, nôn.

Miễn dịch: Bệnh nhiễm khuẩn

Cơ xương: Đau gáy

Thân kinh: Suy nhược, chóng mặt, đau đầu, mất ngủ

Tâm thần: Hành vi bất thường, trầm cảm, cảm giác căng thẳng, hành vi đối kháng, bẩn tính, rối loạn khí sắc, cảm xúc thất thường.

Hô hấp: Ho, viêm họng, viêm mũi.

Khác: Mệt mỏi, đau.

ADR nghiêm trọng

Da: Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc do thuốc.

Máu: Giảm các dòng tế bào, giảm tiểu cầu.

Gan: Suy gan.

Tâm thần: Ý định tự sát, tự sát.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi xảy ra các phản ứng da nghiêm trọng (hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc), cần ngừng thuốc ngay và áp dụng các biện pháp điều trị thay thế.

Trong trường hợp thuốc làm khởi phát hoặc trầm trọng hơn những rối loạn tâm thần sẵn có ở bệnh nhân, cần giảm liều hoặc ngừng thuốc và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Viên nén levetiracetam có thể uống cùng hoặc không cùng bữa ăn. Viên nén giải phóng kéo dài (chỉ dùng cho người lớn và trẻ em từ 16 tuổi trở lên) cần được uống nguyên viên, không được bẻ hoặc nhai. Dung dịch uống có thể được hòa vào một cốc nước trước khi uống. Dung dịch để pha truyền tĩnh mạch: Liều dùng một lần phải được pha loãng trong ít nhất là 100 ml dung môi tương hợp (glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat) và truyền trong thời gian 15 phút.

Liều dùng:

Liều uống hàng ngày của levetiracetam cần được chia làm 2 lần dùng.

Dùng phối hợp với các thuốc khác:

Người lớn: Khởi đầu dùng 1 g/ngày, sau đó cứ 2 đến 4 tuần có thể tăng liều hàng ngày thêm 1 g cho tới khi kiểm soát được bệnh hoặc đến liều tối đa là 3 g/ngày.

Trẻ từ 1 tháng - dưới 6 tháng tuổi: Khởi đầu dùng 14 mg/kg/ngày, sau đó cứ 2 tuần có thể tăng liều hàng ngày thêm 14 mg cho đến liều tối đa là 42 mg/kg/ngày.

Trẻ em ≥ 6 tháng và cân nặng < 50 kg: Khởi đầu 20 mg/kg/ngày, sau đó cứ 2 tuần có thể tăng liều hàng ngày thêm 20 mg cho đến liều tối đa là 60 mg/kg/ngày.

Trẻ có cân nặng ≥ 50 kg: Liều tương tự như người lớn.

Nếu dùng đơn độc:

Liều khởi đầu của levetiracetam là 0,5 g/ngày, sau 2 tuần tăng thành 1 g/ngày. Sau đó có thể tăng dần liều, cứ 2 tuần tăng 0,5 g/ngày cho đến liều tối đa là 3 g/ngày.

Nếu sử dụng viên nén giải phóng kéo dài, chỉ cần uống thuốc mỗi ngày một lần.

Khi đường uống không phù hợp, có thể cho truyền tĩnh mạch trong 15 phút với liều giống như liều thuốc uống.

Liều dùng ở bệnh nhân suy thận:

Người lớn:

$\text{Cl}_{\text{cr}} 50 - 79 \text{ ml/phút}/1,73\text{m}^2$: Cứ cách 12 giờ dùng 500 - 1000 mg.

$\text{Cl}_{\text{cr}} 30 - 49 \text{ ml/phút}/1,73\text{m}^2$: Cứ cách 12 giờ dùng 250 - 750 mg.

$\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/phút}/1,73\text{m}^2$: Cứ cách 12 giờ dùng 250 - 500 mg.

Có thể dùng viên nén giải phóng kéo dài: Cứ cách 24 giờ uống liều tương ứng gấp đôi ở trên.

Bệnh nhân thâm tách máu: Dùng liều ban đầu 750 mg, sau đó dùng 500 - 1000 mg mỗi ngày một lần, bổ sung thêm 250 - 500 mg sau mỗi lần thâm tách máu. Không dùng dạng viên nén giải phóng kéo dài.

Trẻ em ≥ 6 tháng tuổi:

$\text{Cl}_{\text{cr}} 50 - 79 \text{ ml/phút}$: 20 - 40 mg/kg/ngày.

$\text{Cl}_{\text{cr}} 30 - 49 \text{ ml/phút}$: 10 - 30 mg/kg/ngày.

$\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/phút}$: 10 - 20 mg/kg/ngày.

Bệnh nhân thâm tách máu: Dùng liều ban đầu 15 mg/kg, sau đó dùng 10 - 20 mg/kg mỗi ngày một lần, bổ sung thêm 5 - 10 mg/kg sau mỗi lần thâm tách máu.

Trẻ em từ 1 tháng tuổi - 6 tháng tuổi:

$\text{Cl}_{\text{cr}} 50 - 79 \text{ ml/phút}$: 14 - 28 mg/kg/ngày.

$\text{Cl}_{\text{cr}} 30 - 49 \text{ ml/phút}$: 7 - 21 mg/kg/ngày.

$\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/phút}$: 7 - 14 mg/kg/ngày.

Bệnh nhân thâm tách máu: Liều ban đầu 10,5 mg/kg, sau đó dùng 7 - 14 mg/kg mỗi ngày một lần, bổ sung thêm 3,5 - 7 mg/kg sau mỗi lần thâm tách máu.

Liều dùng ở bệnh nhân suy gan:

Không cần hiệu chỉnh liều levetiracetam khi dùng cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc vừa. Ở bệnh nhân suy gan nặng, nếu căn cứ vào Cl_{cr} sẽ đánh giá thấp mức độ suy thận, vì vậy liều duy trì ở các bệnh nhân có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 60 \text{ ml/phút}/1,73 \text{ m}^2$ cần được giảm đi một nửa.

Tương tác thuốc

Không có bằng chứng lâm sàng về tương tác thuốc giữa levetiracetam và các thuốc chống động kinh khác. Cũng không ghi nhận tương tác có ý nghĩa giữa levetiracetam và một loại thuốc nào khác.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ phòng (20 - 25 °C), tránh ánh sáng.

Dung dịch uống cần được giữ nguyên trong bao bì đóng gói ban đầu để được bảo vệ tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Buồn ngủ, kích động, hung hăng, suy giảm ý thức, suy hô hấp và hôn mê.

Xử trí: Nếu bệnh nhân bị quá liều nghiêm trọng, cần gây nôn hoặc rửa dạ dày. Không có thuốc giải độc đặc hiệu của levetiracetam, vì vậy cần tiến hành điều trị triệu chứng và thamic tách máu nếu cần thiết. Thamic tách máu có thể thải trừ được khoảng 60% lượng levetiracetam và 74% các chất chuyển hóa chính.

Thông tin qui chế

Levetiracetam có trong Danh mục thuốc tân dược phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Cerepax; Keppra; Letram; Levatam; Levecetam; Levepsy-250; Levetral; Tirastam 250; Torleva 500.

LEVODOPA

Tên chung quốc tế: Levodopa.

Mã ATC: N04BA01.

Loại thuốc: Thuốc điều trị bệnh Parkinson và hội chứng Parkinson.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 100 mg, 250 mg, 500 mg.

Viên nang: 100 mg, 250 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Levodopa (L-dopa, L-3,4-dihydroxyphenylalanin) là tiền chất chuyển hóa của dopamin. Có bằng chứng cho thấy các triệu chứng của bệnh Parkinson có liên quan đến sự suy giảm dopamin trong thể vân. Dùng dopamin không có tác dụng trong điều trị bệnh Parkinson vì dopamin không qua được hàng rào máu - não. Tuy nhiên, tiền chất của nó là levodopa qua được hàng rào máu - não và chuyển thành dopamin trong não. Đó được coi là cơ chế để levodopa giảm nhẹ được các triệu chứng của bệnh Parkinson.

Nếu uống riêng levodopa, thuốc bị khử carboxyl nhiều bởi các enzym ở niêm mạc ruột và ở các vị trí ngoại biên khác, do đó thuốc chưa bị biến đổi tối được tuân hoàn não tương đối ít và có lẽ chỉ có dưới 1% thuốc vào được hệ TKTW. Ngoài ra, dopamin được giải phóng vào tuân hoàn do sự khử carboxyl của levodopa ở ngoại biên, gây tác dụng phụ, đặc biệt là buồn nôn. Úc ché enzym decarboxylase ở ngoại biên làm tăng rõ rệt lượng levodopa uống vào chưa chuyển hóa để qua hàng rào máu - não và giảm được ADR ở đường tiêu hóa. Trong thực tiễn, hầu như levodopa bao giờ cũng được uống phối hợp với một chất úc ché decarboxylase tác dụng ngoại biên, nhưng chất này lại không qua được hàng rào máu - não nên không úc ché được decarboxylase ở hệ TKTW, thí

dụ carbidopa hoặc benserazid. Dạng thuốc carbidopa/levodopa hay được kê đơn, đặc biệt là dạng 25/100, chứa 25 mg carbidopa và 100 mg levodopa (xem chuyên luận carbidopa - levodopa).

Uống levodopa cùng với chất ức chế decarboxylase giảm được 70 - 80% liều của levodopa.

Được động học

Tuy có một lượng đáng kể levodopa bị chuyển hóa trong dạ dày và ruột, nhưng thuốc được hấp thu nhanh chóng qua đường tiêu hóa, chủ yếu ở ruột non. Nồng độ tối đa đạt được khoảng 2 giờ. Khi uống cùng với thức ăn, thuốc được hấp thu ở đường tiêu hóa chậm hơn. Levodopa liên kết với protein huyết tương khoảng 10 - 30% và phân bố rộng rãi trong phần lớn các mô, tuy nhiên chỉ một lượng rất nhỏ levodopa (< 1%) vào được não. Nửa đời của levodopa trong huyết tương khoảng 1 giờ. Khi uống phối hợp carbidopa và levodopa, nửa đời của levodopa trong huyết tương tăng lên khoảng 1,5 - 2 giờ. Đa phần lượng levodopa được hấp thu bị khử carboxyl thành dopamin. Carbidopa chỉ ức chế sự khử carboxyl của levodopa ở ngoại biên, vì giống dopamin, carbidopa không qua được hàng rào máu - não. Khoảng 80 - 85% liều levodopa ghi dấu phóng xạ bài xuất qua nước tiểu trong vòng 24 giờ.

Chỉ định

Tất cả các thể hội chứng Parkinson (ngoại trừ các trường hợp hội chứng ngoại tháp do thuốc gây ra).

Bệnh Parkinson tự phát.

Hội chứng Parkinson sau viêm não.

Hội chứng Parkinson do xơ cứng động mạch não.

Hội chứng Parkinson sau tổn thương hệ TKTW do nhiễm độc carbon monoxid hoặc bởi mangan.

Chống chỉ định

Bệnh glôcôm góc đóng.

Vì levodopa có thể kích hoạt u hắc tố ác tính, thuốc không được dùng cho người có tiền sử ung thư hắc tố ác tính, hoặc có tổn thương da, nghi ngờ chưa chẩn đoán.

Không được dùng levodopa cùng với các chất ức chế monoamin oxidase (IMAO). Phải ngừng các chất ức chế này 2 tuần trước khi bắt đầu điều trị bằng levodopa.

Các chứng loạn tâm thần hoặc bệnh nhiễu tâm nặng.

Mẫn cảm với thuốc.

Tránh dùng cho những người dưới 25 tuổi và người mang thai.

Thận trọng

Levodopa phải được dùng thận trọng cho người bị đái tháo đường, cường giáp, glôcôm góc mở, hạ huyết áp.

Phải ngừng thuốc 24 giờ trước khi gây mê. Trong trường hợp phẫu thuật, không được dùng cyclopropan hoặc halothan.

Thận trọng đối với người bệnh có tiền sử nhồi máu cơ tim, suy động mạch vành hoặc loạn nhịp tim. Cần phải kiểm tra ĐTD thường xuyên.

Đặc biệt thận trọng khi dùng cho người bệnh sa sút trí tuệ do tổn thương não, nguy cơ lú lẫn hoặc tâm thần.

Khi dùng với thuốc kháng acetylcholin thì liều mỗi thuốc phải giảm. Thận trọng khi sử dụng thuốc trên bệnh nhân mắc các bệnh nội tiết, gan, thận hoặc tim mắt bù nặng. Nên định kỳ kiểm tra đánh giá chức năng thận, gan, tim mạch, tạo huyết trong khi điều trị kéo dài ở mọi người bệnh.

Thời kỳ mang thai

Levodopa gây dị tật ở các phủ tạng và xương thai nhi, vì vậy, không dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không nên cho con bú trong thời gian điều trị bằng levodopa hoặc không dùng levodopa cho phụ nữ đang cho con bú, vì thuốc phân bố trong sữa và ức chế tiết sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong quá trình điều trị, các ADR thường gặp nhất là ở hệ tiêu hóa như chán ăn, buồn nôn, nôn, thường do tác dụng ngoại biên của dopamin.

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Đau đầu, choáng váng, trầm cảm, kích động.

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn và nôn, xuất hiện trong hầu hết người bệnh ở liều đầu điều trị.

Nội tiết: Nước tiểu và các dịch cơ thể chuyển màu đỏ nhạt, men gan có sự thay đổi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

TKTW: Đau đầu nặng, ra mồ hôi.

Tiêu hóa: Chán ăn, nôn.

Tim mạch: Loạn nhịp tim, hạ huyết áp.

Tâm thần: Mất ngủ, lú lẫn, trầm cảm, phản ứng loạn thần.

Khác: Chứng tăng động (triệu chứng tắt - bật).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

TKTW: Loạn thần.

Máu: Thiếu máu tan huyết, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Gan: Transaminase tăng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể giảm buồn nôn và nôn bằng cách uống thuốc cùng hoặc ngay sau bữa ăn. Có thể dùng domperidon để hạn chế nôn.

Dùng levodopa phối hợp với chất ức chế enzym decarboxylase (ví dụ: Carbidopa hoặc benserazid) có thể hạn chế được ADR của levodopa (ví dụ: đau đầu, nôn). Tăng động là 1 dấu hiệu quá liều. Để giảm ADR, cần phải điều chỉnh liều từ từ, bắt đầu với liều thấp và tăng dần với lượng nhỏ, cách 6 - 7 ngày một lần.

Liều lượng và cách dùng

Liều tối ưu hàng ngày của levodopa (nghĩa là liều cải thiện tối đa được bệnh và dung nạp được ADR), cần phải được xác định và dò liều cẩn thận với từng người bệnh. Một khi đã xác định được liều, liều duy trì có thể cần phải giảm khi người bệnh càng cao tuổi. Liều khởi đầu gợi ý là 125 mg, ngày uống 2 lần, tăng dần cách 3 - 7 ngày/1 lần, tùy theo đáp ứng, có thể tới 8 g/ngày, chia làm nhiều lần. Khoảng cách giữa các lần đưa thuốc được điều chỉnh tùy thuộc trên mỗi bệnh nhân, thường được sử dụng 4 - 5 lần/ngày.

Tương tác thuốc

Các thuốc tâm thần: Không được uống các chất ức chế monoamin oxidase (như phenelzin, nialamid hoặc tranylcypromin) cùng với levodopa vì có thể dẫn đến cơn tăng huyết áp. Đặc biệt trong dạng thuốc phối hợp carbidopa/levodopa hay benserazid/levodopa nên chống chỉ định dùng cùng với IMAO.

Có thể dùng các thuốc chống trầm cảm ba vòng cho người bệnh đang uống levodopa, tuy nhiên các thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể gây nặng thêm chứng hạ huyết áp thế đứng và có thể ảnh hưởng đến hấp thu của levodopa do làm chậm sự吸收 ở dạ dày và chậm đưa levodopa đến các vị trí hấp thu ở ruột. Ngoài ra, các phản ứng không mong muốn khác như tăng huyết áp và loạn vận động có thể xảy ra (tuy hiếm) khi dùng phối hợp các thuốc này. Phenothiazin, butyrophenon và có thể cả thioxanthene và các thuốc chống loạn tâm thần khác đối kháng với tác dụng điều trị của levodopa. Phải dùng thận trọng những thuốc này trong khi điều trị bằng levodopa.

Pyridoxin: Dùng 10 - 25 mg pyridoxin hydrochlorid (vitamin B₆) có thể đảo ngược tác dụng chống Parkinson của levodopa, khi dùng levodopa đơn độc (không kèm carbidopa). Người bệnh không nên uống các chế phẩm vitamin trong khi điều trị bằng levodopa, nếu không có lời khuyên của thầy thuốc.

Các thuốc kháng acetylcholin: Có thể tác dụng hiệp đồng với levodopa để giảm run trong hội chứng Parkinson và tương tác này

hay được sử dụng có lợi cho điều trị, tuy nhiên các thuốc kháng acetylcholin có thể làm trầm trọng thêm các cử động bất thường không chủ động.

Các thuốc hạ huyết áp: Phải dùng thận trọng levodopa ở người bệnh đang dùng các thuốc hạ huyết áp như methyldopa hoặc guanethidin. Nếu uống cùng có thể phải giảm liều các thuốc trên. Ngoài ra, methyldopa (cũng như carbidopa) là một chất ức chế decarboxylase và có thể gây tác dụng độc đối với hệ TKTW như loạn tâm thần, nếu uống cùng với levodopa.

Có thông báo dùng reserpine cùng với levodopa làm giảm đáp ứng của người bệnh đối với levodopa.

Các thuốc khác: Dùng levodopa cùng với cyclopropan hoặc các thuốc gây mê hydrocarbon halogen hóa có thể dẫn đến loạn nhịp tim.

Độ ổn định và bảo quản

Levodopa bị oxy hóa và sẫm màu nhanh khi tiếp xúc với ám. Màu thay đổi chứng tỏ thuốc đã mất tác dụng.

Levodopa phải được bảo quản trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, tránh hơi ẩm, nhiệt độ 15 - 30 °C. Tránh để các viên nén giải phóng chậm ở nhiệt độ > 30 °C.

Quá liều và xử trí

Chứng rối loạn vận động kiểu múa giật xảy ra ở thời gian định tác dụng, sau một liều đáp ứng của thuốc trước đó, nhưng loạn trương lực khu trú (thường vào một chân) có thể xảy ra khi có một tác động nhỏ có liên quan tới, ví dụ, lúc tỉnh dậy sau một đêm ngủ nhiều giờ, sau liều levodopa gần nhất.

Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu cho quá liều levodopa cấp, cần điều trị triệu chứng và hỗ trợ, sử dụng các liệu pháp sau đây: Rửa dạ dày ngay, dùng thuốc chống loạn nhịp nếu cần. Uống pyridoxin với các liều từ 10 - 25 mg có thể đảo ngược tác dụng điều trị của levodopa; tuy nhiên trong điều trị quá liều cấp chưa xác định được lợi ích của pyridoxin. Giá trị của thẩm phân trong điều trị quá liều chưa được biết rõ.

Thông tin qui chế

Levodopa, levodopa và carbidopa dạng kết hợp có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Levodopa và benserazid, levodopa và carbidopa dạng kết hợp có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

LEVOFLOXACIN

Tên chung quốc tế: Levofloxacin.

Mã ATC: J01MA12; S01AE05.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm quinolon (phân nhóm fluoroquinolon).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 250 mg, 500 mg, 750 mg.

Dung dịch uống: 25 mg/ml (100 ml, 200 ml, 480 ml).

Thuốc tiêm truyền: 250 mg/50 ml, 500 mg/100 ml, 750 mg/150 ml.

Dung dịch tiêm: 25 mg/ml (20 ml; 30 ml).

Dung dịch nhỏ mắt: 0,5% (5 ml); 1,5% (5 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Levofloxacin là một kháng sinh tổng hợp có phổ rộng thuộc nhóm quinolon (dẫn chất fluoroquinolon). Cũng như các fluoroquinolon khác, levofloxacin có tác dụng diệt khuẩn do ức chế enzym topoisomerase II (DNA-gyrase) và/hoặc topoisomerase IV là những enzym thiết yếu của vi khuẩn tham gia xúc tác trong quá

trình sao chép, phiên mã và tu sửa DNA của vi khuẩn. Levofloxacin là đồng phân S-(-)-isomer của ofloxacin, nó có tác dụng diệt khuẩn mạnh gấp 8 - 128 lần so với đồng phân D-isomer và tác dụng mạnh gấp khoảng 2 lần so với ofloxacin racemic. Levofloxacin, cũng như các fluoroquinolon khác là kháng sinh phổ rộng, có tác dụng trên nhiều chủng vi khuẩn Gram âm và Gram dương. Levofloxacin (cũng như sparfloxacine) có tác dụng trên vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn ký khí tốt hơn so với các fluoroquinolon khác (như ciprofloxacin, enoxacin, lomefloxacin, norfloxacin, ofloxacin), tuy nhiên levofloxacin và sparfloxacine lại có tác dụng *in vitro* trên *Pseudomonas aeruginosa* yếu hơn so với ciprofloxacin.

Phổ tác dụng:

Vi khuẩn nhạy cảm *in vitro* và nhiễm khuẩn trong lâm sàng:

Vi khuẩn ura khí Gram âm: *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionalla pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Vi khuẩn khác: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Vi khuẩn ura khí Gram dương: *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* nhạy cảm methicilin (meti-S), *Staphylococcus coagulase* âm tính nhạy cảm methicilin, *Streptococcus pneumoniae*.

Vi khuẩn ký khí: *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*.

Các loại vi khuẩn nhạy cảm trung gian *in vitro*:

Vi khuẩn ura khí Gram dương: *Enterococcus faecalis*.

Vi khuẩn ký khí: *Bacteroides fragilis*, *Prevotella*.

Các loại vi khuẩn kháng levofloxacin:

Vi khuẩn ura khí Gram dương: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus meti-R*, *Staphylococcus coagulase* âm tính meti-R.

Kháng chéo: *In vitro*, có kháng chéo giữa levofloxacin và các fluoroquinolon khác. Do cơ chế tác dụng, thường không có kháng chéo giữa levofloxacin và các họ kháng sinh khác.

Dược động học

Sau khi uống, levofloxacin được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn; nồng độ đỉnh trong huyết tương thường đạt được sau 1 - 2 giờ; sinh khả dụng tuyệt đối xấp xỉ 99%. Các thông số được động học của levofloxacin sau khi dùng đường tĩnh mạch và đường uống với liều lượng thường là gần như nhau, do đó nên ưu tiên đường uống và chỉ sử dụng đường tiêm khi không uống được. Thức ăn ít ảnh hưởng đến hấp thu khi uống. Levofloxacin được phân bố rộng rãi trong cơ thể, tuy nhiên thuốc khó thẩm vào dịch não tủy. Tỷ lệ gắn protein huyết tương là 30 - 40%. Levofloxacin rất ít bị chuyển hóa trong cơ thể và thải trừ gần như hoàn toàn qua nước tiểu ở dạng còn nguyên hoạt tính, chỉ dưới 5% liều điều trị được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa desmethyl và N-oxid, các chất chuyển hóa này có rất ít hoạt tính sinh học. Thời gian bán thải của levofloxacin từ 6 - 8 giờ, kéo dài ở người bệnh suy thận. Thuốc thải trừ qua nước tiểu khoảng 87% ở dạng không biến đổi và qua phân khoảng 12,8%. Thuốc không loại bỏ được bằng thẩm phân máu hoặc màng bụng.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm với levofloxacin, như:

Viêm xoang cấp.

Đợt cấp viêm phế quản mạn.

Viêm phổi cộng đồng.

Viêm tuyến tiền liệt.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng hoặc không.

Nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da có biến chứng hoặc không.

Nhiễm khuẩn đường mật.

Nhiễm khuẩn ruột.

Dự phòng sau khi phơi nhiễm và điều trị triệt để bệnh than.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với levofloxacin, với các quinolon khác, hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Động kinh, thiếu hụt G6PD, tiền sử bệnh ở gân cơ do fluoroquinolon gây ra.

Thận trọng

Viêm gân đặc biệt là gân gót chân (Achille), có thể dẫn tới đứt gân. Biến chứng này có thể xuất hiện ở 48 giờ đầu tiên, sau khi bắt đầu dùng thuốc và có thể bị cả hai bên. Viêm gân xảy ra chủ yếu ở các đối tượng có nguy cơ: Người trên 65 tuổi, đang dùng corticoid (kể cả đường phun hít). Hai yếu tố này làm tăng nguy cơ viêm gân. Để phòng, cần điều chỉnh liều lượng thuốc hàng ngày ở người bệnh lớn tuổi theo mức lọc cầu thận.

Ảnh hưởng trên hệ cơ xương: Levofloxacin, cũng như phần lớn các quinolon khác, có thể gây thoái hóa sụn ở khớp chịu trọng lực trên nhiều loài động vật non, do đó không nên sử dụng levofloxacin cho trẻ em dưới 18 tuổi, trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ.

Nhược cơ: Cần thận trọng ở người bệnh bị bệnh nhược cơ vì các biểu hiện có thể nặng lên.

Tác dụng trên TKTW: Đã có các thông báo về phản ứng bất lợi như rối loạn tâm thần, tăng áp lực nội sọ, kích thích TKTW dẫn đến co giật, run rẩy, bồn chồn, đau đầu, mất ngủ, trầm cảm, lú lẫn, ảo giác, ác mộng, có ý định hoặc hành động tự sát (hiếm gặp) khi sử dụng các kháng sinh nhóm quinolon, thậm chí ngay khi sử dụng ở liều đầu tiên. Nếu xảy ra những phản ứng bất lợi này trong khi sử dụng levofloxacin, cần dừng thuốc và có các biện pháp xử trí triệu chứng thích hợp. Cần thận trọng khi sử dụng cho người bệnh có các bệnh lý trên TKTW như động kinh, xơ cứng mạch não... vì có thể tăng nguy cơ co giật.

Phản ứng mẫn cảm: Phản ứng mẫn cảm với nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau, thậm chí sốc phản vệ khi sử dụng các quinolon, bao gồm cả levofloxacin đã được thông báo. Cần ngừng thuốc ngay khi có các dấu hiệu đầu tiên của phản ứng mẫn cảm và áp dụng các biện pháp xử trí thích hợp.

Viêm đại tràng màng giả do *Clostridium difficile*: Phản ứng bất lợi này đã được thông báo với nhiều loại kháng sinh trong đó có levofloxacin, có thể xảy ra ở tất cả các mức độ từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Cần lưu ý chẩn đoán chính xác các trường hợp ỉa chảy xảy ra trong thời gian người bệnh đang sử dụng kháng sinh để có biện pháp xử trí thích hợp.

Mẫn cảm với ánh sáng mức độ từ trung bình đến nặng đã được thông báo với nhiều kháng sinh nhóm fluoroquinolon, trong đó có levofloxacin (mặc dù đến nay, tỷ lệ gặp phản ứng bất lợi này khi sử dụng levofloxacin rất thấp < 0,1%). Người bệnh cần tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng trong thời gian điều trị và 48 giờ sau khi điều trị.

Tác dụng trên chuyển hóa: Cũng như các quinolon khác, levofloxacin có thể gây ra rối loạn chuyển hóa đường, bao gồm tăng và hạ đường huyết thường xảy ra ở các người bệnh đái tháo đường đang sử dụng levofloxacin đồng thời với một thuốc uống hạ đường huyết hoặc với insulin; do đó cần giám sát đường huyết trên người bệnh này. Nếu xảy ra hạ đường huyết, cần ngừng levofloxacin và tiến hành các biện pháp xử trí thích hợp.

Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ: Sử dụng các quinolon có thể gây kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ ở một số người bệnh và một số hiếm ca loạn nhịp, do đó cần tránh sử dụng trên các người bệnh sẵn có khoảng QT kéo dài, người bệnh hạ kali huyết, người bệnh đang sử dụng các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidin, procainamid...) hoặc nhóm III (amiodaron, sotalol...); thận trọng khi sử dụng levofloxacin cho các người bệnh đang trong các tình trạng tiền loạn nhịp như nhịp chậm và thiếu máu cơ tim cấp.

Thời kỳ mang thai

Không dùng levofloxacin cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa đo được nồng độ levofloxacin trong sữa mẹ, nhưng căn cứ vào khả năng phân bố vào sữa của ofloxacin, có thể dự đoán rằng levofloxacin cũng được phân bố vào sữa mẹ. Vì thuốc có nhiều nguy cơ tổn thương sụn khớp trên trẻ nhỏ, không cho con bú khi dùng levofloxacin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hoá: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, táo bón, khó tiêu.

Gan: Tăng enzym gan.

Thần kinh: Mất ngủ, đau đầu.

Da: Kích ứng nơi tiêm, ngứa, ban da.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Hoa mắt, căng thẳng, kích động, lo lắng.

Tiêu hoá: Đau bụng, đầy hơi, khó tiêu, nôn, táo bón.

Gan: Tăng bilirubin huyết.

Tiết niệu, sinh dục: Viêm âm đạo, nhiễm nấm *Candida* sinh dục.

Da: Ngứa, phát ban

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Tăng hoặc hạ huyết áp, loạn nhịp.

Tiêu hoá: Viêm đại tràng màng giả, khô miệng, viêm dạ dày, phù lưỡi.

Cơ xương - khớp: Đau khớp, yếu cơ, đau cơ, viêm tủy xương, viêm gân Achille.

Thần kinh: Co giật, giấc mơ bất thường, trầm cảm, rối loạn tâm thần.

Dị ứng: Phù Quinck, choáng phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson và Lyelle.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần ngừng levofloxacin trong các trường hợp: Bắt đầu có các biểu hiện ban da hoặc bất kỳ dấu hiệu nào của phản ứng mẫn cảm hay ADR trên TKTW. Cần giám sát người bệnh để phát hiện viêm đại tràng màng giả và có các biện pháp xử trí thích hợp khi xuất hiện ỉa chảy trong khi đang dùng levofloxacin.

Khi xuất hiện dấu hiệu viêm gân cần ngừng ngay thuốc, để hai gân gót nghỉ với các dụng cụ cố định thích hợp hoặc nẹp gót chân và hội chẩn chuyên khoa.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Levofloxacin được dùng dưới dạng hemihydrat, nhưng liều lượng và hàm lượng được biểu thị dưới dạng base; 256 mg levofloxacin hemihydrat tương ứng với 250 mg levofloxacin.

Dùng đường uống:

Thời điểm uống levofloxacin không phụ thuộc vào bữa ăn (có thể uống trong hoặc xa bữa ăn).

Không được dùng các antacid có chứa nhôm và magnesi, chế phẩm có chứa kim loại nặng như sắt và kẽm, sucralfat, didanosin (vì trong dạng bào chế thuốc này có chứa antacid) trong vòng 2 giờ trước và sau khi uống levofloxacin.

Dùng ngoài đường tiêu hoá:

Levofloxacin chỉ được dùng bằng cách truyền tĩnh mạch chậm, truyền nhanh sẽ dẫn đến nguy cơ hạ huyết áp. Thời gian truyền phụ thuộc vào liều lượng thuốc (liều 250 mg hoặc 500 mg thường truyền trong 60 phút, liều 750 mg truyền trong 90 phút). Không được dùng để tiêm bắp, tiêm vào ống sống, tiêm phúc mạc hoặc tiêm dưới da.

Các dung dịch có chứa levofloxacin với nồng độ 5 mg/ml trong dextrose 5%, có thể dùng ngay không cần pha loãng. Dung dịch levofloxacin với hàm lượng 500 mg/20 ml trong lọ thuốc tiêm bắt buộc phải pha loãng trong các dung dịch tương hợp thành dung

dịch có nồng độ 5 mg/ml trước khi sử dụng. Các dung dịch tương hợp dùng để pha loãng được nhà sản xuất quy định trong thông tin trên nhãn thuốc. Một số dung dịch tương hợp thường dùng là: Dung dịch dextrose 5%, dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch dextrose 5% phối hợp với natri clorid 0,9%, dung dịch Ringer Lactat và dextrose 5%, dung dịch natri bicarbonat 5%, dung dịch Plasma Lyte® 56/5% dextrose, dung dịch natri lactat 1/6M, dung dịch dextrose 5% và natri clorid 0,45%, nước cất pha tiêm.

Liều lượng:

Liều dùng của levofloxacin áp dụng cho cả đường uống và đường tĩnh mạch:

Liều thường dùng khoảng từ 250 - 500 mg, ngày 1 - 2 lần trong 7 - 14 ngày tùy thuộc vào mức độ nặng nhẹ và tác nhân gây bệnh.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp

Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính: 500 mg, 1 lần/ngày trong 7 ngày.

Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng: 500 mg, 1 - 2 lần/ngày trong 7 - 14 ngày.

Viêm xoang hàm trên cấp tính: 500 mg, 1 lần/ngày trong 10 - 14 ngày.

Nhiễm trùng da và tổ chức dưới da

Có biến chứng: 750 mg, 1 lần/ngày trong 7 - 14 ngày.

Không có biến chứng: 500 mg, 1 lần/ngày trong 7 - 10 ngày.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu

Có biến chứng: 250 mg, 1 lần/ngày trong 10 ngày.

Không có biến chứng: 250 mg, 1 lần/ngày trong 3 ngày.

Viêm thận - bể thận cấp: 250 mg, 1 lần/ngày trong 10 ngày.

Nhiễm khuẩn đường mật: 500 mg, 1 lần/ngày tiêm tĩnh mạch hoặc uống.

Viêm tuyến tiền liệt mạn: 500 mg, 1 lần/ngày trong 28 ngày.

Bệnh than:

Điều trị dự phòng sau khi phơi nhiễm với trực khuẩn than: Ngày uống 1 lần, 500 mg, dùng trong 8 tuần.

Điều trị bệnh than:

Truyền tĩnh mạch, sau đó uống thuốc khi tình trạng người bệnh cho phép, liều 500 mg, 1 lần/ngày, trong 8 tuần.

Trẻ em ≥ 6 tháng tuổi, cân nặng > 50 kg: 500 mg, 1 lần/ngày. Nếu cân nặng < 50 kg: 8 mg/kg (không vượt quá 250 mg/liều), cách 12 giờ/lần.

Thời gian dự phòng sau phơi nhiễm còn chưa rõ. Thời gian 60 ngày có thể thỏa đáng nếu phơi nhiễm liều thấp, nhưng nếu phơi nhiễm liều cao, có thể cần một khoảng thời gian trên 4 tháng.

Viêm tuyến tiền liệt: 500 mg/24 giờ, truyền tĩnh mạch. Sau vài ngày có thể chuyển sang uống.

Liều dùng cho người bệnh suy thận:

Liều ban đầu không thay đổi khi dùng cho người bệnh suy thận, liều tiếp theo nên được điều chỉnh dựa trên Cl_{cr} .

Liều levofloxacin cho người lớn suy thận khuyến cáo như sau:

Liều thông thường Chức năng thận bình thường $\text{Cl}_{\text{cr}} \geq 50 \text{ ml/phút}$	Cl_{cr} (ml/phút)	Liều khi suy thận
250 mg	20 - 49	Không cần điều chỉnh liều
250 mg	10 - 19	Viêm đường tiết niệu không biến chứng: Không cần điều chỉnh liều. Các nhiễm khuẩn khác: 250 mg mỗi 24 giờ
250 mg	Thận nhân tạo hoặc lọc màng bụng	Chưa có thông tin

500 mg	20 - 49	Liều đầu: 500 mg; sau đó 250 mg cách nhau 24 giờ/lần
500 mg	10 - 19	Liều đầu: 500 mg; sau đó 250 mg cách nhau 48 giờ/lần
500 mg	Thận nhân tạo hoặc lọc màng bụng	Liều đầu: 500 mg; sau đó 250 mg cách nhau 48 giờ/lần Không cần liều bổ sung sau thẩm phân
750 mg	20 - 49	Liều đầu: 750 mg; sau đó 750 mg cách nhau 48 giờ/lần
750 mg	10 - 19	Liều đầu: 750 mg; sau đó 500 mg cách nhau 48 giờ/lần
750 mg	Thận nhân tạo hoặc lọc màng bụng	Liều đầu: 750 mg; sau đó 500 mg cách nhau 48 giờ/lần Không cần liều bổ sung sau thẩm phân.

Suy gan: Không cần điều chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Antacid, sucralfat, ion kim loại, multivitamin: Khi sử dụng đồng thời có thể làm giảm hấp thu levofloxacin, cần uống các thuốc này cách xa levofloxacin ít nhất 2 giờ.

Theophyllin: Một số nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy không có tương tác. Tuy nhiên, do nồng độ trong huyết tương và AUC theophyllin thường bị tăng khi sử dụng đồng thời với các quinolon khác, vẫn cần giám sát chặt chẽ nồng độ theophyllin và hiệu chỉnh liều nếu cần khi sử dụng đồng thời với levofloxacin.

Warfarin: Do đã có thông báo warfarin tăng tác dụng khi dùng cùng với levofloxacin, cần giám sát các chỉ số về đông máu khi sử dụng đồng thời hai thuốc này.

Cyclosporin, digoxin: Tương tác không có ý nghĩa lâm sàng, do đó không cần hiệu chỉnh liều các thuốc này khi dùng đồng thời với levofloxacin.

Các thuốc chống viêm không steroid: Có khả năng làm tăng nguy cơ kích thích TKTW và co giật khi dùng đồng thời với levofloxacin.

Các thuốc hạ đường huyết: Dùng đồng thời với levofloxacin có thể làm tăng nguy cơ rối loạn đường huyết, cần giám sát chặt chẽ.

Tránh dùng đồng thời norfloxacin với các thuốc sau: Artemether, BCG, dronedaron, pimozid, nilotinib, nitrofurantoin, lumefantrin, quinin, tetrabenazin, thioridazin, tolvaptan, toremifén, vandetanib, vemurafenib, ziprasidon.

Levofloxacin làm giảm tác dụng của BCG, mycophenolate, sulfonlurylê, vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Dung dịch thuốc sau khi pha loãng trong dịch tương hợp, ổn định trong vòng 72 giờ ở nhiệt độ dưới 25 °C và trong vòng 14 ngày ở nhiệt độ 5 °C. Dung dịch pha loãng này có thể ổn định tới 6 tháng nếu bảo quản ở nhiệt độ - 20 °C; sau khi đưa ra khỏi tủ lạnh, để tan đồng ở nhiệt độ phòng, không tan đồng bằng lò vi sóng hoặc ngâm trong nước nóng. Không để đóng lạnh lại sau khi đã tan đồng. Các lọ thuốc không chứa chất bảo quản chỉ nên dùng một lần, phần còn thừa phải loại bỏ.

Tương kỵ

Vì có rất ít các thông tin về tương kỵ của levofloxacin, không thêm bất kỳ một thuốc nào khác vào dung dịch truyền levofloxacin hoặc vào cùng một đường truyền.

Quá liều và xử trí

Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu, xử trí quá liều bằng cách loại thuốc ngay khỏi dạ dày nếu dùng đường uống, bù dịch đầy đủ cho người bệnh. Thảm tách máu và thảm phân phúc mạc liên tục không có hiệu quả loại levofloxacin ra khỏi cơ thể. Theo dõi điện tâm đồ vì thuốc gây kéo dài khoảng QT.

Thông tin quy chế

Levofloxacin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Alphaflox; Amflox; Amlevo 500; Aulox; Axolev; Bactevo; Barprod-250; Beeocuracin; Bisnang; Ceteco Leflox 250; Choncylox; Crafus Tab; Cravit; Daewonleflexin; Davore-500; Dianflox; Dovocin; Draopha fort; Eurolivo-500; Eurolocin; Flovanis; Fogum; Getzlox; Glevonix 500; Grepiflox; Holacin Tab.; Hulevo 750; Imeflox; Kaflovo; Labomin; Lan-Lan; L-Cin 250; Lecinflox OPH; Lefelo; Lefloinfusion; Lefloxa 250; Leflumax; Lefquin; Lefrocix; Lefvox; Lefxacin; Leginin; Lenvoxae; Lequinic; Letristan 250; Levagim; Levibact-250; Levin; Levioloxe; Levobac; Levobact; Levocef 250; Levocide 500; Levocil; Levoday 250; Levoeye; Levof; Levofast Inj.; Levofexin; Levoflex; Levoflomarksans; Levoflox 500; Levofresh Inj.; Levojack-500; Levoking; Levoleo 250; Levolon 500; Levonis-250; Levoquin; Levostar 500; Levotamaxe; Levotop; Levzal-500; Lexyl-OD; Lifcin-500; Lisace; Lisoflox; Livoxee; Livran-500; Lobitzo; Lodnets 500; Loviza 500; Lovoxine; Loximat; Loxof 500; Lufi-500; LVZ Zifam 500; Maclevo 500; Medflocin; Melevox; Mincom; Miracin; Navedro; Niflox 250; Novocress; Olcin; Opelevox 500; Phileo; PL Flocix; PQAlevo; Protoriff; Quinotab 250; Quinvonic; Quivocin; Recamicina; Riboflex Tab; Rotifom; RTflox; Sachlard; Sanbelevocin; Sanflex; Sanuflux; SaViLevo; Sharolev; Siratam; Sonertiz; Sonlexim 500; Tavanic; Teravox-500; Terlev-250; Tigeron; Tricina 250; Triflox; Unilexacin; Uniloxin; Vacoflox L; Vafocin; Villex 500; Voledex; Volexin 100; Vtlev 500; Young II Volexin; Zilee 250; Zilevo 500; Zolevox -500.

LEVOMEPRAMAZIN (Methotriptezin)

Tên chung quốc tế: Levomepromazine.

Mã ATC: N05AA02.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn thần, giảm đau không gây nghiện, an thần.

Dạng dùng và hàm lượng

Viên có vạch chia (dạng methotriptezin maleat): 25 mg.

Dung dịch uống (dạng methotriptezin hydrochlorid): 40 mg (base)/ml.

Siro (dạng methotriptezin hydrochlorid): 25 mg (base)/ml.

Ống tiêm (dạng methotriptezin hydrochlorid): 25 mg/ml.

Methotriptezin hydrochlorid 1,11 g tương đương 1 g methotriptezin.

Methotriptezin maleat 1,35 g tương đương 1 g methotriptezin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Methotriptezin, trước đây gọi là levomepromazine, là dẫn chất của phenothiazin có tác dụng dược lý tương tự clorpromazine và promethazine. Tuy nhiên, một số tác dụng trung ương của clorpromazine đã được khuếch đại ở methotriptezin. Cơ chế tác dụng của methotriptezin được cho là có tác dụng mạnh trên các thụ thể acetylcholin và 5-HT2A. Tác dụng an thần, khả năng tăng cường tác dụng gây ngủ và giảm đau mạnh hơn. Methotriptezin giảm đau giống morphin và meperidin (15 mg methotriptezin hydrochlorid có tác dụng giảm đau về lâm sàng tương đương 10 mg morphin sulfat hoặc 75 mg meperidin hydrochlorid). Cho đến nay, chưa có báo cáo dùng thuốc này dẫn đến dấu hiệu nghiện thuốc, lệ thuộc thuốc hoặc hội chứng cai thuốc, ngay cả khi dùng liều cao hoặc kéo dài. Tác dụng giảm đau tối đa thường đạt được trong vòng 20 - 40 phút sau khi tiêm bắp và duy trì khoảng 4 giờ. Thuốc tỏ ra không tác động đến phản xạ ho. Úc chế hô hấp ít xảy ra với methotriptezin. Tác dụng úc chế điều hòa thân nhiệt và khả năng chặn các phản xạ có liên quan của methotriptezin mạnh gấp 2 - 4 lần so với clorpromazine. Tác dụng chống nôn và kháng cholinergic tương đương. Methotriptezin là chất đối kháng thụ thể histamin rất mạnh, gấp khoảng 2 lần cho mỗi liều tính theo mg và methotriptezin cũng có tác dụng chống phù rất mạnh, uớc lượng gấp khoảng 5 lần so với clorpromazine chống phù do serotonin.

Dược động học

Sau khi uống, nồng độ đỉnh methotriptezin trong huyết tương đạt được từ 1 - 4 giờ và sau khi tiêm bắp từ 30 - 90 phút. Khoảng 50% thuốc uống vào tuần hoàn toàn thân.

Methotriptezin chuyển hóa ở gan thành sulfoxid, sau đó liên hợp acid glucuronic và bài tiết nhiều vào nước tiểu dưới dạng các chất liên hợp. Một lượng nhỏ thuốc dạng không biến đổi bài tiết vào phân và nước tiểu (1%). Nửa đời huyết thanh của thuốc khoảng 30 giờ. Các chất chuyển hóa cũng có tác dụng, nhưng kém hơn so với thuốc nguyên dạng. Bài tiết tương đối chậm và các chất chuyển hóa vẫn có trong nước tiểu tới 1 tuần sau khi dùng một liều duy nhất.

Chỉ định

Bệnh tâm thần phân liệt, loạn thần chu kỳ, loạn thần giai đoạn hung cảm, loạn thần thực thể. Rối loạn nhân cách có thái độ gây gỗ và hành vi hướng ngoại quá mức.

Điều trị đau quá mức, phối hợp với các thuốc giảm đau.

Để giảm đau và an thần khi cần tránh gây úc chế hô hấp trong khi chuyển dạ đẻ.

Tiền mê trước khi mổ.

Chống chỉ định

Quá mẫn với phenothiazin.

Bệnh thận, tim hoặc gan nặng hoặc có tiền sử co giật.

Quá liều barbiturat, opiat hoặc rượu.

Hôn mê.

Giảm bạch cầu và có tiền sử giảm bạch cầu hạt.

Bệnh nhược cơ.

Thận trọng

Vì methotriptezin có thể gây hạ huyết áp thể đứng đáng kể, người bệnh dùng thuốc phải nằm tại giường hoặc phải được giám sát chặt chẽ ít nhất trong 6 - 12 giờ sau mỗi lần uống những liều đầu tiên.

Cần thận trọng khi dùng thuốc cho người cao tuổi hoặc người suy nhược có bệnh tim vì nguy cơ hạ huyết áp nặng. Ở những người này cần phải giảm liều đầu tiên và có thể tăng dần nếu cần trong khi đó phải kiểm tra thường xuyên mạch và huyết áp.

Đối với người dùng thuốc thời gian dài, phải định kỳ xét nghiệm máu và test gan, vì có thể có các tác dụng phụ về huyết học và gan nặng. Natri metabisulfit chứa trong methotriptezin hydrochlorid tiêm

có thể gây phản ứng kiêu dị ứng, bao gồm phản vệ và cơn hen nguy kịch hoặc nhẹ, ở một số người nhạy cảm (hay xảy ra ở người có tiền sử hen). Cần chuẩn bị phương tiện cấp cứu sẵn sàng. Nếu xảy ra hạ huyết áp nghiêm trọng về lâm sàng, phải dùng phenylephrin hoặc methoxamin. Không được dùng adrenalin vì có thể làm huyết áp hạ thêm.

Thận trọng khi chỉ định cho các rối loạn tâm thần hưng cảm.

Thời kỳ mang thai

Giống như các phenothiazin khác, không được dùng methotriptazine cho người bệnh ở ba tháng cuối thai kỳ, vì tăng nguy cơ ADR về thần kinh và vàng da cho trẻ sơ sinh. Nên tránh dùng các thuốc an thần kinh trong ba tháng cuối thai kỳ. Tuy nhiên, có thể cho methotriptazine trong lúc chuyển dạ đẻ, vì rất ít khi xảy ra giảm con co tử cung.

Thời kỳ cho con bú

Với liều dùng để giảm đau trong khi chuyển dạ, sữa mẹ có thể chứa một lượng thuốc không đáng kể. Nhưng xét về nồng độ và liều lượng ở trẻ nhỏ, rất nhiều khả năng là không có bất kỳ nguy cơ nào cho trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của methotriptazine giống như các phenothiazin khác, nhưng hạ huyết áp thấp đứng nặng hơn và xảy ra thường xuyên hơn.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp thấp đứng, tim đập nhanh, đánh trống ngực. Thần kinh: Hội chứng ngoại tháp: Loạn trương lực cơ cấp, đứng ngồi không yên, hội chứng Parkinson, run quanh miệng, loạn động muộn (sau điều trị dài ngày).

Tác dụng hệ thần kinh tự quản: Khô miệng, nhìn mờ, bí tiểu tiện, táo bón, buồn ngủ.

Da: Mẩn cảm ánh sáng, phát ban ngoài da, phản ứng quá mẫn (mày đay, dát sần, chàm xuất huyết hoặc phì).

Hô hấp: Sung huyết mũi (ngạt mũi).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Mắt: Rối loạn điều tiết.

Nội tiết và chuyển hóa: Vú to ở nam, thay đổi về tính dục, tăng cân.

Tiết niệu - sinh dục: Khó tiêu tiện.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau vùng dạ dày.

Thần kinh - cơ: Run.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh, rối loạn điều hòa thân nhiệt, hạ thấp ngưỡng co giật.

Da: Da biến màu (nhiễm sắc xám - xanh do dùng thuốc dài ngày).

Nội tiết và chuyển hóa: Tiết nhiều sữa.

Tiết niệu - sinh dục: Liệt dương.

Huyết học: Mắt bạch cầu hạt, giảm bạch cầu.

Gan: Vàng da ứ mật, nhiễm độc gan.

Mắt: Bệnh võng mạc sắc tố.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để tránh hạ huyết áp thấp đứng, người bệnh dùng thuốc phải nằm tại giường hoặc phải được theo dõi ít nhất 6 - 12 giờ, sau mỗi lần uống những liều đầu tiên.

Liều đầu tiên ở người cao tuổi hoặc người có bệnh tim phải giảm và có thể tăng dần nếu cần, trong khi đó phải kiểm tra thường xuyên mạch và huyết áp.

Bốn hội chứng thần kinh (loạn trương lực cơ cấp, đứng ngồi không yên, hội chứng Parkinson và hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh hiếm gặp) thường hay xuất hiện ít lâu sau khi dùng thuốc và hai hội chứng xuất hiện muộn (thỉnh thoảng run quanh miệng và loạn vận động muộn) xảy ra sau khi dùng thuốc dài ngày.

Phản ứng loạn trương lực cơ cấp đáp ứng rất tốt khi tiêm các thuốc chống Parkinson kháng cholinergic. Uống các thuốc kháng cholinergic cũng có thể phòng được loạn trương lực cơ.

Đứng ngồi không yên đáp ứng kém với các thuốc chống Parkinson. Phải giảm liều lượng. Dùng benzodiazepin hoặc liều trung bình propanolol có thể có ích lợi.

Hội chứng Parkinson thường được xử trí bằng các thuốc chống Parkinson (thí dụ benztropine) có tính chất kháng cholinergic hoặc amantadin.

Hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh hiếm gặp nhưng nặng và có tỷ lệ tử vong cao (trên 10%). Điều trị hội chứng này phải nhanh và mạnh, làm hạ nhiệt do sốt cao bằng dùng khăn lạnh v.v., giải quyết tình trạng mất nước và hỗ trợ toàn thân. Các biện pháp đặc hiệu gồm có thuốc chủ vận dopamin, amantadin và bromocriptin, và thuốc chống co cơ dantrolene.

Loạn động muộn xuất hiện hàng tháng hoặc hàng năm sau khi bắt đầu dùng thuốc chống loạn thần và khoảng 50% trường hợp là sẽ không hồi phục. Các yếu tố nguy cơ đối với loạn động muộn gồm có tuổi cao, bệnh não thực thể, triệu chứng "phủ định", tiền sử hội chứng Parkinson và nghiện rượu, liều cao và/hoặc dùng lâu dài. Điều trị gồm giảm liều khi có thể. Có nhiều liệu pháp đặc hiệu đã được thử gồm có các thuốc làm giảm dopamin như tetrabenazine, benzodiazepin được dùng làm thuốc giãn cơ toàn thân và lithi. Run quanh miệng đáp ứng tốt với các thuốc kháng cholinergic và với ngừng thuốc.

Vàng da xảy ra ít ngày sau khi điều trị trong tuần thứ 2 đến tuần thứ 4. Vàng da thường nhẹ và có thể hết khi cho dùng thuốc tiếp tục. Nếu một người bệnh bị vàng da do thuốc an thần kinh mà cần phải dùng thuốc liên tục, có lẽ an toàn nhất là dùng liều thấp của một thuốc mạnh khác.

Rối loạn về máu: Đôi khi có tăng hoặc giảm nhẹ bạch cầu và tăng bạch cầu ura eosin. Giảm bạch cầu hạt là một biến chứng nặng nhưng hiếm xảy ra (không quá 1/10 000 người bệnh). Biến chứng này thường xảy ra vào 8 - 12 tuần đầu điều trị, cần phải theo dõi máu hàng tuần trong 18 tuần đầu và sau đó ít nhất mỗi tháng 1 lần. Bằng cách này, có thể ngăn ngừa được hầu hết các trường hợp dẫn đến mất bạch cầu hạt có khả năng gây tử vong.

Cách phòng ngừa tốt nhất là dùng liều thấp nhất có hiệu quả của thuốc chống loạn thần điều trị dài ngày và ngừng điều trị ngay khi thấy cần thiết hoặc khi không đạt được đáp ứng mong muốn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc có thể dùng đường uống, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Liều dùng:

Uống:

Người lớn và thiếu niên:

Loạn thần và đau nặng: Ban đầu uống 50 - 75 mg (base)/ngày chia làm 2 hoặc 3 lần, uống vào bữa ăn, liều tăng dần nếu cần và người bệnh chịu được thuốc. Nếu liều ban đầu cần đến 100 - 200 mg/ngày, người bệnh phải nằm tại giường trong vài ngày đầu để tránh giảm huyết áp thấp đứng. Có thể cần đến liều 1 g hoặc hơn mỗi ngày để điều trị loạn thần nặng.

An thần hoặc đau vừa: Ban đầu uống 6 - 25 mg (base)/ngày chia làm 3 lần, uống vào bữa ăn, liều tăng dần nếu cần và người bệnh dung nạp thuốc. Có thể giảm buồn ngủ ban ngày, nếu cần, bằng cách chia liều hàng ngày không đều nhau, phần liều cao uống vào ban đêm.

Trẻ em:

Loạn thần hoặc đau hoặc an thần: Liều ban đầu: 0,25 mg (base)/kg/ngày chia làm 2 hoặc 3 lần, uống cùng bữa ăn; liều tăng dần nếu cần và người bệnh dung nạp được thuốc. Liều không được vượt quá 40 mg/ngày ở trẻ dưới 12 tuổi.

Người cao tuổi: 1/2 liều thông thường ở người lớn.

Người bệnh tâm thần thực thể hoặc bị trạng thái lú lẫn cấp phải dùng liều ban đầu bằng 1/3 hoặc 1/2 liều thông thường ở người lớn. Liều tăng dần nhưng không sớm quá cách 2 - 3 ngày, nên cách 7 - 10 ngày nếu có thể.

Tiêm:

Người lớn và thiếu niên:

Bệnh tâm thần nặng hoặc đau cấp tính, khó chữa: Tiêm bắp ban đầu: 10 - 20 mg cách nhau 4 - 6 giờ, liều có thể tăng khi cần đối với đau và an thần.

Đau trong sản khoa: Tiêm bắp ban đầu: 15 - 20 mg; điều chỉnh liều và tiêm nhắc lại khi cần.

Đau sau phẫu thuật: Tiêm bắp: 2,5 - 7,5 mg ngay sau phẫu thuật, điều chỉnh liều và tiêm nhắc lại cách nhau 3 - 4 giờ khi cần. Sau khi cho liều đầu tiên, người bệnh phải nằm tại giường ít nhất 6 giờ để tránh giảm huyết áp thể đứng, chóng mặt hoặc ngất. Tác dụng còn lại của thuốc mê có thể cộng thêm vào tác dụng của thuốc này.

An thần trong tiền mê: Tiêm bắp: 2 - 20 mg/45 phút - 3 giờ trước khi phẫu thuật.

Bổ trợ gây mê trong khi phẫu thuật hoặc chuyển dạ đẻ: Tiêm truyền tĩnh mạch: 10 - 25 mg pha trong 500 ml dung dịch dextrose 5%, truyền với tốc độ 20 - 40 giọt/phút.

Trẻ em:

Bệnh tâm thần hoặc đau nặng: Tiêm bắp: 62,5 - 125 microgam/kg/ngày tiêm 1 lần hoặc chia nhiều lần.

Bổ trợ gây mê trong phẫu thuật: Truyền tĩnh mạch 62,5 microgam/kg pha trong 250 ml dung dịch dextrose 5%, truyền với tốc độ 20 - 40 giọt/phút.

Người cao tuổi:

Đau: Tiêm bắp ban đầu 5 - 10 mg cách 4 - 6 giờ/lần, liều tăng dần khi cần và người bệnh dung nạp được.

Tương tác thuốc

Thuốc hạ huyết áp: Vì có thể xảy ra tăng tác dụng hạ huyết áp, nên chống chỉ định dùng methotriprazin cho người bệnh đang dùng thuốc hạ huyết áp, kể cả thuốc ức chế monoamin oxydase.

Methotriprazin và các chất chuyển hóa được ghi nhận có khả năng ức chế hệ enzym cytochrom P450 2D6. Vì vậy khi phối hợp methotriprazin với các thuốc khác chuyển hóa qua enzym CYP2D6 thì có thể làm tăng nồng độ các thuốc này, hậu quả dẫn đến tăng tác dụng điều trị hoặc tăng độc tính như các thuốc chống loạn nhịp quinidin, disopyramid, procainamid, amiodaron, sotalol và dofetilid.

Thuốc ức chế TKTW: Methotriprazin có tác dụng cộng hoặc có thể tăng cường tác dụng của các thuốc ức chế TKTW khác như opiparanol hoặc các thuốc giảm đau khác, barbiturat hoặc các thuốc an thần khác, thuốc kháng histamin, thuốc trấn tĩnh hoặc rượu. Vì vậy phải thận trọng để tránh quá liều.

Thuốc kháng acetylcholin: Thuốc có thể tăng cường tác dụng của các thuốc kháng acetylcholin và các thuốc giãn cơ xương như succinylcholin. Phải thận trọng khi dùng thuốc đồng thời với atropin hoặc scopolamin vì có thể xảy ra tim đập nhanh, tụt huyết áp và các phản ứng hệ TKTW như kích thích, mè sảng và các triệu chứng ngoại tháp có thể bị nặng lên. Khi dùng methotriprazin đồng thời với atropin hoặc scopolamin, phải giảm liều atropin hoặc scopolamin.

Epinephrin (adrenalin): Methotriprazin đảo ngược tác dụng co mạch của adrenalin.

Các thuốc ức chế MAO: Methotriprazin nên tránh dùng cùng với các thuốc ức chế MAO vì có thể tăng độc tính, dẫn đến tử vong.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Tránh ánh sáng và tránh để đông lạnh.

Tương kỵ

Có thể tiêm cùng bơm tiêm methotriprazin hydrochlorid với atropin sulfat hoặc scopolamin hydrobromid nhưng không được trộn với các thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Trẻ em rất nhạy cảm với các thuốc an thần kinh. Đã có thông báo là dùng 350 mg clorpromazin cho một trẻ 4 tuổi đã gây tử vong. Cũng đã có báo cáo nhiễm độc rất nặng ở người lớn với liều 625 mg.

Triệu chứng: Úc chế TKTW là triệu chứng trội nhất. Mắt điếc phôi, chóng mặt, ngủ gà, bất tỉnh, co giật, ức chế hô hấp. Triệu chứng ngoại tháp có thể xảy ra muộn. Nhịp nhanh xoang, thời gian QT kéo dài, блок nhĩ thất, QRS giãn rộng, nhưng ít khi gặp loạn nhịp thất nặng. Giảm huyết áp. Hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh.

Xử trí: Rửa dạ dày cùng với than hoạt. Hỗ trợ hô hấp và điều chỉnh cân bằng kiềm toan. Chống co giật: Diazepam 10 - 20 mg cho người lớn, 0,1 - 0,2 mg/kg cho trẻ em. Triệu chứng ngoại tháp, cho biperiden 2 - 4 mg, trẻ em 0,04 mg/kg tiêm bắp cách nhau 30 phút. Theo dõi điện tâm đồ. Chống loạn nhịp, dùng thioridazin. Hạ huyết áp, cho truyền dịch tĩnh mạch và dopamin, noradrenalin, dobutamin.

Thông tin qui chế

Levomepromazin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Dicerixin; Tisercin.

LEVONORGESTREL (DỤNG CỤ TỬ CUNG CHỨA LEVONORGESTREL)

Tên chung quốc tế: Levonorgestrel (intra-uterine implants).

Mã ATC: G03AC03.

Loại thuốc: Thuốc tránh thai tổng hợp loại progestin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dụng cụ tử cung có chứa 52 mg levonorgestrel, giải phóng 20 microgam levonorgestrel/24 giờ.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel có tác dụng tránh thai, điều trị chứng đa kinh nguyên phát và phòng ngừa sự tăng sinh nội mạc tử cung do estrogen. Hiệu quả tránh thai duy trì được 5 năm, hiệu quả phòng tăng sinh nội mạc tử cung duy trì được 4 năm.

Tại tử cung, dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel sẽ giải phóng levonorgestrel trực tiếp vào niêm mạc tử cung, gây tác dụng chủ yếu là tại chỗ, bao gồm: Ngăn ngừa tăng sinh nội mạc tử cung, làm dày lớp niêm dịch cổ tử cung và suy giảm chức năng buồng trứng ở một số phụ nữ (trong một số chu kỳ kinh nguyệt). Ngoài ra, sự có mặt của dung cụ đặt trong buồng tử cung cũng góp phần vào hiệu quả tránh thai theo cơ chế cơ học. Những thử nghiệm lâm sàng cho thấy trong năm đầu dùng thuốc, tác dụng ngừa thai cao với tỷ lệ 0 - 0,2 trường hợp có thai trong 100 phụ nữ dùng thuốc, tỷ lệ có thai trong 5 năm là 0,7 trường hợp trong 100 phụ nữ.

Dụng cụ tử cung chỉ chứa levonorgestrel là một lựa chọn thích hợp cho liệu pháp tránh thai ở những người phụ nữ đa kinh. Sau khi lấy dụng cụ ra, sự có thai trở lại nhanh chóng và hoàn toàn.

Những lợi ích có thể kể đến của dụng cụ tử cung chỉ chứa levonorgestrel là: Cải thiện được tình trạng đau bụng kinh và sự mất máu nhiều qua các chu kỳ kinh nguyệt. Ngoài ra, tỷ lệ mắc viêm vùng chậu cũng có thể giảm xuống (đặc biệt trong đối tượng trẻ tuổi, là nhóm có nguy cơ mắc bệnh cao nhất).

Trong trường hợp đa kinh nguyên phát, tình trạng chảy máu kinh nguyệt giảm rõ trong vòng 3 - 6 tháng sau khi đặt dụng cụ tử cung có chứa levonorgestrel, có thể do tác dụng ngăn ngừa sự tăng sinh nội mạc. Nếu các triệu chứng trên không được cải thiện sau khi đặt dụng cụ tử cung, cần cân nhắc đến các liệu pháp điều trị khác.

Dược động học

Sau khi đặt một dụng cụ chứa 52 mg levonorgestrel vào buồng tử cung, ban đầu levonorgestrel sẽ được giải phóng với lượng 20 microgam một ngày vào buồng tử cung, tốc độ này sau đó sẽ giảm dần và đạt giá trị bằng $\frac{1}{2}$ sau 5 năm. Nồng độ levonorgestrel trong huyết tương đạt trạng thái ổn định ở mức 150 - 200 picogam/ml sau khi đặt dụng cụ vài tuần. Nồng độ đó được sau khi đặt 12, 24, 60 tháng là 180, 192, 159 picogam/ml tương ứng.

Chỉ định

Tránh thai.

Chứng đa kinh nguyên phát.

Phòng ngừa sự tăng sinh nội mạc tử cung do estrogen.

Chống chỉ định

Các chứng chỉ định chung của đặt dụng cụ trong buồng tử cung gồm:
Thiểu máu nặng.

Nhiễm khuẩn đường sinh dục mới mắc (không được kiểm soát và điều trị đầy đủ).

Chảy máu tử cung không rõ nguyên nhân.

Đi sang buồng tử cung hoặc tử cung nhỏ.

Bệnh lý ác tính ở đường sinh dục (cho đến khi nồng độ gonadotropin trong nước tiểu và huyết tương trở về bình thường).

Viêm vùng chậu.

Suy giảm miễn dịch.

Với các dụng cụ có chứa đồng: Dị ứng với đồng, bệnh Wilson, liệu pháp làm nóng cơ thể bằng điện.

Với dụng cụ tử cung chỉ chứa progesteron:

Bệnh gan cấp tính, u gan lành hoặc ác tính.

Viêm tắc tĩnh mạch hoặc bệnh huyết khối tắc mạch thể hoạt động.

Thận trọng

Mặc dù dụng cụ tử cung chỉ chứa levonorgestrel ít gây tác dụng toàn thân, song cần sử dụng thận trọng cho những người mắc ung thư vú chưa đến 5 năm. Tuy nhiên, cũng nên cân nhắc lợi ích tránh thai ở những người đa kinh có thời gian mắc ung thư vú đã lâu và triệu chứng đã thuyên giảm.

Levonorgestrel phải dùng thận trọng ở người có bệnh gan, động kinh, bệnh van tim, người có nguy cơ chửa ngoài tử cung và bệnh đái tháo đường.

Ngoài ra, cũng cần thận trọng cho những người có tiền sử trầm cảm, lupus ban đỏ hệ thống có kháng thể kháng phospholipid dương tính, vàng da ứ mật tái phát.

Thời kỳ mang thai

Không dùng cho phụ nữ mang thai. Nếu muốn có thai, phải lấy dụng cụ tử cung ra.

Thời kỳ cho con bú

Levonorgestrel vào sữa mẹ, nhưng nguy cơ đối với trẻ bú mẹ được coi như rất ít khả năng xảy ra do liều thấp.

Tác dụng không mong muôn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Nội tiết và chuyển hóa: Khởi đầu điều trị, có thể thấy rối loạn chảy máu kinh nguyệt như máu cục, hoặc chảy máu kéo dài, đau ngực,

đau bụng kinh. Các triệu chứng này sẽ thuyên giảm sau vài tháng. Giảm tình dục, vô kinh, phì đại nang tuyến cũng có thể gặp, hoặc xuất hiện u nang buồng trứng không triệu chứng (phát hiện qua siêu âm) và thường tự khỏi.

Tim mạch: Tăng huyết áp.

TKTW: Đau đầu, trầm cảm hoặc kích động.

Da: Trứng cá.

Tiêu hóa: Đau bụng, buồn nôn, tăng cân.

Tiết niệu - sinh dục: Viêm cổ tử cung, khí hư, đau vùng chậu hông, chảy máu âm đạo, viêm âm đạo.

Thần kinh - cơ: Đau lưng.

Tại buồng tử cung: Thủng buồng tử cung, di chuyển hoặc roi dụng cụ tử cung, nhiễm khuẩn khung chậu, đau hoặc chảy máu tại nơi đặt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Chướng bụng, rụng tóc, râm lông, thiếu máu, phù mạch, gãy dụng cụ, giao hợp đau, chàm, đau nửa đầu, thay đổi tâm trạng, ngứa, ban đỏ, nhiễm khuẩn, mày đay.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần khám lại sau 4 - 12 tuần đặt dụng cụ tử cung, và sau đó là hàng năm. Cần nhìn thấy sợi dây của dụng cụ tử cung, nếu chiều dài sợi dây này thay đổi, có thể dụng cụ đã bị gãy, hoặc làm thủng buồng tử cung, hoặc rơi ra ngoài. Có thể kiểm tra bằng siêu âm qua âm đạo. Cần kiểm soát các trường hợp chảy máu kinh nguyệt kéo dài, vô kinh, kinh nguyệt bất thường; đo huyết áp, kiểm tra đường huyết ở những người bị đái tháo đường; kiểm tra nồng độ LDL ở những người bị tăng lipid máu; tái khám sau những chu kỳ kinh đầu tiên sau khi đặt dụng cụ tử cung.

Những bệnh nhân có đau vùng bụng dưới cần được kiểm tra về khả năng tắc buồng trứng hoặc có thai lạc chỗ. Có thể phòng đau do đặt dụng cụ bằng các thuốc giảm đau NSAID hoặc ibuprofen dùng 30 phút trước khi đặt.

Kiểm soát các dấu hiệu nhiễm khuẩn do đặt dụng cụ, đặc biệt ở những người có nguy cơ cao như sử dụng corticoid kéo dài hoặc đái tháo đường typ 1.

Liều lượng và cách dùng

Dụng cụ tử cung thường có hình chữ T, có chứa 52 mg levonorgestrel, được đặt trong buồng tử cung, sẽ giải phóng 20 microgam levonorgestrel trong 24 giờ.

Để tránh thai hoặc điều trị chứng đa kinh nguyên phát:

Dụng cụ tử cung có chứa levonorgestrel được đặt vào buồng tử cung trong vòng 7 ngày đầu của chu kỳ kinh nguyệt, hoặc bắt cứ ngày nào (khi dùng thay thế cho một liệu pháp khác), hoặc bắt cứ ngày nào thuận tiện cho người phụ nữ với điều kiện người đó không có thai hoặc không có nguy cơ có thai (có thể dùng thêm một biện pháp cơ học khác, như bao cao su, trong 7 ngày tiếp theo), hoặc dùng ngay sau khi nạo thai. Trường hợp sau khi sinh, nên trì hoãn ít nhất 4 tuần sau khi sinh. Hiệu quả tránh thai duy trì được 5 năm.

Để phòng tăng sinh nội mạc tử cung do dùng estrogen:

Đặt dụng cụ trong buồng tử cung vào những ngày cuối của chu kỳ kinh, hoặc khi hết kinh (withdrawal bleeding), hoặc bắt cứ thời gian nào nếu vô kinh. Hiệu quả duy trì 4 năm.

Lưu ý: Khi lấy dụng cụ ra mà không muốn có thai ngay và không thay thế ngay bằng một biện pháp tránh thai khác, cần lấy ở những ngày đầu tiên của chu kỳ kinh nguyệt. Nếu không, phải dùng biện pháp tránh thai khác trong ít nhất 7 ngày trước khi lấy dụng cụ.

Tương tác thuốc

Bởi dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel có tác dụng tại chỗ là chủ yếu nên tương tác thuốc ít xảy ra, kể cả các thuốc gây cảm ứng enzym cũng không ảnh hưởng đáng kể đến hiệu quả tránh thai của thuốc.

Những thuốc cảm ứng enzym gan như barbiturat, primidon, phenobarbital, phenytoin, phenylbutazon, rifampicin, carbamazepin

và griseofulvin có thể làm tổn hại đến hiệu lực tránh thai của levonorgestrel. Đối với những phụ nữ đang dùng thuốc cảm ứng enzym gan điều trị dài ngày phải dùng một phương pháp ngừa thai khác.

Độ ổn định và bảo quản

Dụng cụ tử cung cần được bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C, trong điều kiện vô trùng và tránh để tái nhiễm, không nên dùng trong trường hợp bao bì đã mở ra hoặc bị hư hỏng.

Thông tin quy chế

Levonorgestrel có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

LEVONORGESTREL (VIÊN CÁY DƯỚI DA)

Tên chung quốc tế: Levonorgestrel (Subcutaneous implants).

Mã ATC: G03AC03.

Loại thuốc: Thuốc tránh thai tổng hợp loại progestin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên cây dưới da chứa 75 mg levonorgestrel, mỗi bộ sản phẩm gồm 2 viên.

Được lý và cơ chế tác dụng

Viên cây dưới da chỉ chứa levonorgestrel được dùng như một liệu pháp tránh thai đơn thuần có tác dụng kéo dài, với hiệu quả tránh thai có thể tới 5 năm. Tỷ lệ có thai trong vòng 5 năm ở những phụ nữ dùng thuốc là 0,5 trên 100 người. Cơ chế tác dụng của các thuốc tránh thai đơn thuần chỉ chứa progesteron chủ yếu là cơ chế tại chỗ: Làm dày lớp niêm dịch cổ tử cung, làm cho tinh trùng không thể thâm nhập, và ngăn ngừa sự tăng sinh của lớp nội mạc tử cung, làm cho trứng thụ tinh không thể làm tổ được.

Dược động học

Sau khi cây dưới da, thuốc được giải phóng với tốc độ 60 - 70 microgam/ngày vào tuần thứ 5 và thứ 6. Tốc độ này sẽ giảm dần vào các năm tiếp theo.

Sau khi cây sẽ có 70 microgam levonorgestrel được giải phóng ra trong 24 giờ. Sau đó tốc độ giải phóng thuốc giảm chậm, sau 1 năm đạt mức 30 microgam trong 24 giờ. Nồng độ levonorgestrel trong huyết tương đạt mức cao nhất trong những tháng đầu (6 đến 12 tháng), đạt xấp xỉ 1,1 nanomol/lít. Sau đó trong những năm tiếp theo nồng độ thuốc trong huyết tương ổn định ở khoảng 0,9 nanomol/lít.

Sau khi bỏ nang cây dưới da, levonorgestrel không còn thấy trong huyết tương sau 24 - 36 giờ, và chu kỳ kinh nguyệt bình thường trở lại ngay giống như sau khi ngừng sử dụng viên tránh thai.

Chỉ định

Tránh thai.

Chống chỉ định

Mang thai hoặc nghi mang thai.

Chảy máu âm đạo bất thường không chẩn đoán được nguyên nhân. Viêm tắc tĩnh mạch hoặc bệnh huyết khối tắc mạch thể hoạt động. Bệnh gan cấp tính, u gan lành hoặc ác tính.

Tiền sử ung thư vú (có thể dừng lại sau 5 năm nếu không có bằng chứng của bệnh và không dùng được biện pháp tránh thai nào khác).

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính.

Có tiền sử tăng áp lực nội sọ vô căn.

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Levonorgestrel cây dưới da phải được dùng thận trọng đối với người có bệnh gan, bệnh động kinh, bệnh van tim, người có nguy

cơ chứa ngoài tử cung, người tăng huyết áp, đái tháo đường, đau nửa đầu, nhiễm trùng khung chậu, rối loạn hấp thu nghiêm trọng và bệnh lá nuôi dương tính (cho đến khi nồng độ gonadotropin trong nước tiểu và huyết thanh trở về bình thường).

Ở người có tiền sử bệnh huyết khối tắc mạch thì chỉ nên dùng levonorgestrel cây dưới da khi các phương pháp khác không thích hợp và sau khi đã cân nhắc cẩn thận về các mặt nguy cơ và lợi ích. Thuốc tránh thai loại hormon có thể gây giữ nước ở mức độ nhất định, nên thuốc phải được dùng thận trọng ở những người mắc những bệnh có thể bị nặng thêm do giữ nước, như hen suyễn và phù thũng.

Ngoài ra, những người bị lupus ban đỏ hệ thống có kháng thể kháng phospholipid dương tính, đa nang buồng trứng hoặc có tiền sử vàng da khi có thai cũng cần thận trọng.

Thời kỳ mang thai

Rất hiếm có báo cáo về dị tật bẩm sinh ở con các bà mẹ đã vô ý dùng levonorgestrel cây dưới da trong giai đoạn đầu của thai kỳ. Những nghiên cứu dịch tễ học diện rộng cho thấy ở những phụ nữ đã dùng thuốc tránh thai uống trước khi có thai, nguy cơ xuất hiện khuyết tật khi sinh ở con họ không tăng.

Thời kỳ cho con bú

Levonorgestrel được phân bố trong sữa mẹ, nhưng với hàm lượng thấp nên không có nguy cơ nào đáng quan tâm.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những ADR xảy ra khi dùng levonorgestrel cây dưới da trong năm đầu là rối loạn kinh nguyệt, thường là kinh nguyệt ít, vô kinh và đau hoặc ngứa ở xung quanh vùng cây, đau đầu, tình trạng kích động, buồn nôn, nôn, hoa mắt, chóng mặt, ngon miệng hoặc chán ăn thất thường, tăng cân, đau vú, rậm lông, rụng tóc. Còn có thể có các phản ứng khác như xuống sữa, viêm cổ tử cung, thay đổi tính khí, trầm cảm, đau cơ xương, khó chịu vùng bụng, viêm âm đạo.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Tình trạng nóng nảy.

Nội tiết: Kinh nguyệt không đều, vô kinh, căng vú.

Da: Trứng cá.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau đầu, trầm cảm.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Tăng cân.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giống như bất kỳ phương pháp nào dùng hormon để tránh thai, levonorgestrel cây dưới da chỉ được dùng dưới sự giám sát về y tế. Thăm khám các cơ quan vùng khung chậu và tuyến vú cùng việc đo huyết áp cần được theo dõi với các khoảng cách thời gian thích hợp. Do một số người dùng levonorgestrel cây dưới da có những thời kỳ vô kinh nên bất kỳ lúc nào nghi có thai đều phải tiến hành xét nghiệm thai nghén.

Sau một thời gian có kinh bình thường đều đặn mà bị mất kinh trong vòng 6 tuần lễ hoặc hơn chứng tỏ đã có thai. Khi có thai phải lấy bỏ các nang đã cây dưới da ra. Chữa ngoài tử cung đã xảy ra ở những người sử dụng cây dưới da. Nguy cơ chữa ngoài tử cung tăng lên vào những năm thứ 4, thứ 5 sau khi cây dưới da và ở những phụ nữ nặng cân. Bất cứ người bệnh nào có đau vùng bụng dưới hoặc đã có mang phải xem xét để loại trừ chữa ngoài tử cung. Do levonorgestrel với liều thấp không đủ để ức chế hoàn toàn sự phát triển của buồng trứng nên có thể gây nguy cơ phát triển các nang buồng trứng. Thông thường những nang này dễ tự tiêu đi.

Liều lượng và cách dùng

Levonorgestrel cây dưới da được chỉ định cho những phụ nữ từ 18 đến 40 tuổi. Thời gian dùng trong 5 năm. Lý tưởng nhất là cây

vào ngày thứ nhất của vòng kinh, cũng có thể cấy vào ngày thứ 2 đến ngày thứ 5 và phải dùng thêm một biện pháp tránh thai khác không có hormon trong vòng 7 ngày sau khi cấy. Kỹ thuật cấy và lấy thuốc ra phải được thực hiện bởi các nhân viên chuyên trách được đào tạo về kỹ thuật này.

Ché phẩm thông dụng hiện nay bao gồm 2 viên cấy, mỗi viên chứa 75 mg levonorgestrel, được cấy vào dưới da ở mặt trong cánh tay trong vòng 7 ngày đầu tiên của chu kỳ kinh nguyệt, hiệu quả duy trì tối 5 năm.

Một sản phẩm khác gồm 6 viên cấy, mỗi viên chứa 36 mg levonorgestrel, cũng cho hiệu quả 5 năm hiện nay đã không được dùng nữa.

Levonorgestrel cấy dưới da phải được lấy ra sau 5 năm. Có thể lấy ra vào bất cứ thời điểm nào của chu kỳ kinh nguyệt. Tác dụng tránh thai trên thực tế sẽ mất ngay và cần có một biện pháp mới bắt đầu nếu muốn tiếp tục tránh thai.

Tương tác thuốc

Tương tác của levonorgestrel dạng cấy dưới da cũng giống viên thuốc tránh thai đường uống, cụ thể:

Levonogestrel làm tăng tác dụng/độc tính của: Các benzodiazepin, selegilin, voriconazol.

Levonogestrel làm giảm tác dụng/độc tính của: Thuốc kháng vitamin K.

Các thuốc làm tăng tác dụng/độc tính của levonogestrel gồm: Voriconazol, thuốc thảo dược có chứa progesteron.

Các thuốc làm giảm tác dụng/độc tính của levonogestrel gồm: Acitretin, aminoglutethimide, aprepitant, barbiturat, carbamazepin, deferasirox, felbamat, fosaprepitant, griseofulvin, mycofenolat, oxcarbazepin, primidon, phenobarbital, phenytoin, phenylbutazon, rifampicin, dẫn xuất acid retinoic, các chất cảm ứng enzym CYP3A4 mạnh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Quá liều levonorgestrel có thể gây ứ dịch cùng các tác dụng kèm theo và chảy máu tử cung bất thường.

Thông tin qui chế

Que cấy giải phóng levonorgestrel có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

LEVONORGESTREL (VIÊN UỐNG)

Tên chung quốc tế: Levonorgestrel (oral tablets).

Mã ATC: G03AC03, G03AD01.

Loại thuốc: Thuốc tránh thai/Thuốc tránh thai khẩn cấp loại progestin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén tránh thai đơn thuần dùng hàng ngày chứa 30 microgam levonorgestrel.

Viên nén tránh thai khẩn cấp chứa 0,75 mg (2 viên) hoặc 1,5 mg levonorgestrel (1 viên)

Viên tránh thai phối hợp loại 1 pha chứa 30 microgam ethinylestradiol và 150 microgam levonorgestrel, dùng trong 21 ngày, nghỉ hoặc dùng giả được 7 ngày.

Viên tránh thai phối hợp loại 3 pha chứa 30 microgam ethinylestradiol và 50 microgam levonorgestrel dùng trong 6 ngày đầu, 40 microgam ethinylestradiol và 75 microgam levonorgestrel dùng trong 5 ngày tiếp theo, 30 microgam ethinylestradiol và 125 microgam levonorgestrel dùng trong 10 ngày cuối, nghỉ hoặc

dùng giả được 7 ngày.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Levonorgestrel và đồng phân hữu tuyền (+) của nó - Norgestrel đều là những progestin tổng hợp, thuộc dẫn xuất 19-nortestosterone. Chúng có thể dùng một mình hoặc phối hợp với estrogen trong liệu pháp tránh thai. Levonorgestrel thường dùng hơn và có hiệu quả hơn norgestrel gấp 2 lần.

Với liều thấp, tác dụng tránh thai của progestin đơn thuần là do làm dày lớp niêm dịch cổ tử cung, làm cho tinh trùng không thể xâm nhập, và ngăn ngừa sự tăng sinh của lớp nội mạc tử cung, làm cho trứng thụ tinh không thể làm tổ được. Hiệu quả tránh thai của viên thuốc tránh thai đơn thuần chỉ có progestin thấp hơn so với viên tránh thai phối hợp estrogen - progestin, do đó yêu cầu người dùng phải tuân thủ cao hơn, và phải dùng hàng ngày mà không được phép ngắt quãng. Với liều cao hơn, progestin có tác dụng ức chế sự rụng trứng do làm giảm đình hormone LH cần thiết ở giữa chu kỳ kinh nguyệt.

Levonorgestrel cũng được phối hợp với estrogen trong liệu pháp hormon thay thế ở phụ nữ mãn kinh nhằm ngăn ngừa sự tăng sinh quá mức nội mạc tử cung do estrogen gây ra. Chỉ định này thường được áp dụng khi sử dụng liệu pháp hormon thay thế lâu dài trên những phụ nữ có tử cung còn nguyên vẹn.

Dược động học

Sau khi uống levonorgestrel hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn ở đường tiêu hóa và không bị chuyển hóa bước đầu ở gan. Sinh khả dụng của levonorgestrel hầu như bằng 100%. Trong huyết thanh, levonorgestrel liên kết với globulin gắn hormone sinh dục (SHBG) và với albumin. Con đường chuyển hóa quan trọng nhất của levonorgestrel là khử oxy, tiếp sau là liên hợp. Tốc độ thanh thải thuốc có thể khác nhau nhiều lần giữa các cá thể; nửa đời thải trừ của thuốc ở trạng thái ổn định xấp xỉ 36 ± 13 giờ. Levonorgestrel và các chất chuyển hóa bài tiết qua nước tiểu và phân. Nồng độ levonorgestrel trong huyết thanh có thể ức chế phóng noãn là 0,2 microgam/lít. Khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết thanh xuất hiện sau $1,1 \pm 0,4$ giờ. Uống 30 microgam levonorgestrel có nồng độ đỉnh là $0,9 \pm 0,7$ microgam/lít. Các chất gây cảm ứng enzym ở microsomes gan như rifampicin, phenytoin có thể làm tăng tốc độ chuyển hóa của các thuốc uống tránh thai, bao gồm cả estrogen và progestin, do đó nồng độ điều trị trong máu của những thuốc này bị giảm.

Tuần hoàn gan - ruột của các thuốc tránh thai dạng uống có thể bị ảnh hưởng bởi hệ vi khuẩn đường ruột. Trong huyết tương, levonorgestrel có thể liên hợp với sulfat và acid glucuronic. Những dạng liên hợp này được bài tiết vào mật rồi đến ruột, ở đây chúng có thể bị vi khuẩn ruột thủy phân và giải phóng thuốc nguyên dạng, dạng này lại được tái hấp thu vào tuần hoàn cửa. Các thuốc kháng sinh ức chế tác dụng này của vi khuẩn, kết quả là giảm nồng độ hormon trong huyết tương.

Levonorgestrel cũng phân bố vào sữa mẹ.

Chỉ định

Tránh thai đơn thuần hoặc kết hợp với estrogen.

Tránh thai khẩn cấp.

Phối hợp với estrogen trong liệu pháp hormon thay thế.

Chống chỉ định

Mang thai hoặc nghi mang thai.

Chảy máu âm đạo bất thường không chẩn đoán được nguyên nhân. Viêm tắc tĩnh mạch hoặc bệnh huyết khối tắc mạch thể hoạt động. Bệnh gan cấp tính, u gan lành hoặc ác tính.

Tiền sử ung thư vú (có thể dùng lại sau 5 năm nếu không có bằng chứng của bệnh và không dùng được biện pháp tránh thai nào khác).

Vàng da hoặc ngứa dai dẳng trong lần có thai trước.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính.

Có tiền sử tăng áp lực nội sọ vô căn.

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Levonorgestrel phải được dùng thận trọng đối với người động kinh, bệnh van tim, bệnh tuẫn hoản não, tiền sử có thai ngoài tử cung, tăng huyết áp, đái tháo đường, đau nửa đầu, nhiễm trùng khung chậu, rối loạn hấp thu nghiêm trọng và bệnh lá nuối dương tính (cho đến khi nồng độ gonadotropin trong nước tiểu và huyết thanh trở về bình thường).

Ngoài ra, những người bị lupus ban đỏ hệ thống có kháng thể kháng phospholipid dương tính, đa nang buồng trứng hoặc có tiền sử vàng da khi có thai cũng cần thận trọng.

Levonorgestrel có thể gây ứ dịch, cho nên khi kê đơn levonorgestrel phải theo dõi cẩn thận ở người hen suyễn, phù thũng.

Thời kỳ mang thai

Progestin dùng với liều cao có thể gây nam tính hóa thai nhi nữ. Tuy có số liệu trên động vật thí nghiệm, nhưng trên người, dùng với liều thấp thì không phát hiện có vấn đề gì. Những nghiên cứu diện rộng cho thấy nguy cơ về khuyết tật bẩm sinh không tăng ở những trẻ em có mẹ dùng thuốc uống tránh thai trước khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc tránh thai đường uống chỉ có progestin không ảnh hưởng đến thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Kinh nguyệt không đều thường gặp ở người dùng thuốc tránh thai progestin duy nhất và thường là lý do để người dùng thay đổi phương pháp.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Nhức đầu, trầm cảm, hoa mắt chóng mặt.

Nội tiết: Phù, đau vú.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Tiết niệu - sinh dục: Ra máu (chảy máu thường xuyên hay kéo dài, và ra máu ít), vô kinh.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Thay đổi cân nặng.

Thần kinh: Giảm dục tính.

Nội tiết: Rậm lông, ra mồ hôi, hói.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR thường gặp nhất trong liệu pháp levonorgestrel là rối loạn kinh nguyệt (khoảng 5%). Tiếp tục dùng thuốc thì rối loạn kinh nguyệt giảm. Chảy máu âm đạo thất thường khi sử dụng levonorgestrel có thể che lấp những triệu chứng của ung thư cổ tử cung hoặc ung thư nội mạc tử cung, do đó cần phải định kỳ (6 - 12 tháng) khám phụ khoa để loại trừ ung thư. Chứa ngoài tử cung xảy ra nhiều hơn ở những phụ nữ dùng thuốc tránh thai uống chỉ có progestin. Nguy cơ này có thể tăng lên khi sử dụng levonorgestrel dài ngày và thường ở những người tăng cân. Ở những phụ nữ đang dùng levonorgestrel mà có thai hoặc thấy đau vùng bụng dưới thi thảy thuốc cần cảnh giác về khả năng có thai ngoài tử cung. Bất kỳ người bệnh nào thấy đau vùng bụng dưới đều phải thăm khám để loại trừ có thai ngoài tử cung. Người ta thấy khi dùng levonorgestrel hoặc thuốc tránh thai uống nguy cơ bị bệnh huyết khối tắc mạch tăng. Ở người dùng thuốc, nguy cơ đó tăng khoảng 4 lần so với người không dùng thuốc. Khi người dùng thuốc bị viêm tắc tĩnh mạch hoặc bệnh huyết khối tắc mạch, phải ngừng thuốc. Ở những phụ nữ phải ở trạng thái bất động kéo dài do phẫu thuật hoặc do các bệnh khác cũng phải ngừng thuốc. Nếu mất thị giác một phần hoặc hoàn toàn, dần dần hoặc đột ngột, hoặc xuất hiện lồi mắt, nhìn đôi, phù gai thị,

nhức đầu dữ dội phải ngừng thuốc ngay tức khắc.

Liều lượng và cách dùng

Tránh thai:

Viên thuốc tránh thai đơn thuần: Liều hàng ngày tương đương với 30 hoặc 37,5 microgam levonorgestrel.

Viên uống tránh thai phối hợp loại 1 pha: Liều hàng ngày tương đương với 150 - 250 microgam levonorgestrel.

Viên uống tránh thai phối hợp loại 3 pha: Liều hàng ngày tương đương với 50 - 125 microgam levonorgestrel.

Viên thuốc tránh thai chứa levonorgestrel được uống vào ngày thứ nhất của chu kỳ kinh nguyệt và dùng mỗi ngày 1 viên không đứt quãng suốt thời gian muốn tránh thai. Nếu bắt đầu vào một ngày khác của chu kỳ kinh thì cần thêm một liệu pháp hỗ trợ khác (như bao cao su hoặc thuốc diệt tinh trùng) trong vòng 48 giờ sau khi giao hợp. Những người bị sảy thai, có thể dùng viên tránh thai đường uống đơn thuần chỉ chứa progestin vào ngay ngày hôm sau. Với những người cho con bú hoàn toàn có thể bắt đầu dùng thuốc vào tuần thứ 6 sau khi sinh, nếu chỉ bú một phần, có thể bắt đầu ngay từ tuần thứ 3 sau khi sinh.

Thuốc phải dùng vào một thời điểm cố định trong ngày để giữ khoảng cách giữa những lần dùng thuốc luôn luôn vào khoảng 24 giờ. Nếu khoảng cách đó kéo dài hơn 27 giờ (chậm hơn bình thường 3 giờ) thì tác dụng tránh thai có thể bị giảm. Nếu lỡ quên 1 viên trong khoảng 3 giờ, cần uống lại viên đó càng sớm càng tốt, viên tiếp theo uống như bình thường. Nếu lỡ quên 1 viên quá 3 giờ thì ngoài việc uống bổ sung viên đó càng sớm càng tốt thì phải áp dụng thêm một biện pháp tránh thai khác (như dùng bao cao su) trong vòng 2 ngày. Liệu pháp tránh thai khẩn cấp cũng được xem xét nếu lỡ quên một viên quá 3 giờ và có một cuộc giao hợp không được bảo vệ trong vòng 2 ngày sau đó.

Trong chu kỳ đầu dùng thuốc, cần áp dụng thêm một biện pháp tránh thai khác (không dùng phương pháp thân nhiệt) trong vòng 14 ngày đầu dùng thuốc.

Nôn và tiêu chảy trong khi uống thuốc: Nôn hoặc tiêu chảy nặng dẫn đến thay đổi hấp thu thuốc có thể xảy ra. Nếu nôn xuất hiện trong vòng 2 giờ sau khi uống thuốc, cần bù 1 viên khác càng sớm càng tốt, nên sử dụng viên thuốc cuối cùng ở mỗi vỉ. Nếu quá 3 giờ mà không được bù thuốc thì ngoài việc uống bổ sung viên đó càng sớm càng tốt, cần áp dụng thêm một biện pháp tránh thai khác (như dùng bao cao su) trong và sau 2 ngày khi các dấu hiệu trên được phục hồi. Nếu nôn hoặc ỉa chảy kéo dài, ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc thì cần áp dụng thêm một biện pháp tránh thai khác trong vòng 14 ngày kể từ khi hết nôn và tiêu chảy.

Chảy máu kinh, chảy máu thâm giọt bất thường có thể xảy ra ở một số phụ nữ khi bắt đầu dùng thuốc, nhưng sau một vài chu kỳ đầu kinh nguyệt lại trở lại đều đặn.

Tránh thai khẩn cấp:

Có thể dùng một liều duy nhất levonorgestrel 1,5 mg trong vòng 72 giờ sau khi giao hợp, dùng càng sớm càng tốt.

Hoặc 750 microgam levonorgestrel trong vòng 72 giờ sau khi giao hợp (dùng càng sớm càng tốt), nhắc lại liều trên sau 12 giờ.

Hoặc dùng viên tránh thai phối hợp có chứa 500 microgam levonorgestrel và 100 microgam ethinylestradiol trong vòng 72 giờ sau khi giao hợp, nhắc lại sau 12 giờ.

Liệu pháp hormon thay thế ở phụ nữ mãn kinh:

Levonorgestrel có thể phối hợp với estrogen trong liệu pháp hormon thay thế, dùng với liều 75 microgam đến 250 microgam trong 10 đến 12 ngày của một chu kỳ 28 ngày.

Tương tác thuốc

Levonorgestrel chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4

Các chất cảm ứng enzym gan như barbiturat, phenytoin, rifampicin, carbamazepin và griseofulvin có thể làm giảm tác dụng tránh thai của levonorgestrel. Đối với phụ nữ đang điều trị dài ngày bằng các thuốc cảm ứng enzym gan thì phải dùng một biện pháp tránh thai khác.

Sử dụng đồng thời các thuốc kháng sinh có thể làm giảm tác dụng của levonorgestrel, do can thiệp vào hệ vi khuẩn đường ruột.

Các thuốc làm tăng tác dụng/độc tính của levonorgestrel gồm: Voriconazol, thuốc thảo dược có chứa progestin.

Levonorgestrel làm tăng tác dụng/độc tính của: Các benzodiazepin, selegilin, voriconazol.

Levonorgestrel làm giảm tác dụng/độc tính của thuốc kháng vitamin K.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 20 - 25 °C.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông báo nào cho thấy dùng quá liều thuốc tránh thai uống gây tác dụng xấu nghiêm trọng. Do đó nói chung không cần thiết phải điều trị khi dùng quá liều. Tuy vậy, nếu quá liều được phát hiện sớm trong vòng 1 giờ và với liều lớn tới mức mà thấy nên xử trí thì có thể rửa dạ dày, hoặc dùng một liều ipecacuanha thích hợp. Không có thuốc giải độc đặc hiệu và điều trị là theo triệu chứng.

Thông tin qui chế

Levonorgestrel có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

ECee2; Levonia; Love-Days; Medonor; Naphalevo; Naphanor; Nicpostinew; Noverry; Posthappy; Postinor-2; Postorose; Votrel.

LEVOHYROXIN

Tên chung quốc tế: Levothyroxine.

Mã ATC: H03AA01.

Loại thuốc: Hormon tuyến giáp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén (levothyroxin natri): 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200, 300 microgam.

Lọ bột khô để pha tiêm (levothyroxin natri): 200 microgam, 500 microgam. Dung môi để pha tiêm: Dung dịch natri clorid 0,9%.

Dung dịch uống: 5 microgam/giọt, chai 15 ml.

Được lý và cơ chế tác dụng

Levothyroxin là hormon chủ yếu của tuyến giáp, có tên hóa học là 3,5,3',5'-tetraiodo L-thyronin, có thể được gọi bằng các tên L-thyroxin, thyroxin hoặc T_4 . Tuyến giáp là tuyến nội tiết đóng vai trò điều hòa chuyển hóa thông qua tiết 2 hormon chính là thyroxin (T_4) và triiodothyronin (T_3). Sự tổng hợp hormon tuyến giáp phụ thuộc vào lượng iod đưa vào cơ thể qua đường ăn uống và được điều hòa bằng cơ chế tự điều hòa trong tuyến và theo trực dưới đồi - tuyến yên - tuyến giáp. Ở điều kiện tuyến giáp hoạt động bình thường, khi hàm lượng T_3 và T_4 tự do trong máu dưới ngưỡng sinh lý sẽ kích thích vùng dưới đồi tiết hormon giải phóng thyrotropin (thyrotropin releasing hormone-TRH), TRH sau đó kích thích tuyến yên giải phóng hormon kích thích tuyến giáp (thyrotropin-TSH). TSH tác động lên các receptor của nó ở tế bào tuyến giáp để tăng tổng hợp và bài tiết T_3 và T_4 . Ngược lại, khi hàm lượng T_3 và T_4 trong máu vượt ngưỡng sinh lý cần thiết, sự tiết TSH và có thể cả TRH sẽ bị ngăn lại. Nhận biết được hệ thống điều hòa ngược phức tạp này là một điều quan trọng trong chẩn đoán và điều trị loạn

năng giáp.

Trong 2 hormon tuyến giáp, lượng T_4 lưu hành trong tuần hoàn chỉ được tiết trực tiếp từ tuyến giáp trong khi phần lớn lượng T_3 trong cơ thể được tổng hợp từ T_4 bằng khử 1 iod ở các mô ngoại vi. Khoảng 40% lượng T_4 được chuyển thành T_3 và 40% được chuyển thành T_3 không hoạt động (gọi là reverse T_3). Hoạt tính chuyển hóa của T_3 mạnh hơn T_4 khoảng từ 3 đến 5 lần, vì vậy T_3 được coi là dạng hoạt động của hormon tuyến giáp, trong khi T_4 được coi là tiền hormon.

Levothyroxin sử dụng trong điều trị là chế phẩm tổng hợp, đồng phân tâ truyền (L-thyroxin), dưới dạng muối natri.

Tác dụng dược lý chính của hormon giáp là tăng tốc độ chuyển hóa của các mô cơ thể, giúp điều hòa phát triển và biệt hóa tế bào. Nếu thiếu hormon này ở trẻ em, sẽ chậm lớn và chậm trưởng thành hệ xương và nhiều bộ phận khác của cơ thể, đặc biệt chậm cốt hóa các đầu xương, chậm tăng trưởng và phát triển bộ não. Các tác dụng dược lý này biểu hiện ở mức tế bào qua trung gian, chủ yếu qua triiodothyronin.

Hormon tuyến giáp làm tăng tiêu thụ oxy ở đa số các mô và tăng tốc độ chuyển hóa cơ bản và chuyển hóa đường, lipid và protein. Như vậy, hormon đã tác động mạnh đến mọi cơ quan và đặc biệt quan trọng đối với phát triển hệ TKTW. Hormon tuyến giáp cũng tỏ ra có tác dụng trực tiếp đến mô, như làm tăng co bóp cơ tim.

Được động học

Levothyroxin, sau khi uống được hấp thu ở dạ dày - ruột, đạt đỉnh trong máu sau khoảng 2 - 4 giờ. Hấp thu dao động từ 40% đến 80%, đối làm tăng hấp thu. Tuổi già, một số thức ăn (ví dụ đậu nành và một số thuốc hoắc hóa chất làm giảm hấp thu levothyroxin (ví dụ: sucralfat và các thuốc bao phủ dạ dày chứa nhôm hydroxyd, calci carbonat; nhựa trao đổi ion như cholestyramin và natri polystyren sulfonat; sắt sulfat làm giảm hấp thu levothyroxin).

Trong tuần hoàn, trên 99% lượng levothyroxin lưu hành được liên kết với protein huyết tương; khoảng 3/4 lượng levothyroxin liên kết với globulin liên kết thyroxin (thyroxin-binding globulin-TBG), lượng còn lại liên kết với tiền albumin và albumin liên kết thyroxin (TBPA và TBA). Nửa đời huyết tương của levothyroxin ở người có chức năng tuyến giáp bình thường khoảng 6 - 7 ngày; tăng lên ở người thiếu năng giáp (hypothyroidism), khoảng 9 - 10 ngày; giảm đi ở người cường giáp (hyperthyroidism), khoảng 3 - 4 ngày.

Levothyroxin được chuyển hóa ở gan và thận thành triiodothyroxin (liothyronin; T_3) và dạng T_3 bát hoạt (reverse T_3 ; chiếm 40%). Sản phẩm chuyển hóa cuối cùng của levothyroxin sau các quá trình khử hóa nhóm amin và nhóm carboxyl là acid tetraiodothyroacetic; liên hợp với acid glucuronic và sulfuric trong gan, bài tiết vào mật qua tuần hoàn gan mật và bài tiết vào phân; được đào thải qua phân và nước tiểu.

L -thyroxin (T_4) có ái lực liên kết mạnh hơn L -triiodothyronin (T_3) ở cả trong máu tuần hoàn và trên tế bào, điều này giải thích tác dụng kéo dài của levothyroxin so với liothyronin.

Chỉ định

Điều trị thay thế hoặc bổ sung cho các hội chứng suy giáp do bất cứ nguyên nhân nào ở tất cả các lứa tuổi (kể cả ở phụ nữ có thai), trừ trường hợp suy giáp nhất thời trong thời kỳ hồi phục viêm giáp bán cấp.

Ức chế tiết thyrotropin (TSH): Tác dụng này có thể có ích trong bùn cỏ đơn thuần và trong bệnh viêm giáp mạn tính (Hashimoto), làm giảm kích thước bùn.

Phối hợp với các thuốc kháng giáp trong nhiễm độc giáp. Sự phối hợp này để ngăn chặn bùn giáp và suy giáp.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với levothyroxin; suy thượng thận không hồi phục;

cường giáp mà chưa được điều trị bằng thuốc kháng giáp trạng tổng hợp; suy tim mắt bù; suy mạch vành; loạn nhịp mắt kiểm soát. Không sử dụng levothyroxin cho những bệnh nhân sau phẫu thuật tuyến giáp nhưng vẫn có mức TSH máu bình thường.

Thận trọng

Không chỉ định levothyroxin cho mục đích chống béo phì, làm giảm cân; đặc tính rất nặng thâm chí đe dọa tính mạng có thể xuất hiện khi dùng levothyroxin kết hợp với các thuốc gây chán ăn.

Chỉ định levothyroxin cho người già đã bị thiểu năng giáp lâu ngày cần tăng liều một cách hết sức từ từ để tránh sự gia tăng bất thường về chuyển hóa cơ bản.

Chỉ định levothyroxin phải rất thận trọng cho những người có bướu cổ địa phương lâu ngày, bướu cổ to nhưng chức năng giáp bình thường; phụ nữ ở lứa tuổi quanh mạn kinh - dù TSH ở mức thấp của giới hạn bình thường; đặc biệt ở nam giới trên 60 tuổi, người bệnh đã được chẩn đoán loãng xương; bệnh mạch vành hoặc bệnh hệ thống.

Chỉ định levothyroxin ở người cao tuổi cũng hết sức thận trọng. Người ta đã từng ghi nhận với liều ức chế TSH của levothyroxin sẽ làm tăng tỷ lệ rung nhĩ lên gấp 3 lần.

Sử dụng rất thận trọng đối với bệnh nhân đái tháo đường và đái tháo nhạt. Sử dụng thận trọng và giảm liều ở những bệnh nhân đau thắt ngực hoặc các bệnh tim mạch khác.

Đối với bệnh nhân suy thượng thận có kèm suy giáp, khi chỉ định liệu pháp thay thế hormon giáp không kèm theo corticosteroid có thể dẫn đến suy thượng thận cấp. Xét nghiệm chẩn đoán thường xuyên và chỉ định thêm corticosteroid giúp ngăn ngừa tình trạng suy thượng thận trở lên trầm trọng.

Dùng levothyroxin dài ngày có thể làm giảm lượng khoáng trong xương.

Hiệu quả điều trị hoặc các dấu hiệu không dung nạp chỉ có thể nhận biết được sau từ 15 ngày đến 1 tháng dùng levothyroxin.

Không dùng đồng thời levothyroxin và natri iodid ^{131}I .

Điều trị hôn mê phù niêm phải dùng kèm glucocorticoid.

Ở trẻ em dùng quá liều gây liền sờm khớp sọ.

Nếu dùng phối hợp thuốc chống đông máu đường uống cần kiểm tra thường xuyên thời gian prothrombin và chỉ số INR để điều chỉnh liều lượng cho phù hợp (*chi tiết xem phần Tương tác thuốc*).

Thời kỳ mang thai

Các hormon tuyến giáp không dễ qua hàng rào nhau thai. Chưa thấy tác dụng nào đến bào thai khi người mẹ mang thai dùng hormon giáp. Việc điều trị vẫn được tiếp tục cho người phụ nữ thiểu năng tuyến giáp vì trong thời kì mang thai, nhu cầu levothyroxin có thể tăng. Cần điều chỉnh liều bằng cách kiểm tra định kỳ nồng độ TSH trong huyết thanh.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ hormon tuyến giáp được bài tiết qua sữa. Thuốc không gây tác dụng có hại đến trẻ nhỏ. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Triệu chứng cường giáp: Sụt cân, đánh trống ngực, hồi hộp, dễ kích thích, ia chảy, co cứng bụng, vã mồ hôi, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim, đau thắt ngực, run, đau đầu, mất ngủ, không chịu được nóng, sốt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Rụng tóc.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Đi ứng.

Tăng chuyển hóa, suy tim.

Loãng xương.

Gây liền sờm đường khớp sọ ở trẻ em.

U già ở não trẻ em.

Liều lượng và cách dùng

Levothyroxin thường dùng uống, cũng có thể tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp, thậm chí trong một số trường hợp có thể dùng qua ống thông dạ dày. Liều dùng phải được điều chỉnh theo đáp ứng của mỗi bệnh nhân. Chỉ số TSH là căn cứ để điều chỉnh liều.

Levothyroxin đường uống dùng 1 lần duy nhất trong ngày, uống vào lúc đói, thường trước bữa ăn sáng. Người bệnh nên duy trì cùng một thương hiệu levothyroxin (biệt dược) và nếu thay đổi thuốc, phải kiểm tra lại TSH huyết thanh và liều lượng levothyroxin phải điều chỉnh lại nếu cần.

Suy tuyến giáp ở người lớn:

Liều duy trì trung bình 100 tới 200 microgam, dùng 1 lần duy nhất trong ngày. Tuy nhiên, liều này phải được xác định bằng cách sử dụng liều khởi đầu thấp sau đó tăng liều từ từ để xác định được liều phù hợp. Thường khởi đầu với liều 50 - 100 microgam/ngày, sau đó nâng mức liều từ từ, 25 - 50 microgam mỗi lần tăng, trong khoảng 4 tuần cho đến khi có đáp ứng mong muốn và duy trì ở mức liều này.

Ở người > 50 tuổi, bị bệnh tim hoặc suy tuyến giáp nặng, nên khởi đầu với liều thấp: 12,5 - 25 microgam/ngày, tăng liều từ từ với mức tăng 12,5 - 25 microgam cho mỗi lần tăng, trong khoảng 4 tuần để đạt đến liều duy trì.

Suy tuyến giáp ở trẻ em:

Trẻ sơ sinh: Khởi đầu 10 - 15 microgam/kg, một lần duy nhất/ngày, điều chỉnh liều 2 tuần một lần với mức tăng 5 microgam/lần điều chỉnh cho đến khi đạt mức liều duy trì trung bình 20 - 50 microgam/ngày. Tối đa không vượt quá 50 microgam/ngày.

Trẻ từ 1 tháng - 2 tuổi: Khởi đầu 5 microgam/kg, duy nhất 1 lần / ngày, tối đa không vượt quá 50 microgam/ngày, điều chỉnh liều 2 - 4 tuần một lần với mức tăng 10 - 25 microgam/lần điều chỉnh cho đến khi đạt mức liều duy trì trung bình 20 - 70 microgam/ngày.

Trẻ từ 2 - 12 tuổi: Khởi đầu 50 microgam một lần duy nhất/ngày, điều chỉnh liều 2 - 4 tuần một lần với mức tăng 25 microgam/lần điều chỉnh cho đến khi đạt mức liều duy trì trung bình 75 - 100 microgam/ngày.

Trẻ từ 12 - 18 tuổi: Khởi đầu 50 microgam một lần duy nhất/ngày, sau đó nâng mức liều từ từ, 25 - 50 microgam mỗi lần tăng, trong khoảng 4 tuần cho đến khi có đáp ứng mong muốn và duy trì ở mức liều này.

Điều trị suy tuyến giáp cấp sau phẫu thuật, ở những bệnh nhân không có bệnh tim mạch: Dùng thay thế hormon giáp với liều ban đầu 1 microgam/kg/ngày, điều chỉnh tăng liều từ từ đến liều trung bình 1,7 microgam/kg/ngày

Điều trị ngăn suy giáp tiền triều: Liều ban đầu 2 microgam/kg/ngày, điều chỉnh tăng liều từ từ đến liều trung bình từ 2,1 đến 2,5 microgam/kg/ngày.

Phối hợp với thuốc kháng giáp tổng hợp trong điều trị bệnh basedow: Liều trung bình từ 25 đến 50 microgam/ngày.

Với người bệnh không uống được, có thể tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp, liều bằng 1/2 liều uống nếu ở trên.

Điều trị hôn mê phù niêm:

Truyền tĩnh mạch chậm (levothyroxin natri pha trong 250 ml dung dịch natri clorid 0,9%). Ngày đầu dùng 1 liều 200 - 500 microgam. Ngày thứ 2 nếu không thấy dấu hiệu cải thiện, thêm 1 liều 100 - 300 microgam. Các ngày tiếp theo dùng liều bổ sung 100 - 200 microgam cho đến khi đáp ứng chức năng giáp trở về bình thường hoặc bệnh nhân dùng được thuốc theo đường uống. Có thể dùng qua ống thông dạ dày, ngày đầu 300 - 600 microgam, ngày sau 100 microgam, các ngày sau đó 50 microgam.

Tương tác thuốc

Levothyroxin làm giảm tác dụng của ^{131}I , giảm tác dụng của *dẫn chất theophylin*.

Amiodaron ức chế phản ứng chuyển hóa levothyroxin thành triiodothyronin, làm giảm nồng độ T_3 trong máu đồng thời tăng nồng độ dạng T_3 bất hoạt (reverse T_3).

Rifampicin làm giảm tác dụng của levothyroxin do cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc.

Ciprofloxacin uống làm giảm tác dụng của levothyroxin, tuy nhiên uống 2 thuốc cách nhau 6 giờ tránh được tương tác.

Hormon tuyến giáp làm tăng tác dụng của thuốc *chống đông đường uống* (do tăng chuyển hóa các yếu tố gây đông máu của phức hợp thrombin) và dễ dẫn đến nguy cơ chảy máu. Cần theo dõi thường xuyên chỉ số prothrombin, chỉ số INR và điều chỉnh liều thuốc chống đông đường uống khi dùng trên những bệnh nhân thiếu nồng giáp đang điều trị với levothyroxin hoặc bệnh nhân cường giáp.

Các thuốc gây cảm ứng enzym như *carbamazepin*, *phenytoin*, *barbiturat* làm tăng chuyển hóa hormon giáp đưa đến giảm nồng độ hormon trong máu; cần tăng liều levothyroxin nếu dùng đồng thời với các thuốc này và giảm liều khi ngừng các thuốc này.

Cloroquin, *proguanil* gây cảm ứng enzym, làm tăng chuyển hóa levothyroxin, giảm nồng độ hormon trong máu, đưa đến nguy cơ suy giáp. Cần theo dõi chỉ số TSH, T_3 , T_4 huyết thanh và điều chỉnh tăng liều levothyroxin khi chỉ định cùng *cloroquin* hoặc *proguanil* và giảm liều khi ngừng các thuốc này.

Imatinib làm giảm nồng độ levothyroxin trong máu, có thể dẫn đến suy giáp. Nên tăng liều levothyroxin lên ít nhất gấp đôi khi chỉ định imatinib ở những bệnh nhân suy giáp.

Colestyramin, *muối sắt (đường uống)*, *muối calci (đường uống)*, *kayexalat*, *sucralfat* làm giảm hấp thu levothyroxin. Trường hợp cần dùng levothyroxin cùng với các thuốc trên phải uống cách nhau ít nhất 2 tiếng.

Levothyroxin làm giảm nồng độ *propranolol* trong máu.

Nồng độ digoxin trong huyết thanh bị giảm ở người cường giáp và tăng ở người suy giáp; người suy giáp nhạy cảm hơn với digoxin. Thuốc chống đái tháo đường và/hoặc insulin: Hormon tuyến giáp có thể làm tăng nhu cầu insulin hoặc thuốc chống đái tháo đường; nên theo dõi cẩn thận việc kiểm soát đái tháo đường, khi bắt đầu hoặc khi thay đổi hoặc ngừng điều trị tuyến giáp.

Ketamin: Gây tăng huyết áp và nhịp tim nhanh nếu dùng đồng thời với levothyroxin.

Corticosteroid: Sự thanh thải qua chuyển hóa các corticosteroid giảm ở người bệnh suy giáp và tăng ở người cường giáp, do đó có thể thay đổi cùng với sự thay đổi của tuyến giáp. Điều chỉnh liều phải dựa vào kết quả đánh giá chức năng tuyến giáp và tình trạng lâm sàng.

Estrogen làm tăng lượng levothyroxin liên kết protein huyết tương và giảm lượng tự do; cần tăng liều levothyroxin khi chỉ định cho phụ nữ tiền mãn kinh đang điều trị bằng estrogen. *Androgen*, ngược lại làm giảm lượng levothyroxin liên kết protein huyết tương, do đó làm tăng lượng levothyroxin tự do trong máu.

Raloxifen có tương tác làm giảm tác dụng của levothyroxin, cần tăng liều levothyroxin khi chỉ định cho phụ nữ đang dùng raloxifen. Tương tác này có thể khắc phục khi dùng 2 thuốc cách nhau khoảng 12 giờ.

Tương tác của levothyroxin với thuốc ức chế HIV-protease cũng đã được ghi nhận, cần tăng liều levothyroxin khi chỉ định cùng ritonavir và giảm liều khi chỉ định cùng indinavir.

Thuốc hạ cholesterol nhóm statin như *lovastatin* và *simvastatin* được phát hiện có tương tác với levothyroxin. Lovastatin được phát hiện cả trường hợp làm tăng, cả trường hợp làm giảm tác

dụng của levothyroxin; simvastatin được ghi nhận cần tăng liều levothyroxin khi chỉ định cùng thuốc này.

Thuốc giống thần kinh giao cảm: Dùng đồng thời với levothyroxin có thể tăng nguy cơ bệnh mạch vành, có thể do hormon giáp làm tăng tính nhạy cảm của thụ thể với catecholamin.

Thuốc điều trị trầm cảm: Lithi ức chế giải phóng hormon từ tuyến giáp vào tuần hoàn, gây biếng ăn suy giáp trên lâm sàng. Tác dụng của levothyroxin bị suy giảm bởi sertraline, cần tăng liều levothyroxin khi chỉ định cho bệnh nhân suy giáp đang dùng sertraline. Dùng đồng thời levothyroxin với thuốc chống trầm cảm 3 vòng sẽ làm tăng tác dụng và tăng độc tính của cả 2 thuốc, có thể do tăng nhạy cảm với catecholamin; tác dụng của thuốc trầm cảm ba vòng có thể đến sớm hơn.

Các thuốc chống viêm không steroid: Trong khi điều trị với một số thuốc chống viêm, nồng độ T_4 và T_3 bị thấp giả. Định lượng TSH huyết thanh ít bị tác động hơn, do đó dùng TSH tốt hơn.

Orlistat làm giảm tác dụng của levothyroxin, cần theo dõi chức năng giáp khi dùng đồng thời 2 thuốc này. Hai thuốc này cần uống cách nhau ít nhất 4 giờ.

Các cytokin (interferon, interleukin): Có thể gây cả chứng suy giáp và cường giáp.

Somatrem/Somatropin: Dùng đồng thời với hormon tuyến giáp quá nhiều có thể làm cốt hóa nhanh đầu xương. Suy giáp không được điều trị có thể ảnh hưởng đến đáp ứng tăng trưởng với 2 thuốc này.

Độ ổn định và bảo quản

Levothyroxin không bền khi tiếp xúc với ánh sáng, không khí nóng, ẩm. Dạng viên nén bảo quản ở nhiệt độ phòng (từ 15 đến 30 °C), tránh ẩm, tránh ánh sáng. Dạng bột pha tiêm bảo quản ở nhiệt độ phòng (từ 15 đến 30 °C), khi sử dụng pha với 5 ml nước muối sinh lý, lắc kỹ; dịch hoàn nguyên phải dùng ngay khi pha xong, phần không dùng phải hủy bỏ không lưu giữ để dùng về sau.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Gây trạng thái tăng chuyển hóa tương tự như nhiễm độc giáp nội sinh. Dấu hiệu và triệu chứng như sau: Giảm cân, tăng thèm ăn, đánh trống ngực, bồn chồn, ỉa chảy, co cứng bụng, vã mồ hôi, nhịp tăng nhanh, tăng huyết áp, loạn nhịp, giật rung, mất ngủ, sợ nóng, sốt, rối loạn kinh nguyệt. Triệu chứng không phải lúc nào cũng rõ, có thể nhiều ngày sau khi uống thuốc mới xuất hiện.

Xử trí:

Levothyroxin cần được giảm liều hoặc ngừng tạm thời nếu dấu hiệu và triệu chứng quá liều xuất hiện. Quá liều cấp, phải điều trị triệu chứng và hỗ trợ ngay. Mục đích điều trị là làm giảm hấp thu ở đường tiêu hóa và chống tác dụng trên thần kinh trung ương và ngoại vi chủ yếu là những tác dụng tăng hoạt động giao cảm. Có thể rửa dạ dày ngay hoặc gây nôn nếu không có chống chỉ định khác (hôn mê, co giật, mất phản xạ nôn). Cholestyramin hoặc than hoạt cũng được dùng để giảm hấp thu levothyroxin khi người lớn uống trên 10 mg và trẻ em 5 mg trong vòng 1 giờ. Cho thở oxy và duy trì thông khí nếu cần. Dùng các chất chẹn beta-adrenergic ví dụ propranolol để chống nhiều tác dụng tăng hoạt động giao cảm. Tiêm tĩnh mạch propranolol 1 - 3 mg/10 phút hoặc uống 80 - 160 mg/ngày đặc biệt là khi không có chống chỉ định. Có thể dùng các glycosid trợ tim nếu suy tim sung huyết xuất hiện. Cần tiến hành các biện pháp kiểm soát sốt, hạ đường huyết, mất nước khi cần. Quá liều levothyroxin cần theo dõi triệu chứng thêm 6 ngày sau khi đã ngừng thuốc và dùng glucocorticoid để ức chế chuyển hóa từ T_4 thành T_3 . Do T_4 liên kết protein nhiều nên rất ít thuốc được loại ra bằng thải phân.

Thông tin qui chế

Levothyroxin natri có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Berlthyrox; Levosum; Levothyrox; L-Thyroxin; Napharthyrox; Seachirox; Tamidan; Thyrostad 50.

LIDOCAIN

Tên chung quốc tế: Lidocaine.

Mã ATC: C01BB01, C05AD01, D04AB01, N01BB02, R02AD02, S01HA07, S02DA01.

Loại thuốc: Thuốc tê, thuốc chống loạn nhịp nhóm 1B.

Tên khác: Xylocain.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng và liều lượng được tính theo lidocain hydrochlorid.

Thuốc tiêm: 0,5% (50 ml); 1% (2 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml, 50 ml); 1,5% (20 ml); 2% (2 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml, 50 ml); 4% (5 ml); 10% (3 ml, 5 ml, 10 ml); 20% (10 ml, 20 ml).

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch trong glucose 5%: 0,2% (500 ml); 0,4% (250 ml, 500 ml, 1000 ml); 0,8% (250 ml, 500 ml).

Dung dịch 4% (25 ml, 50 ml), dung dịch 5% (20 ml) để pha với dung dịch glucose 5% thành 250, 500, 1000 ml dịch tiêm truyền tĩnh mạch lidocain hydrochlorid 0,2%, 0,4%, 0,8%, 1%.

Thuốc dùng ngoài: Gel: 2% (30 ml); 2,5% (15 ml). Thuốc mỡ: 2,5%, 5% (35 g). Dung dịch: 2% (15 ml, 240 ml); 4% (50 ml). Kem: 2% (56 g), 4% (5 g, 15 g, 30 g).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lidocain là thuốc tê tại chỗ, nhóm amid, có thời gian tác dụng trung bình. Cơ chế tác dụng do phong bế cả sự phát sinh và dẫn truyền xung động thần kinh bằng cách giảm tính thẩm của màng tế bào thần kinh với ion natri, do đó ổn định màng và ức chế sự khử cực, dẫn đến làm giảm lan truyền hiệu điện thế hoạt động và tiếp đó là блок dẫn truyền xung động thần kinh. Lidocain hiện được dùng rộng rãi do tác dụng gây tê nhanh hơn, mạnh hơn, và thời gian tác dụng dài hơn so với procain cùng nồng độ. Lidocain được chọn dùng cho người mẫn cảm với thuốc tê loại este. Lidocain có hiệu lực trong mọi trường hợp cần một thuốc gây tê có thời gian tác dụng trung bình.

Lidocain còn là thuốc chống loạn nhịp nhờ tác dụng chẹn kênh Natri, được xếp nhóm 1B, được dùng tiêm tĩnh mạch để điều trị loạn nhịp tâm thất. Lidocain làm giảm nguy cơ rung tâm thất ở người nghi có nhồi máu cơ tim. Tuy vậy, tỷ lệ sống sót không tăng lên mà còn có thể bị giảm. Khi sử dụng lidocain mà không có những phương thức chẩn đoán cẩn thận có thể làm tăng nguy cơ блок tim, hoặc suy tim sung huyết. Do đó không được dùng lidocain để điều trị một cách rộng rãi cho mọi người bệnh, trừ khi có chẩn đoán đầy đủ. Lidocain chẹn cả những kênh Natri mờ và kênh Natri không hoạt hóa của tim. Sự phục hồi sau đó nhanh, nên lidocain có tác dụng trên mô tim khử cực (thiếu máu cục bộ) mạnh hơn là trên tim không thiếu máu cục bộ.

Dược động học

Lidocain hấp thu tốt khi uống ($35 \pm 11\%$), nhưng bị chuyển hóa bước đầu ở gan nhiều, do đó lidocain kém hiệu quả khi uống để điều trị loạn nhịp tim. Có thể duy trì nồng độ điều trị của lidocain trong huyết tương bằng tiêm bắp cách quãng, nhưng đường tiêm tĩnh mạch được ưu dùng hơn. Các chất chuyển hóa glycin

xylidid (GX) và mono-ethyl GX có tác dụng chẹn kênh Na^+ yếu hơn lidocain, có thể tích tụ lại gây độc cho hệ TKTW. Nồng độ lidocain trong huyết tương giảm theo hàm mũ 2 sau một liều tiêm tĩnh mạch. Sau khi tiêm tĩnh mạch, nửa đời ban đầu (7 - 30 phút) biểu thị sự phân bố từ ngăn trung tâm sang các mô ngoại biên; nửa đời thải trừ cuối (ở trẻ em trung bình là 3,2 giờ; người lớn từ 1,5 - 2 giờ) biểu thị sự chuyển hóa thuốc ở gan. Hiệu lực của lidocain phụ thuộc vào sự duy trì nồng độ điều trị trong huyết tương ở ngăn trung tâm.

Thải trừ qua nước tiểu: $2 \pm 1\%$. Gắn với protein huyết tương: 60 - 80 %. Độ thanh thải: $9,2 \pm 2,4 \text{ ml/phút/kg}$. Thể tích phân bố: $1,1 \pm 0,4 \text{ lít/kg}$. Nồng độ có tác dụng: 1,5 - 6 microgam/ml. Nồng độ độc, đôi khi: 6 - 10 microgam/ml, thường gấp $> 10 \text{ microgam/ml}$. Ở người suy tim, thể tích phân bố trung tâm và độ thanh thải giảm. Độ thanh thải cũng giảm trong bệnh gan. Bệnh nhồi máu cơ tim cấp tính làm tăng gắn lidocain với protein, và làm giảm tỷ lệ thuốc tự do.

Chỉ định

Gây tê tại chỗ niêm mạc trước khi thăm khám, nội soi, đặt thiết bị kỹ thuật, hoặc tiến hành các thủ thuật khác và để làm giảm triệu chứng đau trong nhiều bệnh. Gây tê từng lớp và các kỹ thuật gây tê phong bế thần kinh bao gồm gây tê thần kinh ngoại vi, gây tê hạch giao cảm, gây tê ngoài màng cứng, gây tê khoang cùng và gây tê tuy sống.

Tiêm để điều trị cấp tính các loạn nhịp thất sau nhồi máu cơ tim hoặc trong khi tiến hành các thao tác kỹ thuật về tim như phẫu thuật tim hoặc thông tim. Lidocain là thuốc chọn lọc để điều trị ngoại tâm thu thất trong nhồi máu cơ tim, điều trị nhịp nhanh thất và rung tâm thất.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc tê nhóm amid; người bệnh có hội chứng Adams-Stokes, hội chứng Wolf-Parkinson-White, hoặc có rối loạn xoang - nhĩ nặng, блок nhĩ - thất ở tất cả các mức độ, suy cơ tim nặng, hoặc блок trong thất (khi không có thiết bị tạo nhịp); rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng

Không dùng chẹn chất lidocain chứa chất bảo quản để gây tê tuy sống, gây tê ngoài màng cứng, hoặc khoang cùng.

Dùng hết sức thận trọng cho người có bệnh gan, suy tim, thiếu oxygen máu nặng, suy hô hấp nặng, giảm thể tích máu hoặc sốc, блок tim không hoàn toàn hoặc nhịp tim chậm, loạn nhịp độ I và rung nhĩ.

Dùng thận trọng ở người bệnh nặng hoặc suy nhược, vì dễ bị ngộ độc toàn thân với lidocain.

Không được tiêm thuốc tê vào những mô bị viêm hoặc nhiễm khuẩn và không cho vào niệu đạo bị chấn thương vì trong điều kiện như vậy, thuốc sẽ được hấp thu nhanh và gây phản ứng toàn thân thay vì phản ứng tại chỗ.

Thận trọng ở người bị tổn thương da, bong do làm tăng hấp thu lidocain.

Thời kỳ mang thai

Lidocain đã được dùng nhiều trong phẫu thuật cho người mang thai mà không thấy thông báo về những tác dụng có hại đối với người mẹ và thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Lidocain được phân bố trong sữa mẹ với lượng rất nhỏ, nên không có nguy cơ gây tác dụng có hại cho trẻ nhỏ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Cùng với tác dụng phong bế dẫn truyền ở sợi trực thần kinh tại hệ thần kinh ngoại vi, thuốc tê ảnh hưởng đến chức năng của tất cả

những cơ quan có xung động dẫn truyền tới. Do đó thuốc có tác dụng quan trọng trên hệ TKTW, các hạch tự động, khớp thần kinh - cơ và tất cả các dạng cơ. Mức độ nguy hiểm của ADR tỷ lệ với nồng độ của thuốc tê trong tuần hoàn.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp.

TKTW: Nhức đầu khi thay đổi tư thế.

Khác: Rét run.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Blốc tim, loạn nhịp, trụy tim mạch, ngừng tim.

Hô hấp: Khó thở, suy giảm hoặc ngừng hô hấp.

TKTW: Ngứa lịm, hôn mê, kích động, nói líu nhíu, con co giật, lo âu, sảng khoái, ảo giác.

Da: Ngứa, ban, phù da, tê quanh môi và đầu lưỡi.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Thần kinh - cơ và xương: Dị cảm.

Mắt: Nhìn mờ, song thị.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đối với phản ứng toàn thân do hấp thu quá mức: Duy trì thông khí, cho 100% oxygen, và thực hiện hô hấp hỗ trợ hoặc chi huy, khi cần. Ở một số người bệnh, có thể cần phải đặt ống nội khí quản.

Đối với suy tuần hoàn: Dùng một thuốc co mạch và truyền dịch tĩnh mạch.

Đối với chứng methemoglobin huyết: Cho xanh methylen (1 - 2 mg/kg thể trọng tiêm tĩnh mạch).

Đối với co giật: Khi xuất hiện các triệu chứng vật vã, mất tri giác là sắp xuất hiện co giật, cần hỗ trợ hô hấp, cho một thuốc an thần, chống co giật benzodiazepin (cần nhớ là benzodiazepin tiêm tĩnh mạch có thể gây ức chế hô hấp và tuần hoàn, đặc biệt khi tiêm nhanh), đến khi bệnh nhân tinh táo hoàn toàn (khoảng 1 giờ).

Liều lượng và cách dùng

Thiết bị hồi sức, oxy và những thuốc để cấp cứu phải sẵn sàng để có ngay, nếu cần. Khi dùng thuốc tê để khám nghiệm hoặc thực hiện kỹ thuật với dụng cụ, liều khuyến cáo là để dùng cho một người trung bình; cần hiệu chỉnh liều theo từng cá nhân, dựa trên tuổi, thể trạng và tình trạng cơ thể, và dự đoán tốc độ hấp thu toàn thân từ chổ tiêm.

Gây tê tại chỗ niêm mạc mũi, miệng, họng, khí phế quản, thực quản và đường niệu - sinh dục: Bôi trực tiếp dung dịch lidocain hydrochlorid (2 - 10%). Liều tối đa an toàn để gây tê tại chỗ cho người lớn cân nặng 70 kg là 500 mg lidocain, không nhắc lại trong vòng 2 giờ.

Gây tê từng lớp: Tiêm trực tiếp vào mô thuốc tiêm lidocain hydrochlorid (0,5 - 1%); khi không pha thêm adrenalin: Liều lidocain tối 4,5 mg/kg; khi có pha thêm adrenalin: Có thể tăng liều này thêm một phần ba (7 mg/kg).

Gây tê phong bế vùng: Tiêm dưới da dung dịch lidocain hydrochlorid với cùng nồng độ và liều lượng như gây tê từng lớp.

Gây tê phong bế thần kinh: Tiêm dung dịch lidocain hoặc vào gần dây thần kinh hoặc vào đám rối thần kinh ngoại vi sẽ có tác dụng gây tê rộng hơn so với những kỹ thuật nêu trên. Để phong bế trong 2 - 4 giờ, có thể dùng lidocain (1 - 1,5%) với liều khuyên cáo ở trên (xem “Gây tê từng lớp”).

Điều trị cấp tính loạn nhịp thất: Để tránh sự mất tác dụng có liên quan tới phân bố, dùng chê độ liều nạp 3 - 4 mg/kg trong 20 - 30 phút, ví dụ, dùng liều ban đầu 100 mg, tiếp theo cho liều 50 mg, cứ 8 phút một lần cho 3 lần; sau đó, có thể duy trì nồng độ ổn định trong huyết tương bằng tiêm truyền 1 - 4 mg/phút, để thay thế thuốc bị loại trừ do chuyển hóa ở gan. Thời gian đạt nồng độ lidocain ở trạng thái ổn định là 8 - 10 giờ.

Ghi chú: Trong suy tim và bệnh gan, phải giảm tổng liều nạp ban đầu và tốc độ tiêm truyền để duy trì, cũng như khi tiêm truyền kéo dài, liều khởi đầu 0,75 mg/phút hoặc 10 microgam/kg/phút; tối đa 1,5 mg/phút hoặc 20 microgam/kg/phút. Cần thường xuyên đo nồng độ lidocain huyết tương và điều chỉnh liều để bảo đảm nồng độ huyết tương vẫn ở trong phạm vi điều trị (1,5 - 5 microgam/ml) để giảm thiểu độc tính của thuốc. Một số người bệnh có nhồi máu cơ tim cấp có thể cần nồng độ lidocain huyết tương cao hơn bình thường để duy trì hiệu lực chống loạn nhịp.

Tương tác thuốc

Adrenalin phối hợp với lidocain làm giảm tốc độ hấp thu và độc tính, do đó kéo dài thời gian tác dụng của lidocain.

Thuốc tê loại amid (bupivacain, levobupivacain, lidocain, ropivacain) phối hợp cùng với các thuốc chống loạn nhịp làm tăng nguy cơ ức chế cơ tim.

Thuốc chẹn beta: Dùng đồng thời với lidocain có thể làm chậm chuyển hóa lidocain do giảm lưu lượng máu ở gan, dẫn đến tăng nguy cơ ngộ độc lidocain.

Cimetidin: có thể ức chế chuyển hóa lidocain ở gan, dẫn đến tăng nguy cơ ngộ độc lidocain.

Succinylcholin: Dùng đồng thời với lidocain có thể làm tăng tác dụng của succinylcholin.

Lidocain làm tăng tác dụng của colchicin, tamoxifen, salmeterol, tolvaptan.

Lidocain được tăng tác dụng bởi các chất amiodaron, thuốc chẹn beta, conivaptan; bị giảm tác dụng bởi các thuốc cyproteron, etravirin, peginterferon alfa-2b, tocilizumab.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc tiêm lidocain hydrochlorid ở nhiệt độ 15 - 30 °C; không được để đóng băng. Dung dịch lidocain hydrochlorid có sức bền lớn đối với thủy phân acid hoặc kiềm và do đó có thể hấp thụ khuẩn; tuy vậy, không được hấp những lọ đựng thuốc dùng cho nha khoa có nắp đậy không chịu được nhiệt hấp. Dung dịch chứa adrenalin không ổn định khi hấp. Vì dung dịch lidocain để gây tê tùy sống chứa dextrose, nên có thể chuyển thành đường caramen nếu đun nóng kéo dài, hoặc khi được bảo quản trong thời gian dài. Không dùng dung dịch bị kết tủa.

Các thuốc dùng ngoài chỉ dùng trong 30 ngày kể từ lúc mở.

Quá liều và xử trí

Lidocain có chỉ số điều trị hẹp, có thể xảy ra ngộ độc nặng với liều hơi cao hơn liều điều trị, đặc biệt khi dùng với những thuốc chống loạn nhịp khác. Những triệu chứng quá liều gồm: an thần, lú lẫn, hôn mê, con co giật, ngừng hô hấp và độc hại tim (ngừng xoang, blóc nhĩ - thất, suy tim và giảm huyết áp); các khoảng QRS và QT thường bình thường mặc dù có thể kéo dài khi bị quá liều trầm trọng. Những tác dụng khác gồm chóng mặt, dị cảm, run, mất điều hòa, và rối loạn tiêu hóa.

Điều trị chỉ là hỗ trợ bằng những biện pháp thông thường (truyền dịch, đặt bệnh nhân ở tư thế thích hợp, dùng thuốc tăng huyết áp, thuốc chống loạn nhịp, thuốc chống co giật); natri bicarbonat có thể phục hồi QRS bị kéo dài, loạn nhịp chậm và giảm huyết áp. Thảm phân máu làm tăng thải trừ lidocain.

Tránh ăn uống 1 giờ sau khi gây tê vùng miệng vì tình trạng tê cứng ở lưỡi họng có thể xảy ra, uống từng ngụm nhỏ để đảm bảo nuốt bình thường.

Thông tin qui chế

Lidocain có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Emla; Lidocain Kabi; Lidoinject 40; Longtime; Sensinil; Xylocaine Jelly.

LINCOMYCIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Lincomycin hydrochloride.

Mã ATC: J01FF02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm lincosamid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột để pha tiêm: Lọ 250 mg, 500 mg (kèm ống dung môi pha tiêm).

Thuốc tiêm: 300 mg/2 ml, 600 mg/2 ml.

Viên nén hoặc viên nang: 250 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lineomycin là kháng sinh thuộc lincosamid thu được do nuôi cấy *Streptomyces lincolnensis*, các loài *lincolnensis* khác hay bằng một phương pháp khác.

Lineomycin có cấu trúc tương tự clindamycin, tác dụng chống vi khuẩn như clindamycin, nhưng kém hiệu lực hơn. Thuốc chủ yếu kìm khuẩn ura khí Gram dương và có phô kháng khuẩn rộng đối với vi khuẩn kỵ khí.

Cơ chế tác dụng: Lincomycin, cũng như các lincosamid khác gắn vào tiểu thể 50S của ribosom vi khuẩn giống các macrolid như erythromycin và cần trở giai đoạn đầu của tổng hợp protein. Tác dụng chủ yếu của lincomycin là kìm khuẩn, tuy vậy ở nồng độ cao có thể diệt khuẩn từ từ đối với các chủng nhạy cảm.

Phổ tác dụng: Thuốc có tác dụng đối với nhiều vi khuẩn ura khí Gram dương, bao gồm các *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pneumococcus*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*.

Tuy nhiên, không có tác dụng với *Enterococcus*.

Phân lớn các vi khuẩn ura khí Gram âm, như *Enterobacteriaceae* kháng lincomycin; khác với erythromycin, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis* và *Haemophilus influenzae* thường kháng lincomycin. Lineomycin có phô tác dụng rộng đối với các vi khuẩn kỵ khí. Các vi khuẩn kỵ khí Gram dương nhạy cảm bao gồm *Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* và nhiều chủng *Clostridium perfringens* và *Clostridium tetani*.

Với liều cao, lincomycin có tác dụng đối với các vi khuẩn kỵ khí Gram âm, trong đó có *Bacteroides* spp.

Thuốc cũng có một vài tác dụng đối với sinh vật đơn bào, nên đã được dùng thử trong điều trị bệnh viêm phổi do *Pneumocystis carinii* và bệnh nhiễm *Toxoplasma*.

Nồng độ tối thiểu ức chế của lincomycin đối với các chủng vi khuẩn nhạy cảm nhất nằm trong khoảng từ 0,05 - 2 microgam/ml.

Kháng thuốc:

Phân lớn vi khuẩn ura khí Gram âm, như *Enterobacteriaceae* có bản chất kháng lincomycin, nhưng một số chủng khác, lúc thường nhạy cảm cũng có thể trở thành kháng thuốc. Cơ chế kháng thuốc, giống như đối với erythromycin, gồm có sự methyl hóa vị trí gắn trên ribosom, sự đột biến nhiễm sắc thể của protein của ribosom và trong một số ít phân lập tụ cầu, sự mất hoạt tính enzym do adenyltransferase qua trung gian plasmid. Sự methyl hóa ribosom dẫn đến hiện tượng kháng chéo giữa lincomycin và clindamycin. Đôi khi có sự kháng chéo một phần với kháng sinh nhóm macrolid (erythromycin). Hiện tượng này có thể là do có sự tranh chấp giữa erythromycin và lincomycin đối với vị trí gắn của ribosom.

Dược động học

Uống 1 liều 500 mg lincomycin, khoảng 20 - 30% liều được hấp thu qua đường tiêu hóa và đạt được nồng độ đỉnh huyết tương từ

2 - 3 microgam/ml trong vòng 2 - 4 giờ. Tiêm bắp 600 mg đạt nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương từ 11 - 12 microgam/ml trong vòng 1 giờ. Tiêm truyền tĩnh mạch 2 giờ liều 600 mg đạt trung bình 16 microgam/ml. Thức ăn làm giảm mạnh tốc độ và mức độ hấp thu thuốc.

Nửa đời huyết tương của lincomycin khoảng 5 giờ ở người có chức năng thận bình thường, nhưng có thể tăng lên gấp đôi ở người suy gan và kéo dài tới 3 lần ở người suy thận nặng. Lincomycin được phân bố vào các mô, bao gồm cả mô xương và thể dịch. Thuốc ít vào dịch não tuy nhiên không dùng trong điều trị viêm màng não. Thuốc khuếch tán qua nhau thai và phân bố vào sữa mẹ với nồng độ 0,5 - 2,4 microgam/ml.

Lincomycin không loại được bằng thẩm phân máu hoặc phúc mạc. Lincomycin bị bắt hoạt một phần ở gan và được bài xuất qua nước tiểu và phân, dưới dạng không biến đổi và dạng chuyển hóa.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn nhạy cảm, đặc biệt *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pneumococcus* ở người bệnh có dị ứng với penicillin như áp xe gan; nhiễm khuẩn xương do *Staphylococcus*; nhiễm khuẩn phụ khoa như nhiễm khuẩn ở âm đạo, viêm màng trong tử cung, viêm vùng chậu; viêm màng bụng thứ phát; áp xe phổi; nhiễm khuẩn huyết; mụn nhọt biến chứng và loét do nhiễm khuẩn kỵ khí.

Nhiễm khuẩn do các vi khuẩn kháng penicillin.

Nhiễm khuẩn ở các vị trí khó thẩm thuỷ như viêm cốt tủy cấp tính và mạn tính, do *Bacteroides* spp.

Chống chỉ định

Quá mẫn với lincomycin hoặc với các thuốc cùng họ với lincomycin hoặc với bất cứ thành phần nào trong chế phẩm.

Thận trọng

Phải thận trọng khi dùng cho người có bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt người có tiền sử viêm đại tràng. Người bệnh cao tuổi và nữ có thể dễ bị tiêu chảy nặng hoặc viêm đại tràng có mảng giả. Cần thận trọng đối với người bị dị ứng, người bị suy gan hoặc suy thận nặng. Đối với những người này, phải điều chỉnh liều lượng cho phù hợp. Đối với người bệnh điều trị lâu dài bằng lincomycin và với trẻ nhỏ cần phải theo dõi định kỳ chức năng gan và huyết học.

Lincomycin có tác dụng chẹn thần kinh - cơ, nên cần thận trọng khi dùng với các thuốc khác có tác dụng tương tự (các thuốc chống ỉa chảy như loperamide, thuốc phiện làm nặng thêm viêm đại tràng do làm chậm bài tiết độc tố).

An toàn và hiệu lực của lincomycin đối với trẻ dưới 1 tháng tuổi chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật thí nghiệm chưa có thông tin về lincomycin gây ra khuyết tật bẩm sinh. Thuốc đi qua nhau thai và đạt khoảng 25% nồng độ huyết thanh mẹ ở dây rốn. Chưa có nghiên cứu có kiểm soát đầy đủ về sử dụng thuốc cho người mang thai, lincomycin chỉ nên sử dụng cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Lincomycin được tiết qua sữa mẹ, do tiềm năng về tác dụng phụ nghiêm trọng của lincomycin đối với trẻ bú mẹ, nên cần cân nhắc dùng thuốc hoặc cho con bú. Cần tránh cho con bú khi đang điều trị bằng lincomycin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là ở đường tiêu hóa, chủ yếu là ỉa chảy.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đôi khi do phát triển quá nhiều *Clostridium difficile* gây nên.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Mày đay, phát ban.

Các tác dụng khác: Phản ứng tại chỗ sau tiêm bắp, viêm tĩnh mạch huyết khối sau tiêm tĩnh mạch.

Hiem gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính (có thể phục hồi được).

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả, viêm thực quản khi điều trị bằng đường uống.

Gan: Tăng enzym gan (phục hồi được), như tăng transaminase.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

là chảy nắng có thể liên quan đến viêm đại tràng màng giả do độc tố giải phóng từ sự phát triển quá mức *Clostridium difficile* gây ra.

Điều này có thể xảy ra sau khi điều trị bằng lincomycin. Người cao tuổi có nguy cơ cao. Có thể điều trị phát triển quá mức *Clostridium difficile* bằng metronidazol hoặc vancomycin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc có thể uống, tiêm bắp, hoặc tiêm truyền tĩnh mạch.

Uống: Uống xa bữa ăn, ít nhất 1 - 2 giờ trước hoặc sau khi ăn.

Tiêm: Có thể tiêm bắp sâu hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Để truyền tĩnh mạch, pha với dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% với nồng độ 1 g lincomycin pha vào ít nhất 100 ml dung dịch thích hợp và truyền nhỏ giọt ít nhất trong 1 giờ (100 ml/1giờ).

Không được tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch.

Với người suy thận nặng, liều dùng thích hợp bằng 25 - 30% liều bình thường.

Hiện nay clindamycin được ưa dùng hơn lincomycin, vì hấp thu và tác dụng tốt hơn. Tuy nhiên cả hai thuốc được sử dụng hạn chế do nguy cơ gây viêm đại tràng màng giả.

Liều dùng:

Lincomycin uống và tiêm là lincomycin hydroclorid, nhưng liều lượng được tính theo lincomycin khan; 1,13 g lincomycin hydroclorid tương đương với 1,0 g lincomycin khan.

Người lớn:

Liều uống thường dùng là 500 mg, 3 - 4 lần/ngày.

Dùng đường tiêm: Tiêm bắp 600 mg, 1 lần hoặc 2 lần/ngày; hoặc tiêm truyền tĩnh mạch chậm liều 0,6 - 1,0 g, 2 lần hoặc 3 lần/ngày.

Đối với các nhiễm khuẩn nặng, dùng đường tĩnh mạch liều cao hơn, liều tối đa khuyến cáo 8 g/ngày trong trường hợp này 1 g lincomycin được pha loãng với không dưới 100 ml dung môi và truyền trong ít nhất 1 giờ. Nhà sản xuất khuyến cáo liều 1 g truyền trong 1 giờ, liều 2 g truyền trong 2 giờ, liều 3 g trong 3 giờ, liều 4 g trong 4 giờ.

Đối với trẻ em và trẻ từ 1 tháng tuổi trở lên:

Uống 30 - 60 mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần. Tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch 10 - 20 mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần.

Lincomycin có thể được cho tiêm dưới kết mạc với liều 75 mg.

Liều cho người suy thận: Giảm liều với người suy thận nặng, liều dùng thích hợp bằng 25 - 30% liều bình thường.

Tương tác thuốc

Aminoglycosid: Lincomycin không ảnh hưởng đến được động học của gentamicin, nhưng độ an toàn chưa được đánh giá khi phối hợp hai thuốc đó.

Kaolin: Các thuốc chống ia chảy có chứa kaolin làm ruột giảm hấp thu lincomycin. Để tránh điều này, cho uống lincomycin 2 giờ sau khi dùng kaolin.

Theophyllin: Lincomycin không tương tác với theophyllin.

Thuốc tránh thai uống: Tác dụng của thuốc tránh thai loại uống có thể bị ức chế hoặc giảm do rối loạn vi khuẩn chí bình thường ở ruột làm chẹn chu kỳ ruột - gan.

Thuốc chẹn thần kinh - cơ: Phải thận trọng khi phối hợp với lincomycin, vì lincomycin có tính chất tương tự.

Erythromycin: Do có tính đối kháng *in vitro* giữa erythromycin và lincomycin, nên không được phối hợp 2 thuốc đó.

Thức ăn và natri cyclamat (chất làm ngọt): Làm giảm mạnh sự hấp thu lincomycin (tối mức 2/3).

Độ ổn định và bảo quản

Các viên nén và viên nang được bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ có kiểm soát 15 °C - 30 °C và tránh ánh sáng.

Lincomycin loại tiêm được đóng thành liều đơn hoặc đa liều trong các lọ, tốt nhất là bằng thủy tinh loại 1.

Tương kỵ

Lincomycin tương kỵ với nhiều thuốc, nhưng tính tương hợp phụ thuộc nhiều yếu tố (như nồng độ thuốc, dung môi sử dụng, pH, nhiệt độ). Phải tham khảo hướng dẫn cụ thể. Lincomycin tương hợp trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng với các dịch truyền tĩnh mạch sau: Dung dịch dextran 5 - 10%, hoặc natri clorid 0,9 %, dung dịch Ringer, lactat 1/6 M, dextran 6% trong dung dịch natri clorid 0,9 %.

Dung dịch lincomycin có pH acid và có thể tương kỵ với dung dịch kiềm hoặc với các thuốc không bền vững ở pH thấp. Tương kỵ với ampicilin, benzyl penicillin, carbenicilin, colistin sulphamethat natri, kanamycin, methicilin, novobiocin và phenytoin natri trong một số điều kiện.

Tên thương mại

Agi-linco; Amermycin; Atendex; Cadilinco; Cimazo inj.; Codulinco 500; Dk Lincomycin 500; Fabzicocin; Franlinco; Huonsmycine; Kukje Lincomycin Inj.; Kuplinko; Lecoject; Lincar B; Lincodazin; Lincoharbin; Lincolnject 600; Lincolnlife; Lincopi Inj; Lincostad 500; Linmycine; Midcon; Newgenlincotacin; Norlinco Caps; Sungwon Adcock Lincomycin.

LINDAN

Tên chung quốc tế: Lindane.

Mã ATC: P03AB02

Loại thuốc: Thuốc diệt ký sinh trùng, thuốc điều trị ngoài da, thuốc điều trị ghẻ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch bôi ngoài da (thuốc xịt) 1%, tuýp 60 ml.

Dầu gội 1%, chai 60 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lindan là một chất diệt các loài ký sinh chân đốt, dùng bôi tại chỗ ở nồng độ 1% để diệt *Sarcoptes scabiei* gây bệnh ghẻ, *Pediculus capitis* gây bệnh chấy ở đầu, *Pediculus corporis* gây bệnh rận. Lindan được hấp thu trực tiếp qua lớp vỏ cứng vào thân và trứng của ký sinh chân đốt, thuốc kích thích hệ thần kinh của loài ký sinh chân đốt làm chúng bị co giật và chết. Các chủng *Pediculus capitis* có thể kháng với lindan, ngoài ra cũng đã có báo cáo về *Sarcoptes scabiei* để kháng với lindan.

Dược động học: Khi dùng lindan bôi ngoài da ở vùng da lành (mặt trước cẳng tay), thuốc có thể hấp thu đến 13% liều dùng vào cơ thể. Mức độ hấp thu có thể cao hơn nếu bôi vào vùng da bị tổn thương, mặt, cổ, da đầu, da bìu. Nếu bôi dạng lotion toàn thân ở những trẻ em và trẻ nhỏ bị ghẻ, nồng độ lindan cao nhất trong huyết tương đạt được sau khi bôi 6 giờ là 28 nanogram/ml.

Thuốc được dự trữ trong các tổ chức mỡ; tích lũy ở não, da và mô mỡ. Thuốc có thể phân bố vào trong sữa mẹ.

Thuốc được chuyển hóa qua gan, đào thải qua nước tiểu và phân. Nửa đời thải trừ của lindan trong máu là 18 giờ. Ở trẻ em, nửa đời thải trừ là 17 - 22 giờ.

Thuốc có pha phân bố nhanh nhưng pha thải trừ chậm.

Chỉ định

Lindan là thuốc hàng 2 để điều trị chấy, rận, ghẻ nhưng hiện nay hầu như không thấy thuốc nào chỉ định thuốc này vì độc tính cao mà thường dùng loại permethrin 1 - 5% bôi tại chỗ.

Điều trị tình trạng chấy rận: Trước đây, lindan được sử dụng rộng rãi trong điều trị chấy loài *Pediculus capitis*, điều trị rận loài *Phthirus pubis*; nhưng hiện nay lindan không phải là thuốc lựa chọn hàng đầu do có sự kháng thuốc và độc tính với thần kinh, chỉ sử dụng lindan như một liệu pháp thay thế khi không đáp ứng hoặc không dung nạp với các thuốc điều trị khác.

Điều trị bệnh ghẻ: Lindan được sử dụng bôi ngoài da điều trị bệnh ghẻ như một liệu pháp thay thế khi các thuốc khác không đáp ứng hoặc không dung nạp. Thuốc điều trị bệnh ghẻ được lựa chọn hàng đầu hiện nay là permethrin 5%, đặc biệt là đối với trẻ em, phụ nữ có thai và cho con bú vì permethrin hấp thu qua da ít và an toàn đối với các vùng da liên quan. Riêng đối với bệnh ghẻ Na Uy, không sử dụng lindan vì độc tính cao do phải bôi nhiều và có nhiều vùng da bị bong da.

Chống chỉ định

Đi ứng với lindan hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc, trẻ sơ sinh đẻ non, phụ nữ mang thai và cho con bú, bệnh động kinh chưa kiểm soát được, bệnh ghẻ Na uy (ghé có bong vảy). Không được bôi lindan lên những vùng da đang bị viêm cấp tính hoặc bị trầy xước, bầm tím da bị ướt hoặc những tình trạng da có nguy cơ tăng hấp thu thuốc vào toàn thân.

Thận trọng

Do nguy cơ tăng hấp thu thuốc vào toàn thân và tác dụng lên hệ TKTW, chỉ sử dụng lindan như liệu pháp trị liệu thay thế cho những người bệnh đã thất bại với trị liệu ban đầu.

Do nguy cơ độc tính nặng với hệ thần kinh, vì vậy không chỉ định cho những trẻ sơ sinh đẻ non và những người bị động kinh chưa được kiểm soát.

Sử dụng thận trọng ở những người bệnh có thể trọng < 50 kg, trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ, người bệnh có tiền sử động kinh; những người bệnh có nguy cơ co giật, hoặc người bệnh phải phối hợp với các thuốc điều trị làm giảm nguy cơ co giật; người bệnh suy gan.

Tránh để thuốc tiếp xúc với mắt, mồ hôi, niêm mạc, dương vật.

Phải hướng dẫn người bệnh sử dụng cẩn thận theo mục đích điều trị. Cần thông báo cho bệnh nhân biết có thể bị ngứa sau khi đã diệt hết chấy, không được tái sử dụng.

Nguy cơ độc tính ở trẻ em cao hơn so với người lớn do khả năng hấp thu lindan qua da lớn hơn. Nếu cần phải sử dụng lindan ở trẻ em, cần phải theo dõi để phòng trẻ nuốt phải thuốc do mút ngón tay, ngón chân vì vậy phải dùng bao tay và tất chân cho trẻ; bắt buộc phải có sự giám sát của người lớn nếu dùng lindan cho trẻ em. Đối với người già, nguy cơ độc tính trầm trọng với thần kinh khi sử dụng lindan, đã có 4 trường hợp được báo cáo bị tử vong do dùng thuốc xức lindan điều trị ghé ở người già.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định dùng lindan cho phụ nữ mang thai.

Lindan có tính thân mỡ và có thể tích lũy trong nhau thai. Mặc dù mối liên quan giữa người mẹ mang thai tiếp xúc với lindan và thai nhi chưa được biết rõ, nhưng cũng đã có báo cáo về trường hợp thai chết lưu ở người mẹ mang thai tiếp xúc nhiều lần với lindan lotion trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Lindan được phân bố vào sữa mẹ, vì vậy có nguy cơ độc tính cho trẻ bú có lindan trong sữa mẹ. Hơn nữa, nếu người mẹ bôi thuốc ở vùng ngực, có thể trẻ sẽ nuốt phải lindan ở da vú của người mẹ

trong quá trình bú. Nếu người mẹ cho con bú phải sử dụng lindan cần được thông báo về nguy cơ độc với trẻ. Không cho con bú trong quá trình dùng thuốc và vắt bỏ sữa sau khi dùng lindan ít nhất 24 giờ. Hạn chế tiếp xúc qua da của người mẹ với đứa trẻ trong quá trình bôi lindan lotion. Nếu có người mẹ điều trị bằng dầu gội lindan, tránh để da tiếp xúc với dầu gội lindan.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi sử dụng thuốc với liều lượng phù hợp theo đúng hướng dẫn, việc sử dụng lindan ngoài da có tỷ lệ ADR thấp. Tuy nhiên, độc tính với thần kinh như co giật và tử vong đã có ở những người sử dụng lặp lại kéo dài.

Tỷ lệ ADR chưa có số liệu cụ thể, có thể gặp các ADR sau đây: TKTW: Chóng mặt và co giật có thể gặp, nhất là những trường hợp nuốt phải thuốc hoặc sử dụng không đúng cách. Nguy cơ độc tính với hệ thần kinh cao hơn ở trẻ em, người già, người bệnh có thể trọng < 50 kg, người bệnh có bệnh lý da khác. Có trường hợp bị đau đầu sau khi bôi hoặc dùng dầu gội lindan. Độc tính trầm trọng với hệ TKTW khi dùng lindan dạng thuốc xức bôi ngoài da cao hơn so với sử dụng dầu gội.

Da: Rụng tóc, viêm da, mẩn ngứa, mày đay. Bệnh nhân điều trị chấy hoặc ghé có thể ngứa sau khi dùng thuốc do phản ứng nhạy cảm của cơ thể đối với các chất của ký sinh trùng, không cần điều trị gì cũng như không phải là biểu hiện của điều trị thất bại. Tình trạng này có thể tồn tại vài tuần sau khi dùng thuốc. Có thể gặp ban xuất huyết Scholein Henoch sau khi sử dụng thuốc xức lindan. Khác: Có thể thiếu máu tan máu nếu bôi thuốc xức lindan dài ngày. Hít phải lindan bay hơi có thể gây đau đầu, buồn nôn, nôn; hoặc gây kích ứng mắt, mũi, họng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngộ độc có thể xảy ra do sử dụng không đúng cách, do dùng quá liều hoặc dùng lặp lại không đúng. Bôi tại chỗ ngoài da lindan có thể gây độc thần kinh (co giật và tử vong) nên phải bôi thuốc theo đúng hướng dẫn và không vượt quá liều khuyến cáo.

Ngộ độc cấp tính có thể xảy ra do lindan bị hấp thu qua da, niêm mạc, đường tiêu hóa. Biểu hiện ngộ độc bao gồm tổn thương TKTW (co giật), tổn thương gan, tổn thương thận có thể dẫn tới tử vong.

Lindan được bôi với liều duy nhất, tránh bôi lặp lại. Sau khi bôi thuốc xức liều duy nhất, chưa biết sau bao lâu có thể dùng liều lặp lại an toàn. Trẻ nhỏ, người cao tuổi, người có cân nặng < 50 kg có nguy cơ co giật, nên tránh dùng.

Hướng dẫn dùng lindan dầu gội và bôi lindan dạng thuốc xức cho bệnh nhân đúng cách và số lượng thuốc.

Ngứa dai dẳng có thể xảy ra sau khi điều trị ghé, chấy, rận thành công, do đó không được dùng thêm thuốc lindan. Trường hợp này có thể uống thuốc kháng histamin hoặc bôi corticoid để giảm ngứa.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Lindan chỉ dùng ngoài da, không được uống. Không để thuốc tiếp xúc với mắt và miệng, nếu trong trường hợp thuốc tiếp xúc với mắt hoặc miệng phải xả sạch ngay bằng nước. Không bôi thuốc lên vùng vết thương hở.

Người chăm sóc hoặc cha mẹ sử dụng lindan cho người bệnh phải dùng găng tay, không dùng loại găng tay làm từ cao su thiên nhiên vì có thể ngấm lindan qua loại găng tay này. Nên sử dụng loại găng tay làm bằng chất liệu nitril, latex có neoprene hoặc có phủ vinyl. Rửa sạch tay sau khi sử dụng bằng nước ấm, không dùng nước nóng.

Do nguy cơ nhiễm độc lindan nếu sử dụng không đúng cách, vì vậy không để trẻ em tự sử dụng sản phẩm nếu không có giám sát chặt chẽ của người lớn.

Thuốc xịt lindan bôi da: Bôi vào chỗ da khô và mát, không bôi vùng mặt và mắt. Do tăng hấp thu qua da ẩm và ẩm, vì vậy phải chờ sau khi tắm gội ít nhất 1 giờ mới bôi thuốc. Da phải sạch, khô, không bôi kèm các loại kem, dầu, lotion trước khi bôi lindan.

Dầu gội lindan: Tóc và vùng da cổ, da đầu không được bôi bất kỳ loại kem, dầu bôi da nào trước khi dùng dầu gội lindan. Sau khi gội dầu ít nhất 1 giờ mới được bôi thuốc lên tóc. Bôi dầu gội lên tóc sạch và khô, để trong vòng 4 phút, thêm một ít nước vào tóc để thuốc đều toàn bộ tóc. Xà sạch tóc, không dùng kèm dầu xả. Chải tóc bằng lược dày để lấy hết trứng chấy rận.

Để tránh tái nhiễm, hoặc lây lan sang người khác, trong vòng 72 giờ dùng lindan, quần áo chăn màn, drap trải giường, khăn mặt, khăn tắm phải giặt sạch bằng nước nóng, sau đó phơi nắng hoặc làm khô bằng máy sấy nóng.

Liều lượng:

Liều dùng thông thường cho người lớn và trẻ em:

Trị ghẻ: Bôi một lớp mỏng và xoa nhẹ nhàng trên da từ vùng cổ đến ngón chân. Đối với người lớn: Sau khoảng 8 - 12 giờ tắm sạch lớp thuốc; đối với trẻ em: Tắm sạch sau khi bôi thuốc 6 - 8 giờ.

Trị chấy, rận: Bôi dầu gội lên tóc, lượng dầu gội tùy thuộc vào độ dài và độ dày của tóc. Trung bình khoảng 30 ml dầu gội/lần. Tối đa 60 ml dầu gội/lần. Sau khi gội sạch, dùng khăn sạch lau khô tóc và lược dày để chải hết trứng.

Thông thường chỉ dùng lindan 1 lần là có hiệu quả. Chỉ dùng nhắc lại 1 lần sau lần điều trị đầu tiên là 1 tuần nếu thấy vẫn còn chấy, rận và trứng.

Tương tác thuốc

Các thuốc sau đây khi dùng cùng lindan có thể làm giảm ngưỡng co giật: Thuốc chống trầm cảm, thuốc chống loạn thần, thuốc kháng cholinesterase tác dụng trung ương, cloroquin sulfat, cyclosporin, imipenem, isoniazid, meperidin, methocarbamol, mycophenolate mofetil, penicillin, pyrimethamin, quinolon, các chất cản quang, tacrolimus, theophyllin.

Dầu và các chế phẩm có chứa dầu có thể làm tăng hấp thu qua da của lindan. Tránh không sử dụng dầu và chế phẩm có chứa dầu ngay trước và sau khi dùng lindan.

Không sử dụng thuốc xịt lindan bôi da cùng với bất kỳ kem hay dầu, thuốc mỡ và chế phẩm chứa dầu nào.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ đựng kín, nơi khô mát, ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Liều uống trung bình gây tử vong ở người là 125 mg/kg. Quá liều có thể xảy ra, các triệu chứng bao gồm: Nôn, buồn nôn, co giật, đau đầu, co cứng cơ, mất điều hòa vận động; suy hô hấp và hôn mê do ức chế TKTW; có thể tử vong trong vòng 24 giờ. Có thể kèm theo rối loạn nhịp tim, phù phổi, rái máu hoặc viêm gan.

Xử trí: Nếu nuốt phải lindan, phải rửa dạ dày, đặt cathete tĩnh mạch truyền nước muối sinh lý. Không dùng thuốc nhuận tràng dạng dầu vì gây tăng hấp thu lindan. Điều trị các triệu chứng TKTW bằng diazepam, pentobarbital, hoặc phenobarbital đường tĩnh mạch. Không dùng adrenalin vì có thể thúc đẩy gây rung thất.

Thông tin qui chế

Lindan có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

LIOTHYRONIN

Tên chung quốc tế: Liothyronine.

Mã ATC: H03AA02.

Loại thuốc: Hormon tuyến giáp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén natri liothyronin: 5 microgam; 20 microgam; 25 microgam; 50 microgam.

Thuốc tiêm natri liothyronin (chiết tiêm tĩnh mạch): Dung dịch tiêm 10 microgam trong 1 ml; bột đông khô pha tiêm 20 microgam pha trong 1 hoặc 2 ml nước cất pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Liothyronin là một trong hai hormon chủ yếu của tuyến giáp, có tên hóa học là 3,5,3'- triiodo L-thyronine, có thể được gọi bằng các tên liothyronin, L-triiodothyronin, triiodothyronin hoặc T_3 ; hormon còn lại của tuyến giáp là levothyroxin (L-thyroxin, thyroxin hoặc T_4).

Tuyến giáp đóng vai trò điều hòa chuyển hóa trong các mô cơ thể thông qua T_3 và T_4 . Sự tổng hợp hormon tuyến giáp phụ thuộc vào lượng iod đưa vào cơ thể qua đường ăn uống và được điều hòa bằng cơ chế tự điều hòa trong tuyến giáp và theo trực dưới đồi - tuyến yên - tuyến giáp. Ở điều kiện tuyến giáp hoạt động bình thường, khi hàm lượng T_3 và T_4 tự do trong máu dưới ngưỡng sinh lý sẽ kích thích vùng dưới đồi tiết hormon giải phóng thyrotropin (thyrotropin releasing hormone-TRH), TRH sau đó kích thích tuyến yên giải phóng hormon kích thích tuyến giáp (thyrotropin-TSH). TSH tác động lên các thụ thể của nó ở tế bào tuyến giáp để tăng tổng hợp và tiết T_3 và T_4 và cũng giải phóng hormon dự trữ trong tuyến. Ngược lại, khi hàm lượng T_3 và T_4 trong máu vượt ngưỡng sinh lý cần thiết, tiết TSH và có thể cả TRH sẽ bị ngừng lại.

Lượng liothyronin lưu hành trong tuần hoàn chỉ một phần nhỏ được tiết trực tiếp từ tuyến giáp, phần chủ yếu được khử iod từ levothyroxin ở các mô ngoại vi. Khoảng 40% lượng T_4 được chuyển thành T_3 và 40% được chuyển thành T_3 , không hoạt động (gọi là reverse T_3).

Liothyronin sử dụng trong điều trị là chế phẩm tổng hợp, đồng phân tâ truyền, dưới dạng muối natri.

Liothyronin có cùng tác dụng được lý như thyroxin natri và các chế phẩm từ tuyến giáp, nhưng cũng có nhiều khác biệt (xem *Dược động học*). Tác dụng của liothyronin mạnh hơn levothyroxin khoảng từ 3 đến 5 lần, 20 - 25 microgam liothyronin natri có tác dụng tương đương khoảng 100 microgam levothyroxin natri. Liothyronin thường được dùng khi cần phải có tác dụng nhanh, chẳng hạn như trong hôn mê do thiếu năng giáp hoặc chuẩn bị người bệnh trước khi dùng liệu pháp ^{131}I để điều trị ung thư tuyến giáp. Liệu pháp thay thế dùng liothyronin lâu dài ít được dùng vì phải dùng thuốc nhiều lần, giá cao và gây dao động rộng giữa nồng độ triiodothyronin trong huyết thanh và có khả năng gây các tác dụng có hại cho tim mạch.

Liothyronin được dùng chủ yếu trong test ức chế T_3 để chẩn đoán phân biệt nghi ngờ tăng năng giáp và tuyến giáp chức năng bình thường ở người bệnh dùng ^{131}I có trị số cao trong ranh giới bình thường (mấp mé cao).

Dược động học

Sau khi uống, liothyronin natri hấp thu gần hoàn toàn qua đường tiêu hóa (khoảng 95%) trong 4 giờ. Liothyronin có thời gian tiềm tàng rất ngắn, tác dụng xuất hiện trong vòng vài giờ và tác dụng tối đa từ ngày thứ 2 - 3.

Trong máu, liothyronin liên kết chủ yếu với globulin liên kết thyroxin (thyroxin-binding globulin: TBG), một lượng nhỏ liên kết với tiền albumin và albumin liên kết thyroxin (thyroxin-binding pre-albumin: TBPA) và thyroxin-binding albumin: TBA). Ái lực liên kết protein huyết tương của liothyronin thấp hơn levothyroxin, do đó liothyronin dễ dàng xâm nhập vào các mô và có thể tích phân bố 4 lần lớn hơn levothyroxin.

Triiodothyronin được tạo thành một phần ở tuyến giáp và một phần ở gan. Vai trò của gan là chuyển đổi tetraiodothyronin thành triiodothyronin với mức độ cần thiết. Sau đó, gan cũng chuyển đổi triiodothyronin thành nhiều chất chuyển hóa không có hoạt tính, được thải trừ qua thận và phân. Bệnh thận và gan ít ảnh hưởng đến sự chuyển hóa này.

Tác dụng của liothyronin xuất hiện nhanh hơn và thời gian tác dụng ngắn hơn so với levothyroxin. Nửa đời huyết tương của liothyronin ở người có chức năng tuyến giáp bình thường khoảng 1 - 2 ngày và của levothyroxin là 6 - 7 ngày. Nửa đời huyết tương của liothyronin và levothyroxin giảm ở người tăng năng tuyến giáp và tăng ở người thiếu năng tuyến giáp. Liothyronin không gây tích luỹ, khi ngừng điều trị, người bệnh trở về trạng thái chuyển hóa trước điều trị trong vòng 2 - 3 ngày.

Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều duy nhất liothyronin natri, đáp ứng chuyển hóa có thể phát hiện được trong vòng 2 - 4 giờ và tác dụng điều trị tối đa trong vòng 2 ngày. Sau khi ngừng đợt điều trị dài ngày, tác dụng tồn tại lâu hơn sự có mặt của lượng nội tiết tố có thể phát hiện được (tới 72 giờ với liothyronin, và 1 - 3 tuần với levothyroxin).

Một lượng nhỏ thuốc (2 - 10%) qua nhau thai.

Chỉ định

Liothyronin được chỉ định khi cần có tác dụng nhanh, nhất thời như trong:

Hôn mê do thiếu năng tuyến giáp.

Điều trị thay thế trong thời gian ngắn trước khi dùng liều pháp ^{131}I ở những bệnh nhân thường ngày điều trị bằng levothyroxin.

Được dùng làm test ức chế bằng triiodothyronin để chẩn đoán cường giáp.

Điều trị phụ ngăn cản tiết TSH trong một số thể ung thư tuyến giáp phụ thuộc TSH hoặc buồng giáp đơn thuần. Điều trị phụ trong điều trị bệnh kháng ngoại biên với hormon giáp.

Thiếu năng tuyến giáp tốt nhất là được điều trị thay thế bằng levothyroxin mà không dùng liothyronin.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với liothyronin.

Suy thượng thận không hồi phục.

Cường giáp chưa được điều trị bằng thuốc kháng giáp tổng hợp.

Suy tim mệt bù; suy mạch vành; loạn nhịp mệt kiềm soát.

Thận trọng

Không chỉ định liothyronin cho mục đích chống béo phì, làm giảm cân; liều thấp không có tác dụng, liều cao gây nguy hiểm đặc biệt khi kết hợp với các thuốc nhóm amphetamine.

Ở người thiếu năng giáp có suy vỏ thượng thận phải dùng corticosteroid (hydrocortison) trước chỉ định liothyronin, đặc biệt là những trường hợp suy tuyến giáp có nguyên nhân từ tuyến yên. Thận trọng khi suy giáp nặng và kéo dài, vỏ tuyến thượng thận giảm hoạt động theo tình trạng giảm chuyển hóa. Khi dùng liothyronin điều trị, tốc độ chuyển hóa tăng nhanh hơn hoạt động của vỏ tuyến thượng thận, nên có thể gây suy vỏ tuyến thượng thận. Do đó nên bổ sung corticosteroid.

Đối với người cao tuổi bị loãng xương nặng khi chỉ định liothyronin cần theo dõi thường xuyên sự tiến triển bệnh vì liothyronin có thể làm trầm trọng thêm.

Nếu dùng phối hợp thuốc chống đông máu đường uống cần kiểm tra thường xuyên thời gian prothrombin và chỉ số INR để điều chỉnh liều lượng cho phù hợp.

Cần thận trọng khi dùng liothyroxin cho người có bệnh tim mạch và người cao tuổi thường có bệnh tim mạch ẩn. Phải bắt đầu dùng liều thấp hơn liều khuyến cáo đối với người trẻ. Nếu bệnh tim nặng

lên, phải giảm liều hoặc ngừng thuốc trong 1 tuần. Sau đó, thận trọng dùng lại với liều thấp. Liều cao có thể gây các tác dụng phụ tim mạch (mạch nhanh, dày cơ tim, loạn nhịp ...)

(Xem thêm các khuyến cáo mục Thận trọng ở chuyên luận levothyroxin)

Thời kỳ mang thai

Nội tiết tố tuyến giáp có thể qua nhau thai, nhưng chỉ ở mức hạn chế. Có thể dùng liothyronin cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ nội tiết tố tuyến giáp được bài tiết trong sữa người. Người mẹ cho con bú có thể tiếp tục điều trị với liothyronin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi quá liều hoặc tăng liều quá nhanh, có nguy cơ xảy ra những triệu chứng như khi tăng năng tuyến giáp, gồm đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim, đau thắt ngực. Những triệu chứng này liên quan trực tiếp với sự tăng nồng độ T_3 . Khi đó, ngừng thuốc trong 2 - 3 ngày, rồi lại tiếp tục với liều hàng ngày thấp hơn.

Ít gặp, $1/1\,000 < \text{ADR} < 1/100$

Tim mạch: Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim, đau ngực.

TKTW: Tình trạng kích động, mất ngủ, sốt, nhức đầu, mất điều hòa.

Da: Rụng tóc lông.

Nội tiết và chuyển hóa: Thay đổi trong chu kỳ kinh nguyệt.

Tiêu hóa: Sút cân, tăng ngon miệng, ia chảy, co cứng cơ bụng.

Thần kinh - cơ và xương: Đau cơ, run bàn tay, run.

Hô hấp: Hơi thở ngắn.

Khác: Toát mồ hôi.

Trẻ em: Có thể tăng calci niệu.

Hiếm gặp, $\text{ADR} < 1/1\,000$

Phản ứng dị ứng trên da.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể giảm tỷ lệ ADR bằng cách tăng chậm liều ban đầu tới liều tối thiểu có hiệu lực. Trẻ em có thể bị rụng tóc ở những tháng đầu điều trị, nhưng không cần ngừng thuốc, tóc thường mọc lại, ngay cả khi tiếp tục dùng thuốc. Có thể giảm bớt ADR như tăng hoạt động ở trẻ em bằng dùng liều bắt đầu tương đương một phần tư liều thay thế đầy đủ, rồi mỗi tuần tăng thêm một phần tư cho tới khi đạt liều thay thế đầy đủ. Nếu xảy ra triệu chứng cường giáp, ngừng thuốc trong 2 - 3 ngày sau đó dùng lại với liều thấp hơn. Nếu xảy ra ADR tim mạch, phải giảm liều liothyronin.

Liều lượng và cách dùng

20 - 25 microgam natri liothyronin tương đương khoảng 100 microgam natri levothyroxin.

Phải hiệu chỉnh liều theo từng người bệnh dựa trên đáp ứng lâm sàng, xét nghiệm sinh hóa và phải giám sát đều đặn.

Khi bệnh nhân chuyển từ chế phẩm tuyến giáp khác sang sử dụng liothyronin, có thể ngừng ngay chế phẩm tuyến giáp và bắt đầu điều trị với liothyronin ở liều thấp rồi tăng dần từng lượng nhỏ sau khi thuốc trước hết tác dụng. Ngược lại khi bệnh nhân chuyển từ liothyronin sang sử dụng chế phẩm tuyến giáp khác cần nhớ rằng liothyronin bắt đầu và hết tác dụng tương đối nhanh, nên đề tránh tái phát, phải sử dụng chế phẩm tuyến giáp khác vài ngày trước khi ngừng hẳn liothyronin.

Liều dùng liothyronin dưới đây được biểu thị theo khối lượng của liothyronin natri.

Điều trị thiếu năng giáp ở người lớn:

Liều uống ban đầu thông thường từ 5 đến 25 microgam/ngày, tăng liều từ từ để đạt đến liều duy trì khoảng 60 đến 75 microgam/ngày chia làm 2 - 3 lần; một số trường hợp liều duy trì có thể tăng đến 100 microgam/ngày.

Đối với người cao tuổi, người bị bệnh tim mạch hoặc với người bị thiếu nồng độ protein chuyển hóa liothyronin lâu ngày, điều trị phải từ từ hơn, dùng liều ban đầu thấp hơn (2,5 - 5 microgam/24 giờ), liều tăng nhở hơn và khoảng cách giữa các lần tăng thuốc cũng dài hơn khi cần.

Trẻ nhỏ và trẻ em:

Levothyroxine là thuốc thường được chọn để dùng. Nhưng liothyronin cũng đã được dùng trong *thiếu nồng độ protein chuyển hóa liothyronin* với liều: 5 microgam, ngày 1 lần; tăng liều 5 microgam mỗi lần, cách 3 - 4 ngày, cho tới khi đạt kết quả mong muốn:

Trẻ em dưới 1 tuổi liều có thể tới 20 microgam/ngày.

Trẻ em từ 1 đến 3 tuổi liều có thể tới 50 microgam/ngày.

Trẻ em trên 3 tuổi dùng liều như người lớn.

Hỗn loạn nội tiết:

Người lớn tiêm tĩnh mạch chậm liều ban đầu 5 - 20 microgam, lặp lại nếu cần, khoảng cách giữa các lần đưa thuốc tối thiểu là 4 giờ, thường cách nhau 12 giờ. Cũng có thể dùng liều khởi đầu 50 microgam tiêm tĩnh mạch chậm, sau đó cứ 8 giờ dùng thêm 1 liều 25 microgam cho đến khi có đáp ứng, giảm liều xuống 25 microgam/lần, dùng 2 lần trong ngày.

Chi định thêm corticosteroid là cần thiết để ngăn ngừa sốc do suy vỏ thượng thận cấp (xem phần Thận trọng). Liệu pháp hormon giáp đường uống nên được dùng ngay khi tình trạng người bệnh đã ổn định và có thể uống được thuốc. Nếu dùng liothyronin đường uống nên bắt đầu bằng liều thấp ngay khi ngừng tiêm và tăng liều từ từ theo đáp ứng của bệnh nhân. Nếu sau khi tiêm liothyronin dự kiến dùng levothyroxine đường uống, cần lưu ý sự đáp ứng trễ của levothyroxine so với liothyronin, trường hợp này cần giảm liều liothyronin đường tiêm từ từ trước khi ngưng hàn.

Brought giáp đơn thuần ở người lớn:

Liều thông thường ban đầu: 5 microgam/ngày. Cách 1 - 2 tuần, tăng thêm 5 - 10 microgam/ngày, cho tới khi đạt liều 25 microgam/ngày. Sau đó tăng thêm 12,5 hoặc 25 microgam/ngày, cách 1 - 2 tuần, cho tới khi đạt kết quả mong muốn. Liều duy trì thông thường 75 microgam/ngày.

Thử nghiệm ức chế bằng triiodothyronine:

Cho uống 75 - 100 microgam liothyronin mỗi ngày, trong 7 ngày. Xác định lượng iod phóng xạ I^{131} hấp thu trước và sau đợt uống 7 ngày liothyronin nói trên. Với người bệnh cường giáp, lượng iod phóng xạ hấp thu sẽ không thay đổi đáng kể, trái lại với người có chức năng tuyến giáp bình thường, lượng iod phóng xạ hấp thu sẽ bị giảm xuống dưới 20% trị số ban đầu.

Tương tác thuốc

Hormon tuyến giáp làm tăng tác dụng của thuốc chống đông đường uống (do tăng chuyển hóa các yếu tố gây đông máu của phức hợp thrombin) và dễ dẫn đến nguy cơ chảy máu. Cần theo dõi thường xuyên chỉ số prothrombin, chỉ số INR và điều chỉnh liều thuốc chống đông đường uống khi dùng trên những bệnh nhân thiếu nồng độ protein chuyển hóa liothyronin. Càng tăng nồng độ protein chuyển hóa liothyronin, càng tăng khả năng phản ứng với các thuốc ức chế protein chuyển hóa liothyronin.

Colestyramin làm giảm hấp thu liothyronin tại ống tiêu hóa. Trường hợp cần dùng liothyronin đường uống cùng với thuốc trên phải uống cách nhau ít nhất 2 tiếng.

Các thuốc carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, primidone, barbituric, griseofulvin, rifampicin làm giảm tác dụng của liothyronin do cảm ứng enzym làm tăng chuyển hóa T₃. Theo dõi nồng độ T₃, TSH trong máu và hiệu chỉnh liều hormon giáp là cần thiết trong quá trình điều trị cùng với các thuốc gây cảm ứng enzym hoặc khi ngừng các thuốc này.

Khi dùng đồng thời, liothyronin có thể làm tăng nhu cầu thuốc trị đái tháo đường; cần cẩn thận theo dõi kiểm soát đái tháo đường, đặc biệt khi bắt đầu, thay đổi hoặc ngừng điều trị với nội tiết tố tuyến giáp.

Việc sử dụng đồng thời với estrogen có thể làm tăng nhu cầu về liothyronin do tăng nồng độ globulin gắn thyroxine trong huyết thanh. Nội tiết tố tuyến giáp có thể làm tăng tốc độ chuyển hóa của digitalis, do đó cần tăng liều digitalis.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén liothyronin natri trong lọ kín, ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt nhất là ở 15 - 30 °C. Bảo quản thuốc tiêm liothyronin natri ở 2 - 8 °C.

Quá liều và xử trí

Khi dùng quá liều dài ngày, nếu xảy ra các triệu chứng tăng nồng độ protein chuyển hóa liothyronin, phải ngừng liothyronin trong 1 - 2 ngày, sau đó dùng lại với liều thấp hơn.

Khi quá liều cấp tính với liều lớn, nếu có thể được, làm giảm hấp thu qua đường tiêu hóa bằng cách gây nôn và sau đó điều trị triệu chứng và hỗ trợ, gồm: Làm sạch dạ dày; cho thở oxy; dùng glycosid trợ tim nếu xảy ra suy tim sung huyết; điều trị các chứng sốt, giảm đường huyết hoặc mất dịch; dùng thuốc kháng adrenergic như propranolol để điều trị chứng tăng hoạt tính thần kinh giao cảm, ví dụ nhịp tim nhanh.

LISINOPRIL

Tên chung quốc tế: Lisinopril.

Mã ATC: C09AA03.

Loại thuốc: Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg và 40 mg lisinopril. Dạng lisinopril phối hợp: Viên nén 20 mg lisinopril kết hợp với 12,5 mg hoặc 25 mg hydrochlorothiazide.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lisinopril là thuốc ức chế cạnh tranh enzym chuyển angiotensin và là một dẫn chất lysin có cấu trúc tương tự enalapril với tác dụng kéo dài. Enzym chuyển angiotensin là enzym nội sinh có vai trò chuyển angiotensin I thành angiotensin II. Angiotensin I tăng trong một số bệnh như suy tim và bệnh thận, do đáp ứng với tăng renin. Angiotensin II có tác dụng kích thích tăng trưởng cơ tim, gây tim to (phì đại cơ tim), và tác dụng co mạch, gây tăng huyết áp. Thuốc ức chế enzym chuyển làm giảm nồng độ angiotensin II và aldosterone do đó làm giảm ú natri và nước, làm giãn mạch ngoại vi, giảm sức cản ngoại vi ở cả đại tuẫn hoàn và tuẫn hoàn phổi. Ngoài ra, thuốc còn ảnh hưởng tới hệ kallikrein - kinin, làm giảm sự phân hủy của bradykinin, dẫn đến tăng nồng độ bradykinin, đây chính là nguyên nhân gây một số tác dụng không mong muốn như phù mạch và ho kéo dài của các thuốc ức chế enzym chuyển.

Trong tăng huyết áp: Thuốc ức chế enzym chuyển thường làm giảm huyết áp trừ khi tăng huyết áp do cường aldosterone tiên phát. Khi mới điều trị, sự thay đổi huyết áp liên quan chặt chẽ với hoạt tính renin huyết tương và nồng độ angiotensin II trong huyết tương trước khi điều trị. Tuy nhiên sau vài tuần điều trị, phần lớn người bệnh thấy giảm huyết áp khá mạnh và tác dụng giảm huyết áp lúc đó ít hoặc không liên quan đến hoạt tính renin huyết tương trước khi điều trị. Các thuốc ức chế enzym chuyển là thuốc hạ huyết áp được ứng dụng rộng rãi trong lâm sàng. Lisinopril được dùng một mình hay phối hợp với các thuốc hạ huyết áp khác để điều trị tăng huyết áp.

Trong suy tim: Các thuốc ức chế enzym chuyển làm giảm hậu gánh và giảm căng thành mạch ở tim tâm thu, làm tăng cung lượng và chi số tim, làm tăng sức co bóp của tim và tăng thể tích tâm thu. Thuốc cũng làm giảm tiền gánh và giảm căng thành mạch tâm trương; cải

thiện được huyết động tốt hơn do đó tăng khả năng gắng sức và ức chế hệ thần kinh giao cảm mạnh hơn. Lưu lượng máu ở não và mạch vành vẫn duy trì tốt ngay cả khi huyết áp bị hạ. Các thuốc ức chế enzym chuyển được chỉ định dùng cho người bệnh giảm chức năng tâm thu, nhằm ngăn chặn hoặc làm chậm sự tiến triển của suy tim, giảm tỉ lệ đột tử và nhồi máu cơ tim, giảm tỉ lệ nằm viện và cải thiện chất lượng cuộc sống. Trừ trường hợp chống chỉ định, các thuốc ức chế enzym chuyển đều được dùng cho mọi người bệnh suy chức năng thất trái, có hay không có những triệu chứng suy tim rõ. Lisinopril được dùng phối hợp với các glycosid trợ tim và thuốc lợi tiểu để điều trị các triệu chứng của suy tim xung huyết.

Trong nhồi máu cơ tim: Lisinopril cũng như các thuốc ức chế enzym chuyển khác là thuốc chuẩn trong điều trị người bệnh nhồi máu cơ tim, được dùng trong vòng 24 giờ sau khi bắt đầu cơn nhồi máu. Ngoài ra, thuốc cũng có tác dụng dự phòng nhồi máu cơ tim. Lisinopril thường được phối hợp với các thuốc chống kết tập tiểu cầu và/hoặc thuốc chẹn beta để làm tăng tỷ lệ sống ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.

Trong bệnh thận do đái tháo đường: Bệnh đái tháo đường kèm theo tăng huyết áp chắc chắn sẽ dẫn tới bệnh thận do đái tháo đường. Đây là nguyên nhân chính gây suy thận giai đoạn cuối. Lisinopril và các thuốc ức chế enzym chuyển đã chứng tỏ làm chậm suy thận trong bệnh thận do đái tháo đường. Thuốc ức chế enzym chuyển có thể làm chậm bệnh thận mạn tiến triển, như trong đái tháo đường. Do đó, trừ khi có chống chỉ định, người bị bệnh thận do đái tháo đường (dù huyết áp bình thường hay tăng) nên được điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển.

Dược động học

Lisinopril hấp thu chậm và không hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Sự hấp thu của lisinopril rất khác nhau giữa các cá thể, có thể từ 6 - 60% liều dùng được hấp thu, nhưng trung bình khoảng 25%. Thức ăn không ảnh hưởng tới sự hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa. Bản thân lisinopril là một diacid có sẵn hoạt tính khi vào trong cơ thể không cần phải qua quá trình chuyển hóa mới có hoạt tính như một số thuốc ức chế enzym chuyển khác. Thuốc gắn với protein huyết tương khoảng 25%. Đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau khoảng 7 giờ và duy trì tác dụng khoảng 24 giờ. Thuốc thải trừ qua nước tiểu ở dạng không biến đổi. Nửa đời thải trừ sau khi uống nhiều liều ở người bệnh có chức năng thận bình thường là 12 giờ và tăng lên khi thận bị suy. Có thể loại bỏ lisinopril bằng thẩm tách máu.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp: Dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác như thuốc lợi tiểu thiazid, thuốc chẹn alpha hoặc chẹn kênh calci..

Điều trị suy tim: Dùng kết hợp lisinopril với các glycosid tim và các thuốc lợi tiểu để điều trị suy tim sung huyết cho người bệnh đã dùng glycosid tim hoặc thuốc lợi tiểu đơn thuần mà không đỡ. Nhồi máu cơ tim cấp có huyết động ổn định: Dùng phối hợp lisinopril với các thuốc làm tan huyết khối, aspirin, và/hoặc các thuốc chẹn beta để cải thiện thời gian sống ở người bệnh nhồi máu cơ tim cấp có huyết động ổn định. Nên dùng lisinopril ngay trong vòng 24 giờ sau cơn nhồi máu cơ tim xảy ra.

Điều trị bệnh thận do đái tháo đường.

Chống chỉ định

Không dùng lisinopril cho người bệnh bị hẹp van động mạch chủ, hoặc bệnh cơ tim thê tắc nghẽn, hẹp động mạch thận hai bên hoặc ở một thận đơn độc và người bệnh quá mẫn với các thuốc ức chế men chuyển. Suy thận khi creatinin máu ≥ 250 mmol/l hoặc kali huyết ≥ 5mmol/l.

Không dùng cho phụ nữ có thai.

Thận trọng

Người có bệnh thận từ trước hoặc dùng liều cao cần phải theo dõi protein niệu. Xét nghiệm đều đặn số lượng bạch cầu là cần thiết đối với người bị bệnh collagen mạch hoặc người dùng thuốc ức chế miễn dịch.

Người bị suy tim hoặc người có nhiều khả năng mất muối và nước (thí dụ dùng thuốc cùng với thuốc lợi tiểu hoặc cùng với thẩm tách) có thể bị hạ huyết áp triệu chứng trong giai đoạn đầu điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển. Có thể giảm thiểu triệu chứng này bằng cách cho liều khởi đầu thấp, và nên cho lúc đi ngủ.

Vì nồng độ kali huyết có thể tăng trong khi điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển, nên cần thận trọng khi dùng các thuốc lợi tiểu giữ kali, hoặc khi bổ sung thêm kali.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc ức chế enzym chuyển có nguy cơ cao gây bệnh và tử vong cho thai nhi và trẻ sơ sinh nếu trong thời kỳ mang thai, nhất là trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ, bà mẹ dùng thuốc này. Vì vậy không dùng lisinopril cho người mang thai, nếu đang dùng thuốc mà phát hiện có thai thì cũng phải ngừng thuốc ngay.

Thời kỳ cho con bú

Trên chuột, thuốc phân bố trong sữa, trên người hiện chưa xác định được thuốc có bài tiết vào sữa mẹ hay không, không nên dùng thuốc cho người đang nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi.

Hô hấp: Ho khan và kéo dài.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, mất vị giác, ỉa chảy.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp.

Da: Ban da, rát sần, mày đay có thể ngứa hoặc không.

Khác: Mệt mỏi, protein niệu, sốt hoặc đau khớp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Mạch: Phù mạch.

Chất điện giải: Tăng kali huyết.

Thần kinh: Lú lẫn, kích động, cảm giác tê bì hoặc như kim châm ở môi, tay và chân.

Hô hấp: Thở ngắn, khó thở, đau ngực, viêm đường hô hấp trên.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt.

Gan: Độc với gan, vàng da, ứ mật, hoại tử gan và tổn thương tế bào gan.

Tụy: Viêm tụy.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ho (chiếm tỉ lệ 5 - 20% người bệnh): Thường gặp trong tuần đầu điều trị, kéo dài suốt thời gian điều trị, đôi khi phải ngừng điều trị. Tác dụng không mong muốn này có thể do thuốc gián tiếp gây tích lũy bradykinin, chất P và/hoặc prostaglandin ở phổi; sưng trong vòng vài ngày sau khi ngừng lisinopril.

Phù mạch (chiếm tỉ lệ 0,1 - 0,2% người bệnh): Biểu hiện là người bệnh nhanh chóng bị sưng phồng mũi, miệng, họng, môi, thanh quản, thanh môn và phù lưỡi; tác dụng không mong muốn này thường không liên quan tới liều dùng và gần như luôn luôn xảy ra trong tuần đầu điều trị, thường là trong vài giờ đầu sau khi bắt đầu dùng thuốc. Phù mạch có thể dẫn tới tắc nghẽn đường hô hấp, suy hô hấp, thậm chí gây tử vong. Mặc dù cơ chế tác dụng chưa biết rõ nhưng có thể do tích luỹ bradykinin, chất P và/hoặc prostaglandin, do cảm ứng tự kháng thể đặc hiệu của mô hoặc do ức chế yếu tố bất hoạt bồ thể 1- esterase. Khi thấy các triệu chứng phù mạch xảy ra phải ngừng lisinopril ngay lập tức, tác dụng không mong muốn này

sẽ mất dần sau vài giờ. Trường hợp cấp cứu phải dùng adrenalin, thuốc kháng histamin, và/hoặc corticoid để điều trị.

Đau ngực thường kèm với hạ huyết áp nặng.

Hạ huyết áp: Thường xảy ra khi dùng liều đầu tiên ở người bệnh có tăng hoạt tính renin huyết tương. Cần phải thận trọng về tác dụng này ở người bệnh ăn ít muối, người bệnh đang điều trị phối hợp nhiều thuốc hạ huyết áp và người bệnh bị suy tim sung huyết. Ở những người bệnh này nên khởi đầu điều trị với liều rất thấp hoặc tăng ăn muối và ngừng thuốc lợi tiểu 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị.

Tăng kali huyết: Lisinopril gây tăng kali huyết ở người bệnh suy thận, người bệnh dùng thuốc lợi tiểu giữ kali, dùng các chất bổ sung kali, dùng thuốc chẹn beta hoặc dùng các thuốc chống viêm không steroid.

Protein niệu thường xảy ra với người bệnh suy thận.

Ban da (rát sần, mày đay): Thường mất đi khi giảm liều hoặc ngừng thuốc hoặc trường hợp nặng thì nên dùng một thuốc kháng histamin.

Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt thường gặp ở người bệnh suy thận hoặc bệnh collagen mạch. Giảm bạch cầu trung tính đường như liên quan đến liều dùng và có thể bắt đầu xuất hiện trong vòng 3 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Lisinopril là thuốc ức chế enzym chuyển có tác dụng kéo dài, vì vậy thuốc được dùng đường uống và ngày dùng 1 lần.

Người lớn:

Điều trị tăng huyết áp:

Liều khởi đầu: 5 - 10 mg/ngày, điều chỉnh liều theo đáp ứng lâm sàng của người bệnh.

Liều duy trì: 20 - 40 mg/ngày.

Làm thuốc giãn mạch, điều trị suy tim sung huyết:

Liều khởi đầu: 2,5 - 5 mg/ngày, điều chỉnh liều theo đáp ứng lâm sàng của người bệnh.

Liều duy trì: 10 - 20 mg/ngày.

Nhồi máu cơ tim: Dùng cùng với thuốc tan huyết khối, aspirin liều thấp và thuốc chẹn beta.

Liều khởi đầu: Dùng 5 mg trong vòng 24 giờ sau khi các triệu chứng của nhồi máu cơ tim xảy ra, tiếp theo sau 24 và 48 giờ dùng liều tương ứng 5 mg và 10 mg.

Liều duy trì 10 mg/ngày, điều trị liên tục trong 6 tuần; nếu có suy cơ tim thì đợt điều trị kéo dài trên 6 tuần.

Điều trị tăng huyết áp ở người đái tháo đường typ 2: 10 mg/ngày, nếu cần thiết tăng đến 20 mg/ngày để đạt tới huyết áp tối thiểu khi ngồi dưới 90 mmHg.

Trẻ em 6 tuổi trở lên:

Hạ huyết áp: 70 microgam/kg/ngày, tổng liều tối đa 5 mg/ngày.

Suy tim: Trẻ em 12 - 18 tuổi: 2,5 mg/ngày, nếu cần tăng liều sau mỗi hai tuần thêm không quá 10 mg, liều tối đa 35 mg/ngày.

Điều trị tăng huyết áp kèm suy thận:

Nếu độ thanh thải creatinin từ 10 - 30 ml/phút, dùng liều khởi đầu 2,5 - 5 mg/lần/ngày. Nếu độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút, dùng liều khởi đầu 2,5 mg/lần/ngày. Sau đó điều chỉnh liều dựa vào sự dung nạp thuốc và đáp ứng huyết áp của từng người bệnh, nhưng tối đa không quá 40 mg/lần/ngày.

Điều trị suy tim, có giảm natri huyết:

Nồng độ natri huyết thanh < 130 mEq/lít), hoặc độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút hoặc creatinin huyết thanh > 3 mg/dl, liều ban đầu phải giảm xuống 2,5 mg. Sau liều đầu tiên, phải theo dõi người bệnh trong 6 - 8 giờ cho tới khi huyết áp ổn định.

Điều trị nhồi máu cơ tim và suy thận: (nồng độ creatinin huyết thanh > 2 mg/dl), nên dùng lisinopril khởi đầu thận trọng (việc điều

chỉnh liều ở người bệnh nhồi máu cơ tim và suy thận nặng chưa được lương giá). Nếu suy thận (nồng độ creatinin huyết thanh > 3 mg/dl) hoặc nếu nồng độ creatinin huyết thanh tăng 100% so với bình thường trong khi điều trị thì phải ngừng lisinopril.

Nếu chế độ điều trị cần phải phối hợp với thuốc lợi tiểu ở người bệnh suy thận nặng thì nên dùng thuốc lợi tiểu quai như furosemid sẽ tốt hơn lợi tiểu thiazid.

Tương tác thuốc

Các thuốc giống giao cảm và chống viêm không steroid, đặc biệt là indomethacin có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của lisinopril. Ciclosporin, thuốc lợi tiểu giữ kali và các thuốc bổ sung kali có thể gây nặng thêm kali huyết do lisinopril.

Lisinopril có thể làm tăng nồng độ và độc tính của lithi và digoxin khi dùng đồng thời.

Estrogen gây ứ dịch có thể làm tăng huyết áp.

Các thuốc lợi tiểu làm tăng tác dụng hạ huyết áp.

Có thể gây dương tính giả xét nghiệm tim acetone trong nước tiểu bằng thuốc thử nitroprusside.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt nhất là từ 15 - 30 °C, trong bao gói kín.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện quá liều có thể là giảm huyết áp. Cách điều trị là truyền tĩnh mạch dung dịch muối đẳng trương. Có thể loại bỏ lisinopril bằng thẩm tách máu.

Thông tin qui chế

Lisinopril có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Agimlisin 5; Auroliza 5; Doprile; Dorotril; Enlisin 5; Fibsol 5; Haeril; Jinsino; Lacepril; Linorip; Liprilex; Lisopress; Lisoril-5; Listril 5; Prozilin 10; SaVi Lisinopril 10; Tevalis; Trupril; Tytrix-5; Zestril.

LITHI CARBONAT

Tên chung quốc tế: Lithium carbonate.

Mã ATC: N05AN01 (lithi).

Loại thuốc: Thuốc điều chỉnh khí sắc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén hoặc viên nang cứng: 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg.

Viên giải phóng kéo dài: 300 mg, 450 mg, 600 mg.

37 mg lithi carbonat tương ứng với 7 mg lithi hoặc 1 mmol lithi.

Các muối khác của lithi gồm gluconat, acetat, citrat, sulfat.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Trên hệ thần kinh, lithi có tác dụng chống cả hưng cảm và trầm cảm. Cơ chế tác dụng chính xác của lithi trong ổn định tâm trí chưa được biết nhưng có thể lithi cạnh tranh với ion natri (và một số ion khác như kali, calci, magnesi) nhưng không thay thế được natri trong bom natri và không thể duy trì được điện thế màng. Ở nồng độ điều trị, lithi ức chế giải phóng chất dẫn truyền thần kinh phụ thuộc kênh calci là dopamin và noradrenalin (là những chất được coi là có liên quan đến bệnh sinh của hưng cảm) và tăng giải phóng serotonin (chất có liên quan đến bệnh sinh của trầm cảm). Lithi cũng ức chế phosphatidylinositol thông qua ức chế chuyên hóa inositol phosphat ở não, do đó làm giảm lượng chất truyền tin thứ hai trong tế bào. Kết quả là làm giảm nhẹ cảm của các nơron với các chất dẫn truyền thần kinh nội sinh.

Lithi làm giảm sự nhạy cảm quá mức của thụ thể dopamin ở trung ương nên ức chế được một số cảm xúc quá độ như: Hoang tưởng, kích động, nói nhiều, mất ngủ và tình dục quá độ do các thuốc amphetamine, cocaine gây ra.

Dược động học

Lithi hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn sau khi uống. Đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh sau khi uống thuốc 0,5 - 3 giờ với dạng viên nén, viên nang thông thường. Với viên giải phóng kéo dài nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt chậm hơn, thường sau khi uống 4 - 12 giờ. Lithi phân bố khắp các mô và dịch cơ thể, đạt nồng độ ở các mô xương, tuyến giáp, não nhanh và cao hơn trong huyết thanh; phân bố vào tim, phổi, thận và cơ tương đương trong huyết thanh; còn phân bố vào dịch não - tuy và gan chỉ bằng 30 - 50% nồng độ trong huyết thanh. Trạng thái ổn định thường đạt được sau 5 - 6 ngày điều trị. Là một ion kim loại, lithi không bị chuyển hóa và không gắn với protein huyết tương. Thuốc qua được nhau thai và sữa mẹ. Nồng độ thuốc trong sữa mẹ xấp xỉ 30 - 50% nồng độ trong huyết thanh.

Lithi thải trừ chủ yếu qua thận, nửa đời thải trừ ở người có chức năng thận bình thường là từ 12 - 24 giờ nhưng tăng lên khi chức năng thận bị giảm. Nửa đời thải trừ có thể tới 36 giờ ở người cao tuổi và 40 - 50 giờ ở người suy thận.

Ở thận, lithi tái hấp thu cạnh tranh với natri. Mức độ tái hấp thu khoảng 80% ở cầu thận, số còn lại tái hấp thu ở ống thận. Khi ăn ít muối, tái hấp thu lithi tăng lên đáng kể tạo nên nồng độ độc trong máu.

Các dạng chế phẩm lithi giải phóng kéo dài giải phóng hoạt chất từ từ làm cho nồng độ thuốc trong máu không tăng vọt lên so với các viên thuốc thông thường.

Chỉ định

Dự phòng và điều trị bệnh hưng cảm, bệnh hưng cảm - trầm cảm và trầm cảm tái phát.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với lithi hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Người bị suy thận nặng.

Người bị bệnh tim mạch nặng.

Người bị bệnh Addison.

Người bị mất nước hoặc mất natri nặng.

Người bị suy tuyến giáp không được điều trị.

Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Do thuốc có phạm vi điều trị hẹp vì vậy khi điều trị bằng lithi phải thường xuyên giám sát nồng độ thuốc trong huyết thanh. Người bệnh cần được hướng dẫn và thông báo kỹ về các triệu chứng nhiễm độc. Khi có dấu hiệu ngộ độc xảy ra phải báo ngay cho thầy thuốc để điều chỉnh lại liều lượng. Người bệnh cũng phải được hướng dẫn cẩn thận cách để tránh mất nước và phải thông báo cho thầy thuốc điều trị biết khi bị mất nước như: Tiêu nhiều, nôn, tiêu chảy, sốt kéo dài.

Vì teo thận không đặc hiệu có thể gặp ở người dùng lithi nên cần đánh giá chức năng thận trước khi điều trị và cách 2 - 3 tháng một lần trong 6 tháng đầu điều trị và cách 6 - 12 tháng một lần sau đó. Lithi cũng nên dùng thận trọng ở các người bệnh có tiền sử bệnh tim - mạch hoặc bệnh của tuyến giáp. Các người bệnh này cần giám sát triệu chứng loạn nhịp tim.

Cần hết sức thận trọng trong trường hợp có biến đổi trên điện tâm đồ, tăng huyết áp, bệnh nhược cơ, động kinh và điều trị cho người cao tuổi. Nếu có biến đổi nghiêm trọng trên điện não đồ cũng cần phải hết sức chú ý.

Chế độ ăn uống cũng ảnh hưởng tới nồng độ lithi trong máu. Nếu người bệnh ăn chế độ hạn chế muối, có thể làm tăng tái hấp thu

lithi dẫn đến nồng độ lithi trong máu tăng cao gây nguy cơ nhiễm độc. Ngược lại, nếu người bệnh dùng nhiều chè, cà phê sẽ làm tăng thải trừ lithi.

Khi mắc một bệnh thực thể nặng, nhất là khi mất cân bằng nước điện giải, có thể xét đến ngừng thuốc tạm thời.

Thuốc ảnh hưởng tới khả năng lái xe và vận hành máy móc vì vậy cần thận trọng.

Không nên ngừng thuốc với lý do là điều trị không có hiệu quả trừ khi đã dùng lithi được ít nhất 1 năm.

Thời kỳ mang thai

Lithi có thể gây độc cho bào thai khi bà mẹ dùng thuốc. Các bằng chứng dịch tễ học cho thấy khi dùng thuốc cho phụ nữ mang thai, lithi có thể gây nhiễm độc tuyến giáp cho thai và có tiềm năng gây độc trên tim thai. Vì vậy, tránh dùng thuốc trong 3 tháng đầu của thai kỳ, chỉ được dùng thuốc khi buộc phải dùng để cứu mẹ khi các thuốc an toàn hơn không dùng được hoặc không có hiệu quả.

Thời kỳ cho con bú

Lithi phân bố vào sữa mẹ. Nồng độ thuốc đạt được trong sữa khá cao, vì vậy dễ gây nguy cơ cho trẻ bú như tăng trương lực cơ, giảm thân nhiệt, tím tái và biến đổi điện tâm đồ. Vì vậy không cho con bú khi mẹ đang điều trị lithi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ranh giới giữa liều điều trị và liều độc của các muối lithi rất hẹp. Các ADR thường liên quan trực tiếp đến nồng độ lithi trong huyết thanh và độ nhạy cảm của bản thân người bệnh. Các ADR hiếm xảy ra ở mức nồng độ lithi trong huyết thanh dưới 1,0 mmol/lít. ADR nhẹ và vừa thường xảy ra nồng độ trên 1,5 mmol/lít, còn các ADR vừa và nặng ở nồng độ trên 2,0 mmol/lít. Các ADR của lithi nói chung liên quan nhiều đến TKTW, tiêu hóa và thận.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, ngủ lịm, mất nước, giảm thể trọng, khát, hoặc tăng thể trọng quá mức, phù nề cổ chân hoặc cổ tay, phồng môi.

TKTW: Hoa mắt, chóng mặt, buồn ngủ, chậm tâm lý - vận động, đứng ngồi không yên, lú lẫn, sững sờ, ù tai, ảo giác, trí nhớ kém, hoạt động trí lực chậm, hay giật mình, hội chứng nao thực thể xấu đi.

Tuần hoàn: Biến đổi trên điện tâm đồ như sóng T dẹt, đồng điện hoặc đảo ngược. Loạn nhịp tim, giảm huyết áp, phù, ngất, nhịp tim chậm.

Nội tiết: Tuyến giáp bất thường: Bướu cổ đơn thuần, giảm năng tuyến giáp (kể cả phù niêm) kèm theo T_3 và T_4 thấp. Sự thu nhận iod có thể tăng.

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, ợ chảy, viêm dạ dày, viêm tuyến nước bọt, đau bụng, tiết nhiều nước bọt, đầy hơi, khó tiêu, khô miệng.

Da: Trứng cá, khô tóc và rụng tóc, hói, da tê bì, viêm nang lông mạn, khô da.

Thần kinh: Run tay.

Mắt: Nhìn mờ, có điểm tối tạm thời ở thị trường.

Tiết niệu sinh dục: Glucose niệu, giảm độ thanh thai creatinin, albumin niệu và các triệu chứng của đái tháo nhạt do thận gồm có đái nhiều, khát và chứng khát nhiều, bắt lực (rối loạn tình dục).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Nhức đầu, sốt, có vị kim loại, loạn vị giác, có vị mặn, tức ngực.

TKTW: Run rẩy, rối loạn điền phổi, múa vòn, múa giật, tăng phản xạ gân xương, các triệu chứng ngoại tháp bao gồm loạn trương lực cơ cấp, cứng (cứng từng con) bánh răng, con tối mắt, con kiêu động kinh, nói lắp bắp, rung giật nhăn cầu, tiểu tiện không tự chủ, hôn mê.

Biến đổi điện não đồ: Tần số chậm, giãn rộng, tăng rối loạn nhịp cơ bản của điện não.

Máu: Tăng bạch cầu, tăng glucose huyết thoáng qua, tăng calci huyết, hạ huyết áp, truy tuẫn hoàn ngoại vi.

Da: Bệnh vẩy nến hoặc bệnh cũ nặng lên, ngứa toàn thân kèm hoặc không phát ban, loét da, phù mạch (phù Quincke).

Cơ - xương: Tăng kích thích cơ (rung cơ cục bộ, co giật cơ, rung giật các chi), tăng trương lực, máy cơ, khớp sưng và đau, đau nhiều khớp, sâu răng.

Thần kinh: U não giả dạng (tăng áp lực nội sọ và phù gai thị). Nếu không sớm phát hiện, các điểm mù có thể lớn lên, thị trường co hẹp và có thể mù do teo thị thần kinh, lồi mắt. Nếu xuất hiện, cần ngừng thuốc ngay.

Nội tiết: Ưu năng cận giáp, ưu năng giáp (hiếm hơn so với thiểu năng tuyến giáp).

Phản ứng khác: Các ngón tay, ngón chân bị đau và biến màu, các chi lạnh trong vòng 1 ngày khi bắt đầu điều trị.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Độc tính do lithi có liên quan chặt chẽ với nồng độ lithi trong huyết thanh và có thể xảy ra ở liều gần với liều điều trị. Do đó, chỉ điều trị bằng lithi khi có đủ phương tiện theo dõi nồng độ lithi trong huyết thanh.

Phải hướng dẫn cho người bệnh về các triệu chứng độc sẽ xảy ra khi điều trị lithi dài ngày. Điều trị dài ngày với lithi có thể gây ra những thay đổi vĩnh viễn ở thận và làm suy thận. Nồng độ lithi cao trong huyết thanh, kể cả các đợt nhiễm độc cấp tính do lithi có thể làm tăng tác hại trên thận. Cần luôn luôn dùng liều thấp nhất có hiệu quả trên lâm sàng. Người bệnh chỉ nên dùng lithi trên 3 - 5 năm nếu thấy thuốc vẫn còn có lợi.

Người bệnh phải báo cho thầy thuốc biết nếu có đái nhiều hoặc khát nhiều. Khi có những đợt bị nôn, buồn nôn hoặc các trường hợp khác có ảnh hưởng đến mắt muối, mắt nước (kể cả chế độ ăn kiêng muối hoặc ăn quá nhiều muối) đều phải báo cho thầy thuốc.

Người bệnh nên duy trì chế độ ăn muối và uống nước bình thường. Nên theo dõi chức năng thận thường xuyên ở người bệnh đái nhiều và khát nhiều. Những người cao tuổi rất dễ nhiễm độc do lithi.

Người bệnh ngoại trú và gia đình người bệnh cần biết phải ngừng dùng lithi và báo cáo cho thầy thuốc biết nếu có các biểu hiện lâm sàng về nhiễm độc lithi như ỉa chảy, nôn, run rẩy, rối loạn điều phối dù nhẹ, buồn ngủ, yếu cơ.

Run tay thường gặp ở giai đoạn đầu điều trị nhưng cũng có thể gặp ở bất kỳ thời gian nào và tăng lên khi người bệnh bị căng thẳng, uống cà phê, hay khi bị nhiễm độc tuyến giáp. Để giảm bớt ADR này có thể giảm liều hoặc điều trị bằng liều thấp các thuốc chẹn beta-adrenergic (như propranolol...).

Khả năng dung nạp lithi lớn hơn trong lúc có cơn hung cảm cấp và giảm khi các triệu chứng hung cảm giảm đi.

Dung nạp lithi cũng giảm khi ra mồ hôi hoặc ỉa chảy kéo dài; khi đó phải tiếp dịch và tiếp muối với sự theo dõi cẩn thận của thầy thuốc; đồng thời phải giảm liều hoặc tạm ngừng dùng lithi cho đến khi các biểu hiện đó đã giải quyết được.

Ngoài ra mồ hôi và ỉa chảy, nếu có nhiễm khuẩn kèm nhiệt độ tăng cũng phải giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Lithi có thể gây tổn hại đến khả năng lao động trí óc và chân tay. Người bệnh nên thận trọng với các hoạt động đòi hỏi phải có sự tinh túc (như lái xe và vận hành máy).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc dùng đường uống. Viên giải phóng kéo dài, hoặc viên giải phóng có kiểm soát không được nhai, bẻ hoặc nghiền. Khi thay đổi dạng bào chế, phải coi như bắt đầu điều trị

lần đầu tiên, vì sinh khả dụng của thuốc có thể thay đổi. Điều trị đầu tiên phải được thực hiện tại bệnh viện nơi có thể giám sát đều đặn nồng độ lithi trong huyết thanh. Liều dùng phải được điều chỉnh để có nồng độ lithi huyết thanh từ 0,6 đến 1,2 mmol/lít ở thời điểm 12 giờ sau khi uống liều cuối cùng. Liều đầu tiên được xác định phải dựa vào tuổi và trọng lượng người bệnh; người bệnh trẻ thường cần liều cao hơn, người cao tuổi thường cần liều thấp hơn liều trung bình.

Con hung cảm cấp tính:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi:

Khởi đầu dùng 1,8 g/ngày, chia 3 - 4 lần với dạng viên nén và viên nang, hoặc 1,8 g/ngày, chia làm 2 - 3 lần với dạng viên giải phóng chậm, dùng 4 - 7 ngày thì định lượng nồng độ lithi trong huyết thanh ở thời điểm 12 giờ sau khi dùng thuốc và điều chỉnh liều để đạt nồng độ trong huyết thanh là 0,6 - 1,2 mmol/l.

Điều trị duy trì:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 900 - 1 200 mg/ngày chia 3 - 4 lần với dạng viên nén hoặc viên nang thông thường hoặc 900 mg - 1 200 mg/ngày, chia 2 - 3 lần với dạng viên giải phóng chậm (tương đương với nồng độ lithi trong huyết thanh là 0,6 - 1,2 mmol/l). Liều dùng có thể thay đổi tùy theo đáp ứng của từng người nhưng không được vượt quá 2,4 g/ngày.

Dụ phỏng: 300 - 450 mg/ngày.

Trẻ em dưới 12 tuổi: Không khuyến cáo dùng. Tuy nhiên trường hợp hung cảm cần phải dùng lithi, có thể dùng liều 10 - 15 mg/kg/ngày, chia 2 - 3 lần. Liều dùng cần điều chỉnh theo nồng độ lithi trong huyết thanh, sự dung nạp và đáp ứng lâm sàng.

Người bệnh cao tuổi: Giảm liều ở người bệnh cao tuổi. Liều dùng thường là 500 - 1 000 mg/ngày.

Điều chỉnh liều cho người suy thận:

Cl_{cr} : 10 - 50 ml/phút: Dùng 50 - 75% liều bình thường.

$Cl_{cr} < 10$ ml/phút: Dùng 25 - 50% liều bình thường.

Thâm tách máu: Có thể thâm tách (50 - 100%), hiệu quả gấp 4 - 7 lần thâm tách màng bụng.

Định lượng nồng độ lithi trong huyết thanh:

Ở giai đoạn đầu điều trị, cần định lượng nồng độ lithi trong huyết thanh hàng tuần, sau đó 2 tuần một lần và tiếp theo là mỗi tháng một lần. Những trường hợp không thấy có tai biến trong điều trị duy trì, có thể định lượng 2 tháng một lần. Tuy nhiên cần phải định lượng thêm nếu xảy ra các biểu hiện độc do lithi, nếu phải thay đổi liều, nếu thấy phát sinh ra một bệnh đáng chú ý nào đó trong khi điều trị, nếu thấy tái phát các biểu hiện hung cảm hoặc trầm cảm, nếu thay đổi chế phẩm hoặc nếu thay đổi nhiều về lượng dung dịch và muối ăn.

Tương tác thuốc

Với thuốc chống loạn thần: Ở một số người bệnh điều trị phối hợp lithi với thuốc chống loạn thần (haloperidol và dẫn xuất phenothiazin) xảy ra hội chứng não cấp (gồm có yếu mệt, ngủ lịm, sốt, run rẩy, lú lẫn, hội chứng ngoại tháp, tăng bạch cầu) đặc biệt ở những người bệnh mất nước với nồng độ lithi trong huyết thanh cao. Một số trường hợp có thể dẫn đến tổn thương não không phục hồi. Do đó cần theo dõi chặt chẽ những người bệnh điều trị phối hợp lithi với thuốc chống loạn thần hoặc người bệnh có hội chứng não thực thể hoặc có tổn thương hệ TKTW để phát hiện sớm độc tính thần kinh và nếu xảy ra các biểu hiện như trên, cần ngừng thuốc ngay.

Với thuốc chống trầm cảm: Lithi thường được dùng kết hợp với các thuốc chống trầm cảm trong trường hợp trầm cảm kháng thuốc. Tuy nhiên khi dùng đồng thời lithi với các thuốc này có thể làm tăng nồng độ lithi trong huyết thanh, làm tăng độc tính của lithi và gây hội chứng serotonin. Vì vậy, khi dùng phối hợp lithi với các thuốc chống trầm cảm cần giám sát chặt chẽ.

Với thuốc chống động kinh: Dùng đồng thời lithi với các thuốc chống động kinh như phenytoin, carbamazepin có thể làm tăng ADR trên thần kinh do làm tăng nồng độ lithi trong huyết thanh.

Với thuốc lợi tiểu: Nói chung cần tránh dùng phối hợp các thuốc lợi tiểu hoặc thuốc ức chế men chuyển với lithi. Nếu cần phối hợp, phải rất thận trọng, vì các thuốc này làm tăng thải trừ natri nên làm giảm độ thanh thải của lithi, dẫn đến tăng nồng độ lithi trong huyết thanh và gây nhiễm độc. Khi phối hợp, cần giảm liều lithi và thường xuyên định lượng nồng độ lithi trong huyết thanh.

Thuốc ức chế enzym chuyển và thuốc đối kháng thụ thể angiosensin II: Các thuốc này làm tăng nồng độ lithi dẫn đến tăng độc tính của lithi. Suy thận trung bình hoặc suy thận cấp cũng xảy ra ở một số người bệnh dùng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển với lithi. Cơ chế của tương tác chưa rõ nhưng nguyên tắc chung là khi mất nước, giảm natri dẫn đến giảm thải trừ lithi. Vì vậy, nếu dùng lithi cùng với các thuốc này thì cần giảm liều lithi đồng thời phải giám sát chặt chẽ nồng độ lithi trong máu. Một số nhà sản xuất và thầy thuốc khuyên nên tránh dùng đồng thời lithi với các thuốc này đặc biệt ở người bệnh cao tuổi, suy tim sung huyết, suy thận hoặc giảm thể tích.

Với thuốc chẹn kênh calci: Các thuốc chẹn kênh calci như verapamil, tildiazem có thể làm giảm nồng độ lithi trong huyết thanh ở những người bệnh đã điều trị bằng lithi ổn định, làm tăng nguy cơ độc thần kinh dưới dạng rối loạn điệu phôi, run rẩy, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, ù tai. Vì vậy cần giám sát nồng độ lithi và điều chỉnh liều lithi nhất là ở thời điểm bắt đầu dùng hoặc ngừng dùng thuốc chẹn kênh calci.

Với iod: Dùng lithi đồng thời với chế phẩm có iod, đặc biệt kali iodid có thể gây suy giáp.

Với thuốc phong bế thần kinh - cơ: Lithi có thể kéo dài tác dụng của các thuốc phong bế thần kinh - cơ. Do đó khi dùng phối hợp phải hết sức thận trọng.

Các thuốc khác:

Một số thuốc khác khi phối hợp với lithi làm tăng nồng độ lithi trong huyết thanh như các thuốc chống viêm không steroid (đặc biệt indomethacin và piroxicam); thuốc giảm đau opioid như codein; các thuốc kháng khuẩn như metronidazol, tetracyclin; quinidin.

Một số thuốc làm giảm nồng độ lithi trong huyết thanh: Acetazolamid, các dẫn xuất xanthin, urê, các muối natri như natri bicarbonat, thuốc chống ung thư cisplatin.

Nếu cần phối hợp các thuốc này với lithi phải giám sát chặt chẽ người bệnh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ nút chặt, đậy ở nơi mát, khô, nhiệt độ từ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Nồng độ lithi gây độc ($\geq 1,5$ mmol/lít) rất gần với nồng độ điều trị (0,6 - 1,2 mmol/lít). Do đó, điều quan trọng là người bệnh và người nhà người bệnh cần theo dõi phát hiện sớm các triệu chứng ngộ độc để ngừng thuốc và báo cho thầy thuốc biết để có cách xử trí.

Các triệu chứng sắp xảy ra nhiễm độc:

Các triệu chứng đường tiêu hóa xuất hiện và nặng dần lên, yếu cơ, rối loạn điệu phôi, tình trạng buồn ngủ, hoặc ngủ lịm là những biểu hiện sớm của nhiễm độc, có thể xảy ra ở nồng độ lithi dưới 2 mmol/lít. Nếu độc tính tăng lên sẽ xuất hiện rối loạn điệu phôi, chóng mặt mắt thăng bằng, ù tai, nhìn mờ, run rẩy, co rút cơ, tái mặt và nước tiểu loãng. Khi nồng độ lithi trong máu trên 2 - 3 mmol/lít sẽ xảy ra mất định hướng, các cơn động kinh, hôn mê và tử vong.

Xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu khi ngộ độc lithi. Nếu xảy ra ngộ độc, phải ngừng thuốc ngay và định lượng nồng độ lithi trong huyết thanh cách 6 giờ một lần.

Nếu mới uống thuốc, cần rửa dạ dày và tiến hành các biện pháp hỗ trợ chung.

Cần đặc biệt chú ý duy trì cân bằng nước và điện giải cũng như chức năng thận. Không được dùng các thuốc lợi niệu thải natri trong bất cứ tình huống nào. Có thể dùng thuốc lợi niệu kiềm để tăng thải trừ lithi. Urê, manitol và aminophyllin đều làm tăng đáng kể sự thải trừ lithi.

Nếu nồng độ lithi trong huyết thanh trên mức 4 mmol/lít, hoặc nếu người bệnh có tổn thương thực thể, hoặc nếu nồng độ lithi trong huyết thanh không giảm tới mức nửa đời thải trừ phải nhỏ hơn 30 giờ, cần phải thẩm tách phúc mạc hoặc thẩm tách máu ngay. Phải tiếp tục thẩm tách đến khi huyết thanh và dịch thẩm tách không còn lithi. Cần theo dõi nồng độ lithi trong huyết thanh thêm ít nhất 7 ngày, vì có thể lithi trong các mô khuếch tán dần trở lại máu.

Thông tin qui chế

Lithi carbonat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

LODOXAMID TROMETHAMIN

Tên chung quốc tế: Lodoxamide tromethamine.

Mã ATC: S01GX05.

Loại thuốc: Thuốc ổn định dưỡng bào, chống dị ứng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ thuốc tra mắt 0,1% có đầu nhỏ giọt (5, 10, 15 ml), chứa chất bảo quản là benzalkonium clorid 0,007%.

Óng nhựa đơn liều 0,1% (0,4 ml), dùng 1 lần.

1,78 mg lodoxamid tromethamin tương đương 1 mg lodoxamid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lodoxamid tromethamin là một thuốc có tác dụng ổn định dưỡng bào. Thuốc ngăn cản sự hoạt hóa và sự giải phóng các chất trung gian gây viêm (như histamin, leucotrien) từ các tế bào có liên quan đến phản ứng mẫn cảm như dưỡng bào và ức chế hóa hướng động bạch cầu ura eosin.

Lodoxamid tromethamin có nhiều tác dụng dược lý giống natri cromolyn (natri cromoglicat) và natri nedocromil, nhưng có cường độ tác dụng mạnh hơn nhiều lần, nếu tính theo khối lượng thuốc. Lodoxamid tromethamin không có tác dụng làm co mạch, kháng histamin và chống viêm trực tiếp. Cơ chế tác dụng có thể là lodoxamid tromethamin ngăn cản sự chuyển vận calci vào dưỡng bào khi có kháng nguyên kích thích.

Dung dịch thuốc tra mắt lodoxamid 0,1% được dùng để điều trị triệu chứng một số bệnh dị ứng mắt như viêm kết mạc, giác mạc và kết - giác mạc mùa xuân. Giống như các thuốc ổn định dưỡng bào khác, điều trị bằng lodoxamid tromethamin về bản chất có tác dụng phòng bệnh. Một khi các chất trung gian đã được giải phóng và bệnh đã phát triển, thi lodoxamid tromethamin không có hiệu quả. Tuy nhiên, thuốc vẫn được dùng để ngăn ngừa các phản ứng dị ứng do người bệnh vẫn tiếp tục bị phơi nhiễm với kháng nguyên. Lodoxamid cũng được nghiên cứu để phòng bệnh trong điều trị bệnh hen phế quản nhưng lợi ích chưa được chứng minh; lodoxamid dạng ethyl ester được dùng để uống hoặc dạng muối tromethamol để hít.

Dược động học:

Nhỏ một giọt lodoxamid 0,1% vào mỗi mắt, 4 lần mỗi ngày, trong 10 ngày liên tiếp, cho 12 người tình nguyện khoẻ mạnh, không phát hiện thấy có lodoxamid trong huyết tương. Phương pháp đã dùng có khả năng phát hiện được nồng độ lodoxamid trong huyết tương từ 2,5 nanogram/ml trở lên.

Sự thải trừ lodoxamid chủ yếu qua thận. Dùng ¹⁴C-lodoxamid uống, thấy nửa đời thải trừ qua nước tiểu là 8,5 giờ.

Chỉ định

Viêm mắt dị ứng, viêm kết mạc mùa xuân, viêm giác mạc mùa xuân, viêm kết - giác mạc mùa xuân.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với lodoxamid tromethamin hoặc với bất cứ thành phần nào có trong chế phẩm.

Thận trọng

Độ an toàn và tính hiệu quả chưa được xác định đối với trẻ em dưới 2 tuổi. Đối với trẻ lớn hơn, cho tới nay chưa có vấn đề đặc biệt nào liên quan đến tuổi được thông báo. Tuy vậy, cần phải thận trọng khi dùng cho trẻ em.

Với người cao tuổi (trên 65 tuổi), chưa thấy có sự khác nhau về hiệu quả và tai biến khi dùng lodoxamid tromethamin so với người trẻ.

Thời kỳ mang thai

Trên thực nghiệm, lodoxamid tromethamin không gây quái thai và không gây tổn thương đến chức năng sinh sản của chuột cống trắng và thỏ khi cho uống lâu dài, liều 100 mg/kg mỗi ngày. Chưa có thông tin nghiên cứu về dạng tra mắt. Chưa có nghiên cứu đầy đủ ở người mang thai nên chỉ dùng khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có nghiên cứu sự bài tiết của lodoxamid tromethamin qua sữa mẹ. Tuy nhiên, khi tra mắt mỗi lần 1 giọt cho mỗi mắt, ngày 4 lần, liền trong 10 ngày, không phát hiện được lodoxamid trong huyết tương, nên chắc cũng sẽ không phát hiện được trong sữa (xem thêm phần Dược động học).

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Mắt: Cảm giác bỏng rát mắt, đau nhói như bị côn trùng đốt nhưng thoáng qua.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Mắt: Nhìn mờ, cảm giác như có dị vật trong mắt, đỏ mắt, ngứa mắt, chảy nước mắt.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Mắt: Mắt nhạy cảm với ánh sáng, hoa mắt, viêm mí mắt, viêm loét giác mạc, sưng mắt, có dữ mắt.

Mũi: Khô mũi.

Thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, buồn ngủ.

Da: Ban da.

Tiêu hóa: Buồn nôn, khó chịu ở dạ dày.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Dùng tra mắt theo đúng liều lượng và cách dùng, các tai biến thường giảm dần trong quá trình điều trị, mà không cần phải có xử trí gì đặc biệt.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Khi tra mắt, không để đầu nhỏ giọt của lọ thuốc chạm vào mắt.

Trong thời gian dùng thuốc, không nên đeo kính áp tròng.

Dung dịch tra mắt hiện có trên thị trường: Không được uống, không được tiêm, kể cả tiêm dưới kết mạc hoặc tiêm trực tiếp vào tiền phòng của mắt.

Liều lượng:

Viêm kết mạc dị ứng, viêm mắt dị ứng, người lớn và trẻ trên 4 tuổi, mỗi lần nhỏ 1 - 2 giọt vào mỗi mắt, ngày 4 lần, dùng nhiều ngày để duy trì kết quả. Chưa nghiên cứu dùng cho trẻ em từ 4 tuổi trở xuống.

Để điều trị viêm kết mạc mùa xuân, viêm giác mạc mùa xuân, viêm kết - giác mạc mùa xuân, liều lodoxamid cho người lớn và

trẻ em trên 2 tuổi là 1 - 2 giọt dung dịch 0,1% vào mỗi mắt, ngày 4 lần. Trong ngày, nếu phát hiện lần nào quên không tra mắt, phải tra thuốc ngay. Trong vòng 1 tuần lễ, các triệu chứng như ngứa, đỏ mắt, chảy nước mắt thường được cải thiện, nhưng vẫn phải dùng thuốc tiếp đến 3 tháng.

Tương tác thuốc

Trong một số trường hợp bệnh nặng, có thể phối hợp với thuốc tra mắt corticosteroid để triệu chứng bệnh cải thiện được nhanh hơn.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc tra mắt lodoxamid tromethamin phải đựng trong đồ bao gói kín, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 27 °C, tránh ánh sáng; hoặc theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Thuốc tra mắt lodoxamid tromethamin thường có benzalkonium clorid làm chất bảo quản, với nồng độ thường là 0,007%, không được quá 0,03%. VỚI nồng độ đó, không gây tác hại cho mắt.

Lọ thuốc tra mắt dùng xong, phải đậy kín, để vào nơi sạch sẽ, thoáng, mát, tránh ánh sáng. Có thể dùng được 15 ngày kể từ khi mở lọ thuốc. Loại đơn liều, chỉ dùng một lần, rồi vứt bỏ.

Quá liều và xử trí

Dùng tại chỗ quá liều, rửa sạch mắt bằng vòi nước sạch.

Dùng thuốc toàn thân, các tác dụng phụ bao gồm: Cảm giác nóng bừng, đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, vã mồ hôi, nôn, phân lỏng, đại tiện hoặc mót tiêu không cầm được. Nếu đến sớm, có thể gây nôn, rửa dạ dày trong trường hợp uống nhầm.

LOMUSTIN

Tên chung quốc tế: Lomustine.

Mã ATC: L01AD02.

Loại thuốc: Chống ung thư, tác nhân alkyl hóa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 10 mg, 40 mg và 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lomustin là dẫn xuất nitrosoure, được coi là thuốc alkyl hóa dùng để chữa ung thư. Lomustin rất tan trong lipid, dễ hấp thu qua đường uống và chuyển hóa thành các chất có hoạt tính. Chính những chất chuyển hóa này có tác dụng alkyl hóa. Cơ chế tác dụng của thuốc còn chưa được biết hết. Ngoài tác dụng alkyl hóa ADN, còn có thể có sự carbamyl hóa ADN polymerase, làm biến đổi protein và các enzym của tế bào. Kết quả cuối cùng là sự tổng hợp ADN và ARN bị ức chế. Các dẫn chất nitrosoure không tác dụng đặc hiệu theo chu kỳ phân bào, và có thể tác động lên bất kỳ giai đoạn nào của chu kỳ, ngay cả pha nghỉ G₀. Khi các tế bào ung thư đã phát triển kháng với một thuốc alkyl hóa, thường chỉ kháng một phần với các thuốc alkyl hóa khác.

Dược động học

Lomustin hấp thu nhanh qua ống tiêu hóa. Thuốc cũng được hấp thu sau khi bôi. Nồng độ đỉnh huyết tương của chất chuyển hóa đạt trong vòng 1 - 6 giờ sau khi uống một liều lomustin.

Lomustin được phân bố rộng khắp. Lomustin và các chất chuyển hóa của nó qua được hàng rào máu - não và nhanh chóng chuyển vào tế bào nhờ tính hòa tan cao trong lipid. Mặc dù lomustin chưa biến đổi không phát hiện được trong dịch não tủy, các chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc lại xuất hiện với nồng độ đáng kể trong vòng 30 phút sau khi uống. Nồng độ trong dịch não tủy của các chất chuyển hóa cao hơn trên 50% so với nồng độ trong huyết tương. Chất chuyển hóa của lomustin xuất hiện trong sữa nhưng với nồng độ thấp hơn trong huyết tương của người mẹ.

Hầu như toàn bộ liều lomustin được chuyển hóa trong vòng 1 giờ sau khi uống. Nửa đời của các chất chuyển hóa theo 2 pha: Nửa đời ban đầu là 6 giờ, nửa đời huyết tương của pha thứ hai là 1 - 2 ngày và 15 - 20% các chất chuyển hóa còn lại trong cơ thể 5 ngày sau khi uống lomustin. Sự kéo dài của nồng độ huyết tương phản ánh sự phối hợp của liên kết protein với sự tuần hoàn gan - ruột của các chất chuyển hóa.

Lomustin được đào thải chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa. Khoảng một nửa liều được thấy trong nước tiểu trong vòng 24 giờ và 75% trong vòng 4 ngày dưới dạng các chất chuyển hóa. Khoảng 5% thuốc được đào thải theo phân; khoảng 10% thuốc được đào thải qua hô hấp.

Chỉ định

U não (u ác tính tế bào sao, u nguyên tuy bào, u tế bào thần kinh đêm ít nhánh): Dùng phối hợp với các thuốc chống ung thư khác để hỗ trợ sau phẫu thuật.

Bệnh Hodgkin: Dùng phối hợp trong trị liệu bước 2 để điều trị bệnh Hodgkin kháng thuốc hoặc tái phát. Hiện các phác đồ có các thuốc khác được ưu dùng hơn.

Chống chỉ định

Không dùng cho người có tiền sử mẫn cảm với lomustin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Lomustin là thuốc có độc tính cao và chỉ số điều trị thấp, vì thế phải được dùng dưới sự theo dõi thường xuyên của bác sĩ có kinh nghiệm trong hóa trị liệu ung thư.

Thận trọng khi sử dụng cho người bị rối loạn chức năng gan.

Phải theo dõi thường xuyên, định kỳ công thức máu toàn phần, tiểu cầu.

Phải định kỳ thăm dò chức năng gan và chức năng thận.

Phải thăm dò chức năng hô hấp trước khi điều trị và định kỳ sau đó.

Phải thận trọng khi dùng cho người bị giảm tiểu cầu, bạch cầu hoặc hồng cầu.

Thời kỳ mang thai

Không dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Lomustin là thuốc alkyl hóa rất độc có thể ảnh hưởng tới thai nhi, một số sản phẩm chuyển hóa của lomustin xuất hiện trong sữa, vì vậy không cho con bú trong thời gian điều trị lomustin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Lomustin gây úc chế tuy xương (gây giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu). Tác dụng này luôn luôn xảy ra ở liều điều trị. Mức độ nặng của úc chế tuy xương liên quan đến liều dùng. Tác dụng không mong muốn của hệ tiêu hóa xuất hiện với các lần xuất hiện khác nhau từ 3% đến 70% phụ thuộc vào liều. Điều trị kéo dài có nguy cơ cao nhiễm độc thận.

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn (xuất hiện 3 - 6 giờ sau khi uống; kéo dài < 24 giờ).

Máu: Suy tuy (phụ thuộc liều, xuất hiện muộn, tích lũy), giảm bạch cầu (thấp nhất: 5 - 6 tuần, phục hồi 6 - 8 tuần), giảm tiểu cầu (thấp nhất: 4 tuần, phục hồi 5 - 6 tuần).

Nhiễm - dục: Nhiễm độc thận (với liều tích lũy > 1 200 mg/m²).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Viêm da, ngứa, đau ở da.

Gan: Nhiễm độc gan nhất thời với tăng transaminase, phosphatase kiềm, bilirubin.

Nhiễm khuẩn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da: Rụng tóc, nếu da tiếp xúc với thuốc: Viêm da tiếp xúc, tăng sắc tố tạm thời, đau, ngứa, giãn mao mạch, viêm da tách thượng bì giống bệnh Nikolsky.

Máu: Dễ bị chảy máu.

Thần kinh: Mất phương hướng, ngủ lịm, mất điều vận và loạn vận ngôn.

Tiêu hóa: Viêm họng.

Mắt: Teo dây thần kinh thị, rối loạn nhìn, mù.

Phổi: Thâm nhiễm phổi, xơ hóa phổi xảy ra sau 6 tháng hoặc hơn ở người có liều tích lũy khoảng 1 100 mg/m². Nguy cơ cao ở người có dung tích sống hoặc độ khuếch tán CO trước trị liệu < 70% giá trị bình thường.

Thận: Giảm kích thước thận, nitrogen huyết tăng, suy thận (ở người dùng thuốc dài ngày, có liều tích lũy cao).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Có thể dùng các thuốc chống nôn như metoclopramid để giảm nôn. Cũng có thể chia liều 130 mg/m² làm 3 liều uống trong 3 ngày liên tiếp.

Ngừng dùng thuốc, giảm liều, tăng giãn cách giữa các liều (8 tuần thay vì 6 tuần).

Liều lượng và cách dùng

Các viên nang đựng trong vỉ hoặc hộp (kit) có màu khác nhau tương ứng với hàm lượng khác nhau. Dược sĩ hoặc bác sĩ phải chọn viên thuốc phù hợp với liều lomustin theo chỉ định và dặn bệnh nhân cách uống.

Lomustin được dùng theo đường uống. Không được làm vỡ các viên nang. Phải dùng găng tay để cầm viên nang. Tránh để thuốc từ nang vỡ dâng vào người. Phải uống thuốc lúc đói, cùng với nước. Sau khi uống thuốc phải nhịn ăn uống 2 giờ để tránh buồn nôn và nôn.

Liều bình thường của người lớn và thiếu niên.

Khởi đầu dùng một mình lomustin: Uống một lần 100 đến 130 mg/m², 6 tuần 1 lần. Chỉ lặp lại lomustin khi các tế bào máu đã trở về ở mức chấp nhận được (tiểu cầu > 100 000/mm³, bạch cầu > 4 000/mm³).

Ở người bệnh có chức năng tuy xương suy yếu, thì phải giảm liều xuống còn 100 mg/m², 6 tuần 1 lần.

Khi dùng phối hợp với các thuốc khác có tác dụng úc chế tuy thì phải giảm liều lomustin.

Lomustin có thể dùng phối hợp với các chất khác theo nhiều phác đồ khác nhau. Ví dụ:

Lomustin, doxorubicin và vinblastin.

Cyclophosphamid, methotrexat và lomustin.

Methotrexat, doxorubicin, cyclophosphamid và lomustin.

Procarbazin, vincristin, và lomustin.

Thầy thuốc điều trị cần đọc kỹ hướng dẫn sử dụng phác đồ để biết liều dùng lomustin, liều các thuốc hóa trị liệu khác, trình tự dùng thuốc theo từng phác đồ.

Chỉnh liều cho các chu kỳ tiếp theo (dựa vào số thấp nhất của tế bào máu):

Bạch cầu > 3 000/mm³, tiểu cầu > 75 000/mm³: Không cần chỉnh liều.

Bạch cầu 2 000 - 2 999/mm³, tiểu cầu 25 000 - 74 999/mm³: 70% liều trước đó.

Bạch cầu < 2 000/mm³, tiểu cầu < 25 000/mm³: 50% liều trước đó.

Chỉnh liều trong suy thận: Theo Aronoff (2007): Cl_{cr} 10 - 50 ml/phút: Dùng 75% liều; Cl_{cr} < 10 ml/phút: Dùng 25 - 50% liều; lọc thận: Không cần bổ sung liều. Theo Kintzel: Cl_{cr} 46 - 60 ml/phút:

Dùng liều bình thường; Cl_{cr} 31 - 45 ml/phút: Dùng 70% liều; Cl_{cr} ≤ 30 ml/phút: Không dùng thuốc.

Tương tác thuốc

Sự phối hợp của theophyllin và lomustin thường làm tăng nhanh sự giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu.

Không dùng đồng thời lomustin với BCG, clozapin, natalizumab, pimecrolimus, pimozid, tacrolimus (tại chỗ), vắc xin sống.

Lomustin làm tăng nồng độ/tác dụng của aripripazol, clozapin, leflunomide, natalizumab, pimozid, vắc xin sống.

Lomustin làm giảm nồng độ/tác dụng của BCG, test da coccidioidin, sipuleucel-T, vắc xin bất hoạt, vắc xin sống.

Denosumab, pimecrolimus, roflumilast, tacrolimus (tại chỗ), trastuzumab làm tăng nồng độ/tác dụng của lomustin.

Echinacea, peginterferon alpha-2b làm giảm nồng độ/tác dụng của lomustin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ bao gói kín, ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt nhất từ 15 - 30 °C.

Nang lomustin bảo quản trong đồ bao gói kín ở nhiệt độ phòng được ổn định ít nhất 2 năm.

Quá liều và xử trí

Lomustin là một tác nhân hóa trị liệu gây nhiễm độc thận mạn tính với nhiều mức độ khác nhau. Quá liều có thể dẫn đến giảm toàn thể huyết cầu.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

LOPERAMID

Tên chung quốc tế: Loperamide.

Mã ATC: Loperamid hydrochlorid: A07DA03.

Loperamid oxyd: A07DA05.

Loại thuốc: Thuốc trị ỉa chảy.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang, viên nén: 2 mg (dạng loperamid hydrochlorid).

Dung dịch uống: 1 mg/5 ml, lọ 5 ml, 10 ml, 60 ml, 90 ml, 120 ml; 1 mg/7,5 ml, lọ 60 ml, 120 ml, 360 ml (dạng loperamid hydrochlorid).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Loperamid là một dẫn chất piperidin tổng hợp. Đây là một dạng opiat tổng hợp mà ở liều bình thường có rất ít tác dụng trên hệ TKTW. Thuốc được dùng để kiểm soát và giảm triệu chứng trong các trường hợp ỉa chảy cấp không rõ nguyên nhân và ỉa chảy mạn tính.

Loperamid làm giảm nhu động ruột, giảm tiết dịch đường tiêu hóa và tăng trương lực cơ thắt hậu môn. Thuốc còn có tác dụng kéo dài thời gian vận chuyển qua ruột, tăng vận chuyển dịch và chất điện giải qua niêm mạc ruột, do đó làm giảm sự mất nước và điện giải, tăng độ đặc và giảm khối lượng phân. Tác dụng có lẽ liên quan đến giảm giải phóng acetylcholin và prostaglandin.

Thuốc thường được dùng dưới dạng loperamid hydrochlorid.

Thuốc cũng được dùng dưới dạng loperamid oxyd, là một tiền dược được chuyển thành loperamid ở đường tiêu hóa. Trị ỉa chảy cấp dạng loperamid oxyd: Liều khởi đầu 2 - 4 mg, sau đó mỗi lần đi lỏng uống 1 mg, tối đa 8 mg/ngày.

Dược động học

Xấp xỉ 40% liều uống loperamid được hấp thu qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh huyết thanh của thuốc đạt được sau 2,5 giờ hoặc 4 - 5 giờ sau khi uống dung dịch hoặc viên nang tương ứng. Sau khi uống viên nang 2 mg loperamid hydrochlorid, C_{max} trong huyết thanh là 2 nanogram/ml. Thuốc được chuyển hóa bước đầu ở gan

thành dạng không hoạt động (trên 50%) và bài tiết qua phân và mật ở dạng liên hợp không hoạt tính, một lượng nhỏ bài tiết qua nước tiểu. Nhà sản xuất cho rằng sau khi uống 4 mg loperamid hydrochlorid, dưới 2% liều uống thải trừ qua nước tiểu và 30% liều uống thải trừ qua phân ở dạng không biến đổi. Lượng thuốc tiết qua sữa rất thấp. Liên kết với protein khoáng 97%. Nửa đời thải trừ của thuốc ở người khỏe mạnh khoảng 10,8 giờ (9,1 - 14,4 giờ).

Chỉ định

Điều trị ngắn ngày ỉa chảy cấp không đặc hiệu ở người lớn (trên 18 tuổi).

Ỉa chảy mạn tính (do viêm đại tràng).

Tăng thể tích chất thải qua chỗ mở thông h้อง tràng hoặc đại tràng. Són phân ở người lớn.

Ghi chú: Điều trị chủ yếu trong ỉa chảy cấp là bồi phụ nước và điện giải. Loperamid thường được dùng ở người lớn để giảm triệu chứng ỉa chảy, nhưng Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo không dùng bất cứ thuốc trị ỉa chảy nào cho trẻ em bị ỉa chảy. Ở một số nước khuyến cáo không dùng các thuốc ức chế nhu động ruột cho ỉa chảy cấp ở trẻ em dưới 12 tuổi (Anh) hoặc dưới 15 tuổi (Pháp).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với loperamid hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Viêm đại tràng nặng, viêm đại tràng giả mạc (có thể gây đại tràng to nhiễm độc) do dùng kháng sinh.

Bụng trướng.

Đau bụng không do ỉa chảy.

Loperamid tránh dùng đầu tiên ở bệnh nhân ly cấp, viêm loét đại tràng chảy máu giai đoạn cấp, viêm đại tràng giả mạc, viêm ruột do nhiễm khuẩn.

Trẻ em dưới 2 tuổi.

Thận trọng

Mất nước và chất điện giải thường xảy ra ở người bị ỉa chảy, việc bổ sung các chất điện giải là quan trọng, sử dụng loperamid không thay thế được liệu pháp bổ sung nước và chất điện giải.

Thận trọng với những người bệnh giảm chức năng gan do thuốc giảm chuyển hóa bước đầu ở gan, gây độc TKTW.

Phải thận trọng đối với một số người bị viêm đại tràng loét cấp, loperamid ức chế nhu động ruột hoặc làm chậm thời gian vận chuyển ruột đã gây ra chứng phình đại tràng nhiễm độc. Phải ngừng thuốc ngay khi thấy bụng trướng to, táo hoặc liệt ruột. Ngừng thuốc nếu không thấy cải thiện lâm sàng trong vòng 48 giờ.

Theo dõi nhu động ruột và lượng phân, nhiệt độ cơ thể (không tự dùng loperamid cho người bệnh trên 38,3 °C). Theo dõi trướng bụng.

Không nên dùng thuốc khi ỉa chảy kèm sốt cao hoặc có máu trong phân.

Dùng rất thận trọng ở trẻ em vì đáp ứng với thuốc thay đổi nhiều, nhất là khi có mất nước và điện giải. Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo không dùng cho trẻ nhỏ bị ỉa chảy cấp.

Không dùng thuốc khi ức chế nhu động ruột cần tránh. Ngừng dùng thuốc nếu thấy táo bón, đau bụng hoặc tắc ruột tiến triển.

Dùng thận trọng với bệnh nhân nhiễm HIV, dùng điều trị khi thấy dấu hiệu căng trương bụng.

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ các nghiên cứu trên phụ nữ mang thai. Không nên dùng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc vào sữa và không khuyến cáo cho người đang cho con bú. Phải thận trọng và chỉ sử dụng khi thật cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết các tác dụng phụ thường gặp là phản ứng ở đường tiêu hóa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Táo bón, đau bụng, buồn nôn, nôn.

TKTW: Chóng mặt

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, chóng mặt, nhức đầu.

Tiêu hóa: Trướng bụng, khô miệng, nôn.

Hiem gặp, ADR < 1/1 000

Tiêu hóa: Tắc ruột do liệt.

Da: Dị ứng.

ADR không xác định được tần xuất có thể gặp:

Phản ứng dị ứng, sốc phản vệ, phản ứng quá mẫn, phù mạch, ban rộp lén, buồn ngủ, khó tiêu, ban đỏ đa dạng, mệt mỏi, đầy hơi, ruột kết to, ngứa, ban da, hội chứng Stevens-Johnson, hoạt tử biếu bì, bí tiểu, mày đay.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Liều dùng được tính theo dạng loperamid hydrochlorid.

Người lớn:

İa chảy cấp: Khởi đầu 4 mg, sau đó mỗi lần đi lỏng, uống 2 mg, tối đa 16 mg/ngày. Liều thông thường 6 - 8 mg/ngày. Nếu tự điều trị ia chảy cấp không đặc hiệu ở người lớn, không được uống quá 8 mg/24 giờ.

İa chảy mạn: Khởi đầu uống 4 mg, sau đó mỗi lần đi lỏng uống 2 mg cho tới khi cầm ia. Liều duy trì: Uống 4 - 8 mg/ngày chia thành liều nhỏ (2 lần). Tối đa: 16 mg/ngày. Nếu không đỡ sau khi uống 16 mg/ngày trong ít nhất 10 ngày, việc tiếp tục điều trị cũng không lợi ích thêm.

Chứng són phân ở người lớn: Liều khởi đầu 0,5 mg, tăng dần cho tới 16 mg/ngày nếu cần.

Trẻ em:

İa chảy cấp:

Điều trị chủ yếu ia chảy cấp ở trẻ em là điều trị mất nước. Loperamid không được khuyến cáo dùng cho trẻ em 1 cách thường quy. Liều khuyến cáo khác nhau ở mỗi quốc gia.

Liều khởi đầu (trong 24 giờ đầu):

Trẻ em dưới 2 tuổi: Không được khuyến cáo dùng.

Trẻ từ 2 - dưới 6 tuổi (13 - 20 kg): 1 mg/lần, 3 lần/ngày.

Trẻ từ 6 - 8 tuổi (20 - 30 kg): 2 mg/lần, 2 lần/ngày.

Trên 8 - 12 tuổi (trên 30 kg): Uống 2 mg/lần, 3 lần/ngày.

Trên 12 tuổi: Liều như người lớn.

Liều duy trì: 0,1 mg/kg sau mỗi lần đi lỏng, nhưng không quá liều khởi đầu. Ngừng thuốc nếu ia chảy cấp không đỡ sau 48 giờ điều trị.

İa chảy mạn:

Liều đã được dùng là 0,08 - 0,24 mg/kg/ngày, chia 2 - 3 lần/ngày, tối đa 2 mg/liều, nhưng nói chung liều thường dùng ở trẻ em ia chảy mạn chưa được xác định rõ.

Tương tác thuốc

Tăng độc tính: Những thuốc ức chế TKTW, các phenothiazin, các thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng có thể gây tăng ADR của loperamid.

Những thuốc làm tăng nồng độ, tác dụng của loperamid: Thuốc ức chế P-glycoprotein.

Những thuốc làm giảm tác dụng của loperamid: Tác nhân gây cảm ứng với P-glycoprotein.

Loperamid làm tăng hấp thu qua đường tiêu hóa của desmopresin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Loperamid uống quá liều có thể gây liệt ruột và ức chế hô hấp. Một người lớn đã uống 3 liều 20 mg loperamid trong 24 giờ thấy buồn nôn sau liều thứ 2 và nôn sau liều thứ 3. Trong nghiên cứu để đánh giá các ADR, có ý uống liều duy nhất tới 60 mg không gây tai biến phụ nào quan trọng về lâm sàng.

Ở trẻ em nhiều tác dụng nặng đã được báo cáo như phình đại tràng nhiễm độc, mất ý thức, mê sảng. Liệt ruột cũng đã xảy ra, một số gây tử vong.

Xử trí: Rửa dạ dày sau đó cho uống khoảng 100 g than hoạt qua ống xông dạ dày. Theo dõi ít nhất trong 24 giờ các dấu hiệu ức chế TKTW, nếu có thì cho tiêm tĩnh mạch 2 mg naloxon (0,01 mg/kg cho trẻ em), có thể dùng nhắc lại nếu cần, tổng liều có thể tới 10 mg. Vì thời gian tác dụng của loperamid dài hơn thời gian tác dụng của naloxon, nên phải theo dõi sát người bệnh và phải cho thêm liều naloxon nếu cần. Phải theo dõi các dấu hiệu chúc năng sống ít nhất 24 giờ sau liều cuối naloxon. Lợi niệu cường bức không tác dụng vì thuốc ít đào thải qua nước tiểu.

Thông tin qui chế

Loperamid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Abydium; Amemodium; Amufast; Amufast; Axolop; Diarlormid - F; Dodapril; Exitop Soft; Fuyuan Loperamid; Idium; Imoboston; Imodium; Kaperamid; Lodium; Lomedium; Lomekan; Lopegoric; Loperaglobe; Loperamark 2; LoperamidSPM; Lopetab; Lopytix; Lormide; Meyergoric; NDC - Loperamid; Panewic; Parecom; Parepemic; Parogic; Phacoparecaps; pms- Lopradium; Rocamid; Savilope; Sbob; Vacontil.

LOPINAVIR VÀ RITONAVIR

Tên chung quốc tế: Lopinavir and ritonavir

Mã ATC: J05AR10.

Loại thuốc: Thuốc ức chế protease của HIV.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc nước: Lopinavir 400 mg/5 ml và ritonavir 100 mg/5 ml

Viên nén bao phim: Lopinavir 100 mg và ritonavir 25 mg; lopinavir 200 mg và ritonavir 50 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lopinavir và ritonavir (lopinavir/ritonavir) là kết hợp cố định của hai thuốc ức chế protease của virus gây suy giảm miễn dịch mãc phải ở người (HIV). Ritonavir là thuốc ức chế mạnh isoenzym CYP 3A của cytochrom P₄₅₀ nên khi dùng đồng thời với lopinavir thì làm giảm chuyển hóa và làm tăng nồng độ huyết tương của lopinavir. Hàm lượng ritonavir có trong chế phẩm thấp hơn nhiều so với các liều điều trị của ritonavir nhưng cũng đủ để ức chế CYP3A. Thuốc có tác dụng ngăn chặn các HIV mới, ức chế sự phát triển của các tiền virus (provirus).

Thuốc kết hợp sẵn lopinavir và ritonavir được sử dụng phối hợp với các thuốc khác kháng retrovirus để điều trị bệnh nhân (người lớn, vị thành niên, trẻ em trên 14 ngày tuổi) có virus HIV typ 1 và HIV typ 2. Lopinavir/ritonavir cũng được dùng cho bệnh nhân nhiễm retrovirus chưa được điều trị bằng thuốc kháng virus hoặc bệnh nhân đã được điều trị bằng thuốc kháng retrovirus.

Mặc dù, trong nuôi cấy tế bào, sự có mặt của ritonavir không có ảnh hưởng lên sự tạo ra các chủng HIV-1 kháng lopinavir trong

nuôi cây, Nhưng các chủng HIV-1 kháng lopinavir cũng đã xuất hiện trong trị liệu kết hợp lopinavir và ritonavir với liều cố định.

Dược động học:

Sau khi uống, lopinavir được hấp thu nhanh ở óng tiêu hóa, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng 4 giờ. Sinh khả dụng tăng khi thuốc được uống cùng bữa ăn nhiều mỡ. Khoảng 90 - 99% thuốc gắn vào protein huyết thanh. Lopinavir được chuyển hóa mạnh, chủ yếu bằng oxy hóa bởi izozym CYP 3A4 của CYP₄₅₀; đã xác định được 13 chất chuyển hóa, trong đó một vài chất có tác dụng chống virus. Lopinavir được đào thải chủ yếu qua phân và một lượng ít hơn qua nước tiểu. Khoảng 19,8 % liều được bài tiết dưới dạng không bị biến đổi trong phân; khoảng 2,2% liều được bài tiết dưới dạng không bị biến đổi trong nước tiểu. Nửa đời thải trừ cuối cùng khoảng 6 - 5 giờ.

Sau khi uống, ritonavir được hấp thu ở óng tiêu hóa và nồng độ đỉnh huyết tương đạt được sau 2 đến 4 giờ. Hấp thu phụ thuộc vào liều và tăng nếu uống thuốc cùng với thức ăn. Khoảng 98% thuốc gắn với protein và có rất ít thuốc vào hệ TKTW. Ritonavir được chuyển hóa ở gan, chủ yếu nhờ các izoenzym CYP3A4 của cytochrome P₄₅₀ và ở mức độ yếu hơn bởi CYP2D6. Người ta đã xác định được 5 chất chuyển hóa, chất chuyển hóa chính có hoạt tính kháng virus nhưng nồng độ chất này trong huyết tương thấp. Thanh thải ritonavir ở trẻ em (2 đến 14 tuổi) bị nhiễm HIV nhanh hơn ở người lớn 1,5 đến 1,7 lần. Khoảng 86% liều uống được thải qua phân (trong đó 33,8% dưới dạng không bị biến đổi); khoảng 11% được đào thải qua nước tiểu (trong đó 3,5% là dưới dạng thuốc không thay đổi). Nửa đời huyết tương của thuốc là 3 - 5 giờ.

Chỉ định

Nhiễm HIV typ 1 và HIV typ 2.

Chống chỉ định

Dị ứng với lopinavir, hoặc với ritonavir hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Mỗi lần phát thuốc cần dặn kỹ bệnh nhân và người chăm sóc bệnh nhân: Thuốc không có tác dụng chữa khỏi bệnh mà chỉ tác dụng ngăn cản sự nhân lên của virus, bởi vậy bệnh nhân vẫn có thể bị nhiễm khuẩn cơ hội và bị các biến chứng do bệnh gây ra. Bệnh nhân dùng thuốc vẫn phải dùng các biện pháp tránh lây truyền virus HIV, sinh hoạt tình dục an toàn. Nồng độ thuốc giảm nhiều sẽ làm bệnh chuyển nhanh sang giai đoạn AIDS và tử vong; bởi vậy bệnh nhân phải tuân thủ điều trị: Uống đúng liều, đúng giờ. Nếu quên uống thì phải uống ngay liều bị quên và liều tiếp theo phải uống đúng giờ, không uống gấp đôi liều để bù liều quên.

Thuốc viên có thể uống lúc đói hoặc lúc no; nếu dùng cả didanosin thì có thể uống đồng thời lúc đói. Nếu dùng thuốc nước thì phải uống sau bữa ăn; nếu dùng didanosin thì phải uống didanosin 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi uống lopinavir/ritonavir. Không được nhai, bẻ, nghiền viên thuốc mà phải nuốt cả viên.

Dặn bệnh nhân hoặc người chăm sóc bệnh nhân phải thông báo ngay cho thầy thuốc khi thấy xuất hiện các triệu chứng bất thường, nhất là thấy tăng cân ở trẻ.

Phối hợp lopinavir và ritonavir có tương tác với một số thuốc, có thể gây tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, có thể dẫn tới tử vong. Bởi vậy phải hỏi kỹ các thuốc đang dùng, kể cả các thuốc bán không cần đơn.

Bệnh nhân phải nói rõ cho thầy thuốc những thuốc khác đang dùng, kể cả các thuốc bán không cần đơn, các thuốc thảo mộc, các thuốc để điều trị bệnh khác đang mắc.

Nếu cho trẻ nhỏ dưới 14 ngày tuổi (để đủ tháng hoặc thiếu tháng) uống thuốc dạng nước thì phải báo cho người chăm nom biết là

trong thuốc có alcol và propylene glycol có thể gây tai biến nặng cho trẻ; cần thông báo ngay cho thầy thuốc nếu thấy trẻ ngủ quá mức hoặc có thở bất thường. Phải cho trẻ uống thuốc qua bơm định liều.

Phụ nữ nên dùng màng ngăn để tránh thai, không dùng viên thuốc tránh thai vì không có tác dụng.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bị suy gan. Phải đánh giá chức năng gan trước khi điều trị.

Phải chú ý ở bệnh nhân đái tháo đường; phải bắt đầu điều trị hoặc chinh liều insulin hoặc thuốc hạ glucose huyết đường uống.

Phải thận trọng khi dùng cho người có bệnh tim: Rối loạn dẫn truyền, thiếu máu cơ tim, dùng đồng thời với thuốc có khả năng làm khoảng PR kéo dài (thuốc chẹn beta, digoxin, thuốc chẹn kênh calci, atanazavir), đặc biệt là các thuốc bị chuyển hóa nhờ izozym CYP3A4 của cytochrome P₄₅₀.

Viêm tụy (có hoặc không có tăng cao triglycerid) đã xảy ra và gây tử vong. Triglycerid tăng cao rõ rệt là yếu tố nguy cơ. Nếu thấy bệnh nhân đau bụng, buồn nôn và nôn, amylase hoặc lipase huyết tăng, đang dùng phối hợp lopinavir và ritonavir cũng như dùng các thuốc kháng retrovirus khác thì phải nghĩ đến viêm tụy và có thể phải ngừng thuốc.

Không dùng cách uống thuốc ngày 1 lần cho:

Người < 18 tuổi;

Người lớn bị nhiễm HIV-1 có 3 hoặc hơn đột biến gen liên quan đến kháng lopinavir sau đây: L10F/I/R/V; K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, 154L/T/V, V82A/C/F/S/T, I84V;

Người đồng thời dùng trị liệu có amprenavir, efavirenz, nelfinavir, nevirapine hoặc người dùng thuốc chống co giật (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin);

Người mang thai.

Thời kỳ mang thai

Thuốc qua nhau thai. Thuốc được khuyên dùng cho phụ nữ có HIV mang thai chưa dùng thuốc kháng retrovirus. Cần tăng liều ở thai kỳ thứ 2 và thứ 3, đặc biệt là cho người đã dùng thuốc ức chế protease. Cần theo dõi đáp ứng về virus và nồng độ lopinavir (nếu có điều kiện). Không dùng cách uống ngày 1 lần cho phụ nữ mang thai. Không nên ngừng dùng thuốc cho phụ nữ mang thai trừ khi thật cần thiết. Có thể bị tăng glucose huyết, đái tháo đường hoặc toan huyết do đái tháo đường trong thời gian dùng thuốc. Tất cả phụ nữ mang thai có HIV phải được dùng phác đồ kết hợp thuốc kháng retrovirus mà không cần phải cấy cù vào số lượng CD4 và tái lượng virus; kể cả người cần trị liệu vì lý do sức khỏe của chính mình hay không cần. Phải bắt đầu trị liệu sớm nhất có thể hoặc ngay sau thai kỳ đầu tiên.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc được bài tiết vào sữa. Không dùng cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng phụ dưới đây gặp trong trị liệu ngắn và dài hạn kết hợp thuốc kháng retrovirus ở bệnh nhân đã dùng thuốc ức chế protease và bệnh nhân chưa dùng thuốc trước đó.

Rất hay gặp, ADR > 10/100

Da: Nổi mẩn.

Nội tiết - chuyển hóa: Cholesterol huyết cao, tăng triglycerid.

Tiêu hóa: Ả chày, dị cảm vị giác, nôn, buồn nôn, đau bụng.

Gan: AST tăng, ALT tăng.

Hay gặp, 10/100 > ADR > 2/100

Tim - mạch: Giãn mạch.

TKTW: Nhức đầu, mất ngủ.

Tiêu hóa: Tăng amylase, khó tiêu, tăng lipase, chướng bụng, sút cân.

Máu: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính.

Gan: Tăng AST, tăng bilirubin.

Thần kinh - cơ - xương: Yếu cơ.

ADR ≤ 2/100

Tim - mạch: Rung nhĩ, блок nhĩ - thất, nhồi huyết não, tim chậm, tắc tĩnh mạch sâu, khoảng PR và QT kéo dài, trống ngực, hạ huyết áp thể đứng, xoắn đỉnh (torsade de pointe), viêm tắc tĩnh mạch, viêm mạch, nhồi máu cơ tim, huyết áp tăng.

Tiêu hóa: Chướng bụng, khô miệng, viêm miệng, ợ hơi, chán ăn, tăng/giảm thèm ăn, khó nuốt, loét miệng, trào ngược dạ dày - thực quản, viêm đại tràng xuất huyết, trĩ, táo bón, viêm tuyến nước bọt, viêm thực quản, viêm dạ dày - ruột, viêm ruột, nha chu viêm, viêm tụy, viêm dạ dày.

Thần kinh: Rối loạn thị giác, mất điều vận, hội chứng ngoại tháp, bệnh thần kinh ngoại biên, tăng cảm giác nghe, co giật, run dây chi, ngủ gà, chóng mặt, loạn cảm, chóng mặt, bệnh về não, rối loạn vận động tùy ý, liệt mặt.

Tâm thần: Ác mộng, hoang tưởng, quên, lo âu, bồn chồn, vô cảm, kích động, lú lẫn, rối loạn cảm xúc, trầm cảm.

Hô hấp: Ho, khó thở, đau ngực, hen, viêm phế quản, phù phổi, viêm họng, viêm mũi, viêm xoang.

Gan - mật: Đau vùng gan, viêm đường mật, viêm túi mật, viêm gan, gan to, rối loạn chức năng gan.

Thận: Giảm thanh thải creatinin, viêm thận.

Máu: Giảm bạch cầu, thiếu máu, lách to, sưng hạch bạch huyết.

Da: Rụng tóc, rối loạn sắc tố da, da khô, rạn da, trứng cá, ngứa, tăng tiết tuyến bã, đồ nhiều mồ hôi, nổi mẩn, viêm da phồng rộp, chàm, viêm nang lông, hòng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson.

Tai: Ù tai, viêm tai giữa.

Cơ - xương - khớp: Đau khớp, đau cơ, đau lưng, hoại tử xương, tan cơ vân.

Nội tiết - chuyển hóa: Thiếu hụt vitamin, rối loạn phân bố mỡ, đái tháo đường, béo phì, phù ngoại biên, tăng cân, kém dung nạp glucose, phù, phù mặt, vú to, hội chứng Cushing, mất nước, nhiễm toan.

Sinh dục: Xuất tinh bất thường, giảm ham muốn tính dục.

Toàn thân: Mệt mỏi, sốt, rét run, dị ứng, hội chứng già cùm, xuất hiện khói u, nhiễm khuẩn, nhiễm virus.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Viêm tụy: Phải theo dõi các dấu hiệu đau bụng, buồn nôn, nôn, tăng amylase hoặc lipase huyết, nếu chắc chắn có viêm tụy phải ngưng dùng các thuốc kháng retrovirus.

Gan: Phải theo dõi transaminase, bilirubin, đánh giá chức năng gan trước khi điều trị và định kỳ trong khi điều trị. Phải theo dõi AST/ALT ở người bị viêm gan hoặc xơ gan.

Tăng glucose huyết và đái tháo đường: Phải dùng thuốc chống đái tháo đường hoặc chỉnh liều thuốc chống đái tháo đường.

Tim - mạch: Thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân có bệnh thực thể của tim, bị rối loạn dẫn truyền, thiếu máu cơ tim, bệnh cơ tim. Thận trọng khi bệnh nhân có dùng thuốc làm khoảng PR kéo dài (thuốc chẹn beta, digoxin, thuốc chẹn calci, atanazavir), thuốc bị chuyển hóa bởi CYP3A4 của cytochrome P₄₅₀, không dùng lopinavir/ritonavir cho người có hoặc có thể bị QT kéo dài (kali huyết thấp, QT dài bẩm sinh, và một số thuốc làm QT kéo dài).

Hội chứng phục hồi miễn dịch: Đánh giá tiến triển của hiện tượng viêm đáp ứng nhiễm khuẩn cơ hội và xem xét phương án điều trị tối.

Lipid huyết: Định lượng cholesterol toàn phần và triglycerid trước khi điều trị và theo dõi định kỳ. Dùng thuốc hạ lipid huyết phù hợp với lâm sàng.

Bệnh máu khó đông (hemophilia) A và B: Thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân. Có thể phải tăng thuốc gây đông (yếu tố antihemophilia).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc viên: Không ảnh hưởng bởi thức ăn, phải nuốt và không được nhai viên thuốc.

Thuốc nước: Phải uống cùng thức ăn. Thuốc nước có chứa rượu và propylene glycol nên phải chú ý khi dùng cho trẻ, nhất là trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non.

Liều cho người lớn:

Điều trị cho người nhiễm HIV không dùng amprenavir, efavirenz, nelfinavir hoặc nevirapin: Lopinavir/ritonavir (viên hoặc nước) 800 mg lopinavir và 200 mg ritonavir, ngày 1 lần hoặc 400 mg lopinavir và 100 mg ritonavir ngày 2 lần. Dùng cách uống ngày 2 lần cho người bị nhiễm HIV-1 có 3 đột biến gen hoặc nhiều hơn liên quan đến kháng lopinavir sau đây: L10F/I/R/V; K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, 154L/T/V, V82A/C/F/S/T, I84V. Điều trị cho người nhiễm HIV đang dùng amprenavir, efavirenz, nelfinavir hoặc nevirapin: Lopinavir/ritonavir 500 mg lopinavir và 125 mg ritonavir (thuốc viên) ngày 2 lần. Nếu dùng thuốc thì liều khuyên dùng là 533 mg lopinavir và 133 mg ritonavir (6,7 ml) ngày 2 lần.

Để dự phòng sau khi bị phơi nhiễm HIV do nghề nghiệp (cán bộ y tế): Liều lopinavir/ritonavir là 400 mg lopinavir và 100 mg ritonavir, ngày 2 lần cùng với các thuốc kháng retrovirus khác (thường là với 2 thuốc ức chế enzym phiên mã ngược) nếu cần. Phải uống ngay (trong vòng vài giờ) sau khi bị phơi nhiễm và dùng trong 4 tuần.

Để dự phòng phơi nhiễm HIV cho người có nguy cơ không do nghề nghiệp: Liều lopinavir/ritonavir là 400 mg lopinavir và 100 mg ritonavir, ngày 2 lần cùng với ít nhất là 2 thuốc kháng retrovirus khác. Phải uống sớm (trong vòng 72 giờ) ngay sau khi có nguy cơ bị phơi nhiễm và dùng trong 28 ngày.

Liều cho trẻ em:

Điều trị trẻ có HIV ≥ 14 ngày tuổi: Liều lopinavir/ritonavir được tính theo cân nặng hoặc diện tích cơ thể. Liều ở trẻ em không được cao hơn liều ở người lớn. Không dùng cách uống ngày 1 lần cho người < 18 tuổi.

Trẻ 14 ngày tới 6 tháng tuổi: 300 mg/m² lopinavir và 75 mg/m² ritonavir (thuốc nước) ngày 2 lần (liều tính theo diện tích) hay 16 mg/kg lopinavir và 4 mg/kg ritonavir (liều tính theo cân nặng); ngày 2 lần (thuốc nước). Không dùng đồng thời với amprenavir, efavirenz, nelfinavir hoặc nevirapin cho trẻ dưới 6 tháng tuổi.

Trẻ từ 6 tháng tuổi đến 18 tuổi không dùng đồng thời amprenavir, efavirenz, nelfinavir hoặc nevirapin: 230 mg/m² lopinavir và 57,5 mg/m² ritonavir (thuốc nước) ngày 2 lần (liều tính theo diện tích) hay 12 mg/kg lopinavir và 3 mg/kg ritonavir (liều tính theo cân nặng) ngày 2 lần ở trẻ cân nặng < 15 kg. Trẻ 15 - 40 kg: 10 mg/kg lopinavir và 2,5 mg/kg ritonavir, ngày 2 lần. Liều không được cao hơn liều cho người lớn. Nếu dùng thuốc viên thì theo bảng 1 dưới đây.

Bảng 1. Liều lopinavir và ritonavir (thuốc viên) trong điều trị nhiễm HIV ở trẻ từ 6 tháng đến 18 tuổi không dùng đồng thời amprenavir, efavirenz, nelfinavir hoặc nevirapin.

Cân nặng (kg)	Diện tích cơ thể (m ²)	Số viên thuốc lopinavir/ritonavir. Mỗi viên chứa 100 mg lopinavir và 25 mg ritonavir. Uống 2 lần/ngày
15 - 25	0,6 đến < 0,9	2 viên
> 25 đến 35	0,9 đến < 1,4	3 viên
> 35	1,4 hoặc hơn	4 viên*

* Có thể dùng 2 viên lopinavir/ritonavir mỗi viên chứa 200 mg lopinavir và 50 mg ritonavir thay vì dùng 4 viên mỗi viên chứa 100 mg lopinavir và 25 mg ritonavir.

Trẻ từ 6 tháng tuổi đến 18 tuổi dùng đồng thời amprenavir, efavirenz, nelfinavir hoặc nevirapin: 300 mg/m² lopinavir và 75 mg/m² ritonavir (liều tính theo diện tích bề mặt cơ thể) ngày 2 lần (thuốc nước). Hay 13 mg/kg lopinavir và 3,25 mg/kg ritonavir ngày 2 lần với trẻ dưới 15 kg; 11 mg/kg lopinavir và 2,75 mg/kg ritonavir, ngày 2 lần với trẻ nặng 15 - 45 kg (liều tính theo cân nặng, thuốc nước). Liều không được cao hơn liều cho người lớn. Nếu dùng thuốc viên thì theo bảng 2 dưới đây.

Bảng 2. Liều lopinavir và ritonavir (thuốc viên) trong điều trị nhiễm HIV ở trẻ từ 6 tháng đến 18 tuổi dùng đồng thời amprenavir, efavirenz, nelfinavir hoặc nevirapin.

Cân nặng (kg)	Diện tích cơ thể (m ²)	Số viên thuốc lopinavir/ritonavir. Mỗi viên chứa 100 mg lopinavir và 25 mg ritonavir. Uống 2 lần/ngày
15 - 20	0,6 đến < 0,8	2 viên
> 20 đến 30	0,8 đến < 1,2	3 viên
> 30 đến 45	1,2 đến < 1,7	4 viên*
> 45	1,7 hoặc hơn	5 viên

* Có thể dùng 2 viên lopinavir/ritonavir mỗi viên chứa 200 mg lopinavir và 50 mg ritonavir thay vì dùng 4 viên mỗi viên chứa 100 mg lopinavir và 25 mg ritonavir.

Tương tác thuốc

Viên kết hợp lopinavir và ritonavir ức chế isoenzym của cytochrome P₄₅₀ nên làm giảm chuyển hóa các thuốc bị chuyển hóa bởi CYP3A4; bởi vậy không dùng kết hợp với các thuốc này. Nếu dùng kết hợp thì phải chỉnh liều và theo dõi bệnh nhân sát sao. Lopinavir và ritonavir bị chuyển hóa bởi CYP3A4; dùng đồng thời với các thuốc kích thích hoặc ức chế CYP3A4 sẽ làm thay đổi chuyển hóa của lopinavir. Lopinavir không ức chế isoenzym CYP 2D6, 2C9, 2C19, 2E1, 2B6 hay 1A2.

Lopinavir/ritonavir làm tăng glucuronid hóa các thuốc bị chuyển hóa theo con đường này.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ alfuzosin và có thể dẫn đến hạ huyết áp. Không nên dùng đồng thời.

Thận trọng khi dùng đồng thời lopinavir/ritonavir với thuốc chống loạn nhịp tim (amiodaron, bepridin, quinidin), phải theo dõi nồng độ các thuốc chống loạn nhịp.

Các thuốc chống co giật (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin) dùng đồng thời với lopinavir/ritonavir: Làm tăng nồng độ các thuốc chống co giật, giảm nồng độ lopinavir.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ các thuốc chống nấm itraconazol, ketoconazol; liều dùng các thuốc này không được quá 200 mg/ngày.

Lopinavir/ritonavir làm giảm nồng độ thuốc chống nấm voriconazol. Không nên dùng đồng thời.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ rifabutin và các chất chuyển hóa của rifabutin, nếu dùng đồng thời thì phải giảm liều rifabutin xuống 150 mg mỗi ngày hoặc dùng 3 lần mỗi tuần hoặc dùng rifabutin 150 mg/ngày hay 300 mg 3 lần mỗi tuần để không làm giảm nồng độ rifabutin.

Rifampin làm giảm nồng độ lopinavir/ritonavir; không dùng kết hợp. Không dùng kết hợp lopinavir/ritonavir và rifapentine vì hay bị lao tái phát.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ dasatinib, nitolinib. Nếu dùng đồng thời thì phải giảm liều hoặc giãn khoảng cách dùng dasatinib hoặc nitolinib.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ các alcaloid cây dừa cạn. Nên ngừng dùng lopinavir/ritonavir nếu bệnh nhân bị tác dụng phụ lên máu hoặc lên tiêu hóa do alcaloid cây dừa cạn hoặc phải chuyển sang phác đồ điều trị retrovirus không có thuốc ức chế CYP3A4. Lopinavir/ritonavir làm giảm nồng độ atovaquon và proguanil. Nên thay thuốc phòng sốt rét khác.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ midazolam, triazolam, alprazolam, diazepam. Không dùng kết hợp các thuốc này.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ bosentan. Ở bệnh nhân đã dùng lopinavir/ritonavir trong ít nhất 10 ngày, liều khởi đầu của bosentan là 62,5 mg ngày 1 lần hoặc cho mỗi ngày khác, tùy theo dung nạp thuốc của bệnh nhân.

Lopinavir/ritonavir làm giảm nồng độ bupropion và hydroxybupropion. Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ các thuốc chẹn kênh calci (felodipin, nicardipin, nifedipin, diltiazem). Thận trọng khi dùng kết hợp.

Không dùng đồng thời lopinavir/ritonavir và cisaprid.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ colchicin. Để điều trị cơn gút cho bệnh nhân có dùng lopinavir/ritonavir: Liều colchicin khởi đầu là 0,6 mg, sau đó 1 giờ uống 0,3 mg; lặp lại sau ít nhất 3 ngày; để phòng cơn gút: Liều colchicin giảm xuống 0,3 mg/ngày ở người đã dùng liều 0,6 mg/ngày, 2 lần/ngày. Không nên dùng kết hợp ở bệnh nhân bị suy gan hoặc suy thận. Để điều trị bệnh sốt Địa trung hải có tính di truyền ở bệnh nhân dùng lopinavir/ritonavir: Liều tối đa khuyên dùng là 0,6 mg/ngày (có thể chia làm 2 lần).

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ fluticasone và giảm nồng độ cortisol. Không nên dùng đồng thời trừ khi lợi ích lớn hơn nguy cơ bị tác dụng phụ toàn thân do corticosteroid.

Dexamethason làm giảm lopinavir. Thận trọng khi dùng. Nếu dùng dài ngày nên thay bằng 1 corticosteroid khác.

Không dùng đồng thời lopinavir/ritonavir và alcaloid cựa lúa mạch (dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylergonovin).

Lopinavir/ritonavir làm giảm nồng độ ethinyl estradiol và norethindron trong thuốc ngừa thai uống hoặc ngâm qua da. Phải dùng biện pháp ngừa thai không phải hormon hoặc thêm biện pháp khác.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ maravioc. Liều maravioc khi dùng kết hợp là 150 mg, ngày 2 lần.

Lopinavir/ritonavir kết hợp với amprenavir làm tăng nồng độ amprenavir và làm giảm nồng độ lopinavir. Nếu dùng đồng thời, liều khuyên dùng ở người lớn là 500 mg lopinavir và 125 mg ritonavir (thuốc viên) ngày 2 lần cùng với amprenavir. Nếu uống: 533 mg lopinavir và 133 mg ritonavir (6,7 ml thuốc nước) ngày 2 lần. Không uống ngày 1 lần cho bệnh nhân dùng đồng thời amprenavir.

Thận trọng khi dùng kết hợp lopinavir/ritonavir và atanazavir vì làm khoảng PR kéo dài. Liều khuyên dùng là 400 mg lopinavir và 100 mg ritonavir ngày 2 lần cùng với 300 mg atanazavir ngày 1 lần.

Không dùng kết hợp lopinavir/ritonavir và darunavir.

Không dùng kết hợp lopinavir/ritonavir và fosamprenavir.

Không được dùng kết hợp lopinavir/ritonavir và lovastatin hoặc simvastatin.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ indinavir. Liều dùng: 400 mg lopinavir và 100 mg ritonavir ngày 2 lần, 600 mg indinavir ngày 2 lần. Dùng đồng thời lopinavir/ritonavir và nelfinavir làm tăng nồng độ nelfinavir và giảm nồng độ lopinavir. Liều dùng cho người lớn: 500 mg lopinavir và 125 mg ritonavir (thuốc viên) ngày 2 lần hoặc 533 mg lopinavir và 133 mg ritonavir (6,7 ml thuốc nước) ngày 2 lần.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ saquinavir. Thận trọng khi kết hợp vì cùng làm khoảng QT và/hoặc khoảng PR kéo dài. Liều

dùng: 400 mg lopinavir và 100 mg ritonavir ngày 2 lần, saquinavir 1 g ngày 2 lần.

Tipranavir làm giảm nồng độ của lopinavir. Không nên dùng đồng thời do hiệu quả và an toàn chưa xác định.

Không dùng đồng thời lopinavir/ritonavir và các thuốc ức chế HMG-CoA reductase bị chuyển hóa bởi CYP3A4 (atorvastatin, lovastatin, simvastatin, rosuvastatin). Nếu buộc phải dùng với atorvastatin hoặc rosuvastatin thì dùng các thuốc ức chế HMG - CoA reductase với liều thấp nhất và phải theo dõi chặt chẽ. Liều rosuvastatin tối đa là 10 mg ngày 1 lần.

Có thể dùng đồng thời lopinavir/ritonavir và fluvastatin, pravastatin. Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ các thuốc ức chế tủy xương (cyclosporin, sirolimus, tacrolimus). Phải theo dõi nồng độ các thuốc ức chế tủy xương khi dùng kết hợp.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ clarithromycin. Cần giảm 50% liều clarithromycin ở người có Cl_{cr} 30 - 60 ml/phút và giảm 75% liều ở người có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/phút}$.

Efavirenz (thuốc không phải nucleosid ức chế reverse transcriptase) làm giảm nồng độ lopinavir. Liều cho người lớn: 500 mg lopinavir và 125 mg ritonavir (thuốc viên) ngày 2 lần với liều efavirenz thường dùng; hoặc 533 mg lopinavir và 133 mg ritonavir (6,7 ml thuốc nước) ngày 2 lần với liều efavirenz thường dùng. Không dùng cách uống ngày 1 lần.

Nevirapin làm giảm nồng độ của lopinavir. Liều cho người lớn: 500 mg lopinavir và 125 mg ritonavir (thuốc viên) ngày 2 lần với liều nevirapin thường dùng; hoặc 533 mg lopinavir và 133 mg ritonavir (6,7 ml thuốc nước) ngày 2 lần với liều nevirapin thường dùng. Không dùng cách uống ngày 1 lần.

Nếu dùng đồng thời với didanosin thì phải uống didanosin 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi uống lopinavir/ritonavir (nếu thuốc nước phải uống lúc no). Uống 3 thuốc cùng lúc nếu dùng thuốc viên.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ tenofovir. Cần theo dõi tác dụng phụ của tenofovir và ngừng tenofovir nếu bị tác dụng phụ.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ fentanyl. Nếu dùng đồng thời phải theo dõi đáp ứng và tác dụng phụ, nhất là suy hô hấp.

Lopinavir/ritonavir làm giảm nồng độ methadon, có thể làm xuất hiện hội chứng thiêu thuốc (lên cơn nghiện). Theo dõi dấu hiệu thiêu thuốc; có thể phải tăng liều methadon.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) và làm tăng nguy cơ bị tác dụng phụ của các thuốc này (hạ huyết áp, ngất, rối loạn thị giác, chứng cường đau dương vật). Không dùng đồng thời lopinavir/ritonavir cho người dùng sildenafil để điều trị tăng áp lực động mạch phổi. Với người dùng sildenafil để điều trị rối loạn cương dương thì liều sildenafil không được quá 25 mg trong 48 giờ. Nếu dùng tadalafil để điều trị tăng áp lực động mạch phổi đã dùng lopinavir/ritonavir hơn 1 tuần thì liều ban đầu tadalafil là 20 mg ngày 1 lần. Không dùng tadalafil để điều trị tăng áp lực động mạch phổi cho người bắt đầu dùng lopinavir/ritonavir. Nếu dùng lopinavir/ritonavir cho người đã dùng tadalafil thì phải ngừng dùng tadalafil ít nhất là 24 giờ trước khi bắt đầu dùng lopinavir/ritonavir, và dùng lại tadalafil sớm nhất là sau 1 tuần với liều 20 mg ngày 1 lần, rồi tăng liều lên 40 mg ngày 1 lần tùy theo dung nạp thuốc của bệnh nhân. Nếu dùng lopinavir/ritonavir cho người dùng tadalafil để điều trị rối loạn cương dương thì phải giảm liều tadalafil, liều tadalafil không được quá 10 mg, và không được dùng quá 1 lần/3 ngày, đồng thời phải theo dõi tác dụng phụ của tadalafil. Nếu dùng lopinavir/ritonavir cho người dùng vardenafil để điều trị rối loạn cương dương thì phải giảm liều vardenafil, liều vardenafil không được quá 2,5 mg, và không được dùng quá 1 lần/3 ngày, và phải theo dõi tác dụng phụ của vardenafil.

Không dùng đồng thời lopinavir/ritonavir và pimozid.

Không dùng đồng thời lopinavir/ritonavir và salmeterol do tăng tác dụng phụ lên tim.

Không dùng đồng thời lopinavir/ritonavir và telaprevir vì làm giảm nồng độ ổn định của telaprevir.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ và độc tính của trazodon. Phải giảm liều trazodon và theo dõi tác dụng phụ lên thần kinh trung ương và lên tim mạch.

Lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ thuốc chống trầm cảm 3 vòng (amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin). Nếu dùng đồng thời thì nên dùng các thuốc chống trầm cảm 3 vòng với liều thấp nhất và phải theo dõi nồng độ thuốc trong máu và lâm sàng.

Lopinavir/ritonavir làm thay đổi chuyển hóa của warfarin. Nếu dùng đồng thời phải theo dõi đông máu, nhất là vào lúc bắt đầu dùng hoặc ngừng dùng lopinavir/ritonavir và điều chỉnh liều warfarin.

Không dùng đồng thời với cỏ ban (cỏ St. John *Hypericum perforatum*).

Quá liều và xử trí

Có ít dữ liệu về quá liều lopinavir/ritonavir. Không có thuốc kháng đặc hiệu. Có thể rửa da dày hoặc dùng than hoạt để lấy thuốc chưa được hấp thu. Chạy thận nhân tạo không có tác dụng vì thuốc gắn nhiều vào protein huyết tương nhưng lại có tác dụng lấy alcol và propylene glycol trong trường hợp quá liều do dùng thuốc dạng nước.

Thông tin qui chế

Lopinavir - ritonavir có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Aluvia; Kaletra; Ritocom.

LORATADIN

Tên chung quốc tế: Loratadine.

Mã ATC: R06AX13.

Loại thuốc: Thuốc kháng histamin, đối kháng thụ thể H_1 .

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 10 mg, viên nén rã nhanh 10 mg.

Sirô: 5 mg/5 ml.

Dạng kết hợp: Viên nén giải phóng chậm gồm 5 mg loratadin và 120 mg pseudoephedrin sulfat.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Loratadin là dẫn chất piperidin liên quan đến azatadin, là thuốc kháng histamin tác dụng kéo dài. Loratadin thuộc nhóm thuốc đối kháng chọn lọc thụ thể H_1 ngoại vi thuộc thế hệ thứ hai, không an thần, không có hoạt tính muscarinic đáng kể.

Loratadin có tác dụng giảm nhẹ triệu chứng của viêm mũi và viêm kết mạc dị ứng do giải phóng histamin. Loratadin còn có tác dụng chống ngứa và nổi mày đay liên quan đến histamin. Tuy nhiên, loratadin không có tác dụng bảo vệ hoặc trợ giúp lâm sàng đối với trường hợp giải phóng histamin nặng như choáng phản vệ. Trong trường hợp đó, điều trị chủ yếu là dùng adrenalin và corticosteroid. Thuốc kháng histamin không có vai trò trong điều trị hen.

Tác dụng kéo dài của loratadin là do thuốc phân ly chậm sau khi gắn với thụ thể H_1 hoặc do tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính là desloratadin (descarboethoxyloratadin).

Những thuốc kháng histamin không có tác dụng chữa nguyên nhân mà chỉ trợ giúp làm nhẹ bớt triệu chứng. Bệnh viêm mũi dị ứng có thể là bệnh mạn tính và tái diễn; để điều trị thành công thường phải dùng các thuốc kháng histamin lâu dài và ngắt quãng và sử dụng thêm những thuốc khác như glucocorticoid dùng theo đường hít và dùng kéo dài.

Có thể kết hợp loratadin với pseudoephedrin hydrochlorid để làm nhẹ bớt triệu chứng ngạt mũi trong điều trị viêm mũi dị ứng có kèm ngạt mũi.

Dược động học

Loratadin hấp thu nhanh sau khi uống, tác dụng kháng histamin của thuốc xuất hiện trong vòng 1 - 4 giờ, đạt tối đa sau 8 - 12 giờ và kéo dài hơn 24 giờ. Nồng độ của loratadin và descarboethoxyloratadin (desloratadin) đạt trạng thái ổn định ở phần lớn người bệnh vào khoảng ngày thứ năm dùng thuốc.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình của loratadin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó (desloratadin) tương ứng là 1,5 và 3,7 giờ. Sinh khả dụng của thuốc tăng và thời gian đạt nồng độ đỉnh bị kéo dài bởi thức ăn.

98% loratadin liên kết với protein huyết tương. Nửa đời thải trừ của loratadin là 8,4 giờ và của desloratadin là 28 giờ. Nửa đời của thuốc biến đổi nhiều giữa các cá thể, không bị ảnh hưởng bởi urê máu, tăng lên ở người cao tuổi và người xơ gan.

Độ thanh thải của thuốc là 57 - 142 ml/phút/kg và không bị ảnh hưởng bởi urê máu nhưng giảm ở người bệnh xơ gan. Thể tích phân bố của thuốc là 80 - 120 lít/kg.

Loratadin chuyển hóa nhiều khi qua gan lần đầu bởi hệ enzym microsom cytochrom P₄₅₀ chủ yếu thành desloratadin, là chất chuyển hóa có tác dụng dược lý.

Khoảng 80% tổng liều của loratadin bài tiết ngang nhau ra nước tiểu và phân dưới dạng chất chuyển hóa, trong vòng 10 ngày.

Loratadin và desloratadin vào sữa mẹ và đạt nồng độ đỉnh tương đương với nồng độ thuốc trong huyết tương. Không qua hàng rào máu - não ở liều thông thường.

Chỉ định

Viêm mũi dị ứng.

Viêm kết mạc dị ứng.

Ngứa và mày đay liên quan đến histamin.

Chống chỉ định

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Dùng dạng kết hợp loratadin và pseudoephedrin trong khi người bệnh đang dùng và đã dùng thuốc ức chế MAO trong vòng 10 ngày.

Thận trọng

Suy gan.

Khi dùng loratadin, có nguy cơ khô miệng, đặc biệt ở người cao tuổi, và tăng nguy cơ sâu răng. Do đó, cần phải vệ sinh răng miệng sạch sẽ khi dùng loratadin.

Thời kỳ mang thai

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và kiểm tra tốt về sử dụng loratadin trong thai kỳ. Do đó chỉ dùng loratadin trong thai kỳ khi cần thiết, dùng liều thấp và trong thời gian ngắn.

Thời kỳ cho con bú

Loratadin và chất chuyển hóa descarboethoxyloratadin tiết vào sữa mẹ. Do đó chỉ dùng loratadin khi cần thiết, dùng liều thấp và trong thời gian ngắn.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Loạn nhịp thất nặng đã xảy ra khi điều trị với một số thuốc kháng thụ thể histamin H₁ thế hệ 2. Điều đó không xuất hiện khi điều trị bằng loratadin.

Khi sử dụng loratadin với liều lớn hơn 10 mg hàng ngày, những tác dụng phụ sau đây có thể xảy ra:

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Đau đầu.

Tiêu hóa: Khô miệng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Chóng mặt.

Hô hấp: Khô mũi và hắt hơi.

Khác: Viêm kết mạc.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Trầm cảm.

Tim mạch: Tim đập nhanh, loạn nhịp nhanh trên thất, đánh trống ngực.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Chuyển hóa: Chức năng gan bất bình thường, kinh nguyệt không đều.

Khác: Ngoại ban, nổi mày đay, và choáng phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Sử dụng loratadin với liều thấp nhất mà có hiệu quả.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Dùng theo đường uống. Viên nén dạng kết hợp với pseudoephedrin phải nuốt nguyên cả viên mà không được bẻ, nhai hay hòa tan.

Liều lượng:

Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên:

Dùng một lần trong ngày, liều 10 mg loratadin dạng viên nén hoặc sirô hoặc dạng kết hợp với pseudoephedrin sulfat.

Trẻ em 2 - 12 tuổi:

Trọng lượng cơ thể > 30 kg: 10 mg loratadin, 1 lần/ngày. Dạng viên nén hoặc sirô. Trọng lượng cơ thể < 30 kg: 5 ml (1 mg/ml) sirô loratadin, 1 lần/ngày. Không dùng dạng viên nén.

An toàn và hiệu quả khi dùng loratadin cho trẻ em dưới 2 tuổi chưa được xác định.

Suy gan nặng:

Liều khởi đầu là 10 mg, 2 ngày một lần cho người lớn và trẻ em có trọng lượng cơ thể > 30 kg.

Suy thận nhẹ và người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều.

Suy thận nặng (Cl_{cr} < 30 ml/phút):

Liều 10 mg loratadin, 2 ngày một lần cho người lớn và trẻ em trên 6 tuổi.

Liều 5 mg, 2 ngày một lần cho trẻ em 2 - 5 tuổi.

Tương tác thuốc

Loratadin được chuyển hóa bởi cytochrom P₄₅₀ isoenzym CYP3A4 và CYP2D6, vì vậy sử dụng đồng thời với những thuốc ức chế hoặc bị chuyển hóa bằng những enzym này có thể tạo ra thay đổi về nồng độ thuốc trong huyết tương và có thể có tác dụng không mong muốn. Các thuốc đã biết có ức chế enzym trên bao gồm: Cimetidin, erythromycin, ketoconazol, quinidin, fluconazol và fluoxetin.

Điều trị đồng thời loratadin và cimetidin dẫn đến tăng nồng độ loratadin trong huyết tương 60%, do cimetidin ức chế chuyển hóa của loratadin. Điều này không có biểu hiện lâm sàng.

Điều trị đồng thời loratadin và ketoconazol dẫn đến tăng nồng độ loratadin trong huyết tương gấp 3 lần, do ức chế CYP3A4. Điều đó không có biểu hiện lâm sàng vì loratadin có chỉ số điều trị rộng.

Điều trị đồng thời loratadin và erythromycin dẫn đến tăng nồng độ loratadin trong huyết tương. AUC (diện tích dưới đường cong của nồng độ theo thời gian) của loratadin, tăng trung bình 40% và AUC của desloratadin tăng trung bình 46% so với điều trị loratadin đơn độc. Trên diện tâm đồ không có thay đổi về khoáng QTc. Về mặt lâm sàng, không có biểu hiện sự thay đổi tính an toàn của loratadin và không có thông báo về tác dụng an thần hoặc hiện tượng ngất khi điều trị đồng thời 2 thuốc này.

Chống chỉ định dùng dạng kết hợp loratadin và pseudoephedrin khi đang và đã dùng các thuốc ức chế MAO trong vòng 10 ngày, vì các thuốc này có ảnh hưởng đến tác dụng trên huyết áp của pseudoephedrin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản loratadin ở nhiệt độ từ 2 - 25 °C, ở nơi khô, tránh ánh sáng mạnh.

Với viên nén loratadin rã nhanh, sử dụng thuốc trong vòng 6 tháng sau khi mở túi nhôm đựng viên và sử dụng thuốc ngay nếu bóc viên nén ra khỏi vỏ.

Quá liều và xử trí

Ở người lớn, khi uống quá liều viên nén loratadin (40 - 180 mg), có những biểu hiện: Buồn ngủ, nhịp tim nhanh, nhức đầu. Ở trẻ em, có biểu hiện ngoại tháp và đánh trống ngực, khi uống siro quá liều (vượt 10 mg).

Xử trí quá liều là điều trị triệu chứng và hỗ trợ chức năng sống. Có thể dùng than hoạt (dạng hỗn dịch). Rửa dạ dày cũng có thể xem xét. Loratadin không bị loại trừ bằng thẩm phân phúc mạc hoặc thẩm tách máu. Người bệnh cần được nghỉ ngơi và theo dõi y tế chặt chẽ.

Thông tin qui chế

Loratadin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Airtaline; Alerpriv 10; Alertin; Allertyn; Allor-10; Alorax; Ametamin 10; Arclenxyl; Aritada syrup; Aritofort; Axcel Loratadine; Axota; Ayale; Bivaltax; Borolate; Bostadin; Caditadin; Canthalor; Clanoz; Clarityne; Clatinestandard; Clazidynie; Corityne; Crazestine; Dohistin; Eftilora; Erolin; Ganusa; Glora; Glora; Hamistyl; Hisradincelsius; Hysdin; Lohatidin; Lolergy; Lomatel; Lonlor; Lopefort; Lorad; Loradityl; Lorasfar; Lorasfast; Lorakiz; Loramark; Lorastad; Lorasweet; Loravidi; Loreta 10; Lorfast; Loridin Rapitab; Lorinet; Lortalesvi; Lorucet-10; Lorytec 10; Mediclary; Meyertadin; Midiltec; Natuson; Newaltidin; No-Lapin; OP. Carytin; Opelodil; Oziatidin; Pharmaniaga Loratadine; Philmidin; pms-Loratadin; Ratadil; Ridertin 10; Rinconad; Roustadin; SaVi Lora 10; Siulora; Suzet; Syratid-10; Tavelor; Tenovid; Tevadatin; Ticevis; Tiphallerdin; Unitadin; Vaco Loratadine.

LORAZEPAM

Tên chung quốc tế: Lorazepam.

Mã ATC: N05B A06.

Loại thuốc: Thuốc chống lo âu, an thần loại benzodiazepin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 0,5 mg, 1 mg, 2 mg. Dung dịch uống: 2 mg/ml.

Viên nén đặt dưới lưỡi: 0,5 mg, 1 mg, 2 mg.

Ống tiêm: 2 mg/ml, 4 mg/ml (có alcol benzyllic 2%, polyethylenglycol 400 và propylenglycol).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lorazepam là một benzodiazepin tác dụng ngắn, có tác dụng nói chung tương tự như diazepam. Thuốc dùng để điều trị ngắn ngày trạng thái lo âu, chứng mất ngủ (lo âu hoặc căng thẳng do stress đồi sóng hàng ngày thường không cần phải dùng thuốc giải lo âu), chống co giật trong trạng thái động kinh. Khi điều trị trạng thái động kinh, thuốc có tác dụng chống động kinh kéo dài nên thường

được usa dùng đầu tiên nếu dễ tiêm được tĩnh mạch. Ngoài ra, thuốc còn gây giảm trí nhớ, làm thư giãn cơ nên được dùng trong tiền mê. Thuốc có thể được dùng đơn độc, nhưng thường được phối hợp với thuốc khác như thuốc đối kháng thụ thể 5-HT, và/hoặc corticosteroid để điều trị buồn nôn và nôn do hóa trị liệu ung thư gây ra.

Lorazepam ức chế hệ thần kinh trung ương ở các mức, bao gồm cả hồi viền và tổ chức lưỡi của não, bằng cách gắn vào thụ thể benzodiazepin nằm trong phức hợp thụ thể của GABA (gamma aminobutyric acid) và bằng cách điều hòa GABA. GABA là một chất ức chế dẫn truyền thần kinh của não. Lorazepam làm tăng tác dụng ức chế của GABA đối với tính kích thích của neuron ở não, do làm tăng tính thẩm của màng tế bào neuron đối với ion Cl^- . Sự di chuyển ion Cl^- (anion) vào trong tế bào làm tăng điện thế qua màng, dẫn đến trạng thái bị kích thích kém hơn và gây trạng thái ổn định, như vậy, xung thần kinh có thể bị chặn hoàn toàn. Tăng tác dụng ức chế dẫn truyền thần kinh của GABA dẫn đến hậu quả là lorazepam cũng làm não giảm lượng sản xuất ra các chất kích thích dẫn truyền thần kinh bao gồm norepinephrin, serotonin, acetylcholin, và dopamin. Lorazepam có nguy cơ cao gây phụ thuộc thuốc.

Dược động học:

Hấp thu: Sau khi uống hoặc tiêm bắp, lorazepam được hấp thu nhanh và sinh khả dụng khoảng 90%. Thời gian thuốc bắt đầu có tác dụng sau khi dùng: An thần, gây ngủ: Uống: Trong vòng 60 phút, tiêm bắp: 30 - 60 phút, tiêm tĩnh mạch: 15 - 30 phút. Chóng co giật: uống: 30 - 60 phút, tiêm tĩnh mạch: 5 phút. Thời gian tác dụng của thuốc: 6 - 8 giờ. Phân bố: Thể tích phân bố V_d ở trẻ sơ sinh: 0,75 lít/kg, người lớn: 1,3 lít/kg. Thuốc qua hàng rào máu - não, qua nhau thai và vào sữa. Gắn vào protein khoảng 85%. Phân thuốc tự do có thể cao đáng kể ở người cao tuổi. Thuốc chuyển hóa ở gan thành glucuronid không có hoạt tính. Nửa đời thải trừ: Trẻ sơ sinh: 40,2 giờ; trẻ lớn hơn: 10,5 giờ; người lớn: 12,9 giờ; người cao tuổi: 15,9 giờ; suy thận giai đoạn cuối: 32 - 70 giờ. Thuốc bài tiết qua nước tiểu, một ít qua phân.

Chỉ định

Uống: Điều trị chứng lo âu, điều trị ngắn ngày (dưới 4 tháng) triệu chứng lo âu hoặc lo âu kết hợp với triệu chứng trầm cảm.

Tiêm tĩnh mạch: Trạng thái động kinh, tiền mê, chống nôn và buồn nôn do hóa trị liệu ung thư.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với lorazepam hoặc bất cứ thành phần nào khác. Có thể có mẫn cảm chéo với các benzodiazepin khác.

Bệnh glôcôm cấp góc hẹp.

Hội chứng ngừng thở khi ngủ (tiêm).

Tiêm thuốc vào động mạch.

Suy hô hấp nặng trừ trường hợp thở máy.

Thận trọng

Phải dùng thận trọng cho người cao tuổi, người suy nhược, người có bệnh gan, người nghiện rượu hoặc suy thận, người bị bệnh phổi mạn tính (bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, ngừng thở khi ngủ). Phải dùng liều thấp nhất cho người cao tuổi và suy nhược.

Thuốc gây ức chế hệ thần kinh trung ương phụ thuộc vào liều, có thể dẫn đến ngủ, chóng mặt, lú lẫn hoặc mất phổi hợp động tác. Tránh lái xe hoặc đứng máy. Phải thận trọng khi phối hợp với các thuốc ức chế thần kinh hoặc thuốc chống loạn thần khác.

Cần thận trọng đối với người dễ ngã (người cao tuổi).

Lorazepam có thể gây quên thuận chiều (anterograde amnesia). Phản ứng nghịch thường như hung hăng gây gổ, kích động đột biến, đặc biệt ở tuổi thiếu niên, hoặc bệnh nhân loạn thần.

Phải thận trọng đối với người bị trầm cảm, đặc biệt khi có nguy cơ tự sát. Trầm cảm có từ trước có thể nặng lên hoặc xuất hiện trong khi điều trị bằng lorazepam. Không khuyến cáo dùng lorazepam cho người bị trầm cảm tiên phát hoặc loạn thần.

Phải thận trọng khi dùng lorazepam cho người có tiền sử nghiên thuôc. Lorazepam có thể gây phụ thuộc thuốc; khi ngừng thuốc đột ngột, có thể có hội chứng cai thuốc (co giật, run rẩy, co cứng cơ và bụng, nôn, toát mồ hôi).

Phải thận trọng khi dùng lorazepam như một thuốc ngủ để điều trị rối loạn giấc ngủ. Phải tim các nguyên nhân có thể gây ra. Nếu thất bại sau 7 - 10 ngày điều trị, phải nghĩ đến một bệnh nội khoa hoặc một bệnh loạn thần.

Lorazepam tiêm có chứa polyethylen glycol và propylene glycol đã gây độc khi dùng liều cao và/hoặc truyền dịch kéo dài. Thuốc cũng chứa cả benzyl alcol, tránh dùng cho trẻ sơ sinh.

Độ an toàn và tính hiệu quả của thuốc chưa xác định được đối với trẻ dưới 12 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Tác dụng gây quái thai đã thấy ở một số nghiên cứu trên động vật. Thuốc qua nhau thai ở người. Trẻ sơ sinh có thể bị ức chế hô hấp, hội chứng cai thuốc hoặc giảm trương lực cơ khi mẹ dùng thuốc ở những tháng cuối thai kỳ, hoặc gần ngày sinh. Chống chỉ định dùng ở người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc vào sữa mẹ. Không khuyến cáo dùng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ thần kinh: Gây ngủ.

Hô hấp: Ức chế hô hấp.

Tai chỗ, khi tiêm bắp: Đau ở nơi tiêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp.

Hệ thần kinh trung ương: Chứng ngồi không yên, chứng quên, mất phối hợp động tác, lú lẫn, trầm cảm, mất định hướng, hoa mắt chóng mặt, nhức đầu.

Da: Viêm da, phát ban.

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, tăng/giảm cân.

Cơ xương: Yếu cơ.

Mắt: Rối loạn thị lực.

Hô hấp: Ngừng thở, tăng thông khí, ngạt mũi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Mệt mỏi, loạn động máu, thay đổi tính khí, tăng tiết nước bọt, rối loạn kinh nguyệt, nghiên thuốc (khi dùng kéo dài), phản xạ chậm, tự sát, co giật, chóng mặt, ngô độc do polyethylen glycol hoặc propylene glycol (khi truyền tĩnh mạch kéo dài).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn thường xuất hiện lúc mới bắt đầu điều trị và nói chung thường hết khi tiếp tục điều trị hoặc phải giảm liều. Chú ý đến người cao tuổi, suy nhược, trầm cảm (nguy cơ tự sát), chi kê đơn số lượng ít và ngắn ngày không quá 2 tuần.

Liều uống trên 0,09 mg/kg làm tăng mệt phổi hợp động tác mà không làm tăng tác dụng an thần so với liều thấp hơn. Ngừng thuốc đột ngột sau một thời gian dài (thường trên 10 ngày) có thể gây hội chứng cai thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc có thể uống, tiêm bắp (tiêm sâu), hoặc tiêm tĩnh mạch (không được vượt quá 2 mg/phút hoặc 0,05 mg/kg trong 2 -

5 phút, pha loãng liều tiêm tĩnh mạch với một thể tích tương đương nước cất pha tiêm, hoặc dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hay dung dịch tiêm glucose 5%. Tránh tiêm vào động mạch, không để thoát dịch ở nơi tiêm.

Liều lượng:

Chóng nôn do hóa trị liệu ung thư:

Trẻ em 2 - 15 tuổi: Tiêm tĩnh mạch 0,05 mg/kg (tối đa 2 mg/liều) trước khi dùng hóa trị liệu.

Người lớn: Uống (ghi chú: Có thể cho ngậm dưới lưỡi) hoặc tiêm tĩnh mạch 0,5 - 2 mg, cách 4 - 6 giờ nếu cần.

Lo âu, gây ngủ an thần:

Trẻ nhỏ và trẻ em: Uống, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch: Liều thông thường: 0,05 mg/kg/liều (dao động từ 0,02 - 0,09 mg/kg) cách nhau 4 - 8 giờ.

Tiêm tĩnh mạch có thể dùng liều nhỏ hơn 0,01 - 0,03 mg/kg và nhắc lại cách nhau 20 phút nếu cần để đánh giá tác dụng.

Người lớn: Uống: 1 - 10 mg/ngày chia làm 2 - 3 lần; liều thông thường 2 - 6 mg/ngày chia làm nhiều liều nhỏ.

Người cao tuổi: 0,5 - 4 mg/ngày; liều đầu tiên không được vượt quá 2 mg.

Mất ngủ: Người lớn: 2 - 4 mg lúc đi ngủ.

Trước phẫu thuật: Người lớn: Tiêm bắp 0,05 mg/kg, 2 giờ trước khi phẫu thuật (tối đa 4 mg/liều). Tiêm tĩnh mạch: 0,044 mg/kg, 15 - 20 phút trước khi phẫu thuật (liều tối đa 2 mg/liều). Lo lắng trước khi làm thủ thuật (thủ thuật về răng): Người lớn: Uống: 1 - 2 mg, 1 giờ trước khi làm thủ thuật.

Chứng quên sau phẫu thuật (operative amnesia): Người lớn: Tiêm tĩnh mạch: tối đa 0,05 mg/kg (tối đa 4 mg/liều).

An thần (trước khi làm thủ thuật): Trẻ nhỏ và trẻ em: Uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch: liều thông thường: 0,05 mg/kg (dao động từ 0,02 - 0,09 mg/kg). Tiêm tĩnh mạch có thể dùng liều nhỏ hơn (0,01 - 0,03 mg/kg) và nhắc lại cách nhau 20 phút nếu cần để đánh giá hiệu quả.

Trạng thái động kinh: Tiêm tĩnh mạch: Trẻ nhỏ và trẻ em: 0,05 - 0,1 mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm trong 2 - 5 phút; không được vượt quá 4 mg/liều đơn; có thể nhắc lại liều thứ hai 0,05 mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm sau 5 - 10 phút nếu cần. Thiếu niê: 0,07 mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm trong 2 - 5 phút; tối đa: 4 mg/liều; có thể lặp lại sau 5 - 10 phút. Người lớn: 4 mg/liều tiêm tĩnh mạch chậm trong 2 - 5 phút; có thể nhắc lại sau 5 - 10 phút. Liều tối đa thông thường: 8 mg.

Để an thần nhanh đối với người bị kích động (cứ 30 - 60 phút/lần): Người lớn: Uống 1 - 2 mg. Tiêm bắp: 0,5 - 1 mg. Tổng liều trung bình để an thần: Uống, tiêm bắp: 4 - 8 mg.

Khi dùng đồng thời với probenecid hoặc acid valproic, phải giảm 50% liều lorazepam.

Điều chỉnh liều ở người suy thận: Tiêm tĩnh mạch: Nguy cơ nhiễm độc propylene glycol, vì vậy phải theo dõi sát khi dùng kéo dài hoặc dùng liều cao. Điều chỉnh liều ở người suy gan: Dùng thận trọng.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng/độc tính: Lorazepam làm tăng nồng độ/tác dụng của rượu (ethylic), clozapin, các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương, phenytoin.

Nồng độ/tác dụng của lorazepam có thể tăng lên do loxapin, probenecid, acid valproic.

Giảm tác dụng: Nồng độ/tác dụng của lorazepam có thể bị giảm do các dẫn chất của theophyllin, yohimbine.

Độ ổn định và bảo quản

Lorazepam viên phải bảo quản trong lọ kín ở nhiệt độ 20 - 25 °C. Lorazepam dung dịch đậm đặc để uống và lorazepam để tiêm phải

được bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C, tránh ánh sáng. Tránh làm đông lạnh. Không dùng khi dung dịch biến màu hoặc bị túa. Có thể bảo quản ở nhiệt độ phòng tối 60 ngày. Dung dịch pha để tiêm ổn định ở nhiệt độ phòng (25 °C) trong 24 giờ.

Tương kỵ

Thuốc tiêm lorazepam tương kỵ vật lý với sargramostim hoặc astreonam.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Khi nghi ngờ dùng quá liều, cần xem người bệnh có thường xuyên dùng thuốc lorazepam không, nhất là dùng cùng với rượu hoặc một số thuốc loạn thần khác. Triệu chứng có thể từ lú lẫn đến hôn mê, suy hô hấp, hạ huyết áp, loạn nhịp tim, cuối cùng tử vong.

Xử trí: Điều trị sớm khi bệnh nhân còn tỉnh (trước 1 giờ), gây nôn, rửa dạ dày, uống than hoạt. Điều trị hỗ trợ hô hấp tuần hoàn. Có thể dùng flumazenil (một chất đối kháng benzodiazepin), nhưng khi chỉ định cần cảnh giác về nguy cơ gây co động kinh, đặc biệt ở những người dùng benzodiazepin kéo dài.

Thông tin quy chế

Lorazepam có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Thuốc hướng tâm thần.

LOSARTAN

Tên chung quốc tế: Losartan.

Mã ATC: C09CA01.

Loại thuốc: Chất đối kháng thụ thể AT₁ của angiotensin II.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim, dạng muối kali: 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Viên nén bao phim dạng phối hợp: 50 mg (100 mg) losartan và 12,5 mg (25 mg) hydrochlorothiazid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Losartan là chất đầu tiên của nhóm thuốc chống tăng huyết áp mới, đó là một chất đối kháng thụ thể (typ AT₁) angiotensin II.

Angiotensin II, tạo thành từ angiotensin I trong phản ứng do enzym chuyển angiotensin (ACE) xúc tác, là một chất co mạch mạnh; đó là hormon kích hoạt mạch chủ yếu của hệ thống renin - angiotensin, và là một thành phần quan trọng trong sinh lý bệnh học của tăng huyết áp. Angiotensin II cũng kích thích vỏ tuyến thượng thận tiết aldosteron.

Losartan và chất chuyển hóa chính có hoạt tính chẹn tác dụng co mạch và tiết aldosteron của angiotensin II bằng cách ngăn cản có chọn lọc angiotensin II, không cho gắn vào thụ thể AT₁ có trong nhiều mô (thí dụ cơ trơn mạch máu, tuyến thượng thận). Các chất chuyển hóa chính có hoạt tính đều không biểu lộ tác dụng chủ vận cục bộ ở thụ thể AT₁ và đều có ái lực với thụ thể AT₁ lớn hơn nhiều (khoảng 1000 lần) so với thụ thể AT₂. Losartan là một chất ức chế cạnh tranh, thuận nghịch của thụ thể AT₁. Chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc mạnh hơn từ 10 đến 40 lần so với losartan, tính theo trọng lượng và là một chất ức chế không cạnh tranh, thuận nghịch của thụ thể AT₁. Các chất đối kháng angiotensin II cũng có các tác dụng huyết động học như các chất ức chế ACE, nhưng không có tác dụng không mong muốn phổ biến của các chất ức chế ACE là ho khan.

Dược động học

Sau khi uống, losartan hấp thu tốt và chuyển hóa bước đầu nhiều qua gan nhờ các enzym cytochrom P₄₅₀ (CYP2C9 và CYP3A4).

Khả dụng sinh học của losartan xấp xỉ 33%. Khoảng 14% liều losartan uống chuyển thành chất chuyển hóa có hoạt tính, chất này đảm nhiệm phần lớn tính đối kháng thụ thể angiotensin II. Nửa đời thải trừ của losartan khoảng 2 giờ, và của chất chuyển hóa khoảng 6 - 9 giờ. Nồng độ đỉnh trung bình của losartan đạt trong vòng 1 giờ, và của chất chuyển hóa có hoạt tính trong vòng 3 - 4 giờ.

Cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính đều liên kết nhiều với protein huyết tương (> 98%), chủ yếu là albumin và chúng không qua hàng rào máu - não. Thể tích phân bố của losartan khoảng 34 lít và của chất chuyển hóa có hoạt tính khoảng 12 lít. Độ thanh thải toàn phần trong huyết tương của losartan là khoảng 600 ml/phút và của chất chuyển hóa có hoạt tính là 50 ml/phút; độ thanh thải của chúng ở thận tương ứng với khoảng 75 ml/phút và 25 ml/phút. Losartan thải trừ 35% qua đường nước tiểu và khoảng 60% qua phân.

Ở người bệnh xơ gan từ nhẹ đến vừa, diện tích dưới đường cong (AUC) của losartan và của chất chuyển hóa có hoạt tính cao hơn, tương ứng, gấp 5 lần và 2 lần so với ở người bệnh có gan bình thường. Losartan và chất chuyển hóa E-3174 không bị loại ra khi thẩm phân máu.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp: Có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác (thí dụ thuốc lợi tiểu thiazid). Nên dùng losartan cho người bệnh không dung nạp được các chất ức chế ACE.

Điều trị suy tim: Losartan có thể sử dụng trong phối hợp điều trị suy tim.

Điều trị bệnh thận do đáy tháo đường:

Chống chỉ định

Quá mẫn với losartan hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm. Mang thai, suy gan nặng. Suy thận: Creatinin máu ≥ 250 mmol/lít hoặc kali huyết ≥ 5 mmol/lít hoặc hệ số thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút.

Thận trọng

Cần phải giám sát đặc biệt và/hoặc giảm liều ở người bệnh mất nước, điều trị bằng thuốc lợi tiểu và người bệnh có những yếu tố khác dễ dẫn đến hạ huyết áp. Người bệnh hẹp động mạch thận hai bên hoặc một bên, người chỉ còn một thận cũng có nguy cơ cao mắc tác dụng không mong muốn (tăng creatinin và urê huyết) và cần được giám sát chặt chẽ trong điều trị. Do nguy cơ tăng kali máu, nên theo dõi nồng độ kali máu ở người già và người suy thận, không dùng với thuốc lợi tiểu giữ kali.

Người bệnh suy gan phải dùng liều thấp hơn.

Thời kỳ mang thai

Dùng các thuốc tác dụng trực tiếp lên hệ thống renin - angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể gây ít nước ối, hạ huyết áp, vô niệu, thiểu niệu, biến dạng sọ mặt và tử vong ở trẻ sơ sinh. Mặc dù, việc chỉ dùng thuốc ở ba tháng đầu của thai kỳ chưa thấy có liên quan đến nguy cơ cho thai nhi, nhưng dù sao khi phát hiện có thai, phải ngừng losartan càng sớm càng tốt.

Thời kỳ cho con bú

Không biết losartan có tiết vào sữa mẹ hay không, nhưng có những lượng đáng kể losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc trong sữa của chuột cống. Do tiềm năng có hại cho trẻ nhỏ đang bú mẹ, phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phần lớn các tác dụng không mong muốn đều nhẹ và mất dần với thời gian.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp, đau ngực.

Thần kinh trung ương: Mất ngủ, choáng váng, mệt mỏi.

Nội tiết - chuyển hóa: Tăng kali huyết, hạ glucose máu.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, khó tiêu.

Huyết học: Hạ nhẹ hemoglobin và hematocrit.

Thần kinh cơ - xương: Đau lưng, đau chân, đau cơ.

Thân: Hạ acid uric huyết (khi dùng liều cao), nhiễm trùng đường niệu.

Hô hấp: Ho (ít hơn khi dùng các chất ức chế ACE), sung huyết mũi, viêm xoang.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp thể đứng, đau ngực, блок A - V độ II, trống ngực, nhịp chậm xoang, nhịp tim nhanh, phù mặt, đỏ mặt.

Thần kinh trung ương: Lo âu, mất điều hoà, lú lẫn, trầm cảm, đau nửa đầu, đau đầu, rối loạn giấc ngủ, sốt, chóng mặt.

Da: Rụng tóc, viêm da, da khô, ban đỏ, nhạy cảm ánh sáng, ngứa, mày đay, vết bầm, ngoại ban.

Nội tiết - chuyển hóa: Bệnh gút.

Tiêu hóa: Chán ăn, táo bón, đầy hơi, nôn, mất vị giác, viêm dạ dày.

Sinh dục - tiết niệu: Bất lực, giảm tình dục, dài nhiều, dài đêm.

Gan: Tăng nhẹ các thử nghiệm về chức năng gan và tăng nhẹ bilirubin.

Thần kinh cơ xương: Dị cảm, run, đau xương, yếu cơ, phù khớp, đau cơ.

Mắt: Nhìn mờ, viêm kết mạc, giảm thị lực, nóng rát và nhức mắt.

Tai: Ù tai.

Thận: Nhiễm khuẩn đường niệu, tăng nhẹ creatinin hoặc urê.

Hô hấp: Khó thở, viêm phế quản, chảy máu cam, viêm mũi, sung huyết đường thở, khó chịu ở họng.

Các tác dụng khác: Toát mồ hôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều hoặc dừng thuốc khi xuất hiện các tác dụng không mong muốn.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị tăng huyết áp: Liều dùng tùy thuộc từng người bệnh và phải điều chỉnh theo đáp ứng huyết áp. Liều khởi đầu của losartan thường dùng cho người lớn là 50 mg mỗi ngày; có thể dùng liều khởi đầu thấp hơn (thí dụ 25 mg mỗi ngày) cho người bệnh có khả năng mất dịch trong lòng mạch, kể cả người đang dùng thuốc lợi tiểu, hoặc suy gan.

Liều duy trì thông thường là 25 - 100 mg, uống một lần hoặc chia làm 2 lần mỗi ngày. Không cần phải thay đổi liều cho người bệnh cao tuổi hoặc người suy thận, kể cả người đang thải phân máu.

Nói chung, nếu không kiểm soát được huyết áp với liều đã dùng, thì cách 1 - 2 tháng một lần phải điều chỉnh liều lượng thuốc chống tăng huyết áp.

Nếu dùng losartan đơn độc mà không kiểm soát được huyết áp, có thể thêm thuốc lợi tiểu thấp. Hydrochlorothiazid chứng tỏ có tác dụng cộng lực. Có thể dùng losartan cùng với các thuốc chống tăng huyết áp khác. Không được phối hợp losartan với các thuốc lợi tiểu giữ kali, do nguy cơ tăng kali huyết.

Trẻ em trên 6 tuổi: Liều khởi đầu 0,7 mg/kg/lần/ngày, liều tối đa 50 mg/lần/ngày.

Điều trị suy tim: Bệnh nhân trên 60 tuổi, liều khởi đầu 12,5 mg/lần/ngày. Nếu chưa thấy đáp ứng thì tăng gấp đôi liều sau mỗi tuần đến liều duy trì 50 mg/lần/ngày.

Điều trị bệnh thận do đáy tháo đường: 50 mg/lần/ngày có thể tăng lên 100 mg/lần/ngày tùy theo huyết áp

Có thể uống losartan khi đói hay no.

Tương tác thuốc

Losartan không ảnh hưởng đến dược động học của digoxin uống hoặc tiêm tĩnh mạch.

Uống losartan cùng với cimetidine làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của losartan khoảng 18%, nhưng không ảnh hưởng đến dược động học của chất chuyển hóa có hoạt tính của losartan. Uống losartan cùng với phenobarbital làm giảm khoảng 20% AUC của losartan và của chất chuyển hóa có hoạt tính.

Tăng kali huyết khi dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc bổ sung kali, chất thay thế muối chứa kali.

Rifampicin, aminoglutethimide, carbamazepine, nafcillin, nevirapine, phenytoin, làm giảm nồng độ losartan và chất chuyển hóa trong huyết tương khi dùng đồng thời.

Losartan làm tăng tác dụng các thuốc: Amifostine, thuốc hạ huyết áp, carvedilol, thuốc hạ đường huyết, lithium, thuốc lợi tiểu giữ kali, rituximab.

Không có tương tác được động học giữa losartan và hydrochlorothiazide. Các thuốc chống viêm, giảm đau không steroid (NSAID) nhất là COX-2 dùng kết hợp với losartan có thể gây suy thận, nên cần theo dõi chức năng thận cho bệnh nhân.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Dữ liệu về quá liều ở người còn hạn chế. Biểu hiện về quá liều có thể hay gặp nhất có lẽ là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; cũng có thể gặp nhịp tim chậm do kích thích thần kinh đối giao cảm (dây thần kinh phế vị). Nếu hạ huyết áp triệu chứng xảy ra, phải điều trị hỗ trợ. Cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính đều không thể loại bỏ được bằng thải phân máu.

Thông tin qui chế

Losartan có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Aceartin-50; Agilosart 50; Angiodil; Angioten; Angizaar-25; Bloza; Bonsartine 25; Chemstat; Cosaraz; Covance; Cozaar; Czartan-50; Eulosan 50; Flamosar; Grasarta; Hylos; Ikolos-25; KMS Losartan; Ksart; Lifezar; Lipewin; Lokcomin; Lorista; Losacar-25; Losagen-50; Losamark 25; Losap 25; Losapin 50; Losardil-25; Losarlife; Losartan 25 Glomed; Losartan-Teva; Losartas-25; Losatrust-25; Losium 50; Losposi; Lostad 25; Lotas-25; Miratan 50; Nusar-50; Opesartan; Orenter; Presartan-25; Pyzacar 50; Rapdotin; Rasoltan; Resilo 25; Rhydlosart-50; Sartanim; Sartanpo; Sartinlo-25; Sastan 25; SaVi Losartan 50; Sentor; SPLozarsin; Toraass 25; Troysar 50; Vazortan-25; Winsatan 50; Wonsaltan; Woorilosa.

MAGNESI SULFAT

Tên chung quốc tế: Magnesium sulfate.

Mã ATC: A06AD04; A12CC02; B05XA05; D11AX05; V04CC02.

Loại thuốc: Chống co giật, bổ sung điện giải, nhuận tràng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Gói bột uống: 5 g, 10 g, 30 g.

Ông tiêm: 500 mg/5 ml; 1 g/10 ml; 2 g/20 ml; 1,5 g/10 ml; 1 g/5 ml; 2 g/10 ml; 4 g/20 ml; 1 g/2 ml; 5 g/10 ml.

Được lý và cơ chế tác dụng

Magnesi là cation nhiều thứ tư trong cơ thể, nhiều thứ hai trong tế bào, là cation thiết yếu cho chức năng của các enzym quan trọng, bao gồm những enzym liên quan tới sự chuyển các nhóm

phosphat, tất cả các phản ứng đòi hỏi ATP và mỗi bước liên quan tới sự sao chép, phiên mã của DNA và sự dịch mã của RNA thông tin. Magnesi tham gia như một cofactor (đồng yếu tố) trong nhiều phản ứng enzym trong cơ thể. Có ít nhất 300 enzym phụ thuộc vào magnesi để có chức năng hoạt động bình thường. Magnesi cũng cần thiết cho chuyển hóa năng lượng tế bào, cho sự ổn định màng, dẫn truyền thần kinh, vận chuyển sắt và có tác động trên kênh calci. Do tác dụng trên ống thận, magnesi cần thiết để duy trì mức calci và kali trong huyết thanh.

Khi dùng đường tiêm với các liều đủ để gây tăng magnesi máu (nồng độ magnesi huyết thanh lớn > 2,5 mEq/lít), thuốc có thể ức chế thần kinh trung ương và chẹn dẫn truyền thần kinh - cơ ở ngoại biên, nên có tác dụng chống co giật. Khi điều trị cơn co giật trong sản giật, magnesi sulfat có hiệu quả hơn phenytoin, diazepam, mà lại ít gây tác dụng không mong muốn hơn. Cơ chế chính xác của tác dụng ức chế này chưa được biết đầy đủ, tuy nhiên khi magnesi tăng quá mức sẽ làm giảm lượng acetylcholin được giải phóng tại bắp vận động của cơ. Khi nồng độ magnesi trong huyết thanh vượt quá 4 mEq/lít, các phản xạ gân sâu có thể bị suy yếu. Khi nồng độ magnesi trong huyết thanh đạt 10 mEq/lít, có thể mất các phản xạ gân sâu và liệt hô hấp có thể xảy ra. Nồng độ magnesi huyết thanh vượt quá 12 mEq/lít có thể gây tử vong. Blốc tim hoàn toàn cũng có thể xảy ra khi nồng độ của magnesi trong huyết thanh cao (khoảng 10 mEq/lít). Ion magnesi tác động trên cơ tim làm chậm tốc độ hình thành xung động của nút xoang - nhĩ và kéo dài thời gian dẫn truyền. Truyền magnesi tĩnh mạch cho người không có bệnh tim làm kéo dài khoảng PR, HV (nhĩ - bô His), thời kỳ tro hưu hiệu của nút N-T và thời gian dẫn truyền xoang - nhĩ. Các số liệu đã có cũng gợi ý rằng magnesi gây ra giãn mạch vành và mạch toàn thân, có hoạt tính kháng tiêu cầu, ngăn chặn các tế bào khử cực tự động một phần và bảo vệ các tế bào cơ chống lại tình trạng quá tải calci trong điều kiện thiếu máu cục bộ do ức chế dòng calci đi vào. Tuy nhiên lợi ích trên lâm sàng của magnesi trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp chưa được xác định đầy đủ. Magnesi cũng có tác dụng ở ngoại biên, gây giãn mạch. Các liều trung bình gây đờ bừng và toát mồ hôi, các liều cao hơn làm giảm huyết áp. Tác dụng ức chế thần kinh trung ương và phong bế dẫn truyền thần kinh - cơ ở ngoại biên do tăng magnesi huyết gây ra có thể điều trị bằng dùng calci liều cao.

Magnesi sulfat tiêm tĩnh mạch đã từng được dùng để ức chế cơn co bóp tử cung ban đầu chuyển dạ sớm, mục đích kéo dài thời kỳ mang thai để giảm tỷ lệ tử vong thai nhi, giảm hội chứng suy hô hấp, nhưng nghiên cứu cho thấy không có kết quả.

Khi dùng đường uống, magnesi làm tăng lượng phân do giữ lại dịch trong lòng ruột, làm căng ruột kết, gây tăng nhu động ruột, do đó được dùng làm thuốc nhuận tràng thẩm thấu.

Dược động học

Sau khi uống, khoảng 1/3 lượng magnesi được hấp thu ở ruột non, ngay cả các muối magnesi hòa tan thường cũng hấp thu rất chậm qua đường tiêu hóa. Hấp thu magnesi tăng lên khi lượng magnesi đưa vào cơ thể giảm. Khoảng 25 - 30% magnesi gắn với protein huyết tương (albumin).

Khi dùng magnesi đường tĩnh mạch, tác dụng chống co giật bắt đầu ngay lập tức, thời gian tác dụng khoảng 30 phút. Sau khi tiêm bắp, tác dụng bắt đầu trong khoảng 1 giờ, thời gian tác dụng 3 - 4 giờ. Nồng độ magnesi trong huyết thanh có tác dụng chống co giật trong khoảng 2,5 - 7,5 mEq/lít.

Phân bố vào xương 50 - 60%, vào dịch ngoại bào 1 - 2%.

Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, tỷ lệ thay đổi giữa các cá thể nhung tỷ lệ thuận với nồng độ trong huyết thanh và sự lọc của cầu thận. Phần không hấp thu khi uống được thải trừ theo phân.

Sau khi dùng magnesi sulfat đường tiêm, magnesi qua được nhau thai và một lượng nhỏ vào sữa mẹ. Nồng độ magnesi trong sữa chỉ tăng lên trong khoảng 24 giờ sau khi ngừng magnesi sulfat.

Chỉ định

Đường tiêm:

Dự phòng và điều trị các cơn co giật: Là thuốc chủ yếu để dự phòng và điều trị co giật trong tiền sản giật và sản giật; co giật do biến chứng (bệnh lý ở não, tăng huyết áp) trong viêm cầu thận cấp ở trẻ em sau khi đã dùng các thuốc chống co giật, chống tăng huyết áp khác mà không đỡ.

Dự phòng và điều trị hạ magnesi huyết do nuôi dưỡng hoàn toàn bằng đường tĩnh mạch, hội chứng kém hấp thu, nghiện rượu, xơ gan, viêm tụy cấp hoặc truyền tĩnh mạch kéo dài bằng các dịch không có magnesi. Điều trị giảm magnesi huyết cấp đi kèm với dấu hiệu co cứng cơ (tetani) tương tự như trong giảm calci huyết. Điều trị một số loạn nhịp tim nặng đe dọa tính mạng như xoắn đinh (hoặc nghỉ là xoắn đinh), ngay cả khi không thiếu hụt magnesi (xoắn đinh do thuốc chống loạn nhịp gây ra).

Điều trị ngộ độc bari để làm mất tác dụng kích thích cơ mạnh.

Đường uống: Táo bón, tẩy (điều trị ngộ độc), làm thông mật.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Dùng đường tiêm: Tăng magnesi huyết, blốc tim, tổn thương cơ tim, suy thận nặng.

Dùng đường uống: Các bệnh cấp ở đường tiêu hóa, thủ thuật mở thông ruột kết, thủ thuật mở thông hôi tràng, tắc nghẽn ruột, thủng ruột, viêm ruột thừa, đau bụng.

Thận trọng

Dùng magnesi sulfat đường tiêm phải theo dõi cẩn thận, kiểm tra chặt chẽ nồng độ magnesi trong huyết thanh để tránh quá liều. Đặc tính của magnesi có thể dẫn đến ngừng tim gây tử vong và/hoặc liệt hô hấp. Mất phản xạ xương bánh chè là dấu hiệu lâm sàng có ích để phát hiện bắt đầu ngộ độc magnesi. Trước mỗi liều nhắc lại, phải kiểm tra phản xạ giật cơ đầu gối (nếu mất phản xạ thì không dùng thêm magnesi cho đến khi có phản xạ trở lại), nhịp thở đạt ít nhất 16 lần/phút. Chỉ tiếp tục điều trị khi lượng nước tiêu ≥ 100 ml trong 4 giờ trước mỗi liều dùng. Kiểm tra huyết áp của người bệnh. Phải có sẵn calci gluconat tiêm tĩnh mạch để điều trị ngộ độc magnesi sulfat.

Dùng magnesi sulfat làm thuốc chống co tử cung trong sản khoa có thể gây nguy cơ phù phổi ở mẹ, nguyên nhân cần làm sáng tỏ hơn. Các yếu tố nguy cơ ở mẹ bao gồm quá thừa nước, mang thai nhiều lần, nhiễm khuẩn tiềm tàng và mắc các bệnh tim mạch. Mặc dù điều trị hỗ trợ bằng corticosteroid đã được gợi ý là góp phần tác động vào nguy cơ phát triển phù phổi, nhưng phần lớn các bằng chứng cho thấy đó không phải là yếu tố nguy cơ quan trọng. Nguy cơ phù phổi ở mẹ khi dùng magnesi sulfat làm thuốc chống co tử cung trong sản khoa có thể giảm bằng cách giới hạn lượng dịch đưa vào cơ thể từ 2,5 - 3 lít/ngày, hạn chế đưa vào natri và duy trì tần số mạch của mẹ dưới 130 nhịp/phút. Thường không gặp phát triển phù phổi trong 24 giờ đầu tiên của quá trình điều trị.

Thận trọng ở người suy thận (tích lũy magnesi có thể dẫn tới ngộ độc), suy gan, như người có các bệnh về thần kinh - cơ khác, suy nhược, người cao tuổi, phụ nữ mang thai, đang dùng glycosid trợ tim (nguy cơ blốc tim).

Tuân theo các kỹ thuật sử dụng thuốc an toàn và theo dõi cảnh giác thuốc khi dùng trong sản khoa để tránh những sai sót có khả năng gây độc.

Hạ kali huyết hoặc hạ calci huyết có thể xảy ra đồng thời với thiếu hụt magnesi.

Một số nhà lâm sàng cho rằng chỉ dùng magnesi sulfat đường tiêm trong viêm thận cấp ở trẻ em để kiểm soát các cơn co giật khi chấn thương có hạ magnesi máu và phải kiểm tra nồng độ magnesi huyết thanh bất cứ khi nào dùng thuốc. Magnesi sulfat dùng đường tĩnh mạch chỉ nên dành để kiểm soát ngay lập tức những cơn co giật do tinh mạng.

Thời kỳ mang thai

Magnesi qua được nhau thai, lượng thuốc trong thai tương quan với lượng thuốc trong máu mẹ. Khi tiêm bắp magnesi sulfat cho mẹ thường không gây hại cho trẻ sơ sinh, nhưng khi dùng bằng đường truyền tĩnh mạch liên tục (đặc biệt nếu dùng trên 24 giờ trước khi đẻ) có thể thấy dấu hiệu ngộ độc magnesi ở trẻ sơ sinh, bao gồm tăng ức chế hô hấp hoặc thần kinh - cơ. Phải theo dõi nhịp tim thai, tránh dùng magnesi sulfat đường tĩnh mạch trong vòng 2 giờ trước khi sinh.

Điều trị tăng magnesi huyết ở trẻ sơ sinh có thể cần phải hồi sức và hỗ trợ thông khí bằng đặt ống nội khí quản và/hoặc thông khí áp lực dương ngắn quãng, cũng như dùng calci đường tĩnh mạch.

Thời kỳ cho con bú

Khi tiêm magnesi sulfat, magnesi được phân phối vào sữa mẹ, thận trọng khi dùng thuốc ở phụ nữ cho con bú. Nồng độ magnesi trong sữa chỉ tăng lên trong khoảng 24 giờ sau khi ngừng dùng magnesi sulfat, số lượng magnesi đưa vào đường tiêu hóa của trẻ bú mẹ trong giai đoạn này có lẽ quá ít, không quan trọng trong lâm sàng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn khi dùng magnesi sulfat đường tiêm thường do nhiễm độc magnesi. Các dấu hiệu tăng magnesi huyết có thể bắt đầu ở nồng độ magnesi huyết thanh 4 mEq/lít, bao gồm các triệu chứng thần kinh (yếu cơ, liệt mềm, mất điều hòa cơ, mất phản xạ gân xương, buồn ngủ, lú lẫn), buồn nôn, nôn, khát, đỏ bừng da, toát mồ hôi, giãn mạch ngoại biên, hạ huyết áp, hạ thân nhiệt, nói khó, nhìn đôi, giảm chức năng tim, nhịp tim chậm, loạn nhịp, suy tuần hoàn, ngừng tim, ức chế hô hấp, giảm thông khí và ức chế thần kinh trung ương, hôn mê. Các triệu chứng này có thể tiếp diễn dẫn tới liệt hô hấp gây tử vong. Đã có báo cáo hạ calci huyết với các dấu hiệu co cứng cơ thứ phát sau khi dùng magnesi sulfat để điều trị sán giật.

Các tác dụng không mong muốn trên chức năng thần kinh - cơ có thể xảy ra ở mức magnesi huyết thấp hơn với những người bị bệnh về thần kinh - cơ như nhược cơ.

Sau khi uống các muối magnesi thường không gấp tăng magnesi huyết, trừ trong trường hợp có suy thận. Uống magnesi sulfat có thể gây kích ứng đường tiêu hóa, đau bụng, tiêu chảy.

Đã có báo cáo trường hợp thụt dung dịch magnesi sulfat để chống co cứng cơ bụng đã bị suy tâm thu và chết, mặc dù đã cố gắng hồi sức. Vì vậy, tránh dùng dung dịch thụt vì nguy cơ hấp thu ở trực tràng không dự đoán được, mức độ hấp thu có thể nhiều, dẫn tới tăng magnesi huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để giảm thấp nhất nguy cơ nhiễm độc magnesi, phải theo dõi nồng độ magnesi huyết thanh. Điều trị tăng magnesi huyết nhẹ thường chỉ cần hạn chế lượng magnesi đưa vào cơ thể. Trường hợp tăng magnesi huyết nặng, có thể cần hỗ trợ thông khí và tuần hoàn. Tiêm tĩnh mạch chậm 10 - 20 ml dung dịch calci gluconat 10% để đảo ngược các tác dụng trên hệ hô hấp và tuần hoàn. Nếu chức năng thận bình thường, đưa vào đủ dịch để đầy mạnh thanh thải magnesi ở thận. Sự thanh thải này có thể tăng lên khi dùng furosemid. Dùng dung dịch không có magnesi để thải phân máu giúp loại bỏ được magnesi có hiệu quả, có thể cần thiết ở người suy thận hoặc ở những người mà dùng các phương pháp khác không có hiệu quả.

Có trường hợp đã điều trị thành công cho người bệnh bị tăng magnesi huyết ở mức độ nặng, thường gây tử vong bằng hỗ trợ thông khí, tiêm tĩnh mạch calci clorid và lợi tiểu cường bức bằng truyền manitol.

Liều lượng và cách dùng

Dùng đường tiêm:

Cách dùng: Magnesi sulfat thường dùng đường tĩnh mạch hoặc tiêm bắp (ít dùng vì thường gây đau). Khi tiêm tĩnh mạch, nồng độ magnesi sulfat thường không lớn hơn 200 mg/ml (20%) và tốc độ tiêm thường không quá 150 mg/phút (ví dụ 1,5 ml dung dịch nồng độ 10% hoặc tương đương), trừ khi người bệnh có cơn co giật do sản giật nặng. Khi tiêm bắp ở người lớn, thường dùng dung dịch magnesi sulfat nồng độ 250 mg/ml (25%) hoặc 500 mg/ml (50%). Khi tiêm bắp ở trẻ em, nồng độ thuốc thường không quá 200 mg/ml (20%). Khi tiêm bắp nên tiêm bắp sâu và theo dõi phản ứng tại chỗ tiêm. Một số chuyên gia cho rằng nếu tiêm nhanh magnesi sulfat có thể gây giãn mạch, dẫn đến hạ huyết áp.

Liều magnesi sulfat phải điều chỉnh một cách thận trọng theo yêu cầu và đáp ứng của từng cá thể và phải ngừng thuốc càng sớm càng tốt khi tác dụng mong muốn xuất hiện.

Liều lượng: Có thể tính theo mmol hoặc mEq magnesi, khối lượng (mg) magnesi hoặc khối lượng (mg) magnesi sulfat. 1 g magnesi sulfat (heptahydrat) tương đương khoảng 99 mg magnesi, 4,1 mmol hoặc 8,1 mEq magnesi.

Phòng và kiểm soát các cơn co giật (dùng dung dịch tiêm magnesi sulfat heptahydrat 20% chứa Mg^{2+} khoảng 0,8 mmol/ml):

Dự phòng co giật trong tiền sản giật (chỉ định chưa được cấp phép), đầu tiên, *cho tiêm tĩnh mạch* trong 5 - 15 phút, 4 g (16 mmol Mg^{2+}), tiếp theo *cho truyền tĩnh mạch*, tốc độ 1 g/giờ (4 mmol/giờ Mg^{2+}) trong 24 giờ; nếu co giật xảy ra, cho thêm một liều *tiêm tĩnh mạch*, 2 g (8 mmol Mg^{2+}).

Điều trị cơn co giật và dự phòng cơn co giật tái phát trong sản giật: đầu tiên, *cho tiêm tĩnh mạch* trong 5 - 15 phút, 4 g (16 mmol Mg^{2+}), tiếp theo *cho truyền tĩnh mạch*, 1 g/giờ (4 mmol/giờ Mg^{2+}) trong 24 giờ sau cơn giật hoặc sau khi đẻ, bắt cứ muộn như thế nào; nếu cơn co giật tái phát, tăng tốc độ truyền lên tới 1,5 - 2 g/giờ (6 - 8 mmol/giờ Mg^{2+}) hoặc cho thêm một liều *tiêm tĩnh mạch*, 2 g (8 mmol Mg^{2+}).

Ghi chú: Để tiêm tĩnh mạch, nồng độ magnesi sulfat heptahydrat không được vượt quá 20% (200 mg/ml hoặc 0,8 mmol/ml Mg^{2+}); pha loãng 1 phần magnesi sulfat heptahydrat 50% với ít nhất 1,5 phần nước để tiêm.

Nồng độ magnesi trong huyết thanh 6 mg/100 ml được coi là tối ưu để kiểm soát các cơn co giật. Tổng liều của magnesi sulfat không quá 30 - 40 g/ngày. Khi bị suy thận nặng, phải thường xuyên giữ được nồng độ magnesi huyết thanh và liều tối đa của magnesi sulfat là 20 g/48 giờ.

Viem thận cấp ở trẻ em: Co giật, bệnh não và tăng huyết áp do viêm cầu thận cấp ở trẻ em, tiêm bắp 100 mg/kg (0,8 mEq/kg hoặc 0,2 ml/kg dung dịch 50%), cách mỗi 4 - 6 giờ khi cần thiết. Một cách khác: Magnesi sulfat tiêm bắp với liều 20 - 40 mg/kg (0,16 - 0,32 mEq/kg hoặc 0,1- 0,2 ml/kg dung dịch 20%) khi cần thiết để kiểm soát cơn co giật. Nếu các triệu chứng nặng, có thể dùng đường tĩnh mạch dung dịch 1 - 3% với liều 100 - 200 mg/kg. Khi truyền tĩnh mạch, phải truyền chậm và theo dõi chặt chẽ huyết áp. Tổng liều dùng đường tĩnh mạch nên dùng trong vòng một giờ, với nửa liều dùng trong 15 - 20 phút đầu tiên.

Giảm magnesi huyết:

Giảm magnesi huyết cấp hoặc nặng: Magnesi có thể phải dùng đường tiêm. Dùng 20 mmol magnesi trong 1 lít dung dịch truyền

(glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%) truyền tĩnh mạch trong 3 giờ. Một cách khác, 35 - 50 mmol magnesi trong 1 lít dung dịch truyền có thể cho trong 12 - 24 giờ. Tổng liều tối đa 160 mmol có thể cần trong 5 ngày. Đối với người bệnh nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch, có thể cho liều hàng ngày khoảng 12 mmol magnesi để dự phòng tái phát thiếu magnesi. Magnesi sulfat cũng có thể tiêm bắp để điều trị giảm magnesi huyết áp. Liều khuyến cáo 1 mmol/kg magnesi, cho trong thời gian 4 giờ; tiêm bắp đau. Phải giám sát cẩn thận magnesi huyết tương và các nồng độ điện giải khác. Phải giảm liều khi suy thận.

Giảm magnesi huyết nhẹ: Có thể cho uống, liều điều chỉnh tùy theo nhu cầu của từng người bệnh. Để dự phòng tái phát giảm magnesi huyết, liều 24 mmol hàng ngày đã được khuyến cáo.

Loạn nhịp tim: Nhịp nhanh thất: Để điều trị loạn nhịp đe dọa tính mạng như nhịp nhanh thất kéo dài và /hoặc xoắn đinh, liều magnesi sulfat 1 - 6 g (8,1 - 48,6 mEq) dùng trong vài phút, một số trường hợp sau đó truyền tĩnh mạch với tốc độ khoảng 3 - 20 mg/phút trong 5 - 48 giờ phụ thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân và nồng độ magnesi huyết thanh. Nhịp nhanh nhĩ kịch phát: Liều thường dùng 3 - 4 g (ví dụ 30 - 40 ml dung dịch 10%) dùng đường tĩnh mạch trong 30 giây với sự thận trọng đặc biệt.

Ngộ độc bari: Để làm mất tác dụng kích thích cơ khi ngộ độc bari, liều thường dùng của magnesi sulfat là 1 - 2 g đưa vào bằng đường tĩnh mạch.

Dùng đường uống: Nhuận tràng, điều trị táo bón: Người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi: 10 g; trẻ em 6 - 11 tuổi: 5 g; trẻ em 2 - 5 tuổi: 2,5 g; trẻ dưới 2 tuổi: Theo chỉ dẫn của thầy thuốc. Pha thuốc trong cốc nước đầy (ít nhất 240 ml nước hoặc nước chanh, trẻ nhỏ dùng ít nước hơn), uống trước bữa ăn sáng, tác dụng trong 2 - 4 giờ.

Tẩy: 15 - 30 g, uống với nhiều nước.

Liều dùng ở người cao tuổi: Thường cần giảm liều magnesi sulfat vì tổn thương thận. Nếu bị suy thận nặng, liều không được vượt quá 20 g trong thời gian 48 giờ; phải giám sát nồng độ magnesi huyết thanh.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng: Magnesi sulfat có thể làm tăng tác dụng của rượu ethylic, các thuốc chẹn kênh calci, các thuốc ức chế thần kinh trung ương, các thuốc chẹn thần kinh - cơ.

Tác dụng chẹn thần kinh - cơ của magnesi sulfat khi dùng đường tiêm có thể tăng lên khi dùng đồng thời với kháng sinh nhóm aminoglycosid. Tương tự, magnesi sulfat dùng đường tiêm và nifedipin có tác dụng hiệp đồng cộng.

Tác dụng của magnesi sulfat có thể được tăng lên bởi calcitriol, các thuốc chẹn kênh calci.

Giảm tác dụng: Magnesi sulfat có thể làm giảm tác dụng của các dẫn xuất bisphosphonat, eltrombopag, mycophenolat, các chất bổ sung phosphat, các kháng sinh nhóm quinolon, các dẫn xuất tetracyclin, trientin.

Tác dụng của magnesi sulfat có thể bị giảm bởi ketorolac, mefloquin, trientin.

Các muối magnesi dùng đường uống làm giảm hấp thu các tetracyclin và bisphosphonat, phải dùng các thuốc này cách nhau vài giờ.

Thay đổi tác dụng: Muối magnesi phải dùng thận trọng cho người bệnh đang dùng digoxin, vì dẫn truyền trong tim có thể thay đổi nhiều, dẫn đến блок tim. Khi cần phải dùng calci để điều trị ngộ độc magnesi.

Độ ổn định và bảo quản

Magnesi sulfat tiêm và magnesi sulfat trong glucose 5% bảo quản ở nhiệt độ < 40 °C, thích hợp nhất là trong khoảng 15 - 30 °C, tránh để đông băng.

Magnesi sulfat bị chuyển thành dạng monohydrat khi bị làm nóng tới 150 - 160 °C.

Tương ky

Magnesi sulfat tương ky với các hydroxyd kiềm (tạo thành magnesi hydroxyd không tan), với các carbonat kiềm (tạo thành carbonat base) và với các salicylat (tạo thành salicylat base). Thuốc phản ứng với các arsenat, phosphat, tartrat tạo nên kết tủa của muối magnesi tương ứng.

Chi, bari, stronti và calci phản ứng với magnesi sulfat làm kết tủa các muối sulfat tương ứng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các triệu chứng của tăng magnesi huyết nặng, ngừng thở, ngừng tim.

Xử trí: Bắt buộc phải thông khí nhân tạo cho đến khi đưa được muối calci vào bằng đường tĩnh mạch.

Hạ calci huyết thứ phát, quan trọng trong lâm sàng, gây co cứng cơ đã xảy ra sau khi dùng liệu pháp magnesi sulfat tiêm để điều trị sản giật.

Người lớn tiêm tĩnh mạch 10 - 20 ml calci gluconat 10%. Trong trường hợp tăng magnesi huyết nghiêm trọng, cần thamic phan màng bụng hoặc thamic phan máu.

Thông tin qui chế

Magnesi sulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Magnesi sulfate Kabi.

MANITOL

Tên chung quốc tế: Mannitol.

Mã ATC: A06AD16, B05BC01, B05CX04, R05CB16.

Loại thuốc: Lợi niệu thamic thầu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch 5% (có độ thamic thầu 275 mOsm/lít); 10% (có độ thamic thầu 550 mOsm/lít); 20% (có độ thamic thầu 1 100 mOsm/lít) 25% (có độ thamic thầu 1 375 mOsm/lít); đựng trong chai 100 ml; 250 ml hoặc 500 ml dùng để truyền tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Manitol là đồng phân của sorbitol. Sau khi tiêm vào tĩnh mạch, manitol phân bố vào khoang gian bào. Do đó, manitol có tác dụng làm tăng độ thamic thầu của huyết tương và dịch trong óng thận, gây lợi niệu thamic thầu và làm tăng lưu lượng máu thận. Tác dụng của manitol mạnh hơn dextrose (vì ít bị chuyển hóa trong cơ thể và ít bị óng thận tái hấp thu). Tuy phải dùng với thể tích lớn, manitol ít gây tác dụng phụ hơn urê, nhưng lại có hiệu quả ngang nhau. Manitol chủ yếu được dùng theo đường truyền tĩnh mạch để gây lợi niệu thamic thầu nhằm bảo vệ chức năng thận trong suy thận cấp; để làm giảm áp lực nội sọ và giảm áp lực nhain cầu. Manitol được dùng để gây lợi niệu cường bức trong xử trí quá liều thuốc. Không được dùng manitol trong suy tim vì làm tăng thể tích máu một cách đột ngột. Dùng liều cao manitol để điều trị phù não có thể làm thay đổi thể tích, độ thamic thầu và thành phần dịch ngoại bào tới mức trong một số trường hợp có thể dẫn tới suy thận cấp, suy tim măt bù và nhiều biến chứng khác. Manitol truyền tĩnh mạch cũng được dùng trong phẫu thuật tim mạch, trong nhiều loại phẫu thuật khác hoặc sau chấn thương.

Manitol là thuốc có tác dụng giảm áp lực nhain cầu, áp lực nội sọ ngắn hạn. Tác dụng làm giảm áp lực nhain cầu và áp lực nội sọ xuất

hiện trong vòng 15 phút sau khi bắt đầu truyền manitol và kéo dài từ 3 đến 8 giờ sau khi ngừng truyền; tác dụng lợi niệu xuất hiện sau khi truyền từ 1 đến 3 giờ.

Manitol là thuốc nhuận tràng thẩm thấu và gây ia chảy nếu dùng theo đường uống.

Manitol cũng có thể làm giảm độ nhớt của máu, làm tăng tính biến dạng của hồng cầu và làm tăng huyết áp động mạch.

Dược động học

Manitol ít có giá trị về mặt nồng lượng vì bị đào thải nhiều ra khỏi cơ thể trước khi bị chuyển hóa. Manitol ít bị chuyển hóa trong cơ thể (chỉ 7 - 10%); phần lớn đào thải qua nước tiểu dưới dạng nguyên vẹn cùng với một lượng nước tương ứng. Nếu uống thì có khoảng 17% được hấp thu. Tiêm tĩnh mạch liều 1 g/kg và 2 g/kg làm độ thẩm thấu của huyết thanh tăng thêm tương ứng là 11 và 32 mOsm/kg, làm nồng độ natri huyết thanh giảm đi tương ứng là 8,7 và 20,7 mmol/lít và làm hemoglobin giảm tương ứng là 2,2 và 2,5 g/dl. Thể tích phân bố là 0,2333 lít/kg; độ thanh thải là 0,086 lit/giờ/kg. Nửa đời thải trừ khoảng 100 phút (với chức năng thận bình thường). Khi thận bị suy, manitol bị tích lũy và làm cho nước chuyển vào lòng mạch, dẫn đến mất nước trong tế bào và hạ natri huyết.

Chỉ định

Phòng hoại tử thận cấp do hạ huyết áp.

Thiểu niệu sau mổ.

Gây lợi niệu cưỡng bức để tăng đào thải các chất độc qua đường thận.

Làm giảm áp lực nội sọ trong phù não.

Làm giảm nhĩ áp.

Dùng trước và trong các phẫu thuật mắt.

Dùng làm test thăm dò chức năng thận.

Dùng làm dịch rửa trong cắt nội soi tuyến tiền liệt.

Chống chỉ định

Mất nước.

Suy tim sung huyết, các bệnh tim nặng.

Phù phổi, sung huyết phổi.

Chảy máu nội sọ sau chấn thương sọ não (trừ trong lúc phẫu thuật mở hộp sọ).

Phù do rối loạn chuyển hóa có kèm theo dễ vỡ mao mạch.

Suy thận nặng (trừ trường hợp có đáp ứng với test gây lợi niệu; nếu không có đáp ứng hoặc đáp ứng kém thì thể tích dịch ngoại bào tăng có thể dẫn đến ngộ độc nước cấp).

Thiểu niệu hoặc vô niệu sau khi làm test với manitol.

Thận trọng

Trước khi dùng phải chắc chắn là người bệnh không bị mất nước.

Kiểm tra chức năng tim mạch trước và sau khi dùng thuốc

Trong lúc truyền cần theo dõi chặt chẽ cân bằng dịch và điện giải, độ thẩm thấu của huyết tương, chức năng thận, dấu hiệu sinh tồn.

Nếu lưu lượng dịch truyền vào nhiều hơn lưu lượng nước tiểu thì có thể gây ngộ độc nước. Tác dụng lợi niệu kéo dài của thuốc có thể che lấp các dấu hiệu của bù nước không đủ hoặc giảm thể tích tuần hoàn.

Bộ dây truyền tĩnh mạch cần phải khớp với bộ phận lọc gắn liền.

Không được truyền manitol cùng với máu toàn phần.

Trước khi truyền phải kiểm tra sự tương hợp của các chất thêm vào dung dịch manitol.

Do dịch ưu trương, nên chỉ tiêm dung dịch manitol vào tĩnh mạch, nếu không, có thể gây hoại tử mô, viêm tĩnh mạch huyết khối.

Manitol (nhất là dùng theo đường uống) có thể làm tăng nồng độ khí hydro trong lòng ruột già tới mức gây vỡ ruột khi trị liệu bằng thau nhiệt (diathermy).

Thời kỳ mang thai

Các nhà sản xuất khuyến cáo không dùng manitol ở phụ nữ mang thai, trừ khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Không có dữ liệu. Các nhà sản xuất khuyến cáo không dùng manitol trên phụ nữ cho con bú trừ khi thật cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tuần hoàn: ADR hay gặp của manitol là làm mất cân bằng dịch và điện giải như tăng thể tích dịch ngoài tế bào, quá tải tuần hoàn, toan hóa (khi dùng liều cao). Quá tải tuần hoàn ngoại vi gây phù phổi. Dịch từ trong tế bào đi ra ngoài gây mất nước các mô, mất nước não đặc biệt trên bệnh nhân suy thận, làm nặng các triệu chứng bệnh TKTW. Viêm tắc tĩnh mạch.

Toàn thân: Rét run, sốt, nhức đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, khát, ia chảy (khi dùng theo đường uống, manitol có tác dụng như thuốc tẩy).

Chuyển hóa: Mất cân bằng nước và điện giải, mất cân bằng kiềm - toan.

Mắt: Mờ mắt.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tai chỏ: Thuốc ra ngoài mạch có thể gây phù và hoại tử da.

Tuần hoàn: Nhịp tim nhanh.

Thận: Thận hư tùng ồ do thẩm thấu, suy thận cấp (khi dùng liều cao).

Khác: Phản ứng dị ứng: Mày đay, choáng phản vệ, chóng mặt. Gây kết tập và tạo rãnh không hồi phục ở hồng cầu khi dùng dung dịch manitol 10%, đau ngực.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần theo dõi người bệnh chặt chẽ trong khi truyền dịch manitol và phải truyền chậm.

Phải giảm tốc độ truyền nếu người bệnh kêu nhức đầu, buồn nôn... Đề phòng vỡ ruột trong lúc soi đại tràng, bằng cách bơm và hút hơi đại tràng trong lúc soi.

Liều lượng và cách dùng

Tổng liều, nồng độ và tốc độ truyền phụ thuộc nhu cầu dịch, lượng nước tiểu và tình trạng bệnh.

Làm test: Truyền tĩnh mạch 200 mg/kg thể trọng hoặc 12,5 g dung dịch manitol 15% hoặc 25%, trong 3 đến 5 phút, sẽ gây bài xuất nước tiểu ít nhất là 30 đến 50 ml mỗi giờ trong vòng từ 2 đến 3 giờ tiếp theo. Nếu đáp ứng với lần thứ nhất không tốt thì có thể làm lại test lần thứ hai. Nếu lưu lượng nước tiểu 2 - 3 giờ sau khi làm test dưới 30 - 50 ml/giờ thì thận đã bị tổn thương thực thể (không được dùng manitol trong trường hợp này).

Phòng ngừa suy thận cấp: Người lớn cho từ 50 đến 100 g tiêm truyền tĩnh mạch với dung dịch từ 5 đến 10%. Tốc độ truyền thường điều chỉnh để có 1 lưu lượng nước tiểu ít nhất từ 30 đến 50 ml/giờ.

Để tăng đào thải các độc tố: Thông thường duy trì lưu lượng nước tiểu ít nhất 100 ml/giờ, thường duy trì 500 ml/giờ và cần giữ cân bằng dương tính về dịch tối 1 - 2 lít.

Để giảm độc tính của cisplatin lên thận: Truyền nhanh 12,5 g ngay trước khi dùng cisplatin, sau đó truyền 10 g/giờ, trong 6 giờ, dùng dung dịch 20%. Bù dịch bằng dung dịch có natri clorid 0,45%, kali clorid 20 - 30 mEq/lít với tốc độ 250 ml/giờ, trong 6 giờ. Duy trì lưu lượng nước tiểu trên 100 ml/giờ bằng cách truyền tĩnh mạch manitol.

Làm giảm áp lực nội sọ: Truyền tĩnh mạch dung dịch manitol 15% đến 25%, theo liều 1 đến 2 g/kg, trong vòng 30 đến 60 phút. Nếu hàng rào máu - não không nguyên vẹn thì truyền manitol có thể dẫn đến tăng áp lực nội sọ (trường hợp này nên dùng furosemid).

Làm giảm áp lực nhĩ cầu: Liều 1,5 đến 2 g/kg, truyền trong 30 - 60 phút với dung dịch 15 - 20%. Tác dụng xuất hiện trong

vòng 15 phút tính từ lúc bắt đầu truyền manitol và kéo dài từ 3 đến 8 giờ sau khi ngừng truyền. Có thể đánh giá tác dụng của manitol lên áp lực nội sọ và nhän áp bằng cách khám đáy mắt người bệnh (tình trạng phù gai thị, ứ trệ), theo dõi các triệu chứng lâm sàng. Điều chỉnh liều, nồng độ dịch và tốc độ truyền theo mức độ đáp ứng của người bệnh.

Dùng trong phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo: Dung dịch manitol từ 2,5% đến 5% được dùng để tưới, rửa bàng quang trong phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt qua đường niệu đạo.

Liều dùng trong nhi khoa:

Chưa có dữ liệu về liều dùng của manitol ở trẻ em dưới 12 tuổi, nhưng một số chuyên gia lâm sàng khuyến cáo liều dùng cho trẻ em như sau:

Điều trị thiểu niệu hoặc vô niệu: Làm test với liều 200 mg/kg như trên; liều điều trị là 2 g/kg truyền tĩnh mạch dung dịch 15 - 20% trong 2 - 6 giờ.

Để giảm áp lực nội sọ hoặc áp lực nhän cầu: Liều 2 g/kg, truyền trong 30 - 60 phút dùng dung dịch 15 - 25%.

Điều trị ngộ độc: 2 g/kg, truyền dung dịch 5 - 10% sao cho duy trì được một lưu lượng nước tiêu lớn.

Người cao tuổi: Bắt đầu bằng liều ban đầu thấp nhất và điều chỉnh theo đáp ứng.

Tương tác thuốc

Người bệnh đang điều trị bằng lithi cần phải theo dõi đáp ứng với thuốc khi dùng manitol.

Tương kỵ

Không được truyền manitol cùng với máu toàn phần.

Quá liều và xử trí

Ngừng ngay việc truyền manitol. Điều trị triệu chứng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Tránh để đóng băng.

Có thể hình thành các tinh thể trong các dung dịch chứa trên 15% manitol, nhất là khi bảo quản ở nhiệt độ thấp. Ngâm chai vào nước ấm làm cho các tinh thể tan trở lại.

Thông tin qui chế

Manitol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Mannitol.

MEBENDAZOL

Tên chung quốc tế: Mebendazole.

Mã ATC: P02CA01.

Loại thuốc: Thuốc trị giun sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 100 mg, 500 mg; dung dịch uống 20 mg/ml; hỗn dịch uống 20 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mebendazol là dẫn chất benzimidazol carbamat có phô chống giun sán rộng. Thuốc có ích khi bị nhiễm nhiều loại giun, có hiệu quả cao trên giun đũa (*Ascaris lumbricoides*), giun móc (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*), giun tóc (*Trichuris trichiura*), giun kim (*Enterobius vermicularis*) và một số loại giun khác như giun xoắn (*Trichinella spiralis*), giun chỉ (*Mansonella perstans*, *Onchocerca volvulus*), áu trùng giun di chuyển trong nội tạng (gây

ra bởi *Toxocara canis* và *T. cati*), *Trichostrongylus*, *Dracunculus medinensis* và *Capillaria philippinensis*. Thuốc đã làm tỷ lệ trúng giảm; tỷ lệ khỏi của giun đũa, giun kim, giun móc là trên 90% và giun tóc là trên 70%. Hiệu quả điều trị giun của mebendazol rất khác nhau giữa các cá thể, phụ thuộc vào mức độ tháo rỗng dạ dày, tình trạng nhiễm giun và có kèm tiêu chảy hay không.

Thuốc cũng có tác dụng trên một số loại sán ký sinh đường ruột như sán lùn (*Hymenolepis nana*), sán bò (*Taenia saginata*), sán lợn (*T. solium*), tuy nhiên, praziquantel và nitazoxanid hay được khuyến cáo dùng hơn. Mebendazol cũng được dùng kết hợp với phẫu thuật để điều trị bệnh nang sán gây ra bởi áu trùng sán chó (*Echinococcus granulosus*). Tuy nhiên, albendazol được ưu dùng hơn.

Mặc dù metronidazol, tinidazol hoặc nitazoxanid thường được ưu tiên lựa chọn trong các bệnh do *Giardia* gây ra, song mebendazol cũng có tác dụng trên *Giardia duodenalis* (*G. lamblia* hay *G. intestinalis*).

Tuy cơ chế tác dụng của mebendazol đối với giun sán chưa được biết đầy đủ, thuốc tỏ ra úc chế chọn lọc và không hồi phục hấp thu glucose và chất dinh dưỡng phân tử lượng thấp ở giun nhạy cảm với thuốc, dẫn đến cạn kiệt glycogen, làm tan rã các vi quản trong bào chất của các tế bào ruột và hấp thu của giun sán, cuối cùng làm giun sán chết. Mebendazol không ảnh hưởng đến nồng độ glucose trong máu người.

Mebendazol hấp thu kém qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng của thuốc khi uống là dưới 20%. Tuy nhiên, sự hấp thu có thể tăng lên nhiều lần, nếu uống thuốc cùng với thức ăn có chất béo. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 4 giờ, nhưng có sự khác nhau lớn giữa các cá thể và trong cùng một cá thể. Thể tích phân bố khoảng 1,2 lit/kg. Khoảng 90 - 95% thuốc liên kết với protein huyết tương. Không biết thuốc có vào sữa mẹ hay không nhưng qua được nhau thai.

Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan tạo thành các chất chuyển hóa hydroxy và amino hóa mất hoạt tính và có tốc độ thanh thải thấp hơn thuốc mẹ. Nửa đời thải trừ trong huyết tương của mebendazol khoảng 2,5 - 5,5 giờ (ở người có chức năng gan bình thường), hoặc có thể kéo dài tới 35 giờ trên người bị suy gan. Thuốc và các chất chuyển hóa sẽ thải qua mật vào phân (khoảng 95%). Chỉ một lượng nhỏ (2 - 5%) thải qua nước tiểu.

Chỉ định

Mebendazol được lựa chọn để điều trị nhiễm một hoặc nhiều loại giun đường ruột như giun đũa, giun kim, giun móc, giun tóc. Nhiễm giun ngoài ruột như giun xoắn, giun chỉ (*Mansonella perstans*, *Onchocerca volvulus*), *Toxocara canis*, *T. cati*, *Trichinella spiralis*, *Trichostrongylus*, *Dracunculus medinensis* và *Capillaria philippinensis*.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Có thai 3 tháng đầu.

Viêm ruột Crohn, viêm loét đại trực tràng (có thể làm tăng hấp thu và tăng độc tính của thuốc, đặc biệt khi dùng liều cao).

Thận trọng

Dùng liều cao mebendazol cần phải được theo dõi chặt chẽ công thức máu và chức năng gan. Nhìn chung, liều cao không được khuyến cáo cho những bệnh nhân có suy chức năng gan. Đã có thông báo về giảm bạch cầu trung tính, bạch cầu lympho và mêt bạch cầu hạt khi dùng mebendazol liều cao.

Người bệnh cần được thông báo về nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi khi dùng mebendazol ở người phụ nữ mang thai (xem Thời kỳ mang thai).

Cần thông báo cho người bệnh giữ vệ sinh để phòng ngừa tái nhiễm và lây lan bệnh.

Thời kỳ mang thai

Do chưa xác định được tính an toàn khi dùng mebendazol cho người mang thai; vì vậy về nguyên tắc không nên dùng cho người mang thai, nhất là trong ba tháng đầu thai kỳ.

Tuy nhiên trên thực nghiệm, mebendazol đã được biết đến với tác dụng gây quái thai và độc cho phôi khi cho chuột dùng với liều thấp (10 mg/kg).

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa rõ mebendazol có tiết vào sữa mẹ không, nhưng vẫn cần thận trọng khi dùng mebendazol trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gấp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Rối loạn tiêu hóa: Đau bụng thoáng qua, nôn, buồn nôn, tiêu chảy. Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, ù tai, tê cổ. Liều cao dễ điều trị nang sán: Có thể gặp dị ứng (sốt, ban đỏ, mày đay, phù mạch, ngứa), tăng enzym gan, rụng tóc, suy tủy, giảm bạch cầu trung tính. Có trường hợp giun đũa bò ra mồm và mũi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Ngoại ban, mày đay và phù mạch.

Giảm huyết áp, động kinh, co giật.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải giảm liều ở người có tổn thương gan.

Khi dùng mebendazol liều cao, phải tiến hành theo dõi đều đặn nồng độ transaminase trong huyết thanh, số lượng bạch cầu và tiểu cầu.

Liều lượng và cách dùng

Với trẻ em dưới 2 tuổi: Thuốc chưa được nghiên cứu nhiều, do đó trong điều trị cho trẻ dưới 2 tuổi, cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ do thuốc gây ra.

Liều dùng như nhau cho trẻ em trên 2 tuổi và người lớn.

Có thể nhai và nuốt viên thuốc hoặc nghiền và trộn với thức ăn.

Giun kim: Liều duy nhất 100 mg. Lặp lại sau 2 tuần, vì giun kim rất dễ bị tái nhiễm.

Giun móc, giun đũa, giun tóc và nhiễm nhiều giun: 100 mg buổi sáng, 100 mg buổi tối, uống liền 3 ngày, hoặc có thể dùng liều duy nhất 500 mg. Có thể dùng lặp lại sau 2 - 3 tuần.

Nhiễm *Capillaria philippinensis*: 200 mg/lần, ngày 2 lần, trong 20 ngày.

Nhiễm giun xoắn (*Trichinella spiralis*): 200 - 400 mg/lần, 3 lần/ngày trong 3 ngày. Sau đó tăng lên 400 - 500 mg/lần, 3 lần/ngày trong 10 ngày.

Giun chỉ *Mansonella perstans*: 100 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 30 ngày. Nên dùng cùng các thuốc chống dị ứng kháng H₁ và corticoid để làm giảm dị ứng do áu trùng giun chỉ bị tan rã khi điều trị.

Giun chỉ *Onchocerca volvulus*: Người lớn dùng 1 g/lần, 2 lần/ngày, trong 28 ngày. Tuy nhiên, ivermectin thường hay được dùng hơn.

Bệnh do *Toxocara canis* và *T. cati* gây ra (áu trùng giun di chuyển trong nội tạng): 100 - 200 mg/lần, 2 lần/ngày trong 5 ngày, tuy nhiên thời gian tối ưu để diệt loại ký sinh trùng này còn chưa biết rõ, có thể kéo dài tới 20 ngày.

Nhiễm giun *Trichostrongylus*: 100 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 3 ngày.

Nhiễm giun *Dracunculus medinensis*: 400 - 800 mg/ngày, uống trong 6 ngày.

Nang sán *Echinococcus*: Uống 40 - 50 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần trong ngày và uống trong 3 - 6 tháng. Albendazol thường được dùng hơn. Chỉ dùng mebendazol nếu không có albendazol.

Tương tác thuốc

Cimetidin ức chế chuyển hóa mebendazol và có thể làm tăng nồng độ mebendazol trong huyết tương.

Dùng đồng thời với phenytoin hoặc carbamazepin sẽ làm giảm nồng độ của mebendazol trong huyết tương.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc viên nén: Bảo quản ở nhiệt độ thường, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Dung dịch hoặc hỗn dịch: Bảo quản ở nhiệt độ thường, nắp đậy kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Khi bị quá liều, có thể xảy ra rối loạn đường tiêu hóa kéo dài vài giờ. Nên gây nôn và dùng thuốc tẩy, có thể dùng than hoạt.

Thông tin qui chế

Mebendazol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Acalix; Benca; Benda 500; Cabendaz; Damez Oral; Fazocar; Fubenzon; Fucavina; Fudmeflo; Fugacar; Glocar; Kitnemna; Phaphaca; Phardazone; Tataca; Tenlin.

MEDROXYPROGESTERON ACETAT

Tên chung quốc tế: Medroxyprogesterone acetate.

Mã ATC: G03AC06, G03DA02, L02AB02.

Loại thuốc: Hormon progestogen.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc uống: Viên nén 2,5 mg, 5 mg; 10 mg; 50 mg; 100 mg.

Thuốc tiêm: Ống 50 mg/ml, 104 mg/0,65 ml; 150 mg/ml; 200 mg/ml; 400 mg/ml; 500 mg/2,5 ml và 5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Medroxyprogesteron acetat (17 alpha-acetoxyprogesteron) là progestogen tổng hợp có cấu trúc giống progesteron, tác dụng và sử dụng giống như các progestogen nói chung. Medroxyprogesteron acetat có tác dụng như progesteron tự nhiên nhưng mạnh hơn và hiệu quả theo đường uống cũng mạnh hơn. Thuốc dùng theo đường uống và tác dụng kéo dài nếu tiêm bắp dưới dạng hỗn dịch. Tác dụng tránh thai của medroxyprogesteron chủ yếu là do thuốc ức chế nang trứng chính và ức chế phóng noãn ở buồng trứng. Ngoài ra, thuốc ức chế tăng sinh của nội mạc tử cung và làm thay đổi độ nhớt của dịch tiết ở cổ tử cung, làm cản trở đèn sự xâm nhập của tinh trùng. Khi nồng độ medroxyprogesteron trong máu giảm xuống dưới mức có tác dụng điều trị thì tác dụng ức chế phóng noãn sẽ hết. Điều này có thể xảy ra chậm sau khi tiêm bắp chế phẩm giải phóng chậm. Dùng liên tục progesteron với liều thấp kết hợp với estrogen để điều trị hội chứng sau mãn kinh có thể loại phản ứng hiện tượng chảy máu âm đạo và các tác dụng xấu của progesteron lên lipid huyết (tăng LDL, hạ HDL). Tiêm bắp medroxyprogesteron để tránh thai là một phương pháp tốt trong trường hợp không dùng được các phương pháp khác.

Tác dụng của thuốc lên tế bào ung thư phụ thuộc estrogen là do tác dụng ức chế tổng hợp các thụ thể estrogen, làm cho các tế bào này không cảm thụ với estrogen và do đó sẽ ngừng phát triển. Ảnh hưởng lâm sàng phụ thuộc vào sự có mặt của các thụ thể estrogen trong tế bào ung thư. Với liều cao, medroxyprogesteron còn có tác dụng trực tiếp lên tế bào ung thư. Medroxyprogesteron được dùng để điều trị ung thư vú, nội mạc tử cung, ung thư thận và tiền liệt tuyến.

Dược động học

Medroxyprogesteron acetat hấp thu nhanh sau khi uống. Sinh khả dụng khi uống là $5,7 \pm 3,8\%$. Nếu tiêm bắp, medroxyprogesteron acetat giải phóng chậm từ chỗ tiêm và sinh khả dụng là $2,5 \pm 1,7\%$. Nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện sau khi uống

từ 2 đến 4 giờ. Nồng độ đỉnh đạt được sau khi tiêm bắp từ 1 - 3 tuần do thuốc bị giữ lại ở chỗ tiêm. Có sự khác biệt lớn về nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi uống hoặc tiêm tùy theo cá thể. Nồng độ thuốc trong huyết tương sẽ tăng theo từng nắc nếu dùng thuốc nhiều lần với liều cao và khi có nhiều thuốc ứ đọng ở bắp thịt. Do đó, nên khởi đầu (liều nạp) bằng nhiều mũi tiêm bắp rồi sau đó cứ mỗi tuần lại tiêm bắp 1 - 2 liều mới. Trong máu thuốc gắn chủ yếu vào albumin với tỷ lệ 86 - 90%. Thể tích phân bố là $20 \pm 7,9$ lít. Độ thanh thải là $0,875 \pm 0,22$ lít/giờ/kg. Sau khi uống, thuốc đi qua gan và bị chuyển hóa mạnh do bị hydroxyl hóa. 1 giờ sau khi uống liều một lần, có 53% và sau 24 giờ có 92,2% liều medroxyprogesteron ở dưới dạng chất chuyển hóa; 20 - 42% liều thải qua nước tiểu dưới dạng liên hợp với acid glucuronic và sulfuric (medroxyprogesteron không bị chuyển hóa thành pregnandiol); 5 - 13% đào thải theo phân. Khi uống nửa đời của thuốc từ 12 - 17 giờ; còn khi tiêm trung bình là 40 - 50 ngày; điều này cho thấy thuốc hấp thu chậm khi tiêm vào bắp.

Chỉ định

Tránh thai tác dụng lâu dài nhưng làm giảm nhiều mật độ muối khoáng ở xương (BMD). Cần thông báo cho người muốn có con biết là khả năng có thai trở lại trong vòng từ 4 - 24 tháng sau khi tiêm mũi cuối cùng; thời gian này không phụ thuộc vào thời gian dùng thuốc.

Điều trị hỗ trợ hoặc điều trị giai đoạn cuối một số u ác tính phụ thuộc hormon (ung thư nội mạc tử cung, ung thư vú không thể mổ được, ung thư thận tử cung di căn khi phẫu thuật và xạ trị đơn thuần hoặc kết hợp với phẫu thuật đã thất bại).

Điều trị triệu chứng bệnh lạc nội mạc tử cung.

Dự phòng biến đổi (tăng sản) nội mạc tử cung do estrogen (trong liệu pháp thay thế hormon sau mãn kinh).

Các trường hợp khác cần có tác dụng lâu dài của progestogen như: Đa kinh, chảy máu tử cung bất thường do mất cân bằng hormon, vô kinh thứ phát (còn estrogen nội sinh và chỉ nên dùng thuốc dạng để uống, không dùng thuốc tiêm).

Chống chỉ định

Đang mang thai.

Mẫn cảm với medroxyprogesteron hoặc với các thành phần của thuốc. Đang có hoặc có tiền sử viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối tắc mạch hoặc đột quỵ, suy tim.

Suy gan hoặc bệnh gan tiến triển.

Có hoặc nghi có u ác tính ở vú hoặc ở cơ quan sinh dục, trừ khi dùng để điều trị đỡ tạm thời ở một số người bệnh chọn lọc.

Chảy máu âm đạo chửa rõ nguyên nhân. Không dùng medroxyprogesteron để điều trị chảy máu tử cung - âm đạo khi chửa xác định rõ nguyên nhân.

Sảy thai không hoàn toàn.

Dùng làm test chẩn đoán thai.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng

Trước khi điều trị và trong quá trình dùng thuốc dài ngày cần phải thăm khám thực thể kỹ lưỡng, đặc biệt vú, các cơ quan sinh dục và làm phiến đồ Papanicolaou cổ tử cung.

Thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh có tiền sử trầm cảm, đái tháo đường hoặc các bệnh nặng lên do giữ nước (ví dụ động kinh, migraine, hen, rối loạn chức năng tim hoặc thận): Cần theo dõi chặt chẽ người bệnh và phải ngừng thuốc nếu tình trạng bệnh xấu đi.

Khi dùng dài ngày medroxyprogesteron có thể gây giảm mật độ khoáng của xương nên trong quá trình điều trị người bệnh cần được theo dõi mật độ khoáng của xương định kỳ. Khi dùng thuốc này

phải hết sức lưu ý ở những phụ nữ có nguy cơ loãng xương. Để hạn chế loãng xương khi dùng thuốc bệnh nhân cần được bổ sung đầy đủ calci và vitamin D.

Trong quá trình điều trị nếu xuất hiện chảy máu âm đạo bất thường cần phải kiểm tra cẩn thận để tìm nguyên nhân.

Khi dùng thuốc kết hợp với estrogen có thể làm giảm dung nạp glucose nên cần phải theo dõi cẩn thận ở những người bị đái tháo đường.

Phải ngừng dùng thuốc để xem xét, cân nhắc khi xuất hiện vàng da. Cần thường xuyên theo dõi các dấu hiệu sớm của bệnh do huyết khối gây nghẽn mạch như: Viêm tĩnh mạch huyết khối, nhồi máu phổi, suy tuần hoàn não, tắc mạch vành, huyết khối võng mạc, huyết khối mạch mạc treo. Khi xuất hiện các dấu hiệu này cần phải ngừng thuốc ngay.

Phải ngừng thuốc và kiểm tra nếu thấy mất thị lực đột ngột hay từ từ, nhìn đôi, lồi mắt, phù gai thị hoặc xuất hiện đau nửa đầu.

Thời kỳ mang thai

Chưa có bằng chứng cho thấy các progestogen có tác dụng để phòng sảy thai liên tiếp hoặc dọa sảy thai. Không được dùng medroxyprogesteron để phòng sảy thai hay để điều trị dọa sảy thai. Không nên dùng medroxyprogesteron cho người mang thai. Các progestogen có thể ảnh hưởng xấu lên thai trong 4 tháng đầu. Dùng progesteron liều cao trong thời gian mang thai có thể gây nam hóa cơ quan sinh dục ngoài ở thai nhi nữ (phì đại âm vật hoặc gây khít các môi tạo thành bìu). Điều này chủ yếu xảy ra trong thời kỳ phát triển cơ quan sinh dục ngoài (8 - 12 tuần sau khi thụ thai). Dùng progesteron trong thời kỳ mang thai còn có thể gây dị dạng bẩm sinh và nhẹ cân ở trẻ sơ sinh.

Thời gian trung bình thụ thai đối với người muốn thụ thai là 10 tháng (dao động từ 4 - 31 tháng) sau liều tiêm cuối cùng.

Thời kỳ cho con bú

Người mẹ dùng medroxyprogesteron không có ảnh hưởng nào đáng kể lên trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Tăng cân.

Máu: Giảm HDL-cholesterol và tăng LDL.

Tâm thần kinh: Trầm cảm, giảm tinh dục.

Nội tiết: Chứng to vú đàn ông.

Tiêu hóa: Buồn nôn, đau bụng, biếng ăn.

Niệu - sinh dục: Vô kinh, vô sinh (kéo dài tới 18 tháng sau ngừng thuốc), kinh nguyệt không đều và chảy máu giữa vòng kinh (rất hay gặp trong 3 tháng đầu dùng thuốc theo đường tiêm).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Sốt, nhức đầu, đau ngực, ho.

Khi dùng liều cao để điều trị ung thư phụ thuộc hormon:

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Tăng cân, phù, mặt trăng rằm, đôi khi gặp các biểu hiện hội chứng Cushing nếu dùng thuốc dài ngày.

Xương: Giảm mật độ xương.

Thần kinh: Đổ mồ hôi, run, đau đầu.

Da: Có thể có mụn trứng cá, rụng tóc, thay đổi sắc tố, khô da, hoặc có ban đỏ.

Khác: Đau tại chỗ tiêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Niệu - sinh dục: Chảy máu âm đạo.

Khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những thuốc khi thấy có những biểu hiện của các bệnh huyết khối (viêm tĩnh mạch huyết khối, bệnh mạch não, phù phổi, mạch huyết khối võng mạc, phù gai thị).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Medroxyprogesteron acetat uống hoặc tiêm bắp, ché phям Depo-subQ provera 104 (104 mg/0,65 ml) có thể tiêm dưới da. Thuốc tiêm bắp dùng để điều trị ung thư, thuốc tránh thai ở nữ và không nên dùng để điều trị vô kinh thứ phát (vì tác dụng kéo dài). Trước khi dùng, phải lắc mạnh hỗn dịch vô khuẩn medroxyprogesteron acetat và phải tiêm bắp sâu, vào cơ mông hoặc cơ delta.

Liều lượng

Vô kinh thứ phát: Liều uống thông thường: 5 - 10 mg/ngày, trong 5 - 10 ngày. Tuy điều trị có thể bắt đầu bất cứ thời điểm nào, nhưng thuốc thường được bắt đầu trong nửa sau (nghĩa là ngày thứ 16 đến 21) chu kỳ kinh.

Chảy máu tử cung cơ năng: Uống 5 - 10 mg/ngày, trong 5 - 10 ngày, bắt đầu vào ngày 16 hoặc ngày 21 chu kỳ kinh đã được tính toán.

Bệnh lạc nội mạc tử cung, nhẹ tới vừa: Uống 10 mg, ngày 3 lần, hoặc tiêm bắp 50 mg/tuần hoặc 100 mg cách 2 tuần 1 lần. Điều trị nên tiếp tục trong 90 ngày liên tiếp hoặc ít nhất trong 6 tháng. Có thể dùng dạng tiêm dưới da 104 mg/0,65 ml, mỗi lần cách nhau 12 - 14 tuần.

Dự phòng tăng sản nội mạc tử cung: Uống 5 - 10 mg ngày 1 lần; bổ trợ cho liệu pháp thay thế estrogen: Bắt đầu vào ngày 1 hoặc ngày 16 mỗi chu kỳ và tiếp tục trong 12 - 14 ngày liên tiếp mỗi tháng. Hoặc uống 2,5 mg, ngày 1 lần liên tục trong thời gian liệu pháp thay thế estrogen.

Tránh thai: Medroxyprogesteron acetat cũng được tiêm bắp như 1 progestogen duy nhất để tránh thai với liều 150 mg cách 12 tuần/1 lần, hoặc như 1 thành phần progestogen trong liệu pháp thay thế hormon trong thời kỳ mãn kinh trong nhiều phác đồ gồm có 2,5 hoặc 5 mg/ngày liên tục, hoặc 5 - 10 mg/ngày trong 12 đến 14 ngày chu kỳ 28 ngày, hoặc 20 mg/ngày trong 14 ngày trong chu kỳ 91 ngày. Có thể dùng dạng tiêm dưới da 104 mg/0,65 ml, mỗi lần cách nhau 12 - 14 tuần.

Trong điều trị ung thư vú: 0,4 - 1,5 g/ngày uống hoặc tiêm bắp khởi đầu 0,5 g/lần trong 4 tuần, sau đó duy trì liều, mỗi tuần 2 lần, mỗi lần 1 g/ngày.

Trong điều trị ung thư nội mạc tử cung và ung thư thận: Uống 200 - 600 mg/ngày hoặc tiêm bắp từ 0,4 - 1,2 g/tuần. Khi đã có cải thiện và bệnh ổn định, có thể duy trì bằng liều thấp tới 400 - 450 mg mỗi tháng.

Trong ung thư tuyến tiền liệt: Uống 100 - 600 mg/ngày hoặc khởi đầu tiêm bắp 0,5 g mỗi tuần 2 lần trong 3 tháng, sau đó duy trì mỗi tuần 1 lần.

Tương tác thuốc

Aminoglutethimid, artemether, acid retinoic, barbiturat, clobazam, defarasirox, dẫn xuất của rifamycin, griseofulvin, thuốc tạo phức với acid mật, phenytoin làm giảm đáng kể tác dụng và nồng độ medroxyprogesteron trong huyết thanh, do đó phải tăng liều để điều chỉnh cho phù hợp với tương tác này.

Medroxyprogesteron acetat ảnh hưởng đến nồng độ hoặc tác dụng của tamoxifen, thuốc chống đông máu đối kháng với vitamin K, saxagliptin.

Medroxyprogesteron acetat làm tăng nồng độ và tác dụng của acid tranexamic, dẫn xuất benzodiazepin, selegilin, voriconazol.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong lọ kín và tránh ánh sáng. Dạng nhũ dịch và viên uống cần được bảo quản ở nhiệt độ 20 - 25 °C.

Thông tin qui chế

Medroxyprogesteron acetat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

Depoteron, Pheno-M; Provedic.

MEFLOQUIN

Tên chung quốc tế: Mefloquine.

Mã ATC: P01BC02.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 250 mg mefloquin hydrochlorid (tương đương với 228 mg mefloquin base).

Viên nén 274 mg mefloquin hydrochlorid (tương đương với 250 mg mefloquin base).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mefloquin là thuốc chống sốt rét tổng hợp, dẫn chất của 4-quinolinemethanol, có liên quan đến quinin. Thuốc có tác dụng diệt thể phân liệt trong máu và có tác dụng chống các dạng hồng cầu vô tính của đại đa số chủng *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, bao gồm cả các chủng *P. falciparum* kháng cloroquin và kháng pyrimethamin-sulfadoxin. Mefloquin không có tác dụng chống các giao tử bào trưởng thành hoặc các giai đoạn phát triển của ký sinh trùng sốt rét trong gan.

Trong thực tế lâm sàng, mefloquin được sử dụng cả trong dự phòng và điều trị sốt rét và để giảm sự lan truyền của *P. vivax*, *P. ovale* và *P. malariae*. Hiện nay, thuốc được hạn chế sử dụng do có lo ngại về sự kháng thuốc.

Cơ chế chính xác tác dụng chống sốt rét của mefloquin chưa được biết rõ. Giống như cloroquin và quinin, mefloquin ngăn cản khả năng chuyển hóa và sử dụng hemoglobin hồng cầu của ký sinh trùng sốt rét. Nghiên cứu cho thấy mefloquin gắn vào lipoprotein tỷ trọng cao trong huyết thanh, đặc biệt là lipopeptid apo-A và được cung cấp cho hồng cầu để tương tác với stromatin là một protein đặc hiệu của màng hồng cầu. Sau đó, mefloquin được chuyển tới ký sinh trùng trong tế bào theo con đường dùng cho phospholipid ngoại sinh. Hồng cầu bị nhiễm ký sinh trùng sốt rét giai đoạn trưởng thành tích lũy phospholipid từ các nguồn ngoại sinh. Hai protein có ái lực cao gắn mefloquin đã được xác định ở một vài chủng *P. falciparum*. Một hoặc cả hai protein đó đóng vai trò vận chuyển phospholipid trong hồng cầu nhiễm ký sinh trùng sốt rét. Tuy cần phải nghiên cứu thêm, mefloquin có thể có tác dụng chống sốt rét bằng cách phá vỡ màng vận chuyển các yếu tố liên quan đến sự hấp thu phospholipid của ký sinh trùng. Đang nghiên cứu để làm rõ thêm đặc điểm của các protein gắn mefloquin và quá trình tích lũy mefloquin vào trong ký sinh trùng.

Giống như cloroquin và quinin, mefloquin ức chế các dạng nhẫn muộn và dưỡng thể sớm (early trophozoites) mạnh hơn so với giai đoạn nhẫn sớm hoặc dạng thể phân liệt trưởng thành. Tuy ý nghĩa về lâm sàng còn cần phải xác định, quinin và mefloquin đã gây thay đổi tương tự về hình thể trong giai đoạn nhẫn trong hồng cầu của *P. falciparum* và *P. vivax*. Bất thường chính siêu cấu trúc do mefloquin tạo ra là sự phình to các khồng bào thức ăn của ký sinh trùng sốt rét.

Ngoài ra, mefloquin còn là một chất ức chế cơ tim nhưng không mạnh bằng quinin.

Kháng mefloquin có thể gây ra cho ký sinh trùng sốt rét và xảy ra ở vùng dùng mefloquin. *P. falciparum in vitro* kháng mefloquin cũng được xác định ở vùng trước khi dùng mefloquin (kháng nội tại).

Dược động học

Dược động học của mefloquin có thể bị thay đổi do nhiễm ký sinh trùng sốt rét, tác dụng chủ yếu là làm giảm thể tích phân bố và sự thải trừ toàn bộ.

Mefloquin được hấp thu tốt qua đường uống ($87 \pm 11\%$). Nồng độ đỉnh đạt được sau uống là 6 - 24 giờ, thức ăn làm tăng sinh khả dụng của mefloquin khoảng 40%.

Phân tích lâm sàng cho thấy nồng độ mefloquin trong máu khoảng 915 nanogam/ml cho hiệu quả dự phòng chống bệnh sốt rét 99%, nồng độ 620 nanogam/ml với hiệu quả 95% và nồng độ 462 nanogam/ml với hiệu quả 90%. Dự phòng bằng mefloquin trong phác đồ khuyến cáo hiện nay 1 tuần trước khi vào vùng có sốt rét có nồng độ thuốc trong huyết tương chưa đạt được nồng độ ổn định và cơ thể chưa bảo vệ đầy đủ lúc phơi nhiễm lần đầu với sốt rét. Dùng mefloquin 250 mg/ngày trong 3 ngày đạt được nồng độ ổn định trong máu sau liều thứ 3.

Hấp thu mefloquin qua đường tiêu hóa không giảm nhiều ở người bị sốt rét không biến chứng so với người khỏe mạnh, nhưng hấp thu đường tiêu hóa có thể không đầy đủ và không chắc chắn ở người bệnh bị sốt rét biến chứng như sốt rét thể não. Các thông số dược động học khác như thể tích phân bố, hệ số thanh thải và nửa đời thải trừ cũng khác ở người sốt rét không biến chứng so với người khỏe mạnh.

Phân bố rộng rãi trong dịch và mô cơ thể. Mefloquin tập trung với mức độ lớn ở hòng cầu so với huyết tương. Nồng độ thuốc cao như vậy là do ái lực thuốc gắn vào màng hòng cầu cao. Thể tích phân bố cao (khoảng 20 lít/kg ở người lớn khỏe mạnh, 11,95 lít/kg ở trẻ 6 - 24 tháng và 8,84 lít/kg ở trẻ 5 - 12 tuổi). 98% mefloquin gắn với protein huyết tương.

Thời gian bán hấp thu khoảng 0,36 - 2 giờ, nồng độ của thuốc duy trì được trong một thời gian dài, mefloquin tập trung ở hòng cầu với nồng độ tương đối ổn định, gấp đôi so với trong huyết tương. Mefloquin được chuyển hóa ở gan. Chất chuyển hóa chính có trong huyết tương và trong nước tiểu không có hoạt tính là acid quinolin carboxylic.

Nửa đời thải trừ của mefloquin trung bình khoảng 21 - 22 ngày (dao động từ 13 đến 33 ngày) ở người lớn và khoảng 9,8 - 10,7 ngày ở trẻ em. Mefloquin đào thải chủ yếu vào mật và phân. Khoảng 13% liều dùng đào thải ra nước tiểu dưới dạng không đổi (9%) và dưới dạng chất chuyển hóa (4%).

Thuốc vào sữa một lượng nhỏ so với nồng độ thuốc trong máu của người mẹ cho con bú.

Thẩm phân máu không loại bỏ được mefloquin và chất chuyển hóa là acid quinolin 4-carboxylic.

Chỉ định

Điều trị sốt rét không biến chứng, đặc biệt ở vùng có ký sinh trùng sốt rét kháng cloroquin.

Dự phòng sốt rét ở vùng có nguy cơ cao kháng thuốc.

Chống chỉ định

Mefloquin không sử dụng cho những người bệnh có tiền sử bệnh tâm thần, động kinh, những người bệnh nhạy cảm với mefloquin, hoặc nhạy cảm với các chất có cấu trúc liên quan như cloroquin, quinin, quinidin.

Suy gan hoặc suy thận nặng.

Blôc tim bậc 1 hoặc 2.

Điều trị dự phòng ở người có tiền sử co giật.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng cho người lái xe, vận hành máy móc vì nguy cơ gây chóng mặt, rối loạn giác quan về thăng bằng phản ứng thần kinh hoặc tâm thần có thể xảy ra trong khi điều trị và 2 - 3 tuần sau khi ngừng thuốc.

Trong dự phòng bằng mefloquin, nếu xuất hiện các rối loạn như lo âu, trầm cảm, kích động hoặc lú lẫn, phải xem đây là những tiền triệu chứng của những tác dụng phụ nghiêm trọng hơn, do đó cần ngừng thuốc.

Đối với những người bệnh rối loạn tâm thần, chỉ nên sử dụng mefloquin khi cần thiết.

Không dùng mefloquin lâu quá một năm. Nếu dùng lâu, phải định kỳ kiểm tra chức năng gan và mắt (thuốc có thể làm giảm chức năng gan và gây tổn thương mắt).

Thời kỳ mang thai

Mefloquin gây quái thai ở động vật thí nghiệm. Dùng mefloquin có nguy cơ làm thai chết lưu. Phụ nữ có thai trong 3 tháng đầu của thai kỳ dùng mefloquin có thể gây nguy cơ dị tật bẩm sinh cho thai nhi. Không nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên ở những vùng có *P. falcifarum* kháng thuốc, Tổ chức Y tế thế giới (WHO) khuyến cáo dùng mefloquin để dự phòng sốt rét trong 3 tháng thứ 2 và thứ 3 thai kỳ. WHO không khuyến cáo dùng mefloquin trong 3 tháng đầu thai kỳ do còn có ít thông tin về độ an toàn.

Phải tránh mang thai trong khi dùng và 3 tháng sau khi dùng mefloquin.

Thời kỳ cho con bú

Các dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của mefloquin đối với trẻ em chưa được nghiên cứu đầy đủ. Mefloquin qua sữa mẹ nhưng nguy cơ gây tác động đến trẻ em được coi là rất ít. Tuy nhiên, chưa có tài liệu về độ an toàn và phòng bệnh cho trẻ sơ sinh; có thể nồng độ thuốc trong sữa mẹ sẽ cao hơn sau các liều điều trị hoặc phòng bệnh hàng tuần vì mefloquin có nửa đời dài.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Mefloquin có nửa đời thải trừ dài nên các ADR có thể xảy ra kéo dài tới vài tuần sau liều cuối cùng. ADR phổ biến nhất là chóng mặt (20%) và buồn nôn (15%).

Thường gặp, $ADR > 1/100$

Toàn thân: Chóng mặt, nhức đầu, ngủ gà, mất ngủ.

Thần kinh: Rối loạn thăng bằng.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Toàn thân: Suy nhược, chán ăn, mệt mỏi, sốt, rét run.

Máu: Tăng bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, tăng huyết áp, mặt đỏ bừng, ngất, tim nhanh chậm, loạn nhịp tim, ngoại tâm thu.

Da: Phản ứng da, ngoại ban, ban đỏ, mày đay, ngứa, rụng tóc.

Cơ xương: Yếu cơ, co cơ, đau cơ, đau khớp.

Thần kinh: Bệnh lý thần kinh, dị cảm, co thắt.

Tâm thần: Vật vã kích thích, trầm cảm, hay quên, lú lẫn, ảo giác, phản ứng tâm thần và paranoit.

Mắt: Rối loạn thị giác.

Tai: Ù tai.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Tuần hoàn: Blôc nhĩ - thất.

Thần kinh: Bệnh não.

Gan: Transaminase tăng nhất thời.

Da: Hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong các xét nghiệm thấy có sự tăng transaminase nhất thời, nhưng không rõ sự tăng này do mefloquin hay do bệnh. Nếu dùng tổng liều trên 1 000 mg mefloquin/ngày, thì thường gặp triệu chứng buồn nôn, chóng mặt và nôn, thông thường sẽ hết trong vòng 24 - 28 giờ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Uống thuốc với nhiều nước (khoảng 240 ml), trong bữa ăn (người lớn). Thuốc có vị đắng.

Không dùng cho trẻ dưới 6 tháng tuổi và trẻ cân nặng dưới 5 kg. Viên nén có thể bẻ, nghiền thành bột để trộn với sữa, sirô, hoặc các đồ uống khác.

Uống nhắc lại liều đã dùng nếu bị nôn trong vòng 30 phút sau khi uống thuốc, uống nhắc lại 1/2 liều đã dùng nếu nôn trong vòng 30 - 60 phút sau khi uống thuốc.

Không dùng mefloquin trong vòng 12 giờ điều trị bằng quinin, quinidin và/hoặc cloroquin.

Nếu sử dụng các vắc xin sống bất hoạt thì phải dùng trước 3 ngày khi bắt đầu sử dụng mefloquin.

Liều lượng

Sau đây là liều khuyến cáo của Tổ chức y tế thế giới. Liều mefloquin được tính theo mefloquin base. Không khuyến cáo là thuốc sử dụng hàng đầu trong điều trị. Dự phòng trong trường hợp có nguy cơ cao.

Điều trị sốt rét không biến chứng cho người đi du lịch chưa được miễn dịch:

Người lớn và trẻ em:

Uống 25 mg/kg thể trọng (liều tối đa 1250 mg) theo phác đồ như sau: Bắt đầu uống 15 mg/kg thể trọng (750 mg), sau 6 - 24 giờ tiếp theo uống 10 mg/kg (500 mg).

Điều trị sốt dịch đối với P. falciparum không biến chứng tại địa phương có bệnh lưu hành:

Người lớn và trẻ em: Uống 25 mg/kg cùng một đợt 3 ngày điều trị bằng artesunat; liều mefloquin có thể được chia ra để uống theo phác đồ trên (bắt đầu uống 15 mg/kg thể trọng, sau 6 - 24 giờ tiếp theo uống 10 mg/kg) hoặc uống 8,3 mg/kg một lần/ngày, trong 3 ngày.

Dự phòng sốt rét:

Người lớn: Uống 1 viên mefloquin 250 mg/tuần vào một ngày cố định; bắt đầu uống ít nhất 1 tuần, nhưng tốt hơn khi uống 2 - 3 tuần trước khi lên đường đi vào vùng có sốt rét và trong thời gian ở đó phải uống thuốc hàng tuần, uống tiếp 4 tuần sau khi rời vùng có sốt rét lưu hành.

Trẻ em: Liều cơ bản là 5 mg/kg thể trọng, uống một lần/tuần, hoặc có thể dùng liều đơn cho 1 tuần như sau:

Trẻ 5 - 15,9 kg (3 tháng tuổi đến 3 năm 11 tháng): 62,5 mg.

Trẻ 16 - 24,9 kg (4 tuổi đến 7 năm 11 tháng): 125 mg.

Trẻ 25 - 44,9 kg (8 tuổi đến 12 năm 11 tháng): 187,5 mg.

Trẻ 45 kg trở lên: Liều người lớn.

Sau khi uống một liều điều trị người bệnh có thể bị chóng mặt nhức đầu, nhưng sẽ hết sau vài ngày.

Liều dùng trong suy thận và suy gan:

Nhà sản xuất không có khuyến cáo đặc biệt điều chỉnh liều khi suy thận hoặc suy gan. Khi mefloquin được dùng để dự phòng sốt rét, có ít dữ liệu cho thấy phải điều chỉnh liều ở người thâm phân máu.

Dự phòng và điều trị sốt rét bằng mefloquin không được đưa vào Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh sốt rét của Bộ Y tế ban hành 2009.

Tương tác thuốc

Không được sử dụng halofantrin cùng hoặc trong vòng 15 tuần sau liều cuối cùng của mefloquin do nguy cơ làm tăng loạn nhịp tim gây tử vong.

Dùng ketoconazol đồng thời hoặc sau khi sử dụng mefloquin làm tăng nồng độ mefloquin trong huyết thanh và nửa đời thải trừ, tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT và loạn nhịp.

Đã xảy ra ngừng tim - hô hấp sau khi dùng một liều duy nhất mefloquin cho người bệnh đang dùng propranolol.

Phải hết sức thận trọng khi dùng mefloquin cho các người bệnh đang dùng các thuốc chẹn beta, chẹn calci, digitalis hoặc các thuốc chống trầm cảm.

Tác dụng tới tim của các thuốc chống sốt rét khác như quinin hoặc quinidin cũng tăng năng lực lên khi dùng đồng thời mefloquin, trừ artemisinin (có thể phối hợp được). Mefloquin có thể dùng cho người bệnh sau khi tiêm quinin nhưng nên chờ 12 giờ sau liều cuối cùng tiêm quinin để tránh độc tính.

Primaquine dùng đồng thời có thể làm tăng tỷ lệ xuất hiện các tác dụng không mong muốn của mefloquin.

Dùng mefloquin cùng với acid valproic, carbamazepin, phenobarbital và phenytoin làm giảm nồng độ các thuốc chống co giật trong huyết thanh, làm giảm kiểm soát co giật.

Các kháng sinh tetracyclin và ampicilin làm tăng nồng độ mefloquin trong máu. Rifampicin làm giảm nồng độ mefloquin trong máu nhưng tăng nửa đời thải trừ của mefloquin.

Mefloquin dùng đồng thời với các thuốc chống trầm cảm 3 vòng gây kéo dài khoảng QT.

Mefloquin dùng đồng thời với các thuốc kháng histamin gây kéo dài khoảng QT, nhưng không đưa vào chống chỉ định.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc được bảo quản trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ẩm và ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Trường hợp quá liều mefloquin, sẽ xuất hiện các triệu chứng như đã nêu trong mục tác dụng không mong muốn nhưng có thể nặng hơn. Đặc biệt các triệu chứng về gan, tim, thần kinh đã gặp ở một người bệnh vô ý dùng 5,25 g mefloquin quá 6 ngày; các triệu chứng này sẽ hết nếu ngừng thuốc. Xử trí bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày và theo dõi sát chức năng gan, tim (làm điện tâm đồ) và trạng thái thần kinh, tâm thần ít nhất trong 24 giờ. Điều trị hỗ trợ tăng cường và triệu chứng nếu cần. Điều trị nôn hoặc ỉa chảy bằng liệu pháp bù dịch.

Thông tin qui chế

Mefloquin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Mediram; Mekofloquin 250.

MEGESTROL ACETAT

Tên chung quốc tế: Megestrol acetate.

Mã ATC: G03AC05, G03DB02, L02AB01.

Loại thuốc: Progestogen: Hormon sinh dục nữ, thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 20 mg, 40 mg.

Hỗn dịch 40 mg/ml. Lọ: 10 ml, 20 ml, 240 ml, 480 ml.

Hỗn dịch 200 mg/5 ml; 625 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Megestrol acetat là progestin tổng hợp, có liên quan chặt chẽ với progesteron. Thuốc có tác dụng chống ung thư đối với ung thư vú, ung thư nội mạc tử cung. Megestrol acetat không có tác dụng estrogen, androgen hoặc tác dụng đồng hóa.

Estrogen kích thích tế bào phân chia làm phát triển các mô đáp ứng với estrogen như vú, nội mạc tử cung và cổ tử cung. Progestin có tác dụng kháng gonadotropin và kháng estrogen. Progesteron ức chế sản xuất gonadotropin tuyến yên gây giảm tiết estrogen. Progesteron còn điều hòa giảm số lượng thụ thể estrogen trong các mô đáp ứng với estrogen. Như vậy tác dụng chống ung thư

của megestrol acetat là do làm thay đổi tác dụng của estrogen. Do đó megestrol acetat ngăn cản phát triển các ung thư phụ thuộc estrogen như ung thư vú, nội mạc tử cung và cổ tử cung.

Những mô đáp ứng với estrogen có chứa thụ thể hormon, có thể phát hiện bằng kỹ thuật liên kết - ligand hoặc kháng thể đơn dòng. Ung thư biểu mô không có khả năng liên kết đặc hiệu với estrogen đều ít đáp ứng với điều trị bằng megestrol. U chứa thụ thể estrogen thường đáp ứng với điều trị bằng megestrol, hơn nữa có tiên lượng toàn bộ tốt hơn. Những yếu tố dự đoán khác về đáp ứng với điều trị megestrol gồm sự có mặt của thụ thể progesteron và sự giới hạn của bệnh ở xương hoặc mô dưới da.

Tác dụng của megestrol xuất hiện chậm, cần phải điều trị liên tục trong 8 - 12 tuần để xác định hiệu quả điều trị. Nếu đạt được đáp ứng tốt với điều trị bằng megestrol, cần tiếp tục điều trị cho đến khi có những triệu chứng bệnh tiến triển. Ngừng điều trị bằng megestrol tại thời điểm đó, sẽ thấy có sự thuyên giảm bệnh trong 30% trường hợp. Thời gian thuyên giảm bệnh trung bình từ 6 tháng đến 1 năm; tuy nhiên một số người bệnh có thời gian thuyên giảm trong vài năm.

Megestrol acetat chỉ làm ngừng phát triển ung thư. Do đó, điều trị bằng megestrol acetat không thay thế cho các phương pháp đang được áp dụng như phẫu thuật, tia xạ, hoặc hóa trị liệu.

Megestrol acetat còn có tác dụng làm tăng sức khỏe ăn dần đến tăng trọng, do đó có thể sử dụng trong điều trị suy mòn và chán ăn.

Dược động học

Megestrol acetat được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của megestrol acetat và các chất chuyển hóa đạt từ 1 - 3 giờ sau khi uống thuốc. Megestrol acetat liên kết với protein huyết tương cao. Thuốc được chuyển hóa ở gan, với khoảng 57 - 78% liều dùng bài tiết ra nước tiểu, 8 - 30% đào thải theo phân. Nửa đời thải trừ là 13 - 105 giờ.

Chỉ định

Điều trị tạm thời ung thư vú giai đoạn muộn hoặc ung thư nội mạc tử cung muộn (như ung thư tái phát, không thể phẫu thuật được hoặc đã di căn).

Điều trị ung thư vú hoặc ung thư nội mạc tử cung kết hợp với phẫu thuật, điều trị tia xạ, và các điều trị khác để điều trị triệt căn ung thư. Điều trị chán ăn, suy mòn hoặc sút cân không thể giải thích được ở những người chẩn đoán là mắc phải hội chứng suy giảm miễn dịch (AIDS).

Thuốc còn được dùng điều trị chứng bốc hỏa ở phụ nữ bị ung thư vú và ở nam giới sau khi cắt bỏ tinh hoàn hoặc sau điều trị kháng androgen ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt.

Megestrol acetat đã được sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với estrogen trong việc kiểm soát việc rụng trứng để tránh thai.

Chống chỉ định

Quá mẫn với megestrol acetat và bất cứ thành phần nào của thuốc.

Người mang thai, trẻ em.

Người bệnh huyết khối tắc mạch.

Không dùng đồng thời với dofetilid.

Thận trọng

Người có tiền sử bệnh huyết khối tắc mạch.

Người có đái tháo đường từ trước.

Megestrol acetat có thể có tác dụng của glucocorticoid khi dùng trong thời gian dài.

Thời kỳ mang thai

Không nên dùng megestrol acetat trong thời gian mang thai vì có thể gây bất thường ở bộ phận sinh dục đối với cả bào thai nam và nữ (nguy cơ tật lỗ tiếu thấp ở bào thai nam có thể tăng gấp đôi khi tiếp xúc với thuốc nhóm progesteron).

Thời kỳ cho con bú

Nồng độ cao của megestrol acetat trong sữa gây nguy cơ cho trẻ bú sữa mẹ, vì vậy phải ngừng cho trẻ bú khi người mẹ đang được điều trị bằng megestrol acetat.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng phụ chủ yếu của megestrol acetat là tăng trọng lượng, thường không do giữ nước, mà là thứ phát do tăng thèm ăn.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Tăng huyết áp ($\leq 8\%$), bệnh cơ tim (1 - 3%), đau ngực (1 - 3%), phù (1 - 3%), trống ngực (1 - 3%), phù ngoại vi (1 - 3%), suy tim.

Thần kinh trung ương: Đau đầu ($\leq 10\%$), mất ngủ ($\leq 6\%$), sốt (1 - 6%), đau ($\leq 6\%$, tương tự với placebo), suy nghĩ bất thường (1 - 3%), lú lẫn (1 - 3%), trầm cảm (1 - 3%), co giật (1 - 3%), giảm cảm giác, choáng váng (1 - 3%).

Da: Phát ban (2 - 12%), rụng lông (1 - 3%), ngứa sần (1 - 3%), phát ban bong nước (1 - 3%), rụng lông và tóc, rậm lông trên cùng một người bệnh.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng đường huyết ($\leq 6\%$), to vú ở nam giới (1 - 3%), suy thượng thận, chảy máu âm đạo, mất kinh, hội chứng Cushing.

Dạ dày - ruột: Tiêu chảy (6 - 15%, tương tự với placebo), đầy hơi ($\leq 10\%$), nôn ($\leq 6\%$), buồn nôn ($\leq 5\%$), khó tiêu ($\leq 4\%$), đau bụng (1 - 3%), táo bón (1 - 3%), tăng tiết nước bọt (1 - 3%), khô miệng (1 - 3%), tăng cân.

Sinh dục - tiết niệu: Bất lực (4 - 11%), giảm ham muốn ($\leq 5\%$), tiêu tiện không làm chủ được (1 - 3%), nhiễm trùng đường tiết niệu (1 - 3%), tiểu rát ($\leq 2\%$).

Huyết học: Thiếu máu ($\leq 5\%$), giảm bạch cầu (1 - 3%).

Gan: Gan to (1 - 3%), tăng LDH (1 - 3%), vàng da ứ mật, độc tính với gan.

TKTW: Yếu cơ (2 - 6%), bệnh thần kinh (1 - 3%), dị cảm.

Thận: Albumin niệu (1 - 3%).

Hô hấp: Khó thở (1 - 3%), ho (1 - 3%), viêm thanh quản (1 - 3%), bệnh phổi ($\leq 2\%$), thở nhanh và sâu.

Các tác dụng khác: Toát mồ hôi (1 - 3%), nhiễm herpes (1 - 3%), nhiễm trùng (1 - 3%), bệnh nấm *Candida* (1 - 3%).

Toàn thân: Tăng thể trọng.

Khác: Toát mồ hôi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Hô hấp: Khó thở.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Suy tim, nghẽn tĩnh mạch huyết khối.

Thần kinh trung ương: Thay đổi tâm thức, khó chịu, ngủ lịm.

Nội tiết và chuyển hóa: Căng tức vú, hội chứng Cushing, tiêu đường, không dung nạp glucose, ức chế trực HPA (vùng dưới đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận), tăng calci huyết, tăng cân,...

Khác: Hội chứng ống cổ tay.

Chú thích: Hội chứng ống cổ tay = hội chứng carpal tunnel: Chèn ép dây thần kinh giữa khi đi vào lòng bàn tay. Điều này tạo ra đau và tê cứng ở ngón tay trỏ và giữa và làm mỏi cơ giang của ngón tay cái.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chỉ điều trị megestrol acetat cho người sụt cân sau khi đã tìm được nguyên nhân sụt cân có thể điều trị được, gồm u có khả năng ác tính, nhiễm khuẩn toàn thân, rối loạn tiêu hóa ảnh hưởng đến hấp thu, bệnh nội tiết, bệnh thận và bệnh tâm thần.

Nếu người bệnh đang dùng megestrol acetat mà mang thai cần phải báo cho họ về nguy cơ đối với bào thai do dùng thuốc.

Cần xem xét khả năng suy thượng thận ở bất kỳ người bệnh nào đang dùng hoặc thôi dùng megestrol acetat sau đợt điều trị kéo dài

mà có những triệu chứng suy thượng thận như hạ huyết áp, buồn nôn, nôn, hoa mắt và ốm yếu. Đối với những người bệnh đó nên làm các xét nghiệm về suy thượng thận và dùng glucocorticoid có tác dụng nhanh để điều trị thay thế khi có stress.

Theo dõi chặt chẽ đối với những người ung thư di căn hoặc ung thư tái phát được điều trị với megestrol acetat.

Người bệnh cần thông báo cho thầy thuốc về bất cứ tác dụng phụ nào xảy ra khi dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Ung thư vú: 160 mg/ngày, dùng một lần hoặc chia nhỏ làm 4 lần/ngày.

Ung thư nội mạc tử cung: 40 - 320 mg/ngày, chia thành 2 - 4 lần.

Phải điều trị thuốc liên tục ít nhất 2 tháng mới đánh giá được hiệu quả điều trị của megestrol acetat. Liều tối đa có thể lên đến 800 mg/ngày.

Chán ăn, suy mòn hoặc sụt cân nhiều ở người mắc bệnh AIDS:

Người lớn: Liều ban đầu 800 mg/ngày, dùng một lần hoặc chia thành 2 lần. Liều thấp hơn (100 - 400 mg/ngày) đã được dùng và có hiệu quả.

Chú ý: Hỗn dịch uống chứa 200 mg/5 ml không tương đương sinh khả dụng với hỗn dịch uống đậm đặc chứa 625 mg/5 ml megestrol acetat (Megace® ES). Hỗn dịch Megace® ES 625 mg/5 ml tương đương với hỗn dịch megestrol acetat 800 mg/20 ml. Khi dùng hỗn dịch uống đậm đặc chứa 625 mg/5 ml megestrol acetat để điều trị chán ăn, suy mòn hoặc sụt cân nhiều ở người mắc bệnh AIDS, liều ban đầu là 625 mg/ngày.

Trẻ em: Không khuyến cáo dùng megestrol acetat cho trẻ em.

Tương tác thuốc

Cũng giống như các progestogen khác (Xem progesteron).

Megestrol làm tăng tác dụng của dofetilid.

Tác dụng của megestrol có thể giảm bởi aminoglutethimid.

Thức ăn chứa nhiều chất béo làm tăng mạnh nồng độ huyết tương của megestrol. Tránh dùng megestrol với các dược liệu có tác dụng của progestogen.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén megestrol acetat trong lọ thật kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Hỗn dịch megestrol acetat được bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ dưới 25 °C.

Quá liều và xử trí

Không có ghi nhận về các tác dụng bất lợi nghiêm trọng ở những người suy mòn mắc bệnh AIDS hoặc những bệnh nhân ung thư vú dùng đến 1200 hoặc 1600 mg/ngày megestrol acetat tương ứng.

Khi quá liều xảy ra, không có biện pháp giải độc đặc hiệu, sử dụng những biện pháp thông thường như gây nôn hoặc rửa dạ dày, và điều trị triệu chứng hoặc điều trị hỗ trợ. Khả năng tan trong nước của megestrol acetat kém, do đó biện pháp thẩm tách megestrol acetat có thể không có hiệu quả trong điều trị quá liều.

MELOXICAM

Tên chung quốc tế: Meloxicam.

Mã ATC: M01AC06.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 7,5 mg, 15 mg.

Nang: 7,5 mg

Óng tiêm: 15 mg/1,5 ml

Viên đặt trực tràng: 7,5 mg

Hỗn dịch: 7,5 mg/5 ml

Dược lý và cơ chế tác dụng

Meloxicam là dẫn xuất của oxicam có tác dụng chống viêm, giảm đau, hạ sốt. Cũng giống như một số thuốc chống viêm không steroid khác, meloxicam ức chế cyclooxygenase (COX) làm giảm tổng hợp prostaglandin, chất trung gian có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của quá trình viêm, sốt, đau.

Do meloxicam ức chế COX-2 chỉ gấp 10 lần COX-1 nên được xếp vào loại ức chế ưu tiên trên COX-2, không xếp vào loại ức chế chọn lọc trên COX-2. Mức độ ức chế COX-1 của meloxicam phụ thuộc vào liều dùng và sự khác nhau giữa các cá thể người bệnh. Liều 7,5 mg/ngày ức chế COX-1 ít hơn liều 15 mg/ngày. Meloxicam liều 7,5 mg/ngày và 15 mg/ngày ức chế COX-1 trên tiêu cầu làm giảm tổng hợp thromboxan A2 nên có tác dụng chống kết tập tiêu cầu. Mặc dù có tác dụng ức chế COX-1 nhưng meloxicam ít có tác dụng phụ trên tiêu hóa hơn so với các thuốc ức chế không chọn lọc COX.

Dược động học

Meloxicam hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng đường uống đạt 89% so với tiêm tĩnh mạch, thức ăn rất ít ảnh hưởng đến sự hấp thu. Sự hấp thu dưới dạng viên nén, viên nang và đạn đặt trực tràng tương đương nhau và đạt được nồng độ tối đa trong máu sau 6 giờ. Trong máu, meloxicam chủ yếu gắn vào albumin với tỉ lệ trên 99%. Thuốc khuếch tán tốt vào dịch khớp, nồng độ trong dịch khớp đạt tương đương 50% nồng độ trong huyết tương, nhưng dạng thuốc tự do của thuốc trong dịch khớp cao gấp 2,5 lần trong huyết tương vì trong dịch khớp có ít protein hơn.

Meloxicam bị chuyển hóa gần như hoàn toàn ở gan với sự xúc tác chủ yếu của CYP2C9 và một phần nhỏ của CYP3A4. Các chất chuyển hóa không còn hoạt tính được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu và qua phân. Một lượng nhỏ thuốc chưa chuyển hóa đào thải qua nước tiểu (0,2%) và phân (1,6%).

Nửa đời thải trừ của thuốc trung bình 20 giờ. Ở người già nhẹ hoặc vừa chức năng gan, hoặc thận ($\text{Cl}_{\text{cr}} > 20 \text{ ml/phút}$) không cần phải điều chỉnh liều meloxicam. Meloxicam có thể tích phân bố khoảng 10 lít và không thẩm tách được.

Chỉ định

Dạng uống và đặt trực tràng được chỉ định dùng dài ngày trong bệnh thoái hóa khớp, viêm cột sống dính khớp, các bệnh khớp mạn tính khác và viêm khớp lứa tuổi thanh thiếu niên.

Dạng tiêm được sử dụng ngắn ngày trong những đợt đau cấp do bệnh thấp mạn tính.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc, người có tiền sử dị ứng với aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác. Không được dùng meloxicam cho những người có triệu chứng hen phế quản, polyp mũi, phù mạch thần kinh hoặc bị phù Quincke, mày đay xuất hiện khi dùng aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác. Loét dạ dày - tá tràng tiền triển.

Chảy máu dạ dày, chảy máu não.

Điều trị đau sau phẫu thuật bắc cầu nối mạch vành.

Không dùng dạng thuốc đặt trực tràng cho người có tiền sử viêm trực tràng hoặc chảy máu trực tràng.

Suy gan nặng và suy thận nặng không lọc máu.

Phụ nữ có thai và cho con bú.

Thận trọng

Mặc dù thuốc ức chế ưu tiên COX-2 nhưng vẫn có thể gặp một số tác dụng không mong muốn như các thuốc chống viêm không steroid khác nên khi dùng meloxicam phải hết sức thận trọng ở những người bệnh có tiền sử loét dạ dày - tá tràng, người bệnh đang dùng thuốc chống đông máu vì thuốc có thể gây loét dạ dày - tá tràng, gây chảy máu. Để giảm thiểu tác dụng không mong muốn của meloxicam nên dùng liều thấp nhất có tác dụng trong thời gian ngắn nhất có thể.

Trong quá trình dùng thuốc có biểu hiện bất thường trên da, niêm mạc hoặc có dấu hiệu loét hay chảy máu đường tiêu hóa phải ngưng thuốc ngay.

Meloxicam ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận dẫn đến giảm sự tưới máu thận. Những người bệnh có giảm dòng máu đến thận hoặc giảm thể tích máu như suy tim, hội chứng thận hư, xơ gan, bệnh thận nặng, đang dùng thuốc lợi niệu hoặc đang tiến hành các phẫu thuật lớn cần phải kiểm tra thể tích nước tiểu và chức năng thận trước khi dùng meloxicam.

Meloxicam có thể gây tăng huyết áp hoặc làm nặng thêm bệnh tăng huyết áp, do đó khi dùng thuốc cần thường xuyên theo dõi huyết áp. Meloxicam có thể gây tăng nhẹ thoáng qua transaminase hoặc các thông số đánh giá chức năng gan khác nhau. Khi các thông số này tăng cao vượt giới hạn bình thường ở mức có ý nghĩa hoặc là tăng kéo dài thì phải ngừng dùng meloxicam.

Ở những người bệnh bị xơ gan nhưng ở giai đoạn ổn định khi dùng thuốc không cần phải giảm liều.

Thuốc không ảnh hưởng đến lái tàu xe, vận hành máy nhưng do có thể gây ra tác dụng không mong muốn như chóng mặt, buồn ngủ nên tốt nhất không dùng meloxicam khi đang tham gia các hoạt động này.

Người cao tuổi có chức năng gan, thận và tim kém không nên dùng meloxicam.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu thực nghiệm không thấy bằng chứng gây quái thai của meloxicam. Tuy nhiên, meloxicam được khuyến cáo không dùng cho phụ nữ có thai, nhất là trong 3 tháng cuối thai kỳ vì lo ngại ống động mạch đóng sờm hoặc các tai biến khác cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng meloxicam trong thời kỳ cho con bú.

Nếu cần dùng thuốc cho mẹ thì không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Cũng giống như các thuốc chống viêm không steroid khác, meloxicam thường gây ra các tác dụng không mong muốn ở nhiều cơ quan đặc biệt là trên đường tiêu hóa, máu, thận và ngoài da.

Thường gặp, ADR >1/100

Rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, nôn, đau bụng, táo bón, chướng bụng, ỉa chảy, thiếu máu, ngứa, phát ban trên da, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, hội chứng giống cúm, ho, viêm họng, đau cơ, đau lưng. Đau đầu, phù, thiếu máu khi dùng kéo dài.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Tăng nhẹ transaminase, bilirubin, ợ hơi, viêm thực quản, loét dạ dày - tá tràng, chảy máu đường tiêu hóa tiềm tàng.

Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Viêm miệng, mày đay.

Tăng huyết áp, đánh trống ngực, đỏ bừng mặt.

Tăng nồng độ creatinin và ure máu, đau tại chỗ tiêm.

Chóng mặt, ù tai và buồn ngủ.

Hiếm gặp ADR < 1/1 000

Viêm đại tràng, loét thủng dạ dày - tá tràng, viêm gan, viêm dạ dày.

Tăng nhạy cảm của da với ánh sáng, ban hồng da dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, cơn hen phế quản.

Phù mạch thần kinh, choáng phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Xem thêm mục Thận trọng.

Để giảm thiểu tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa của meloxicam, cần uống thuốc ngay sau khi ăn hoặc dùng kết hợp với thuốc kháng acid và bảo vệ niêm mạc dạ dày.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc có thể uống, tiêm bắp, đặt trực tràng, ngày 1 lần.

Uống vào lúc no hoặc bất cứ lúc nào, có dùng thuốc kháng acid hay không.

Tiêm bắp sâu, vào phần tư trên của mông, trước khi bơm thuốc, phải hút xem có máu không (tránh tiêm vào mạch máu. Nếu lúc tiêm người bệnh kêu đau nhiều, phải ngừng ngay).

Liều lượng

Người lớn:

Viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp: Khởi đầu 7,5 mg/ngày và có thể dùng tối đa 15 mg/1 lần/ngày.

Khi điều trị lâu dài, nhất là ở người cao tuổi hoặc người có nhiều nguy cơ có tai biến phụ, liều khuyên cáo là 7,5 mg/1 lần/ngày. Không được vượt quá liều 15 mg/ngày.

Đợt đau cấp của thoái hóa khớp: 7,5 mg/lần/ngày. Khi cần (hoặc không đỡ), có thể tăng tối 15 mg/lần/ngày. Nếu dùng tiêm bắp không được vượt quá liều 15 mg/ngày. Đối với người có nguy cơ tai biến cao, liều khởi đầu là 7,5 mg/ngày. Thời gian điều trị 2 - 3 ngày (thời gian này cho phép, nếu cần, chuyển sang đường uống hoặc trực tràng).

Người cao tuổi: Liều dùng khuyên cáo 7,5 mg/1 lần/ngày.

Suy gan, suy thận: Nhẹ và vừa, không cần phải điều chỉnh liều; nếu suy nặng, không dùng.

Suy thận chạy thận nhân tạo: Liều không được vượt quá 7,5 mg/ngày.

Trẻ em dưới 2 tuổi: Độ an toàn và hiệu quả chưa được xác định. Trẻ em trên 2 tuổi liều dùng 0,125 mg/kg/ngày, tối đa không vượt quá 15 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Thuốc có tác dụng hiệp đồng tăng mức trên sự ức chế cyclooxygenase với các thuốc chống viêm không steroid khác ở liều cao làm tăng nguy cơ loét dạ dày - tá tràng và chảy máu, cho nên không dùng meloxicam cùng với các thuốc chống viêm không steroid khác.

Thuốc chống đông máu dạng uống: ticlopidin, heparin, thuốc làm tan huyết khối: Meloxicam làm tăng nguy cơ chảy máu, do vậy tránh phối hợp. Trong quá trình điều trị cần theo dõi chặt chẽ tác dụng chống đông máu.

Lithi: Meloxicam làm tăng nồng độ lithi trong máu, do vậy cần phải theo dõi nồng độ lithi trong máu trong quá trình dùng kết hợp hai thuốc với nhau.

Methotrexat: Meloxicam làm tăng độc tính của methotrexat trên hệ thống huyết học, do đó cần phải đếm tế bào máu định kỳ.

Vòng tránh thai: Thuốc làm giảm hiệu quả tránh thai của vòng tránh thai trong tử cung.

Thuốc lợi niệu: Meloxicam có thể làm tăng nguy cơ suy thận cấp ở những người bệnh bị mất nước. Trường hợp phải dùng phối hợp thì cần phải bồi phụ đủ nước cho người bệnh và phải theo dõi chức năng thận cẩn thận.

Thuốc chống tăng huyết áp: Thuốc ức chế alpha-adrenergic, thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin, các thuốc giãn mạch: Do meloxicam ức chế tổng hợp prostaglandin nên làm giảm tác dụng giãn mạch, hạ huyết áp của các thuốc phối hợp.

Cholestyramin: Cholestyramin gắn với meloxicam ở đường tiêu hóa làm giảm hấp thu, tăng thải trừ meloxicam.

Cyclosporin: Meloxicam làm tăng độc tính thận do vậy, khi phối hợp cần theo dõi chức năng thận cẩn thận.

Warfarin: Meloxicam có thể làm tăng quá trình chảy máu, do vậy cần phải theo dõi thời gian chảy máu khi dùng kèm.

Furosemid và thiazid: Thuốc làm giảm tác dụng lợi niệu của furosemid, nhóm thiazid.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nơi khô, nhiệt độ từ 15 - 30 °C, tốt nhất là 25 °C.

Tương kỵ

Không trộn meloxicam với các thuốc khác trong cùng một bơm tiêm.

Quá liều và xử trí

Hiện nay chưa có thuốc đối kháng đặc hiệu meloxicam nên trong trường hợp quá liều, ngoài biện pháp điều trị triệu chứng, hồi sức cần phải sử dụng biện pháp tăng thải trừ và giảm hấp thu thuốc như rửa dạ dày, uống cholestyramin.

Thông tin quy chế

Meloxicam có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Amerbic; Amxoni Cap; Analmel 7.5; Arthamin; Artipro; Arxirom; Atimecox; Axocam 7.5; Bettam; Bexis 15; Bicapain; Bimelid; Bixicam; Cadimelcox; Camrox; Celcicam; Codumelox 7.5; Coxicam; Coxnis; Coxtumelo; Cruzin; Dimicox; Diropam; Domelox; Dutixicam; Ecwin-15; Edirum 15; Eurbic; Eurocam; Fenxicam- M; Gesicox; Hanxicam; Hawoncoxicam; Ikomet; Inmelox-15; Kamelox; Kukjemefen; Lotalgesic; Lowpain; Macfec 7.5; Maflam 15; M-Cam; Mebilax 15; Mecam 7.5; Mecasel 15; Medox; Medoxicam; Meibic-7.5; Melamno; Melanic; Melcom; Melgez; Melic; Mellhapo; Melobic; Melodet; Meloflam; Melofort 15; Melogesic; Melomax 7.5; Melonex - 15; Melorich; Melosafe-7.5; Melotam; Melotop; Melovard 7.5; Melox - Boston 7.5; Meloxicam Winthrop; Melstar-15; Melximed; Mepedo Cap; Merocam; Mexicam; Mexif; Mobic; Mobimed 7.5; Mobiten; Molocom; Monbig; Moov 15; Mopalic; Morif; Muntaz; NDC-Meloxicam 15; Neocam; Nolibic; Orthomacs 7.5; Pyrexicam 15; Reumokam; Robmelox; Salsacam; Saviloxic; Soxicam; SP. Meloxicam; Sucartil; Unicox; Unimelo; Usabic 15; Vinphaxicam; XLCam; Yeltu; Zival; Zixocam.

MELPHALAN

Tên chung quốc tế: Melphalan.

Mã ATC: L01AA03.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, tác nhân alkyl hóa; thuộc nhóm mù tạc nitrogen (nitrogen mustard).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén hoặc viên nén bao phim 2 mg và 5 mg.

Lọ 50 mg hoặc 100 mg bột đóng khít, kèm 10 ml dung môi để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Melphalan là thuốc alkyl hóa, dẫn chất phenylalanin mù tạc nitrogen, có tác dụng dược lý và gây độc tế bào giống như những mù tạc nitrogen khác.

Melphalan là dẫn xuất của mechlorethamin, có tác dụng ức chế sự tổng hợp DNA và ức chế sự dịch mã của RNA qua sự tạo thành các ion carbonium, ức chế sự liên kết chéo của DNA và có tác dụng lên cả các tế bào ung thư đang nghỉ hoặc đang phân chia nhanh. Melphalan được hoạt hóa thành những ion carbonium hoạt động, nhờ đó hai nhóm clorethyl của phân tử phản ứng và liên kết đồng hóa trị với các base của DNA. Melphalan liên kết chủ yếu vào các base guanosin, và vì mỗi phân tử melphalan có hai vị trí liên kết, nên sẽ liên kết đồng hóa trị với hai sợi đối diện của DNA: DNA-6-melphalan-6-DNA. Do đó chuỗi xoắn kép DNA bị "khóa" lại, nên không thể sao chép. Thuốc tác động lên cả tế bào ung thư lẫn tế bào không ung thư, nên có những tác dụng phụ mạnh, như gây suy tụy xương, tác hại lên biểu mô, lên ruột và rụng tóc.

Dược động học

Sự hấp thu melphalan ở ống tiêu hóa sau khi uống là không hoàn toàn và rất thay đổi. Nghiên cứu chéo so sánh liều một lần 0,6 mg/kg

theo đường tĩnh mạch và đường uống cho thấy diện tích dưới đường cong (AUC) sau khi uống melphalan là 24 - 89% của diện tích dưới đường cong sau khi truyền melphalan. Sau khi uống liều một lần 0,6 mg/kg lúc đói, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương là 280 nanogram/ml đạt được trong vòng 2 giờ. Ở bệnh nhân bị ứ túy dùng liều một lần 10 hoặc 20 mg/m² theo đường tĩnh mạch, nồng độ đỉnh trung bình tương ứng trong huyết tương là 1,2 và 2,8 nanogram/ml. Các dẫn xuất monohydroxy và dihydroxy của melphalan xuất hiện trong huyết tương khoảng 30 phút sau khi uống. Sau khi uống và tiêm tĩnh mạch liều 0,6 mg/kg, diện tích dưới đường cong nồng độ thời gian ở huyết tương sau khi uống trung bình là $61 \pm 26\%$ (trong phạm vi 25 - 89%) so với sau khi tiêm tĩnh mạch.

Melphalan được phân bố nhanh trong toàn bộ nước của cơ thể. Thuốc ít vào dịch não tủy. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định của melphalan là 0,5 - 0,6 lít/kg. 60 - 90% liều được gắn vào protein, chủ yếu là albumin; khoảng 20% gắn vào α -acid glycoprotein. Khoảng 30% melphalan liên kết vững chắc với protein huyết tương. Tương tác với các immunoglobulin không đáng kể.

Nửa đời huyết tương sau khi uống liều duy nhất là 1,5 giờ. Nửa đời huyết tương của các dẫn xuất monohydroxy và dihydroxy dài hơn nửa đời của melphalan 2 - 3 lần. Nồng độ trong huyết tương của melphalan giảm theo kiểu 2 pha sau khi được tiêm tĩnh mạch. Ở người lớn, nửa đời của melphalan hydrochlorid sau khi tiêm tĩnh mạch là khoảng 10 phút ở pha phân bố ban đầu và vào khoảng 75 phút ở pha đào thải sau cùng. Thực nghiệm cho thấy melphalan có thể alkyl hóa các protein huyết tương. Chưa rõ thuốc có qua nhau thai và có trong sữa không.

Sau khi uống liều một lần, nửa đời cuối cùng của melphalan là 1,5 giờ. Nửa đời tận cùng của các dẫn xuất monohydroxy và dihydroxy dài hơn của melphalan 2 - 3 lần. Melphalan được thải trừ khỏi huyết tương chủ yếu bởi thủy phân, tạo ra các dẫn xuất monohydroxy và dihydroxy. Chưa phát hiện được các dẫn xuất khác của thuốc. Sau khi tiêm tĩnh mạch melphalan hydrochlorid, thanh thải toàn phần thuốc khỏi cơ thể là 7 - 9 ml/phút/kg ở người lớn; tuy nhiên có sự chênh lệch đáng kể giữa các cá thể. Độ thanh thải này có thể giảm ở người lớn sau nhiều liều tiêm tĩnh mạch (ví dụ, cứ sau 6 tuần thì giảm 0,5 mg/kg). Thanh thải toàn thân giảm từ 8,1 ml/phút/kg sau lần điều trị đầu tiên xuống còn 5,5 ml/phút/kg sau lần điều trị thứ 3; sau đó mức độ giảm không nhiều. Trong vòng 24 giờ có 20 - 35% liều uống vào được đào thải qua nước tiểu dưới dạng thuốc và các dẫn xuất; khoảng 10% liều một lần uống được đào thải trong nước tiểu dưới dạng không thay đổi. Tuy thuốc được đào thải qua nước tiểu không nhiều nhưng có thể có mối tương quan thuận giữa chức năng thận và hằng số tốc độ thải trừ thuốc; trong khi đó lại có tương quan nghịch giữa chức năng thận và diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian. 50 - 60% liều thuốc dùng theo đường uống được đào thải qua phân trong vòng 6 ngày.

Chỉ định

Đa u túy.

Carcinom (ung thư biểu mô) buồng trứng không thể cắt bỏ.

Ung thư vú.

U melanin ác tính.

Khác: Bệnh đa hồng cầu vô căn (polycythemia vera), bệnh thoái hóa dạng tinh bột (amyloidosis), u nguyên bào thần kinh (neuroblastoma), sarcom (ung thư mô liên kết) cơ vân và một số sarcom khác.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với melphalan hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Bị suy tủy nặng.

Bệnh nhân trước đó đã không đáp ứng với trị liệu bằng melphalan.

Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Không dùng melphalan cho người bệnh nếu trong vòng 3 - 4 tuần trước đó đã dùng những thuốc ức chế tủy xương khác, hoặc dùng xạ trị.

Dùng thận trọng với người bệnh suy giảm chức năng thận hoặc có sỏi thận hoặc bệnh gút vì có nguy cơ tăng acid uric huyết.

Phải dùng melphalan với liều lượng được hiệu chỉnh cẩn thận, dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm sử dụng hóa trị liệu chống ung thư, biết rõ tác dụng và biến chứng có thể xảy ra. Tủy xương bị ức chế gây ra giảm bạch cầu dẫn đến nhiễm khuẩn và giảm tiểu cầu dẫn đến chảy máu là tác dụng độc hại có ý nghĩa nhất trong liệu pháp dùng melphalan ở phần lớn người bệnh.

Melphalan gây sai lạc nhiễm sắc thể *in vitro* và *in vivo*, do đó có khả năng gây đột biến trên người. Điều này cũng quan trọng cả đối với nhân viên y tế.

Có nguy cơ gây hoại tử mô, trong trường hợp tiêm ra ngoài mạch máu.

Kết hợp với acid nalidixic có thể gây chết người do gây viêm ruột non - đại tràng chảy máu.

Dùng liều cao melphalan với cyclosporin gây độc thận, làm hư hại chức năng thận và có nguy hại tiềm tàng.

Thời kỳ mang thai

Melphalan có thể gây độc hại đối với thai khi dùng cho phụ nữ mang thai.

Nếu người bệnh mang thai trong khi dùng thuốc, phải báo cho người bệnh biết về nguy cơ có thể xảy ra đối với thai. Khuyên những phụ nữ có khả năng mang thai nên dùng biện pháp tránh thai khi dùng melphalan.

Thời kỳ cho con bú

Không biết melphalan có tiết vào sữa hay không. Tuy nhiên không được dùng melphalan cho người mẹ cho con bú hoặc nếu buộc phải dùng thuốc thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Độc tính lâm sàng của melphalan phần lớn là về huyết học (ức chế tủy xương ở tất cả người bệnh điều trị) và giống như những thuốc alkyl hóa khác. Buồn nôn và nôn ít khi xảy ra. Rung tóc không xảy ra với liều thông thường và chưa thấy thay đổi về chức năng thận hoặc gan. Mức độ ức chế tủy xương phụ thuộc vào liều và thời gian dùng hóa trị liệu trước đó.

Những phản ứng quá mẫn kẽ cản phản vệ, hiếm khi xảy ra. Những phản ứng này xảy ra sau nhiều đợt điều trị và tái diễn ở những người bệnh đã có phản ứng quá mẫn với melphalan tiêm tĩnh mạch. Những ung thư thứ phát, kẽ cản bệnh bạch cầu cấp không thuộc dòng lympho, hội chứng tăng sinh tủy và carcinom đã xảy ra ở những người bệnh ung thư được điều trị với melphalan. Nguy cơ gây bệnh bạch cầu tăng lên cùng với thời gian điều trị và tổng liều tích lũy. Nếu điều trị lâu dài có thể gây bệnh bạch cầu cấp.

Melphalan ức chế chức năng buồng trứng ở phụ nữ tiền mãn kinh, dẫn đến mất kinh ở nhiều người bệnh. Thuốc có thể ức chế tinh hoàn (chứng không tinh trùng) vĩnh viễn hoặc có thể hồi phục.

Thường gặp, ADR > 1/100

Huyết học: Suy tủy cấp tính; giảm bạch cầu (xuất hiện sau 7 ngày, kéo dài 14 - 35 ngày, phục hồi 28 - 56 ngày); giảm tiểu cầu (xuất hiện sau 7 ngày, kéo dài 14 - 35 ngày, phục hồi 28 - 56 ngày) có thể hồi phục nếu ngừng dùng melphalan sớm.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, loét miệng, viêm miệng.

U ác tính thứ phát (phụ thuộc liều tích lũy và thời gian sử dụng thuốc).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Viêm mạch.

Da: Tăng nhạy cảm da, rụng tóc, ngoại ban, mày đay.

Hô hấp: Xơ phổi, viêm phổi kẽ.

Huyết học: Thiếu máu tan huyết.

Khác: Phản ứng dị ứng, kẽ cản phản vệ, ung thư thứ phát, mất kinh, phù.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu dùng những yếu tố kích thích để chống lại suy tủy, thì những yếu tố này chỉ được dùng khi melphalan đã được thải trừ hết, và không bao giờ dùng trước hóa trị liệu.

Trong tất cả các trường hợp, khi dùng melphalan, người thầy thuốc phải cân nhắc giữa ích lợi của thuốc với nguy cơ do thuốc gây ra. Dùng thuốc phải theo dõi chặt chẽ những tác dụng không mong muốn.

Phải dùng melphalan hết sức thận trọng ở người bệnh mà tủy xương đã bị tổn hại bởi tia xạ hoặc hóa trị liệu trước đó, hoặc chức năng tủy xương đang phục hồi sau khi dùng thuốc độc hại với tế bào được tiến hành trước đó.

Trong khi điều trị với melphalan, có thể cần phải dùng allopurinol để chống lại tác dụng tăng acid uric huyết, do dị hóa quá mức acid nucleic.

Phải thực hiện những xét nghiệm sau đây lúc bắt đầu điều trị và trước mỗi đợt dùng melphalan sau đó: Đếm tiểu cầu, đếm bạch cầu, công thức bạch cầu và xét nghiệm hemoglobin. Nếu bạch cầu giảm dưới 3 000 tế bào/mm³, hoặc nếu tiểu cầu dưới 100 000 tế bào/mm³, phải ngừng dùng melphalan cho đến khi số lượng tế bào máu ngoại biên đã phục hồi.

Nếu có phản ứng quá mẫn, không được dùng lại melphalan uống hoặc tiêm tĩnh mạch.

Phải cân nhắc lợi ích của melphalan với nguy cơ có thể gây ung thư thứ phát đối với từng người bệnh.

Phải theo dõi chặt chẽ người bệnh có urê huyết cao để khi cần phải giảm liều vào thời gian sớm nhất.

Trong trường hợp rủi ro tiêm thuốc ra ngoài mạch máu, có thể chườm lạnh, và nếu những liều lớn thuốc khuếch tán trong mô, có thể làm ngầm lọc với dung dịch natri thiosulfat.

Phải thông báo cho người bệnh về những tác dụng độc hại chủ yếu của melphalan có liên quan với suy tủy xương, những phản ứng quá mẫn, độc hại tiêu hóa, và độc hại phổi. Những tác dụng độc hại lâu dài chủ yếu là vô sinh và ung thư thứ phát.

Người bệnh không bao giờ được dùng melphalan mà không có sự giám sát y tế chặt chẽ và phải hỏi ý kiến thầy thuốc nếu thấy có ban da, viêm mạch, chảy máu, sốt, ho dai dẳng, buồn nôn, nôn, mất kinh, sút cân, hoặc có những khối u không bình thường. Khuyên phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ dùng biện pháp tránh thai.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng phụ thuộc vào từng trường hợp cụ thể, tùy thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân và các kết quả xét nghiệm máu hàng tuần.

Uống

Nuốt viên thuốc vào lúc đói. Không nhai nát.

Đa u tủy: Có nhiều phác đồ điều trị bằng melphalan uống hoặc tiêm đã được dùng, nhưng vẫn còn chưa rõ phác đồ nào có kết quả nhất. Melphalan có thể được dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc khác. Đa số dùng liều 0,15 mg/kg/ngày trong 7 ngày liên hoặc 0,25 mg/kg/ngày liên 4 ngày, hoặc 0,20 mg/kg/ngày liên 5 ngày. Tổng liều một đợt 1 mg/kg. Nghi 4 - 6 tuần rồi lại tiếp đợt khác và thường dùng với prednison. Trước mỗi đợt thuốc phải kiểm tra công thức máu. Không được dùng nếu bạch cầu trung tính dưới 3 000/mm³ hoặc tiểu cầu dưới 100 000/mm³. Dùng 2 - 3 đợt;

sau đó, nếu bạch cầu và tiểu cầu tăng trở lại, có thể dùng liều duy trì 2 mg/ngày.

Trường hợp đa u tuy, nếu kết hợp với prednisolon liều 20 - 40 mg/ngày sẽ cho kết quả tốt hơn. Phải giảm liều prednisolon dần trong 4 ngày rồi mới ngừng thuốc.

Có thể dùng melphalan theo đường tĩnh mạch để điều trị bệnh nhân bị đa u tuy giai đoạn cuối, khi không dùng được thuốc theo đường uống.

Tiêm tĩnh mạch

Hòa tan bột thuốc với dung môi hoặc dung dịch natri clorid 0,9%; tiêm chậm vào tĩnh mạch. Để truyền tĩnh mạch, phải pha loãng dung dịch thuốc với natri clorid 0,9% (cách pha xem phần tương kỵ) và tiêm truyền trong vòng 1 giờ 30 phút.

Liều 0,4 mg/kg thể trọng (16 mg/m^2 diện tích cơ thể), cứ 2 tuần một lần, dùng 4 lần. Sau đó cứ 4 tuần một lần nếu bệnh nhân hồi phục tốt đối với độc tính của thuốc. Trường hợp đa u tuy nên phối hợp thêm prednison như trên.

Trong liệu pháp liều cao, dùng liều duy nhất $100 - 200 \text{ mg/m}^2$ ($2,5 - 5 \text{ mg/kg}$). Khi dùng liều trên 140 mg/m^2 , cần kết hợp với thuốc hoặc phương pháp để phục hồi tuy xương sau khi dùng melphalan.

Ung thư buồng trứng giai đoạn muộn: Liều melphalan thường uống là $0,2 \text{ mg/kg}$ mỗi ngày, trong 5 ngày. Phải chia liều 24 giờ thành ba liều nhỏ uống trong ngày. Nghi 4 - 5 tuần rồi lại tiếp tục đợt khác, với điều kiện trước hết là tuy xương đã phục hồi.

Điều chỉnh liều khi bị suy giảm chức năng thận

Nếu độ thanh thải creatinin $10 - 50 \text{ ml/phút}$: Dùng 75% liều bình thường.

Nếu độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút : Dùng 50% liều bình thường.

Tương tác thuốc

Thức ăn trong dạ dày làm giảm hấp thu melphalan; bởi vậy phải uống thuốc lúc đói.

Cimetidin và thuốc đối kháng H₂ làm giảm độ acid dịch dạ dày nên làm giảm sinh khả dụng của melphalan 30%.

Không dùng đồng thời melphalan với acid nalidixic, natalizumab, các vắc xin sống.

Melphalan làm tăng nồng độ/tác dụng của cyclosporin, natalizumab, các vắc xin sống, các thuốc kháng vitamin K.

Melphalan làm giảm nồng độ/tác dụng của các glycosid lê tim, các vắc xin (bất hoạt).

Acid nalidixic, trastuzumab làm tăng nồng độ/tác dụng của melphalan.

Echinacea làm giảm nồng độ/tác dụng của melphalan.

Rượu kích ứng ống tiêu hóa; tránh dùng rượu khi được điều trị bằng melphalan.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc viên phải được đựng trong lọ thủy tinh kín, ở nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 40°C , tốt nhất là từ $15 - 30^\circ\text{C}$, tránh ánh sáng.

Thời gian từ lúc pha thuốc đến khi tiêm phải trong vòng 60 phút, vì dung dịch đã pha không ổn định. Thuốc tiêm bảo quản ở nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 25°C .

Tương kỵ

Pha dung dịch tiêm truyền như sau: Trước hết hòa tan bột thuốc trong lọ với dung môi (5 mg/ml). Dung dịch này ổn định về hóa học và vật lý trong ít nhất 90 phút ở nhiệt độ phòng.

Ngay sau đó pha loãng liều melphalan trong dung dịch natri clorid 0,9% tới nồng độ $0,1 - 0,45 \text{ mg/ml}$. Dung dịch này ổn định về hóa học và vật lý chỉ trong 60 phút ở 25°C . Vì dung dịch rất không ổn định nên phải dùng trong vòng một giờ kể từ lúc hòa tan. Không để dung dịch ở tủ lạnh vì có thể kết tủa.

Quá liều và xử trí

Liều cao tới 290 mg/m^2 có các triệu chứng buồn nôn dữ dội, nôn, loét miệng, giảm ý thức, co giật, liệt cơ và các dấu hiệu cường phó giao cảm. Quá liều khi dùng melphalan tới 50 mg/ngày trong 16 ngày có thể gây nôn, loét miệng, ia chảy, xuất huyết đường tiêu hóa. Liều cao hơn 199 mg/m^2 gây viêm niêm mạc nặng, viêm dạ dày, ia chảy, chảy máu đường tiêu hóa. Có thể gặp tăng enzym gan, tắc tĩnh mạch gan, thận nhiễm độc, hội chứng suy hô hấp ở người lớn, hạ natri huyết nặng do rối loạn bài tiết ADH. Do độc tính chính của thuốc là ức chế tuy xương nên phải theo dõi bệnh nhân bị quá liều từ 3 đến 6 tuần về mặt huyết học sau khi bị quá liều.

Xử trí: Điều trị hỗ trợ, chống nhiễm khuẩn để phòng biến chứng, truyền chế phẩm máu, truyền túy tự thân hoặc dùng thuốc sinh tổng hợp kích thích tạo huyết cầu (ví dụ, filgrastim, sargramostim) có thể rút ngắn thời gian bị giảm mọi loại huyết cầu do melphalan gây ra.

Chạy thận nhân tạo hoặc lọc máu không có tác dụng lấy thuốc ra khỏi cơ thể.

Thông tin quy chế

Melphalan có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

MEPHENESIN

Tên chung quốc tế: Mephenesin.

Mã ATC: M03BX06.

Loại thuốc: Thuốc giãn cơ và giảm đau.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao: 250 mg , 500 mg .

Kem bôi da: 1 g/tuýp mỡ 50 g .

Dược lý và cơ chế tác dụng

Thuốc giãn cơ có tác dụng trên hệ TKTW, được dùng để điều trị triệu chứng đau cơ do co thắt cho các bệnh về cơ xương. Thuốc có tác dụng toàn thân và cũng có tác dụng tại chỗ khi dùng đường bôi ngoài da. Lợi ích lâm sàng của thuốc bị hạn chế do thời gian tác dụng ngắn.

Dược động học

Dạng thuốc uống:

Mephenesin được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và phân bố ở hầu hết ở các mô trong cơ thể, đạt nồng độ đỉnh trong máu sau khi uống chưa đến 1 giờ.

Mephenesin được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Nửa đời thải trừ khoảng 45 phút. Được bài tiết vào nước tiêu chủ yếu ở dạng đã chuyển hóa và một phần ở dạng thuốc chưa biến đổi.

Chỉ định

Điều trị hỗ trợ đau cơ do co cứng cơ trong các bệnh thoái hóa đốt sống và các rối loạn tư thế cột sống, vẹo cổ, đau lưng, đau thắt lưng.

Điều trị tại chỗ, thường dùng dưới dạng kem bôi da.

Chống chỉ định

Dạng viên

Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Mẫn cảm với mephenesin và/hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Trẻ em dưới 18 tuổi.

Dạng kem bôi:

Không được bôi lên vết thương nhiễm khuẩn, lên mắt, niêm mạc.

Không được băng kín.

Trẻ em có tiền sử co giật do sốt cao (do có dẫn chất terpen trong tá dược có thể gây hạ thấp ngưỡng gây co giật).

Thận trọng

Dạng viên:

Những người bệnh có tiền sử dị ứng, hen phế quản, phản ứng dị ứng với thuốc, đặc biệt dị ứng với aspirin.

Người có bệnh ở đường hô hấp, yếu cơ, có tiền sử nghiện thuốc, suy chức năng gan thận.

Sử dụng đồng thời với rượu và các thuốc ức chế TKTW có thể làm các ADR có liên quan đến thuốc tăng thêm.

Do thuốc có thể gây buồn ngủ và làm giảm khả năng phối hợp các động tác cho nên người bệnh sử dụng mephenesin không được lái xe và điều khiển máy móc.

Dạng kem bôi

Người có tiền sử động kinh, vì có dẫn chất terpen trong tá dược có thể gây co giật.

Thời kỳ mang thai

Dạng viên:

Chưa có đủ dữ liệu đáng tin cậy để đánh giá về khả năng gây dị tật cho thai nhi khi dùng mephenesin trong thời kỳ mang thai, vì vậy không nên dùng thuốc này cho phụ nữ đang mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Dạng viên

Không dùng mephenesin trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Mephenesin dạng uống có thể có những tác dụng không mong muốn như co giật, run rẩy, co cứng bụng, buồn nôn, toát mồ hôi. Triệu chứng này thường xảy ra ở những người bệnh phải dùng thuốc kéo dài.

Thường gặp, ADR > 1/100

Mệt mỏi, buồn ngủ, uể oải, khó thở, yếu cơ, mất điều hòa vận động.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Đau khớp, đau người, buồn nôn, bức tức, ỉa chảy, táo bón, nôn mửa, ảo giác kích động và có thể có sốc phản vệ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản ứng dị ứng. Sốc phản vệ rất hàn hữu xảy ra.

Ngủ gà, phát ban.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tác dụng không mong muốn của mephenesin thường xảy ra nhanh và ít trầm trọng, do đó biện pháp xử lý ADR chủ yếu là giảm liều thuốc hoặc ngừng thuốc, điều trị triệu chứng và hỗ trợ tăng cường để phục hồi sức khỏe. Tuy rất hiếm xảy ra, phải luôn luôn sẵn sàng cấp cứu sốc phản vệ.

Cần chú ý khi dùng dạng kem bôi cho người cao tuổi vì dẫn chất terpen trong tá dược có thể gây lú lẫn, không nên bôi nhiều.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn và trẻ em trên 15 tuổi: Uống từ 1,5 g đến 3 g mỗi ngày, chia làm 3 lần.

Dạng kem: Bôi ngày 2 - 3 lần, bôi lên vùng đau kèm xoa nhẹ nhàng. Dùng tại chỗ thường gây sung huyết da. Thời gian điều trị tối đa là 5 ngày trừ khi có chỉ định của thầy thuốc.

Tương tác thuốc

Các tác dụng trên hệ TKTW của mephenesin có thể tăng cường nếu trong thời gian dùng thuốc có uống rượu hoặc dùng các chất ức chế hệ thần kinh khác.

Độ ổn định và bảo quản

Dạng viên nén bao được bảo quản trong bao bì kín, ở nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 25 °C, tránh ánh sáng.

Dạng kem bôi da được thiết kế theo mẫu mã có hình dáng đặc thù, tránh nhầm lẫn với các loại kem thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Giảm trương lực cơ, hạ huyết áp, rối loạn thị giác, ngủ gà, mắt phói hợp động tác, ảo giác, liệt hô hấp và hôn mê.

Quá liều gây co giật ở trẻ em và có thể gây xúc động mạnh hoặc lú lẫn ở người già.

Điều trị: Trong tất cả các trường hợp quá liều, người bệnh cần được theo dõi cẩn thận về hô hấp, mạch và huyết áp.

Nếu người bệnh còn tỉnh táo cần xử lý ngay bằng cách gây nôn, rửa dạ dày và điều trị các triệu chứng hoặc chuyển người bệnh đến cơ sở điều trị có đủ điều kiện về hồi sức cấp cứu.

Tiến hành rửa dạ dày ngay cùng với những chỉ định điều trị hỗ trợ chung, đảm bảo thông khí, truyền dịch. Cũng có thể điều trị ức chế hệ thần kinh trung ương bằng cách lựa chọn các thuốc điều trị thích hợp.

Trường hợp người bệnh đã mất ý thức, làm hô hấp nhân tạo và chuyển người bệnh đến cơ sở chuyên khoa.

Thông tin qui chế

Mephenesin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Agidecotyl; Cadinesin; D-coatyl; D-Contresine; D-Cotatyl 500; Decomtylnew; Decontractyl; Decozaxtyl; Detracyl 250; Detronetyl; Detyltatyl; Dorotyl; Glotal; Luckminesin; Mepheboston 500; Mephespia; Meyerdecontyl; Mustret 500; Myocur; Myolaxyl; Patest; Philmedsin; Spassinad; Tandaldecotyl; Tiphenesin; TV.Mephenesin; Yteconcyll.

MEPIVACAIN

Tên chung quốc tế: Mepivacaine.

Mã ATC: N01BB03.

Loại thuốc: Thuốc gây tê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm mepivacain hydrochlorid: 1%, 1,5%, 2%, 3%.

Thuốc tiêm phối hợp mepivacain hydrochlorid 2% và corbadrin (1: 20 000).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mepivacain hydrochlorid là thuốc gây tê loại amid có thời gian tác dụng trung bình. Giống như tất cả các thuốc gây tê, mepivacaine phong bế xung động thần kinh phát ra và dẫn truyền do làm giảm độ thâm của màng tế bào thần kinh với ion natri. Điều này làm ổn định màng và ức chế khử cực một cách thuận nghịch, dẫn đến giảm hiệu điện thế tác động dẫn truyền và tiếp đó là phong bế dẫn truyền. Mepivacain có tác dụng được lý giống như lidocain, nhưng độc hơn với trẻ sơ sinh vì thuốc chuyển hóa chậm hơn ở trẻ sơ sinh và vì tác dụng giữ ion của thuốc do máu trẻ sơ sinh có pH thấp hơn, vì vậy không dùng mepivacain trong gây tê sản khoa. Mepivacain đã được dùng để gây tê bì mặt nhưng các thuốc gây tê khác như lidocain có tác dụng hơn.

Mepivacain có cùng những công dụng như lidocain, trừ trường hợp gây tê bì mặt và trong sản khoa.

Mepivacain cũng đã được kết hợp tiêm bắp với một số thuốc khác để giảm đau tại vùng tiêm.

Dược động học

Mepivacain gây giãn mạch ít hơn, tác dụng xuất hiện nhanh hơn và thời gian tác dụng kéo dài hơn lidocain. Khi dùng gây tê ngoài màng cứng, tác dụng của dung dịch mepivacain hydrochlorid 2% bắt đầu trong khoảng 7 - 15 phút và thời gian gây tê kéo dài trong

115 - 150 phút. Khi dùng gây tê khoang cùng, thời gian tác dụng của dung dịch 1 - 2% kéo dài khoảng 105 - 170 phút.

Khi dùng gây tê trong nha khoa, mepivacain hydroclorid bắt đầu tác dụng trong khoảng 0,5 - 2 phút ở hàm trên và 1 - 4 phút ở hàm dưới; 0,7 - 1 ml dung dịch mepivacain hydroclorid 3% gây tê tuy rắng trong thời gian 10 - 17 phút và gây tê mô mềm trong khoảng 60 - 100 phút. Có thể kéo dài thời gian gây tê và giảm sự hấp thu của mepivacain vào hệ tuần hoàn bằng cách cho thêm corbadrin 1: 20 000 hoặc epinephrin 1: 200 000 vào chế phẩm tiêm.

Sau khi hấp thu vào máu, khoảng 78% mepivacain gắn với protein huyết tương. Nửa đời trong huyết tương khoảng 2 - 3 giờ ở người lớn và khoảng 9 giờ ở trẻ sơ sinh. Mepivacain có thể khuếch tán vào nhau thai. Mepivacain chuyển hóa chủ yếu ở gan, thông qua khử N-methyl, hydroxyl hóa nhân thom và sau đó liên hợp với acid glucuronic. Mepivacain bài tiết trong nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa và lượng nhỏ (khoảng 5 - 10%) thuốc dưới dạng không thay đổi. Tới 5% liều được chuyển hóa thành carbon dioxyd và bài tiết qua phổi. Hơn 50% liều phân bố trong mật dưới dạng các chất chuyển hóa và có thể qua tuần hoàn ruột gan; chỉ một tỷ lệ nhỏ của liều dùng bài tiết trong phân. Một vài chất chuyển hóa cũng được bài tiết qua thận, bao gồm dạng liên hợp glucuronid của các hợp chất hydroxy và 2,6-pipecoloxylidid (hợp chất khử N-methyl). Mặc dù trẻ sơ sinh có khả năng hạn chế trong việc chuyển hóa mepivacain, nhưng chúng vẫn có thể thải trừ thuốc không chuyển hóa.

Chỉ định

Mepivacain được chỉ định để gây tê ngoài màng cứng hoặc khoang cùng; gây tê thẩm; gây tê vùng qua tĩnh mạch (phong bế kiều Bier), gây tê vùng để can thiệp ngoại khoa (trừ khoa sản), gây tê đám rối thần kinh, phong bế dây thần kinh ngoại vi, gây tê xuyên khí quản và chỉ định (có hoặc không có corbadrin) để gây tê thẩm hoặc phong bế thần kinh rắng hoặc gây tê vùng.

Không dùng mepivacain để gây tê tuy sống.

Chống chỉ định

Quá mẫn với mepivacain hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc hoặc những thuốc gây tê loại amid khác. Ảnh ứng với natri bisulfit. Sản khoa: Gây tê tuy sống (gây tê dưới màng nhèn).

Porphyrin huyết.

Rối loạn dẫn truyền nhĩ thất cần nhung chưa đặt máy tạo nhịp.

Động kinh chưa kiểm soát (tiêm vào động mạch).

Thận trọng

Không tiêm mepivacain trong mạch máu, vì có thể gây co giật do độc tính toàn thân, dẫn đến ngừng tim.

Sau mỗi lần tiêm thuốc gây tê, phải theo dõi tình trạng tim mạch, hô hấp và thị giác của người bệnh để phát hiện tác dụng độc hại xảy ra trên hệ TKTW và/hoặc trên hệ tim mạch.

Phải sẵn sàng phương tiện cấp cứu. Phải giảm liều mepivacain khi người bệnh thiếu oxy, tăng kali huyết hoặc nhiễm toan.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc gây tê vào trong nhau thai do khuếch tán. Không dùng mepivacain cho người mang thai vì có thể gây tác dụng độc hại với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Người đang dùng mepivacain phải tránh cho con bú, vì có thể gây tác dụng độc hại cho trẻ bú sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR có thể xảy ra do vô ý tiêm thuốc vào trong mạch, gây nồng độ thuốc cao trong huyết tương, do liều quá cao, hoặc do hấp thu nhanh từ nơi tiêm, cũng như do giảm dung nạp, do sự đặc ứng hoặc tính quá mẫn của người bệnh.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Nhịp tim chậm, ức chế cơ tim, tăng giảm huyết áp, truy tim mạch, phù.

Hệ thần kinh trung ương: Lo lắng, bồn chồn, mất định hướng, lú lẫn, cơn động kinh, ngủ lơ mơ, mất ý thức, rét run.

Da: Mày đay, ngứa, toát mồ hôi, ban đỏ.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tê đầu lưỡi.

Tai chổ: Nhói như kim châm và nóng rát nhất thời ở noi tiêm.

Thần kinh - cơ và xương: Run.

Mắt: Nhìn mờ.

Tai: Ù tai.

Hô hấp: Ngừng hô hấp.

Khác: Phản ứng dạng phản vệ, run rẩy.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị ức chế hô hấp: Bảo vệ và duy trì đường không khí thông suốt, cho thở oxy và thực hiện hô hấp hỗ trợ hoặc điều khiển nếu cần.

Điều trị ức chế tuần hoàn: Cho thuốc tăng huyết áp, ephedrin, metaraminol hoặc mephentermin và truyền dịch tĩnh mạch sớm.

Điều trị co giật: Cho thuốc benzodiazepin, như diazepam (với liều 2,5 mg, có thể cho nhắc lại), hoặc cho barbiturat có thời gian tác dụng cực ngắn, như tiêm tĩnh mạch thiopental (với lượng gia tăng 50 - 100 mg). Nhưng cần nhớ là barbiturat có thể gây ức chế tuần hoàn. Cũng có thể dùng thuốc phong bế thần kinh - cơ để làm giảm biểu hiện co giật kéo dài của cơ. Phải thực hiện hô hấp nhân tạo nếu dùng thuốc phong bế thần kinh cơ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Có thể dùng mepivacain hydroclorid bằng cách gây tê từng lớp, gây tê ngoài màng cứng (gồm cả khoang cùng) hoặc bằng cách gây tê thần kinh ngoại biên. **Không bao giờ** được dùng dung dịch mepivacain hydroclorid chứa chất bảo quản để gây tê ngoài màng cứng hoặc khoang cùng. Khi dùng mepivacain, phải có sẵn thiết bị và thuốc hồi sức cần thiết để điều trị những ADR có thể xảy ra.

Liều lượng:

Liều lượng mepivacain hydroclorid thay đổi tùy theo cách thức gây tê, mức độ gây tê cần thiết và đáp ứng của cá nhân người bệnh. Thường dùng liều giảm bớt cho trẻ em, người cao tuổi, người suy yếu hoặc ốm nặng và trong mọi trường hợp có giảm lưu lượng máu ở gan, ví dụ như suy tim sung huyết hoặc bệnh gan. Dùng liều nhỏ nhất và nồng độ thấp nhất cần thiết có thể đạt tác dụng mong muốn. Liều duy nhất tối đa (hoặc tổng liều của nhiều lần dùng trong một thủ thuật), của mepivacain hydroclorid, dùng cho người lớn khỏe mạnh, nặng 70 kg, không dùng thuốc an thần, thường không được vượt quá 400 mg. Tổng liều trong 24 giờ không quá 1 g.

Liều dùng cho trẻ em không được vượt quá 5 - 6 mg/kg, đặc biệt ở trẻ em cân nặng dưới 14 kg. Trẻ nhỏ hơn 3 tuổi hoặc trẻ em cân nặng dưới 14 kg, chỉ nên dùng dung dịch có nồng độ dưới 2%.

Gây tê thẩm (từng lớp): Tối đa 40 ml dung dịch 1% (400 mg) hoặc 80 ml dung dịch 0,5% (400 mg). Dung dịch 0,5% có thể được chuẩn bị bằng cách pha loãng dung dịch 1% với dung dịch natri clorid 0,9% dùng để tiêm.

Gây tê vùng (cổ tử cung, cánh tay, khoang liên sườn, bộ phận sinh dục nữ ngoài): liều 5 - 40 ml dung dịch 1% (50 - 400 mg) hoặc 5 - 20 ml dung dịch 2% (100 - 400 mg) được sử dụng.

Gây tê bộ phận sinh dục nữ ngoài: 1/2 liều được tiêm vào mỗi bên.

Gây tê cản cổ tử cung: Tiêm vào mỗi bên tới 10 ml dung dịch 1% (100 mg), phải tiêm chậm, cách nhau 5 phút giữa các bên. Đây là liều tối đa được khuyến cáo cho thủ thuật trong 90 phút.

Kết hợp gây tê bộ phận sinh dục nữ ngoài và cản cổ tử cung: Liều có thể tối 15 ml dung dịch 1% (150 mg) được tiêm cho mỗi bên.

Gây tê vùng để giảm đau: Liều 1 - 5 ml dung dịch 1% (10 mg đến 50 mg) hoặc 1 - 5 ml dung dịch 2% (20 - 100 mg).

Gây tê ngoài màng cứng hoặc gây tê khoang cùng: Dùng dung dịch 1%, 1,5%, hoặc 2% mepivacain hydrochlorid không chứa chất bảo quản. Để phòng tiêm vào động mạch hoặc tiêm vào khoang dưới màng nhèn một lượng lớn mepivacain, cần tiêm một liều test 5 ml dung dịch gây tê ít nhất 5 phút trước khi cho tổng liều. Liều thông thường:

15 - 30 ml dung dịch 1% (150 - 300 mg) hoặc

10 - 25 ml dung dịch 1,5% (150 - 375 mg) hoặc

10 - 20 ml dung dịch 2% (200 - 400 mg).

Gây tê từng lớp (tiêm thâm) hoặc gây tê vùng trong nha khoa:

Liều thông thường tại mỗi vị trí tiêm trong quai hàm là 1,8 ml dung dịch 2% (36 mg) có chứa levonordefrin (corbadrin) hoặc 1,8 ml dung dịch 3% (54 mg). Tiêm chậm kèm theo hút luân.

Người lớn: Tổng liều 9 ml (180 mg khi dùng dung dịch 2% hoặc 270 mg khi dùng dung dịch 3%) đủ để gây tê toàn bộ khoang miệng. Tổng liều của tất cả các vị trí tiêm không được vượt quá 400 mg.

Trẻ em: Tổng liều phải được tính toán cẩn thận và không được vượt quá 9 ml (180 mg khi dùng dung dịch 2% hoặc 270 mg khi dùng dung dịch 3%). Nhà sản xuất khuyến cáo cách tính liều tối đa cho trẻ em như sau:

$$\text{Liều tối đa (mg)} = \frac{\text{Cân nặng của trẻ (pound)}}{150} \times 400 \text{ mg}$$

Ghi chú: 1 Pound = 0,454 kilogram.

Tương tác thuốc

Thuốc tê có thể đối kháng tác dụng của thuốc chống nhược cơ trên hệ cơ xương.

Sử dụng đồng thời thuốc tê với thuốc ức chế thần kinh trung ương dẫn đến tác dụng ức chế cộng hợp.

Sử dụng đồng thời thuốc tê với thuốc điều trị tăng huyết áp phong bế hạch làm tăng nguy cơ giảm huyết áp nặng và/hoặc tim chậm.

Nếu hấp thu nhanh với lượng lớn, thuốc tê có thể làm tăng hoặc kéo dài tác dụng của thuốc phong bế thần kinh - cơ.

Sử dụng đồng thời thuốc tê với thuốc giảm đau loại thuốc phiện có thể làm giảm tần số hô hấp và thông khí phế nang.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc tiêm mepivacain hydrochlorid ở nhiệt độ 15 - 30 °C; tránh để đóng băng. Bảo quản thuốc tiêm mepivacain hydrochlorid 2% với corbadrin 1: 20 000 ở 15 - 30 °C. Dung dịch dùng trong nha khoa nên bảo quản tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Dung dịch mepivacain hydrochlorid có tính bền cao với thủy phân acid hoặc kiềm và có thể hấp thụ trùng nhiều lần hoặc bảo quản trong thời gian dài. Tuy vậy, không được hấp thụ đựng thuốc dầu gắn kim dùng cho nha khoa, vì nắp đậy lọ không chịu đựng nhiệt độ cao khi hấp. Thêm vào đó, thuốc tiêm chứa corbadrin không ổn định khi hấp. Mepivacain hydrochlorid tương kỵ với hydroxyd kiềm.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều gồm chóng mặt, xanh tím, run, co thắt phế quản.

Xử trí: Chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Cố thử làm hết tác dụng gây tê bằng cách bơm phồng garô khí phía trên vị trí tiêm khi gây tê từng lớp hoặc gây tê vùng. Điều trị cơn co giật bằng diazepam thường có hiệu lực và điều trị giảm huyết áp bằng truyền dịch tĩnh mạch và đặt người bệnh ở tư thế Trendelenburg. Có thể điều trị loạn nhịp chậm (khi tần số tim < 60 lần/phút) bằng tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc dưới da atropin với liều 15 microgam/kg. Khi

phát sinh nhiễm acid chuyển hóa, tiêm tĩnh mạch natri bicarbonat 0,5 - 2 mEq/kg và thực hiện thông khí hỗ trợ sớm (khi có suy hô hấp).

Tên thương mại

Mepivacaine-hamelm; Scandonest.

MERCAPTOPURIN

Tên chung quốc tế: Mercaptopurine.

Mã ATC: L01BB02.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư và ức chế miễn dịch, thuốc chống chuyển hóa purin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 50 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mercaptopurin là một trong những chất tương tự purin có tác dụng ngăn cản sinh tổng hợp acid nucleic. Tuy không phải là thuốc hàng đầu, nhưng thuốc được dùng chủ yếu trong bệnh bạch cầu cấp dòng lympho để điều trị duy trì sau khi đã làm bệnh thuyên giảm bằng hóa trị liệu kết hợp với vincristin, prednisolon và L-asparaginase, trong bệnh bạch cầu cấp dòng tủy và trong bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng với busulfan. Mercaptopurin cạnh tranh với hypoxanthin và guanin về enzym hypoxanthin-guanin-phosphoribosyltransferase (HGPRTase) và bản thân thuốc được chuyển hóa trong tế bào thành một ribonucleotid, có chức năng đối kháng purin. Cuối cùng, tổng hợp RNA và DNA bị ức chế.

Khi dùng mercaptopurin đơn độc để làm thuyên giảm bệnh thì bệnh sẽ thuyên giảm hoàn toàn ở khoảng 25% trẻ em và 10% người lớn bị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, và ở khoảng 10% trẻ em và người lớn bị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy.

Mercaptopurin cũng là một thuốc ức chế miễn dịch mạnh, ức chế mạnh đáp ứng miễn dịch ban đầu, ức chế chọn lọc miễn dịch thể dịch và cũng có một ít tác dụng ức chế đáp ứng miễn dịch tế bào. Hiện nay, mercaptopurin và dẫn chất, azathioprin, là những thuốc quan trọng nhất và có hiệu lực lâm sàng nhất trong nhóm thuốc tương tự purin.

Cũng như những thuốc chống chuyển hóa ức chế khối u khác, kháng thuốc mắc phải là một trở ngại lớn cho việc sử dụng có hiệu quả những thuốc tương tự purin. Tế bào kháng thuốc thường biểu lộ kháng chéo với các thuốc tương tự như với mercaptopurin, thioguanin và 8-azaguanin. Cơ chế kháng thuốc *in vitro* thường gặp nhất là suy giảm hoặc thiếu hoàn toàn enzym HGPRTase trong tế bào ung thư. Ngoài ra, kháng thuốc có thể do giảm ái lực của enzym đối với những cơ chất của nó.

Để ức chế miễn dịch, mercaptopurin đã được thay thế bằng dẫn chất imidazolyl là azathioprin.

Dược động học

Mercaptopurin hấp thu qua đường tiêu hóa không đều và không hoàn toàn. Khoảng 50 % liều được hấp thu. Sinh khả dụng tuyệt đối của mercaptopurin uống có vẻ thấp hơn và rất thay đổi. Tuy vậy, những yếu tố ảnh hưởng đến hấp thu mercaptopurin còn chưa được biết. Trong một nghiên cứu trên người bệnh bị bệnh bạch cầu lympho cấp đã uống và tiêm tĩnh mạch mercaptopurin 75 mg/m², sinh khả dụng tuyệt đối của mercaptopurin uống trung bình là 16% (trong phạm vi 5 - 37%); có ý kiến là thuốc đã bị chuyển hóa trong niêm mạc dạ dày - ruột khi hấp thu và/hoặc bị chuyển hóa bước đầu ở gan. Sau khi uống một liều duy nhất, nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt được trong vòng 2 giờ và không phát hiện thấy thuốc trong huyết thanh sau 8 giờ. Vì những chất đối kháng purin tham

gia nhanh vào các quá trình đồng hóa và dị hóa của purin nên việc đo nồng độ trong máu thực ra là tương ứng với nhiều hợp chất nên nhận định về các nồng độ trong máu là khó khăn.

Mercaptopurin và các chất chuyển hóa của thuốc được phân bố trong toàn bộ lượng nước của cơ thể. Thể tích phân bố của mercaptopurin thường vượt quá lượng nước toàn bộ trong cơ thể. Mặc dù thuốc đi qua hàng rào máu - não, nồng độ trong dịch não tủy không đủ để điều trị bệnh bạch cầu màng não.

Sau khi tiêm tĩnh mạch mercaptopurin, nửa đời thải trừ của thuốc là 21 phút ở trẻ em và 47 phút ở người lớn, mercaptopurin bị oxy hóa mạnh và nhanh trong gan thành acid 6-thiouric bởi enzym xanthin oxydase. Nhóm sulphydryl của mercaptopurin có thể bị methyl hóa và sau đó oxy hóa. Cũng có thể có sự khử thiol, với phần lớn lưu huỳnh được bài tiết dưới dạng sulfat vô cơ.

Mercaptopurin được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng không biến đổi và các chất chuyển hóa. Khoảng một nửa liều uống vào được thải ra trong vòng 24 giờ.

Chỉ định

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho: Mercaptopurin được dùng chủ yếu như một thành phần của nhiều phác đồ hóa trị liệu kết hợp để điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho. Hóa trị liệu kết hợp với những thuốc chống ung thư khác thường làm bệnh thuyên giảm trong thời gian dài hơn là dùng một thuốc đơn độc. Hóa trị liệu kết hợp với vincristin, prednison và L-asparaginase có tác dụng nhất trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở bệnh nhi; có báo cáo là đã thuyên giảm hoàn toàn ở khoảng 90% bệnh nhi được điều trị. Người ta đã dùng mercaptopurin phối hợp với các corticosteroid để gây thuyên giảm bệnh, nhưng hiện nay mercaptopurin thường được dùng cách quãng kết hợp với những thuốc chống ung thư khác (ví dụ methotrexat) để điều trị duy trì, sau khi đã gây thuyên giảm bệnh bằng kết hợp thuốc như vincristin sulfat, prednison và L-asparaginase. Mặc dù những người bệnh sống sót thời gian dài có thể bị tái phát, một số đáng kể trẻ em mắc bạch cầu cấp dòng lympho đã thuyên giảm hoàn toàn bệnh lâu dài sau hóa trị liệu kết hợp như vậy.

Mercaptopurin cũng được dùng đơn độc hoặc kết hợp với những thuốc chống ung thư khác trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy; tuy vậy, các phác đồ dùng những thuốc khác thấy có hiệu quả hơn. Mercaptopurin không có tác dụng dự phòng hoặc điều trị bệnh bạch cầu màng não do nồng độ thuốc thấp trong dịch não tủy; ngoài ra, bệnh bạch cầu màng não lại có thể phát triển trong khi dùng mercaptopurin.

Mercaptopurin không có tác dụng điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng lympho. Mercaptopurin không có tác dụng điều trị bệnh Hodgkin và những u lympho có liên quan hoặc những u đặc.

Mercaptopurin được dùng kết hợp với thuốc khác để điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, bệnh bạch cầu mạn dòng tủy. Mercaptopurin dùng để điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy, mặc dù không hiệu quả bằng busulfan, mercaptopurin có thể làm thuyên giảm bệnh tạm thời ở 30 - 50% người bệnh. Mercaptopurin là thuốc thay thế được chọn đối với những người bệnh đã trở nên kháng với busulfan và có thể có tác dụng trong 5 - 10% người bệnh đang ở giai đoạn con cấp nguyên bào của bệnh khi busulfan không còn hiệu quả.

U lympho không phải Hodgkin: Dùng kết hợp với thuốc khác trong điều trị duy trì.

Viêm ruột: Tuy azathioprin thường được ưa dùng hơn nhưng có báo cáo cho thấy mercaptopurin có tác dụng đối với bệnh Crohn (thể vừa hoặc nặng) để duy trì kết quả điều trị ở bệnh nhân phụ thuộc corticosteroid và cải thiện tình trạng ở bệnh nhân bị bệnh Crohn có lỗ dò. Ngoài ra, mercaptopurin còn được dùng để điều trị viêm loét ruột.

Chống chỉ định

Không được dùng mercaptopurin trừ khi đã chẩn đoán chắc chắn là người bệnh bị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho hoặc bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng busulfan. Người thầy thuốc chịu trách nhiệm phải biết đánh giá đáp ứng đối với hóa trị liệu.

Mẫn cảm đối với mercaptopurin hoặc bất cứ thành phần nào của chế phẩm.

Người bệnh trước đây đã kháng mercaptopurin hoặc thioguanin.

Bệnh gan nặng, suy tủy xương nặng.

Thận trọng

Mercaptopurin là thuốc có độc tính cao với chỉ số điều trị thấp và đáp ứng điều trị bao giờ cũng kèm một dấu hiệu độc tính nào đó. Phải dùng thuốc dưới sự giám sát thường xuyên của thầy thuốc có kinh nghiệm điều trị với những thuốc gây độc tế bào.

Người bệnh dùng thuốc ức chế tủy xương có tần suất nhiễm khuẩn tăng và có khả năng biến chứng chảy máu. Vì những biến chứng này có thể gây tử vong, cần hướng dẫn người bệnh báo cho thầy thuốc nếu có sốt, viêm họng hoặc chảy máu bất thường hoặc vết thâm tím. Phải theo dõi cẩn thận tình trạng huyết học của người bệnh và thực hiện những xét nghiệm huyết học (hemoglobin hoặc hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu) ít nhất một lần mỗi tuần trong khi điều trị với mercaptopurin. Vì thuốc có thể tác động chậm về huyết học và số lượng huyết cầu trong máu ngoại biên có thể giảm xuống trong nhiều ngày sau khi ngừng điều trị, nên phải tạm ngừng điều trị khi có dấu hiệu đầu tiên giảm bạch cầu nhiều hoặc nhanh hoặc suy giảm tủy xương khác thường. Nếu số lượng bạch cầu hoặc tiểu cầu vẫn không đổi trong 2 - 3 ngày hoặc tăng lên, có thể tiếp tục điều trị với mercaptopurin.

Nếu không biết chắc chắn tình trạng tủy xương, làm tủy đồ (hút và/hoặc sinh thiết) có thể giúp phân biệt giữa tiến triển của bệnh bạch cầu, kháng thuốc và giảm sản tủy xương do mercaptopurin. Trong điều trị bệnh bạch cầu cấp, có thể dùng mercaptopurin khi có giảm tiểu cầu và chảy máu; trong một số trường hợp, chảy máu đã ngừng và số lượng tiểu cầu tăng trong khi điều trị với mercaptopurin. Quyết định tăng hay giảm liều lượng hoặc tiếp tục hay ngừng điều trị với mercaptopurin phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm bệnh đang được điều trị, tình trạng huyết học của người bệnh, tác dụng nhanh hay chậm về mặt huyết học và những biện pháp hỗ trợ sẵn có.

Điều trị suy tủy nặng có thể gồm liệu pháp hỗ trợ, kháng sinh chống biến chứng nhiễm khuẩn và truyền những thành phần của máu. Cũng như với những thuốc ức chế tủy xương khác, cần đặc biệt thận trọng khi dùng mercaptopurin cho người bệnh mới dùng thuốc ức chế tủy khác hoặc liệu pháp phóng xạ hoặc người bệnh có số lượng bạch cầu trung tính và/hoặc tiểu cầu suy giảm.

Phải xác định nồng độ transaminase, phosphatase kiềm và bilirubin huyết thanh mỗi tuần trong khi bắt đầu điều trị bằng mercaptopurin và mỗi tháng sau đó. Nên xét nghiệm thường xuyên hơn cho người bị bệnh gan từ trước hoặc người dùng những thuốc gây độc hại gan khác; phải đặc biệt thận trọng khi dùng đồng thời mercaptopurin và những thuốc gây độc hại gan khác. Nếu kết quả xét nghiệm cho thấy chức năng gan xấu đi và nếu xảy ra vàng da, gan to, chán ăn kèm đau ở vùng hạ sườn phải, hoặc những dấu hiệu khác về viêm gan nhiễm độc hoặc ứ mật, phải ngừng thuốc cho tới khi có thể xác định bệnh căn.

Nếu dùng đồng thời allopurinol và mercaptopurin, phải giảm liều mercaptopurin xuống còn 25 - 33% liều thường dùng. Tuy vậy, nên tránh dùng đồng thời những thuốc này vì liều mercaptopurin rất cần thay đổi khi có mặt allopurinol và nên dùng thioguanin thay cho mercaptopurin.

Người bệnh dùng mercaptopurin có thể biếu lộ giảm mẫn cảm tế bào và giảm loại bô ghép cùng loại. Gây miễn dịch đối với tác nhân gây nhiễm khuẩn hoặc vắc xin sẽ giảm ở những người bệnh này. Cần phải lưu ý những ảnh hưởng đó về mặt nhiễm khuẩn gian phát và nguy cơ ung thư sau này.

Thuốc có khả năng gây ung thư ở người, nhưng mức độ của nguy cơ này chưa được rõ. Cần điều chỉnh liều ở người bệnh có suy thận hoặc suy gan và phải dùng thận trọng ở người cao tuổi, vì độc tính của các thuốc ức chế miễn dịch tăng lên ở đối tượng này.

Chú ý giảm liều ở người bị giảm chức năng thận, chức năng gan.

Thời kỳ mang thai

Mercaptopurin có thể gây nguy hại cho thai khi dùng cho người mang thai. Phụ nữ dùng mercaptopurin trong 3 tháng đầu thai kỳ có tỷ lệ sảy thai cao hơn. Chỉ nên dùng mercaptopurin trong thời kỳ mang thai nếu biết chắc chắn là lợi ích sẽ hơn hẵn nguy cơ có thể xảy ra đối với thai và phải thận trọng đặc biệt khi dùng mercaptopurin trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Nếu mercaptopurin được dùng trong thai kỳ hoặc nếu người bệnh có thai trong khi uống thuốc, phải báo cho người bệnh biết về mối nguy hại có thể xảy ra đối với thai. Báo cho phụ nữ có khả năng mang thai phải áp dụng biện pháp tránh thai hữu hiệu.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết mercaptopurin có vào sữa người hay không. Vì nhiều thuốc bài tiết vào sữa người và vì mercaptopurin có thể gây các ADR nghiêm trọng cho trẻ nhỏ bú mẹ, cần xem xét quyết định nên ngừng cho bú hoặc ngừng dùng thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng độc hại chính và nghiêm trọng nhất của mercaptopurin là suy tủy và độc đối với gan.

Rất thường gặp, ADR > 1/10 (10%)

Huyết học: Suy tủy, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu. Xuất hiện: 7 - 10 ngày; tháp nhất: 14 - 16 ngày; phục hồi: 21 - 28 ngày. Gan: Út mật trong gan và hoại tử ở trung tâm tiêu thùy (40%) (biểu hiện là tăng bilirubin huyết, tăng phosphatase kiềm và tăng AST), vàng da, còi trướng, bệnh về não. Hay xảy ra với liều > 2,5 mg/kg/ngày. Thường xuất hiện trong vòng 2 tháng trị liệu nhưng cũng có thể xuất hiện sau 1 tuần hoặc muộn tới 8 năm.

Thường gặp, 1/100 < ADR < 1/10

TKTW: Sốt do thuốc.

Thận: Nghiêm độc thận.

Da: Tăng sắc tố mô, ban.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng acid uric huyết.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm miệng, chán ăn, đau dạ dày và viêm niêm mạc (có thể cần dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa và giảm liều).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Khô, sẫm màu, ban tróc vảy, rụng tóc.

Tiêu hóa: Viêm lưỡi, phân hắc ín.

Sinh dục: Giảm tinh trùng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều quan trọng là phải ngừng thuốc tạm thời khi có dấu hiệu đầu tiên về giảm số lượng bạch cầu, tiểu cầu hoặc nồng độ hemoglobin nhiều và nhanh thường. Nếu sau đó số lượng bạch cầu hoặc tiểu cầu vẫn không đổi trong 2 hoặc 3 ngày hoặc tăng lên, có thể tiếp tục điều trị. Với độc tính huyết học nghiêm trọng có thể cần liệu pháp hỗ trợ bằng truyền tiểu cầu khi có chảy máu và kháng sinh kèm truyền bạch cầu hạt nếu có bằng chứng nhiễm khuẩn.

Liều lượng và cách dùng

Mercaptopurin được dùng uống. Uống thuốc 1 - 2 giờ trước hoặc sau khi ăn. Trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, uống thuốc vào buổi chiều tối có thể làm giảm nguy cơ tái phát.

Điều trị cảm ứng:

Phải xác định liều lượng của mercaptopurin cho từng người bệnh dựa trên đáp ứng lâm sàng, huyết học và dung nạp thuốc để đạt kết quả điều trị tối ưu với ADR tối thiểu. Khi người bệnh dùng đồng thời allopurinol và mercaptopurin, phải giảm liều mercaptopurin xuống còn 25 - 33% liều thường dùng.

Liều cảm ứng thường dùng của mercaptopurin đối với trẻ em và người lớn là 2,5 mg/kg mỗi ngày. Liều này thường là 50 mg cho trẻ em 5 tuổi và 100 - 200 mg cho người lớn. Hoặc cách khác, bệnh nhi có thể dùng 70 mg/m² mỗi ngày, và người lớn 80 - 100 mg/m² mỗi ngày. Liều tổng cộng hàng ngày có thể dùng một lần. Nếu không có cải thiện lâm sàng hoặc bằng chứng rõ ràng về thuyên giảm huyết học và nếu độc tính không phát triển sau thời gian 4 tuần, có thể thận trọng tăng liều lên tới 5 mg/kg mỗi ngày.

Điều trị duy trì:

Sau khi bệnh thuyên giảm, liều duy trì thay đổi tùy từng người bệnh, nhưng liều thường dùng là 1,5 - 2,5 mg/kg mỗi ngày, uống một lần. Nên lưu ý là khi bệnh nhi bị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho đang thuyên giảm, có thể đạt hiệu quả điều trị cao khi phối hợp mercaptopurin với những thuốc khác (nhất là với methotrexat) để duy trì kết quả.

Liều lượng trong suy thận:

Người bệnh suy giảm chức năng thận phải dùng liều mercaptopurin thấp hơn để tránh tăng tích lũy thuốc.

Điều trị viêm loét ruột:

Liều thường dùng là 1 - 1,5 mg/kg/ngày.

Tương tác thuốc

Alopurinol: Với liều 300 - 600 mg mỗi ngày, allopurinol ức chế sự oxy hóa của mercaptopurin bởi xanthin oxydase, do đó làm tăng khả năng gây độc của mercaptopurin, đặc biệt gây suy tủy. Nếu dùng allopurinol và mercaptopurin đồng thời, phải giảm liều mercaptopurin xuống 25 - 33% so với liều thường dùng và hiệu chỉnh liều dùng sau đó tùy theo đáp ứng của người bệnh và ADR.

Thuốc gây độc hại gan: Vì có thể tăng nguy cơ gây độc hại gan,

cần hết sức thận trọng và theo dõi chặt chẽ chức năng gan ở người bệnh dùng đồng thời mercaptopurin và những thuốc gây độc hại gan khác. Người ta đã thấy một tỷ lệ nhiễm độc gan cao ở người bệnh dùng mercaptopurin và doxorubicin, thuốc này vốn không được coi là độc hại đối với gan.

5-aminosalicylat (như olsalazin, mesalamin, sulfasalazin) khi phối hợp với mercaptopurin làm tăng độc tính với tủy xương.

Thuốc ức chế tủy xương như trimethoprim, sulfamethoxazol khi phối hợp với mercaptopurin gây ức chế mạnh tủy xương. Cần giảm liều mercaptopurin.

Warfarin: Mercaptopurin ức chế tác dụng chống đông của warfarin. Không dùng đồng thời mercaptopurin với natalizumab, trastuzumab, vắc xin sống.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén mercaptopurin trong bao bì kín, ở nhiệt độ 15 - 25 °C, nơi khô ráo.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chán ăn, buồn nôn, nôn và ỉa chảy, suy tủy, rối loạn chức năng gan và viêm dạ dày - ruột.

Không có thuốc giải đặc hiệu với mercaptopurin.

Thẩm tách không loại bỏ được mercaptopurin ra khỏi cơ thể.

Xử trí: Ngừng ngay thuốc, có thể gây nôn ngay, điều trị triệu chứng, nếu cần có thể truyền máu.

Thông tin qui chế

Mercaptopurin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Catoprine.

MEROPENEM

Tên chung quốc tế: Meropenem.

Mã ATC: J01DH02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm carbapenem, họ beta-lactam.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ bột pha tiêm chứa meropenem trihydrat tương đương với 500 mg, 1g meropenem khan.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Meropenem là một kháng sinh tổng hợp nhóm carbapenem, có cấu trúc và tác dụng được lý tương tự các thuốc trong nhóm là imipenem và ertapenem. Khác với imipenem, meropenem bền vững với tác dụng thủy phân của dehydropeptidase 1 (DHP-1) có ở vi nhung mao của tế bào ống lượn giàn của thận, vì vậy không cần dùng cùng với chất ức chế DHP-1 như cilastatin.

Thuốc có tác dụng diệt khuẩn thông qua ức chế sự tổng hợp vách tế bào bằng cách thâm qua thành tế bào của hầu hết vi khuẩn Gram âm và Gram dương, gắn vào các protein liên kết penicillin (PBP) và làm bất hoạt các protein này. Thuốc có ái lực mạnh nhất với PBP 2, 3 và 4 của *Escherichia coli* và *Pseudomonas aeruginosa*, PBP 1, 2 và 4 của *Staphylococcus aureus*. Nồng độ diệt khuẩn điển hình gấp một hoặc hai lần nồng độ kim khuẩn, ngoại lệ với *Listeria monocytogenes*, nồng độ diệt khuẩn chưa được xác định. Meropenem bền vững với nhiều loại beta-lactamase (bao gồm penicillinase, cephalosporinase và beta-lactamase phổ rộng; nhưng không bền với tác dụng thủy phân của metallo-beta lactamase).

Phổ tác dụng của meropenem tương tự như imipenem bao gồm hầu hết các vi khuẩn Gram âm, Gram dương và một số vi khuẩn ký khí. Tuy nhiên tác dụng của meropenem có phần mạnh hơn so với imipenem trên *Enterobacteriaceae* và có phần kém hơn imipenem trên vi khuẩn Gram dương.

Meropenem có tác dụng trên *in vitro* và trên lâm sàng với các vi khuẩn sau đây: Vi khuẩn Gram dương hiếu khí và hiếu khí không bắt buộc: *Streptococcus pneumoniae* (chủng nhạy cảm penicillin), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *Staphylococcus aureus* (kể cả các chủng tiết beta-lactamase, không bao gồm các chủng kháng oxacilin/methicilin), *Enterococcus faecalis* (không bao gồm chủng kháng vancomycin) và *S. viridans*. Vi khuẩn Gram âm hiếu khí và hiếu khí không bắt buộc: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (kể cả chủng tiết beta-lactamase), *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis* và *Pseudomonas aeruginosa*. Các vi khuẩn kị khí: *Bacteroides fragilis*, *B. thetaiotaomicron* và *Peptostreptococcus*.

Kháng chéo có thể xảy ra giữa meropenem và các kháng sinh carbapenem khác. Cơ chế kháng thuốc có thể là: Giảm tính thẩm của màng ngoài vi khuẩn Gram âm (do giảm sản xuất porin); giảm ái lực đối với PBP; tăng vận chuyển tích cực thuốc ra ngoài tế bào vi khuẩn; sản xuất beta lactamase có thể thủy phân các carbapenem. Không có kháng chéo giữa meropenem và các kháng sinh họ quinolon, aminosid, macrolid và tetracycline. Tuy nhiên, một số chủng vi khuẩn có thể kháng nhiều hơn một nhóm kháng sinh do cơ chế giảm tính thẩm màng tế bào và/hoặc tăng vận chuyển thuốc ra ngoài.

Dược động học

Sau khi tiêm tĩnh mạch 0,5 g và 1 g meropenem trong 5 phút, nồng độ đỉnh trong huyết tương đo được lần lượt là 50 và 112 microgam/ml. Nếu truyền trong 30 phút, nồng độ đỉnh thu được tương ứng là 23 và 49 microgam/ml. Thuốc phân bố rộng rãi trong các tổ chức của cơ thể, bao gồm cả dịch não tuy và màng, thể tích phân bố người lớn 15 - 20 lít, trẻ em: 0,3 - 0,4 lít/kg. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 2%. Nửa đời thải trừ trong huyết thanh của thuốc khoảng 1 giờ, kéo dài hơn ở người suy thận. Độ thanh thải trung bình là 287 ml/phút với liều 250 mg và là 205 ml/phút với liều 2 g. Meropenem thải trừ chủ yếu nhờ bài tiết ở ống thận và lọc qua cầu thận. Khoảng 70% liều dùng được tìm thấy ở dạng không đổi trong nước tiểu trong khoảng 12 giờ. Khoảng 2% liều dùng thải trừ qua phân. Thuốc bị loại trừ bởi thẩm tách máu.

Liên quan dược lực học, dược động học:

Giống như các kháng sinh khác họ beta-lactam, thời gian có nồng độ meropenem trong huyết tương cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) là thông số tương quan tốt nhất với hiệu quả. Trong các mô hình tiền lâm sàng, meropenem chứng tỏ có hoạt tính khi thời gian có nồng độ huyết tương cao hơn MIC vào khoảng 40% khoảng cách dùng thuốc. Mục tiêu này không được chứng minh trong lâm sàng.

Chỉ định

Meropenem được chỉ định cho các trường hợp nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi khuẩn Gram âm và Gram dương nhạy cảm với thuốc ở người lớn và trẻ em từ 3 tháng tuổi trở lên. Bao gồm: Viêm phổi (viêm phổi cộng đồng hoặc mắc phải tại bệnh viện), viêm phế quản - phổi ở bệnh nhân xo hang, nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng, nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng, nhiễm khuẩn trong và sau cuộc đẻ, nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da có biến chứng, viêm màng não nhiễm khuẩn cấp tính, bệnh nhân sốt do giảm bạch cầu.

Chống chỉ định

Quá mẫn với meropenem hoặc carbapenem. Có tiền sử bị phản ứng phản vệ khi dùng beta-lactam.

Thận trọng

Thận trọng khi sử dụng cho các bệnh nhân quá mẫn với kháng sinh nhóm beta-lactam (bao gồm các penicilin, cephalosporin), do tăng nguy cơ xảy ra phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng.

Bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với nhiều dị nguyên khác nhau cũng tăng nguy cơ bị phản ứng quá mẫn đe dọa tính mạng với beta-lactam.

Không nên sử dụng đồng thời meropenem với probenecid. Thận trọng khi sử dụng đồng thời với acid valproic hoặc divalproate natri. Cần giảm liều khi sử dụng cho bệnh nhân suy thận ($Cl_{cr} \leq 50$ ml/phút trở xuống). Giảm thiểu cầu đã được báo cáo ở bệnh nhân suy thận sử dụng meropenem.

Co giật và các phản ứng bất lợi trên thần kinh trung ương đã được báo cáo khi sử dụng meropenem, nguy cơ tăng lên ở những bệnh nhân sẵn có bệnh ở hệ thống thần kinh trung ương (ví dụ như tổn thương não, tiền sử động kinh) hoặc bị viêm màng não do vi khuẩn, và/hoặc suy chức năng thận. Cần giảm liều hoặc ngừng dùng meropenem.

Sử dụng kháng sinh kéo dài có thể làm quá phát các loại nấm và vi khuẩn không nhạy cảm. Viêm đại tràng giả mạc và tiêu chảy liên quan đến *C. difficile* đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng meropenem. Vì vậy cần theo dõi và có chẩn đoán phù hợp nếu bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi điều trị bằng meropenem. Cần theo dõi chức năng gan định kỳ khi sử dụng meropenem, đặc biệt ở các bệnh nhân đã có bệnh gan từ trước vì meropenem có thể

gây độc với gan. Tuy nhiên không cần hiệu chỉnh liều meropenem khi dùng cho các bệnh nhân này.

Sử dụng meropenem có thể gây dương tính giả khi làm test Coomb trực tiếp hoặc gián tiếp.

Thời kỳ mang thai

Không tìm thấy bằng chứng là meropenem làm giảm khả năng sinh sản hoặc gây hại với thai động vật. Chưa có các nghiên cứu có đối chứng được thực hiện trên phụ nữ có thai và không rõ thuốc có gây hại cho thai nhi hay không. Cần thận trọng tránh dùng meropenem cho phụ nữ mang thai, chỉ sử dụng sau khi cân nhắc kỹ, thấy lợi ích vượt trội nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ thuốc có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Nên tránh sử dụng meropenem cho phụ nữ nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR ≥ 1/100

Máu và hệ bạch huyết: Tăng tiểu cầu.

Thần kinh: Đau đầu.

Tiêu hóa: Táo bón, tiêu chảy, nôn và buồn nôn, đau bụng.

Gan, mật: Tăng transminase, phosphatase kiềm, lactic dehydrogenase huyết thanh.

Da: Mẩn, ngứa.

Tai chỗ tiêm: Viêm, đau.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Nhiễm khuẩn: Nhiễm nấm *Candida* ở miệng và âm đạo.

Máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu ura eosin, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính.

Thần kinh: Dị cảm.

Gan, mật: Tăng bilirubin huyết thanh.

Da: Mày đay.

Tiết niệu: Tăng urê và creatinin máu.

Tai chỗ tiêm: Viêm tĩnh mạch huyết khối.

Hiếm gặp, 1/1 000 > ADR > 1/10 000 hoặc tần suất chưa xác định

Máu: Mất bạch cầu hạt, thiếu máu tan máu.

Miễn dịch: Phù Quincke, phản ứng phản vệ.

Thần kinh: Co giật.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng do dùng kháng sinh.

Da: Ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra các ADR nghiêm trọng, cần ngừng dùng meropenem và áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp.

Khi bệnh nhân bị co giật hoặc gấp các phản ứng bất lợi trên thần kinh trung ương, cần giảm liều hoặc ngừng dùng meropenem.

Nếu bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi điều trị bằng meropenem, cần theo dõi và có chẩn đoán, điều trị phù hợp.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Meropenem được sử dụng theo đường tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch.

Để tiêm tĩnh mạch: Hòa tan lọ thuốc 500 mg hoặc 1 g meropenem với 10 hoặc 20 ml nước cất pha tiêm để tạo dung dịch có nồng độ khoảng 50 mg/ml và tiêm chậm trong 3 đến 5 phút.

Để truyền tĩnh mạch: Meropenem được hòa tan trong dung môi tương thích và truyền trong khoảng 15 đến 30 phút.

Liều dùng:

Liều và thời gian điều trị tùy theo mức độ nhiễm khuẩn và đáp ứng của người bệnh.

Liều dùng cho người lớn:

Viêm phổi (viêm phổi cộng đồng hoặc mắc phải tại bệnh viện), nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng, nhiễm khuẩn trong ổ

bụng có biến chứng, nhiễm khuẩn trong và sau khi sinh con, nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da: 500 mg hoặc 1 g, mỗi 8 giờ.

Viêm phế quản phổi ở bệnh nhân xơ hang, viêm màng não: 2 g mỗi 8 giờ.

Bệnh nhân sốt do giảm bạch cầu: 1 g mỗi 8 giờ.

Liều dùng ở trẻ em:

Trẻ từ 3 tháng đến 11 tuổi, cân nặng dưới 50 kg:

Viêm phổi (viêm phổi cộng đồng hoặc mắc phải tại bệnh viện), nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng, nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng, nhiễm khuẩn trong và sau cuộc đẻ, nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da: 10 mg/kg hoặc 20 mg/kg, mỗi 8 giờ. Viêm phế quản phổi ở bệnh nhân xơ hang, viêm màng não: 40 mg/kg, mỗi 8 giờ.

Bệnh nhân sốt giảm bạch cầu: 20 mg/kg, mỗi 8 giờ.

Trẻ cân nặng từ 50 kg trở lên dùng liều như người lớn.

Bệnh nhân suy thận:

Cần giảm liều meropenem khi dùng cho bệnh nhân có $\text{Cl}_{\text{cr}} \leq 50 \text{ ml/phút}$. Bệnh nhân có Cl_{cr} từ 26 - 50 ml/phút dùng liều thông thường mỗi 12 giờ, từ 10 - 25 ml/phút dùng nửa liều thông thường mỗi 12 giờ và dưới 10 ml/phút dùng nửa liều thông thường mỗi 24 giờ.

Vì meropenem bị thải loại trong khi thẩm tách máu nên cần đưa thêm thuốc sau mỗi lần thẩm tách máu.

Chưa có kinh nghiệm về sử dụng meropenem ở bệnh nhân bị suy thận.

Bệnh nhân suy gan:

Không cần hiệu chỉnh liều meropenem.

Nguời cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều nếu $\text{Cl}_{\text{cr}} \geq 50 \text{ ml/phút}$.

Tương tác thuốc

Aminoglycosid: Tương tác được lực học, hiệp đồng tác dụng trên vi khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*.

Probenecid: Probenecid làm giảm bài tiết meropenem qua ống thận, làm tăng nồng độ thuốc trong máu và kéo dài thời gian thải trừ thuốc. Nên tránh sử dụng đồng thời.

Acid valproic: Meropenem làm giảm nồng độ acid valproic xuống dưới giới hạn điều trị mong muốn, cần thận trọng khi dùng phối hợp.

Thuốc chống đông máu dùng đường uống: Meropenem có thể làm tăng tác dụng chống đông của warfarin khi dùng đồng thời, cần thận trọng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản lọ thuốc bột ở nhiệt độ phòng 15 - 25 °C.

Dung dịch thuốc sau khi hoàn nguyên có nồng độ 50 mg/ml (hòa tan bằng nước cất) có thể ổn định trong khoảng 2 giờ ở nhiệt độ phòng (15 - 25 °C) hoặc khoảng 12 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh (4 °C).

Dung dịch thuốc được pha loãng để truyền tĩnh mạch, nồng độ 1 - 20 mg/ml: Nếu pha trong dung dịch natri clorid 0,9% sẽ ổn định trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc trong 24 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh; nếu pha trong glucose 5% sẽ ổn định trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc trong 4 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh.

Tương kỵ

Ngoài dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% nêu trên, không được trộn meropenem với bất kỳ thuốc nào khác.

Quá liều và xử trí

Quá liều meropenem thường liên quan đến sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy thận mà không hiệu chỉnh liều phù hợp. Biểu hiện khi sử dụng quá liều chính là các ADR của thuốc, thường sẽ giảm bớt hoặc hết khi ngừng thuốc hoặc giảm liều. Có thể cần điều trị triệu chứng khi quá liều meropenem. Ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, meropenem sẽ nhanh chóng thải trừ qua thận. Thẩm tách máu giúp thải trừ meropenem và các chất chuyển hóa của thuốc.

Thông tin qui chế

Meropenem có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Alpenam; Aresonem; Canem; Carmero; Cibenzol 5; Cipenem; Efne; Emerop; Faromen; Fatimip Inj; Fulspec; Gompenem; Inpinem; Kilmem; Klopenem; Laboya; Lironem; Lykapiper; Maxpenem; Medozopen; Medozopen; Mefecid; Meremed; Merofar; Merofen 0.5; Merofen 1; Meromarksans; Meromir; Meronem; Meropenem GSK; Meroprem; Merosun; Merpein; MexopemGP; Monan-MJ; Narofil; Newmetforn; Pimenem; Pizulen; Romapen; Romenam; Ronem; Ropenem; Sanbemerosan; Sanmero; Sifaropen; Tinropen; Tripenem 1; Vhpenem.

MESALAZIN (Mesalamin, fosalamin)

Tên chung quốc tế: Mesalazine (Fisalamine, Mesalamine).

Mã ATC: A07EC02.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm đường tiêu hóa, thuốc điều trị viêm ruột.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc dạng: 250 mg; 500 mg; 1 g.

Hỗn dịch đê thụt trực tràng: 1 g/100 ml; 2 g/60 ml; 4 g/60 ml.

Viên bao tan trong ruột: 250 mg; 400 mg; 500 mg; 800 mg; 1,2 g.

Viên nang giải phóng kéo dài 250 mg; 500 mg; 0,375 g (chứa phenylalanin 0,56 mg/viên).

Thuốc cốt bao tan trong ruột: gói 500 mg; 1 g; 1,5 g; 2 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mesalazin (acid 5-aminosalicylic, 5-ASA) được xem là thành phần có hoạt tính của sulfasalazin. Thuốc có tác dụng chống viêm tại đường tiêu hóa. Do đáp ứng viêm thường phức tạp, cơ chế tác dụng chính xác của mesalazin chưa được biết rõ, nhưng hình như thuốc tác dụng tại chỗ hơn là tác dụng toàn thân. Không giống với các salicylat, mesalazin không bị chuyển hóa thành acid salicylic để có tác dụng được lý. Mesalazin ức chế cyclooxygenase, làm giảm tạo thành prostaglandin trong đại tràng. Nhờ vậy, thuốc có tác dụng ức chế tại chỗ chống lại việc sản xuất các chất chuyển hóa của acid arachidonic, các chất này tăng ở những người bị viêm ruột mạn tính. Các chế phẩm của mesalazin có thể có tác dụng tốt với người bệnh nhạy cảm với sulfasalazin. Dạng thuốc thụt của mesalazin có tác dụng tương tự sulfasalazin dạng uống hoặc hydrocortison dạng thụt ở những người viêm loét ở đoạn cuối đại tràng mức độ nhẹ và vừa. Những người kháng với sulfasalazin dạng uống và hydrocortison dạng uống có thể đáp ứng với mesalazin dạng dùng đường trực tràng. Dùng mesalazin đường trực tràng phối hợp với sulfasalazin dạng uống hoặc corticoid có thể tăng hiệu quả điều trị, nhưng cũng tăng nguy cơ bị các ADR.

Dược động học

Mesalazin hấp thu kém khi dùng đường trực tràng (chỉ khoảng 15%, có báo cáo cho rằng từ 10 - 30 % liều đã dùng). Hấp thu phụ thuộc vào thời gian lưu giữ thuốc ở trực tràng, pH và thể tích hỗn dịch mesalazin và tình trạng bệnh. Dung dịch trung tính hấp thu tốt hơn dung dịch acid. Hỗn dịch mesalazin thường được lưu giữ trong trực tràng khoảng 3,5 - 12 giờ sau khi thụt; thuốc lưu giữ lâu sẽ tăng hấp thu. Dạng thuốc đạn mesalazin thường được lưu giữ trong trực tràng từ 1 - 3 giờ sau khi dùng.

Khoảng 70 ± 10% mesalazin dạng uống hấp thu ở đoạn đầu ruột non khi dùng dưới dạng viên không bao hoặc không liên kết với

một chất mang; một số có thể hấp thu ở đoạn cuối ruột non, nhưng mesalazin hấp thu kém ở đại tràng. Một số dạng thuốc uống khác được bào chế để có thể giải phóng mesalazin đến chỗ viêm xa hơn. Sau khi uống dạng thuốc này, khoảng 50% mesalazin được giải phóng ở ruột non và 50% ở đại tràng, mặc dù lượng thuốc giải phóng có thể thay đổi tùy từng người bệnh. Khoảng 25 ± 10% mesalazin giải phóng được hấp thu khi uống. Sự phân bố thuốc trong các mô và dịch cơ thể chưa được mô tả một cách đầy đủ. Sau khi thụt hỗn dịch mesalazin ở người lớn, thuốc phân bố từ trực tràng đi vào ruột thường đến được góc dưới lách và có thể đi lên ruột. Sau khi đặt thuốc đạn, thuốc phân bố vào một số khu vực ở niêm mạc trực tràng. Nửa đời trong huyết tương của mesalazin khoảng 40 phút và 40 - 50% liên kết với protein huyết tương. Thể tích phân bố khoảng 18 lít.

Sự chuyển hóa của mesalazin vẫn chưa được chứng minh một cách rõ ràng. Phần được hấp thu hầu như bị acetyl hóa hoàn toàn ở thành ruột và gan thành acid N-acetyl-5-aminosalicylic; mesalazin và acid N-acetyl-5-aminosalicylic cũng có thể kết hợp với acid glucoronic. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương từ 4 - 12 giờ. Các chất chuyển hóa đã acetyl hóa có nửa đời trong huyết tương khoảng 70 phút và khoảng 80% liên kết với protein huyết tương. Sau khi uống, mesalazin qua được hàng rào nhau thai nhưng chỉ với một lượng không đáng kể; lượng thuốc phân bố vào sữa cũng rất nhỏ. Đối với việc dùng thuốc bằng đường trực tràng, hiện nay vẫn chưa biết liệu mesalazin có đi qua nhau thai hay không và mesalazin cũng như chất chuyển hóa của nó có phân bố vào sữa hay không. Sau khi uống mesalazin ở người lớn khỏe mạnh, khoảng 20% liều đã uống được thải trừ ở thận, chủ yếu dưới dạng acid N-acetyl-5-aminosalicylic và một lượng ít qua phân.

Sau khi thụt hỗn dịch qua trực tràng, thuốc được bài tiết chủ yếu qua phân ở dạng không biến đổi và dạng đã acetyl hóa, một lượng nhỏ mesalazin và chất chuyển hóa của nó bài tiết qua nước tiểu, phần thuốc không hấp thu được bài tiết qua phân; bài tiết qua mật không đáng kể.

Mesalazin được dùng uống hoặc đường trực tràng để điều trị viêm loét đại tràng cấp, hoặc điều trị duy trì bệnh viêm loét đại tràng đã thuyên giảm. Một số chế phẩm còn được dùng để điều trị duy trì bệnh Crohn.

Chỉ định

Điều trị viêm loét đoạn cuối đại tràng mức độ nhẹ đến trung bình, viêm đại tràng sigma, viêm trực tràng.

Viên uống: Chữa viêm loét đại tràng chảy máu; bệnh Crohn.

Viên đặt: Bệnh Crohn hoặc viêm loét đại tràng chảy máu ở hậu môn, trực tràng.

Thụt: Bệnh Crohn hoặc viêm loét đại tràng chảy máu đoạn từ góc lách trở xuống.

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với các salicylat hay bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc mẫn cảm với sulfasalazin.

Suy thận nặng, suy gan nặng.

Hẹp môn vị, tắc ruột.

Bất thường về đông máu.

Trẻ em dưới 2 tuổi.

Thận trọng

Đã có báo cáo về loạn tạo máu nghiêm trọng khi dùng mesalazin nhưng rất hiếm gặp. Cần theo dõi về huyết học, nếu người bệnh có chảy máu không rõ nguyên nhân, có các vết bầm tím, ban xuất huyết, thiếu máu, sốt hoặc viêm họng. Nên ngừng thuốc nếu có dấu hiệu tăng nhẹ cảm hoặc nếu có ia chảy.

Thận trọng với người già, người suy gan, suy thận nhẹ đến trung bình, loét đường tiêu hóa. Cần theo dõi chức năng thận trước và trong khi điều trị bằng mesalazin.

Thời kỳ mang thai

Thận trọng khi dùng cho người mang thai và chỉ dùng khi lợi ích hơn hẳn nguy cơ có thể xảy ra. Chưa có tư liệu về khả năng gây quái thai của thuốc, nhưng có một lượng mesalazin rất thấp đi qua nhau thai.

Thời kỳ cho con bú

Thận trọng trong thời kỳ con bú và chỉ dùng khi lợi ích hơn hẳn nguy cơ có thể xảy ra. Đã có báo cáo gây tiêu chảy ở trẻ nhưng chỉ có một lượng không đáng kể thuốc đi vào sữa. Cần theo dõi tình trạng tiêu chảy ở trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tần số xuất hiện một vài ADR nói chung ít hơn so với uống sulfasalasin (tiền chất của mesalazin). Các ADR thường gặp nhất là ỉa chảy, buồn nôn, nhức đầu, tỷ lệ mỗi loại khoảng 2 - 3% trong số người bệnh được điều trị.

Thuởng gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu, mệt mỏi, suy nhược, chóng mặt, sốt.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn, nôn, đau bụng, làm tăng triệu chứng của viêm đại tràng, ợ hơi, táo bón, khó tiêu.

Da: Mày đay, phát ban, ngứa, mụn trứng cá.

Hô hấp: Viêm họng, ho.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và rối loạn tạo máu.

Tuần hoàn: Viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim.

Da: Nhạy cảm với ánh sáng.

Gan: Tăng transaminase, viêm gan.

Cơ xương: Đau khớp, chuột rút, đau lưng.

Thần kinh: Bệnh thần kinh, chủ yếu tác động đến chân.

Tiết niệu: Viêm thận, hội chứng thận hư.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng triglycerid.

Phản ứng khác: Rụng tóc, viêm tụy, hội chứng không dung nạp mesalamin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị nếu có dấu hiệu hoặc nghi ngờ có loạn tạo máu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Mesalazin được dùng đường trực tràng dưới dạng thuốc đạn hoặc thụt giũ, nên dùng khi đi ngủ. Kết quả tốt nhất nếu thụt tháo trước khi dùng thuốc.

Mesalazin cũng được dùng dưới dạng viên uống giải phóng chậm hoặc viên giải phóng kéo dài. Do đặc điểm giải phóng hoạt chất khác nhau giữa các chế phẩm mesalazin dạng uống, nên chúng không nên được xem là có thể thay thế cho nhau.

Mesalazin có thể được dùng cho trẻ em ở dạng uống hoặc đường trực tràng để điều trị đợt viêm loét đại tràng cấp nhẹ và trung bình hoặc điều trị duy trì, đặc biệt khi bệnh tái phát đến đại tràng sigma và trực tràng.

Có nhiều chế phẩm mesalazin uống với công thức bào chế và liều dùng khác nhau. Một số chế phẩm chưa được cấp phép sử dụng cho trẻ em ở lứa tuổi quy định.

Một số tài liệu đưa ra liều dùng cụ thể cho trẻ em đối với từng chế phẩm riêng biệt.

Liều dùng cho người lớn:

Đường uống:

Chữa viêm loét đại tràng:

Viên nang giải phóng kéo dài: Uống 1 g/lần, ngày 4 lần.

Viên bao tan trong ruột: Liều khởi đầu 800 mg/lần, 3 lần/ngày, điều trị trong 6 tuần hoặc 2,4 - 4,8 g (2 - 4 viên 1,2 g), uống một lần/ngày trong 8 tuần.

Thuốc cồn: 1,5 - 3 g/lần, ngày uống 1 lần vào buổi sáng hoặc 0,5 - 1 g/lần, ngày 3 lần.

Liều duy trì:

Viên nang giải phóng kéo dài: Liều khởi đầu 1,5 g/ngày, uống 1 lần vào buổi sáng hoặc 1 g/lần (4 viên 250 mg hoặc 2 viên 500 mg), 4 lần/ngày.

Viên bao tan trong ruột: 1,6 g (4 viên 400 mg)/ngày, chia 2 - 4 lần.

Chú ý: Viên bao tan trong ruột LialdaTM và Mezavant[®] hàm lượng 1,2 g chỉ để điều trị viêm cấp, không dùng trong điều trị duy trì.

Thuốc cồn: 500 mg/lần, ngày 3 lần.

Đường trực tràng:

Dạng thuốc đạn 500 mg, đặt 2 lần/ngày, liều cuối cùng trong ngày đặt khi đi ngủ hoặc đặt 1 viên 1 g/ngày trước khi đi ngủ.

Dạng hỗn dịch thụt 60 ml (4 g), ngày một lần (thụt khi đi ngủ).

Một số bệnh nhân có thể được điều trị kết hợp giữa uống và đặt thuốc. Thuốc dùng trong 3 - 6 tuần hoặc đến khi bệnh thuyên giảm trên lâm sàng hoặc giảm khi soi đại tràng sigma. Hiệu quả điều trị khi dùng mesalazin trên 6 tuần chưa được xác định, nhưng một số người bệnh đã dùng thuốc đường trực tràng trên 1 năm.

Liều dùng cho trẻ em:

Đường uống:

Viêm loét đại tràng cấp:

Viên bao tan trong ruột:

Viên 500 mg: Trẻ từ 5 đến 15 tuổi: 15 - 20 mg/kg (tối đa 1 g), 3 lần/ngày; trẻ từ 15 đến 18 tuổi: 1 - 2 g (2 - 4 viên), 2 lần/ngày hoặc tổng liều hàng ngày có thể được chia làm 3 lần.

Ghi chú: Viên 500 mg (Pentasa) có thể chia đôi, chia 4 hoặc phân tán trong nước nhưng không được nhai.

Viên 400 mg: Trẻ từ 12 đến 18 tuổi: Uống 800 mg (2 viên), 3 lần/ngày.

Viên 250 mg: Trẻ từ 6 - 18 tuổi và trọng lượng cơ thể dưới 40 kg: 10 - 20 mg/kg, 3 lần/ngày; trọng lượng cơ thể trên 40 kg: 500 mg - 1000 mg, 3 lần/ngày.

Thuốc cồn: Trẻ từ 5 - 12 tuổi: 15 - 20 mg/kg (tối đa 1 g), 3 lần/ngày; trẻ 12 - 18 tuổi: 1 - 2 g, 2 lần/ngày hoặc tổng liều hàng ngày được chia làm 3 - 4 lần.

Ghi chú: Cân và chia thuốc cồn ngay trước khi dùng, bỏ hết phần cồn thừa; khi dùng, đặt cồn trên lưỡi và uống với nước đun sôi để nguội hoặc nước cam, không được nhai.

Điều trị duy trì viêm loét đại tràng và bệnh Crohn:

Viên bao tan trong ruột:

Viên 500 mg: Trẻ từ 5 - 15 tuổi: 10 mg/kg (tối đa 500 mg), 2 - 3 lần/ngày; trẻ từ 15 - 18 tuổi: 2 g/lần, ngày 1 lần.

Viên 400 mg: Trẻ từ 12 - 18 tuổi: 400 - 800 mg (1 - 2 viên), 2 - 3 lần/ngày.

Viên 250 mg: Trẻ từ 6 - 18 tuổi và trọng lượng cơ thể dưới 40 kg: 5 - 10 mg/kg, 3 lần/ngày hoặc tổng liều hàng ngày chia 2 lần; trọng lượng cơ thể trên 40 kg: 500 mg, 3 lần/ngày.

Thuốc cồn: Trẻ từ 5 - 12 tuổi: 10 mg/kg (tối đa 500 mg), 2 - 3 lần/ngày; trẻ từ 12 - 18 tuổi: 2 g/lần, ngày 1 lần.

Đường trực tràng:

Dùng cho trẻ từ 12 - 18 tuổi.

Viêm cấp ảnh hưởng đến vùng trực tràng sigma:

Thuốc thụt tạo bọt: 1 lọ 1 g/lần/ngày, dùng trong 4 - 6 tuần.

Thuốc thụt: 1 g/100 ml, thụt 1 lần khi đi ngủ.

Viêm cấp ảnh hưởng đến vùng đại tràng xuồng:

Thuốc thụt tạo bọt: 2 lọ 1 g/lần/ngày, dùng trong 4 - 6 tuần.

Viêm loét ruột cấp:

Thuốc đạn: Viên đạn 1 g; 1 g/ngày (1 viên), dùng trong 2 - 4 tuần. Điều trị duy trì viêm loét ruột: Đặt 1 g/ngày (1 viên 1 g).

Điều trị và điều trị duy trì bệnh viêm loét đại tràng ảnh hưởng đến vùng trực tràng - sigma:

Viên đạn 250 mg hoặc 500 mg: Đặt 250 - 500 mg, 3 lần/ngày.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời với sulfasalazin dạng uống có thể gây tăng nguy cơ độc với thận.

Đã có thông báo tăng thời gian prothrombin ở người bệnh đang dùng warfarin.

Dùng mesalazin ở những bệnh nhân dùng các thuốc độc với thận (NSAID) có thể tăng nguy cơ độc với thận.

Tránh dùng đồng thời với các thuốc làm giảm nồng độ acid dạ dày, chất đối kháng H₂, chất ức chế bơm proton vì tác dụng của mesalazin có thể bị giảm.

Mesalazin làm tăng tác dụng và tăng độc tính của chất chống ung thư thiopurin do ức chế chuyển hóa.

Mesalazin có thể làm tăng tác dụng của vắc xin phòng thủy đậu.

Mesalazin có thể làm giảm tác dụng của glycosid tim.

Độ ổn định và bảo quản

Mesalazin không bền khi có mặt của nước và ánh sáng, do sự oxy hóa và ở mức độ ít hơn, ánh sáng xúc tác sự phân hủy thuốc. Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 25 °C, tránh ánh sáng, tránh để đông lạnh. Hỗn dịch để thật để lâu có thể bị sẫm màu, nếu thuốc đã bị sẫm màu phải bỏ.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu, có thể tiêm truyền tĩnh mạch các chất điện giải để tăng lợi tiểu.

Thông tin qui chế

Mesalazin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

SaVi Mesalazine 500.

MESNA

Tên chung quốc tế: Mesna.

Mã ATC: R05CB05, V03AF01.

Loại thuốc: Thuốc giải độc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm chứa mesna 100 mg/ml (2 ml, 4 ml, 10 ml).

Được lý và cơ chế tác dụng

Mesna (natri 2-mercaptop ethan sulfonat) tương tác hóa học với các chất chuyển hóa độc (bao gồm cả acrolein) của các thuốc chống ung thư ifosfamid hoặc cyclophosphamid có trong nước tiểu, nên ngăn ngừa hoặc giảm được tỷ lệ và mức độ độc đối với bàng quang (thí dụ viêm bàng quang chảy máu, huyết niệu) do những thuốc này gây ra. Ngoài ra, mesna còn làm tăng đào thải cystein, chất này có thể phản ứng hóa học với acrolein góp phần vào tác dụng bảo vệ đường tiết niệu của mesna.

Mesna cũng có tác dụng tiêu chất nhầy, vì vậy được dùng làm thuốc long đờm.

Được động học

Sau khi được uống hoặc tiêm tĩnh mạch, mesna được oxy hóa rất nhanh và hầu như hoàn toàn trong hệ tuần hoàn thành chất chuyển hóa bền vững và không có tác dụng được lý là mesna disulfid (dimesna).

Sau khi dùng một liều 800 mg mesna, nửa đời của mesna và chất chuyển hóa mesna disulfid trong máu, tương ứng là 0,36 giờ và

1,17 giờ. Mesna có thể tích phân bố là 0,652 lít/kg và độ thanh thải huyết tương là 1,23 lít/kg/giờ. Thuốc không thẩm vào mô.

Với một liều mesna tiêm tĩnh mạch, sinh khả dụng trung bình của mesna có hoạt tính trong bàng quang là 50%. Toàn bộ liều dùng có thể thải qua nước tiểu trong vòng 8 giờ sau khi tiêm.

Ở người, ifosfamid có những đặc tính được động học phụ thuộc liều. Với liều 2 - 4 g, nửa đời thải trừ giai đoạn cuối là khoảng 7 giờ. Do đó, để duy trì mức mesna thích hợp trong bàng quang với mục đích loại trừ các chất chuyển hóa độc hại của ifosfamid trong nước tiểu, cần phải dùng mesna lặp lại nhiều lần.

Dựa trên những đặc tính được động học của mesna và ifosfamid nêu trên, cần dùng mesna ở thời điểm ngay trước khi dùng ifosfamid và ở 4 giờ, 8 giờ sau khi dùng ifosfamid.

Viêm bàng quang chảy máu do ifosfamid phụ thuộc vào liều. Với liều ifosfamid 1,2 g/m²/ngày, trong 5 ngày, 16% đến 26% số người bệnh đã được điều trị dự phòng về tiết niệu theo quy ước (dựa vào cơ thể lượng dịch cao, kiềm hóa nước tiểu và cho các thuốc lợi tiểu) vẫn bị hòng cầu niệu do sự tạo thành những chất chuyển hóa độc hại. Nguy cơ huyệt niệu giảm ở người bệnh dùng mesna đồng thời với ifosfamid.

Liều ifosfamid từ 2 đến 4 g/m²/ngày, trong vòng 3 đến 5 ngày, tỷ lệ gây huyệt niệu gấp 31% đến 100% số người bệnh. Khi cho mesna đồng thời với cùng những liều ifosfamid đó, tỷ lệ gây huyệt niệu có thể giảm xuống dưới 7%.

Chỉ định

Mesna được chỉ định để dự phòng tác dụng độc hại đối với đường tiết niệu do dùng hóa trị liệu ifosfamid hoặc cyclophosphamid.

Bao giờ cũng phải cho kèm mesna nếu dùng ifosfamid hoặc cyclophosphamid ở những liều trên 10 mg/kg (= 400 mg/m²).

Bao giờ cũng phải cho kèm mesna nếu dùng hóa trị liệu cho những người bệnh có nguy cơ (bao gồm những người đã được chữa bằng xạ trị ở vùng niệu - sinh dục, và những người có bệnh sử nhiễm khuẩn đường tiết niệu hoặc có nguy cơ về tang chảy máu).

Chống chỉ định

Người quá mẫn với mesna hoặc với những hợp chất thiol khác.

Thận trọng

Đã có báo cáo về dị ứng với mesna ở những người bệnh có rối loạn tự miễn, đa số đã uống những liều mesna cao. Các triệu chứng bao gồm từ quá mẫn nhẹ đến những phản ứng phản vệ toàn thân. Mesna là thuốc dự phòng viêm bàng quang chảy máu do cyclophosphamid và ifosfamid, nhưng không thể dự phòng hoặc làm giảm nhẹ những tác dụng không mong muốn hoặc độc hại của ifosfamid và cyclophosphamid.

Mesna không dự phòng được viêm bàng quang chảy máu ở tất cả mọi người bệnh. Có tới 6% số người bệnh có dùng mesna vẫn bị huyệt niệu (độ 2, theo TCYTTG và nặng hơn). Vì thế cần lấy mẫu nước tiểu mỗi buổi sáng để xét nghiệm hòng cầu trước khi dùng ifosfamid hoặc cyclophosphamid. Khi cho mesna cùng với ifosfamid hoặc cyclophosphamid theo cách dùng đã chỉ dẫn, nếu huyệt niệu vẫn xuất hiện, thì tùy theo mức độ nghiêm trọng mà giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Để đạt tác dụng bảo vệ một cách đầy đủ, cần phải dùng mesna trước và sau mỗi liều của ifosfamid hoặc cyclophosphamid.

Mesna không có tác dụng dự phòng huyệt niệu do những bệnh lý khác gây nên, ví dụ như giảm tiểu cầu.

Do chứa alcol benzyllic, lọ thuốc nhiều liều không được dùng cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ, và phải được dùng một cách thận trọng cho những bệnh nhi lớn tuổi.

Có thể gây dương tính giả trong xét nghiệm ceton niệu ở những người được điều trị với mesna. Bệnh nhân dùng mesna phải báo ngay cho thầy thuốc khi thấy nước tiểu bị thay đổi màu.

Thời kỳ mang thai

Những nghiên cứu về sinh sản ở chuột và thỏ với liều uống tối 1 000 mg/kg cho thấy mesna không độc hại đối với thai và không gây sinh quái thai. Có thể dùng mesna cho người mang thai phải điều trị bằng ifosfamid hoặc cyclophosphamid.

Thời kỳ cho con bú

Có thể dùng mesna, nhưng nếu phải dùng các thuốc hóa trị liều chống ung thư, thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các rối loạn về tiêu hóa có thể xảy ra với những tổng liều 60 mg/kg (2 500 mg/m²). Tuy nhiên, khó phân biệt những tác dụng bất lợi này với những tác dụng mà các thuốc hóa trị liều chống ung thư gây nên. Có thể làm giảm sự kích thích tĩnh mạch bằng cách pha loãng thuốc tới mức thích hợp trong nước vô khuẩn, và cần pha loãng hơn khi dùng cho những người nhạy cảm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Mệt mỏi, dễ bị kích thích hoặc trầm cảm

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy. Da: Dị ứng (nổi mẩn, ngứa).

Khác: Kích thích tĩnh mạch trong khi tiêm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tác dụng không mong muốn do mesna gây nên rất hiếm. Khi xảy ra, tùy theo mức độ nghiêm trọng, có thể giảm liều hoặc ngừng dùng mesna và ifosfamid hoặc cyclophosphamid.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Mesna có thể tiêm tĩnh mạch hoặc uống. Sau khi uống, sinh khả dụng của mesna trong nước tiểu xấp xỉ 50% sinh khả dụng khi tiêm tĩnh mạch và thuốc đào thải qua nước tiểu chậm tới 2 giờ hoặc lâu hơn. Dạng tiêm tĩnh mạch có thể uống được, nhưng hiện nay cũng có cá viên nén.

Liều lượng:

Nếu dùng ifosfamid hoặc cyclophosphamid tiêm tĩnh mạch cả liều 1 lần, liều tiêm tĩnh mạch mesna bằng 20% liều thuốc chống ung thư (trọng lượng/trọng lượng) cho làm 3 lần cách nhau 4 giờ kể từ khi bắt đầu tiêm thuốc chống ung thư. Mỗi lần tiêm mesna trong vòng 15 - 30 phút; như vậy tổng liều mesna tương đương với 60% liều thuốc chống ung thư. Phác đồ này lặp lại mỗi khi dùng thuốc chống ung thư. Riêng từng liều mesna có thể gia tăng tới 40% liều thuốc chống ung thư và cho 4 lần cách nhau 3 giờ đối với trẻ em và người bệnh có nguy cơ đặc cho thận cao, trong trường hợp này, tổng liều mesna tương đương với 160% liều thuốc chống ung thư đã cho.

Liều uống mesna bằng 40% liều thuốc chống ung thư đã dùng được cho làm 3 lần cách nhau 4 giờ; bắt đầu 2 giờ trước khi tiêm thuốc chống ung thư, như vậy tổng liều mesna tương đương với 120% liều thuốc chống ung thư. Một cách khác, liều ban đầu mesna (20% liều thuốc chống ung thư) có thể tiêm tĩnh mạch tiếp theo là 2 liều uống (mỗi liều bằng 40% liều thuốc chống ung thư) cho vào lúc 2 và 6 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch. Có thể dùng bất cứ phác đồ nào khi cho uống cyclophosphamid. *Nếu thuốc chống ung thư được tiêm truyền nhỏ giọt trong 24 giờ; tiêm tĩnh mạch liều mesna bằng 20% tổng liều thuốc chống ung thư, tiếp theo là truyền nhỏ giọt tĩnh mạch liều mesna bằng 100% tổng liều của thuốc chống ung thư trong 24 giờ; sau đó tiếp theo là truyền tĩnh mạch liều mesna bằng 60% tổng liều thuốc chống ung thư trong 12 giờ nữa. Lần tiêm truyền cuối cùng 12 giờ có thể được thay thế bằng 3 lần tiêm tĩnh mạch, mỗi lần bằng 20% liều thuốc chống ung thư cách nhau 4 giờ. Tiêm mũi tiêm đầu tiên 4 giờ sau khi ngừng truyền. Một cách khác, có thể cho uống 3 liều, mỗi liều bằng 40% liều thuốc chống ung thư, liều thứ nhất cho khi ngừng truyền đã thực hiện trong 24 giờ, các liều sau cho vào lúc 2 và 6 giờ sau.*

Tương tác thuốc

Dùng cùng với warfarin có thể phải điều chỉnh liều. Ifosfamid hoặc cyclophosphamid có thể làm tăng tác dụng của warfarin do làm giảm chuyển hóa. Vì vậy cần giảm liều warfarin và phải theo dõi chặt chẽ thời gian đông máu.

Mesna có thể gây dương tính giả cho xét nghiệm phát hiện ceton niệu do phản ứng với thuốc thử natri nitroprussiat.

Độ ổn định và bảo quản

Khi tiếp xúc với oxy, mesna bị oxy hóa thành mesna disulfid. Do vậy, cần dùng dung dịch đã pha trong vòng 12 giờ.

Thuốc tiêm tương thích với dung dịch dextrose 5%, dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch Ringer lactat. Dung dịch đã pha loãng ổn định về mặt hóa học và lý học trong 24 giờ ở 25 °C.

Thuốc viên phải được bảo quản trong phòng có điều hòa nhiệt độ 5 - 20 °C.

Thuốc tiêm phải được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Thuốc tiêm được pha loãng để uống ổn định trong 24 giờ ở tủ lạnh.

Tương kỵ

Mesna tương hợp với cyclophosphamid, ifosfamid, etoposid, lorazepam, kali clorid, bleomycin, dexamethason.

Mesna phản ứng với cisplatin trong dung dịch. Do đó, không được trộn lẫn mesna với cisplatin.

Quá liều và xử trí

Hiện chưa có thuốc giải độc mesna.

Thông tin qui chế

Mesna có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Uromitexan.

METFORMIN

Tên chung quốc tế: Metformin.

Mã ATC: A10BA02.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường (uống), dẫn chất biguanid.

Dạng thuốc và hàm lượng:

Viên nén chứa 500 mg, 850 mg hoặc 1 000 mg metformin hydrochlorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Metformin là một thuốc chống đái tháo đường nhóm biguanid có cơ chế tác dụng khác với các nhóm thuốc điều trị hạ đường huyết khác. Không giống các sulfonylurê, metformin không kích thích giải phóng insulin từ các tế bào beta tuyến tụy. Thuốc không có tác dụng hạ đường huyết ở người không bị đái tháo đường. Ở người đái tháo đường, metformin làm giảm sự tăng đường huyết nhưng không gây tai biến hạ đường huyết (trừ trường hợp nhịn đói hoặc phối hợp thuốc hiệp đồng tác dụng). Vì vậy, biguanid (thí dụ như metformin) được coi là thuốc chống tăng đường huyết thích hợp cho những trường hợp mới mắc bệnh.

Metformin làm giảm nồng độ glucose trong huyết tương khi đói và sau bữa ăn, ở người bệnh đái tháo đường typ 2 (không phụ thuộc insulin). Metformin có thể tác động thông qua ba cơ chế:

Ở gan: Làm giảm sản xuất glucose bằng cách ức chế tái tạo glucose và phân giải glycogen.

Ở cơ: Làm tăng sự nhạy cảm với insulin bằng cách tạo thuận lợi cho sự thu giữ và sử dụng glucose ở ngoại vi.

Ở ruột: Làm chậm sự hấp thu glucose.

Metformin kích thích sự tổng hợp glycogen trong tế bào bằng cách tác dụng trên enzym glycogen synthetase.

Metformin làm tăng khả năng vận chuyển của tất cả các chất chuyển vận glucose ở màng (GLUTs).

Ngoài tác dụng trên đường huyết, metformin còn có ảnh hưởng tốt trên chuyển hóa lipid, phần nào làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol và cả triglycerid. Trái với các sulfonylurê, thể trọng của người được điều trị bằng metformin có xu hướng ổn định hoặc có thể hơi giảm.

Dược động học:

Metformin hấp thu chậm và không hoàn toàn ở đường tiêu hóa, chủ yếu ở ruột non. Sinh khả dụng tuyệt đối của 500 mg metformin uống lúc đói xấp xỉ 50 - 60 %. Không có sự tỷ lệ với liều khi tăng liều, do hấp thu giảm. Thức ăn làm giảm mức độ hấp thu và làm chậm sự hấp thu metformin. Metformin liên kết với protein huyết tương không đáng kể. Metformin phân bố nhanh chóng vào các mô và dịch cơ thể. Thuốc cũng phân bố vào trong hồng cầu.

Metformin không bị chuyển hóa ở gan và không bài tiết qua mật. Bài tiết ở ống thận là đường thải trừ chủ yếu của metformin. Sau khi uống, khoảng 90% lượng thuốc hấp thu được thải trừ qua đường nước tiểu trong vòng 24 giờ đầu ở dạng không biến đổi. Không phát hiện được một chất chuyển hóa nào ở người. Nửa đời của thuốc trong huyết tương là 1,5 - 4,5 giờ.

Có thể có nguy cơ tích lũy thuốc trong trường hợp suy giảm chức năng thận. Độ thanh thải metformin qua thận giảm ở người suy thận và người cao tuổi.

Chỉ định

Điều trị bệnh đái tháo đường typ 2: Dùng metformin, đơn trị liệu kết hợp với chế độ ăn và luyện tập, khi tăng đường huyết không thể kiểm soát được bằng chế độ ăn đơn thuần. Metformin là thuốc ưu tiên lựa chọn cho những bệnh nhân quá cân.

Có thể dùng metformin đồng thời với một hoặc nhiều thuốc uống chống đái tháo đường khác (thí dụ: sulfonylurê, thiazolidinedion, chất ức chế alpha-glucosidase) hoặc insulin khi chế độ ăn và khi dùng metformin đơn trị liệu không kiểm soát đường huyết được thỏa đáng.

Ở trẻ em hoặc thiếu niên (10 - 16 tuổi) mắc chứng đái tháo đường typ 2, metformin có thể dùng đơn trị liệu hoặc phối hợp với insulin.

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với metformin hoặc bất cứ thành phần nào trong chế phẩm.

Người bệnh có trạng thái dị hóa cấp tính, nhiễm khuẩn nặng (phải được điều trị đái tháo đường bằng insulin). Giảm chức năng thận do bệnh thận hoặc rối loạn chức năng thận (creatinin huyết thanh $\geq 1,5 \text{ mg/decilít}$ ở nam giới hoặc $\geq 1,4 \text{ mg/decilít}$ ở nữ giới) hoặc $\text{Cl}_{\text{cr}} < 60 \text{ ml/phút}$.

Bệnh cấp tính hoặc mạn tính có thể dẫn tới giảm oxy ở mô như: Suy tim hoặc suy hô hấp, mót mắc nhồi máu cơ tim, sốc.

Các bệnh lý cấp tính có khả năng ảnh hưởng có hại đến chức năng thận như mất nước, nhiễm khuẩn nặng sốc, viêm trong mạch máu các chất cản quang có iod (chỉ dùng lại metformin khi chức năng thận trở về bình thường).

Suy gan, nhiễm độc rượu cấp tính, nghiện rượu.

Gây mê: Ngừng metformin vào buổi sáng trước khi mổ và dùng lại khi chức năng thận trở về bình thường.

Người mang thai: Phải điều trị bằng insulin, không dùng metformin.

Người cho con bú.

Đái tháo đường typ 1, đái tháo đường có nhiễm toan ceton, tiền hôn mê đái tháo đường.

Thận trọng

Nhiễm toan lactic là một biến chứng chuyển hóa hiếm gặp nhưng rất nặng, tỷ lệ tử vong cao nếu không được điều trị sớm. Tình trạng này có thể xảy ra khi có sự tích lũy metformin, chủ yếu xảy ra ở người bệnh đái tháo đường suy thận điều trị bằng metformin. Nguy cơ nhiễm toan lactic cần phải được nghĩ đến khi có những dấu hiệu không đặc hiệu, thí dụ như chuột rút kèm đau bụng và suy nhược nặng. Nhiễm toan lactic có đặc điểm là khó thở do toan máu, đau bụng, hạ nhiệt sau đó là hôn mê. Chẩn đoán sinh học là giảm pH máu, acid lactic máu $> 5 \text{ mmol/lít}$. Trường hợp nghi vấn, nên ngừng metformin và đưa bệnh nhân nhập viện cấp cứu.

Vì metformin đào thải qua thận, trước khi bắt đầu điều trị người bệnh cần được kiểm tra creatinin huyết thanh, sau đó kiểm tra đều đặn, tối thiểu 1 lần mỗi năm, ở người có chức năng thận bình thường, ít nhất 2 - 4 lần/năm, ở người có creatinin huyết thanh ở giới hạn cao hơn bình thường và cả ở người cao tuổi.

Việc tiêm vào mạch máu các thuốc cản quang có iod, có thể gây suy thận. Do đó phải ngừng metformin trước hoặc vào thời điểm thăm dò X-quang và chỉ uống lại metformin 48 giờ sau, và chỉ sau khi kiểm tra chức năng thận đã trở lại bình thường.

Phải ngừng metformin 48 giờ trước mọi can thiệp ngoại khoa cần gây mê toàn thân, hoặc gây mê tuy sống, hoặc quanh màng cứng. Chỉ dùng lại metformin 48 giờ sau can thiệp hoặc ăn trở lại bằng đường miệng và sau khi chắc chắn chức năng thận đã trở lại bình thường.

Thay thế metformin bằng insulin trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng, chấn thương sau phẫu thuật, có thai.

Thời kỳ mang thai

Cần duy trì nồng độ glucose sinh lý trước và trong thời kỳ mang thai để giảm thiểu nguy cơ, sự cố có hại cho người mẹ và thai. Cho đến nay, các thuốc uống chống đái tháo đường typ 2 đều không được khuyến cáo sử dụng trong thời kỳ mang thai. Insulin là thuốc lựa chọn để kiểm soát đái tháo đường trong thời kỳ này.

Thời kỳ cho con bú

Metformin có bài tiết vào sữa mẹ. Để phòng tiềm năng hạ đường huyết ở trẻ nhỏ, cần cân nhắc ngừng cho con bú hoặc người mẹ ngừng dùng metformin, căn cứ vào mức độ quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường gặp nhất là về tiêu hóa. Những tác dụng này liên quan đến liều và thường xảy ra vào lúc bắt đầu điều trị, nhưng thường là nhất thời.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Īa chảy (10 - 53%), buồn nôn, nôn (7 - 25%), đầy hơi (12%), khó tiêu (7%), chướng bụng, phân không bình thường, táo bón, ợ nóng, rối loạn vị giác.

Thân kinh trung ương: Nhức đầu (6%), ớn lạnh, chóng mặt.

Cơ - xương: Yếu cơ (9%).

Hô hấp: Khó thở, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.

Da: Ban.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100.

Nhiễm toan lactic (rất hiếm gặp), thiếu máu hòng cầu không lò, viêm phổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể tránh những ADR về tiêu hóa nếu uống metformin vào bữa ăn và tăng liều dần từng bước.

Không xảy ra hạ glucose huyết trong điều trị đơn độc bằng metformin. Tuy nhiên đã thấy có tai biến hạ glucose huyết khi có kết hợp những yếu tố thuận lợi khác (như sulfonylurê, rượu).

Khi dùng dài ngày có thể có nguy cơ giảm hấp thu vitamin B₁₂ nhưng ít quan trọng về lâm sàng và harkin mới xảy ra, thiếu máu hồng cầu không lò. Điều trị những trường hợp này bằng vitamin B₁₂ có kết quả tốt.

Nhiễm acid lactic hiếm khi xảy ra, nhưng có thể gây tử vong với tỷ lệ cao.

Cần lưu ý ngừng điều trị metformin nếu nồng độ lactat huyết tương vượt quá 5 mmol/lít.

Suy giảm chức năng thận hoặc gan là một chỉ định bắt buộc phải ngừng điều trị metformin.

Khi bị nhồi máu cơ tim hoặc nhiễm khuẩn máu, bắt buộc phải ngừng dùng metformin ngay.

Không dùng hoặc hạn chế uống rượu do tăng nguy cơ nhiễm acid lactic.

Nếu người bệnh nhịn đói kéo dài hoặc được điều trị với chế độ ăn có lượng calo rất thấp thì tốt nhất là ngừng dùng metformin.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn:

Liều khởi đầu thông thường là uống 1 viên 500 mg hoặc 850 mg, ngày 2 lần (uống vào các bữa ăn sáng và tối, trong hoặc sau khi ăn). Mỗi tuần một lần, tăng thêm một viên mỗi ngày tối đa là 2 500 mg/ngày. Những liều tối 2 000 mg/ngày có thể uống làm hai lần trong ngày. Nếu cần, dùng liều 2 500 mg/ngày chia làm 3 lần trong ngày vào bữa ăn để dung nạp thuốc tốt hơn.

Người cao tuổi:

Liều bắt đầu và liều duy trì cần dè dặt vì có thể có suy giảm chức năng thận. Nói chung, những người bệnh cao tuổi không nên điều trị tối đa metformin.

Trẻ em:

Mặc dù hiếm gặp nhưng tỷ lệ mắc đái tháo đường typ 2 ở trẻ em và thiếu niên có chiều hướng tăng một phần liên quan đến tình trạng béo phì gia tăng. Liều dùng metformin cho trẻ từ 10 - 16 tuổi là 500 mg một lần, ngày 2 lần vào bữa ăn sáng và tối. Cứ mỗi tuần, tăng thêm 1 viên. Liều tối đa là 2 g/ngày chia làm 2 hoặc 3 lần.

Chuyển từ những thuốc chống đái tháo đường khác sang: Nói chung không cần có giai đoạn chuyển tiếp trừ khi chuyển từ các sulfonylurê sang. Khi chuyển từ sulfonylurê sang, cần thận trọng trong 2 tuần đầu vì sự tồn lưu sulfonylurê kéo dài trong cơ thể, có thể dẫn đến sự cộng hợp tác dụng của thuốc có thể gây hạ đường huyết.

Điều trị đồng thời metformin và sulfonylurê uống: Nếu người bệnh không đáp ứng với 4 tuần điều trị metformin đơn trị liệu ở liều tối đa, có thể xem xét thêm dần một sulfonylurê uống ngay cả khi trước đó đã có sự thất bại nguyên phát hoặc thứ phát với một sulfonylurê. Tiếp tục uống metformin với liều tối đa. Nếu sau 3 tháng điều trị phối hợp metformin và sulfonylurê mà đáp ứng không thỏa đáng thì nên xem xét chuyển sang dùng insulin có kèm hoặc không kèm metformin (việc phối hợp thuốc nhằm mục tiêu hạ glucose huyết, tham khảo các tài liệu hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế Việt Nam và tổ chức Hiệp hội đái tháo đường quốc tế (IDF)).

Phối hợp với insulin: Có thể phối hợp metformin với insulin để đạt kiểm soát đường huyết tốt hơn. Liều khởi đầu thông thường của metformin là 1 viên 500 mg hoặc 850 mg, 2 - 3 lần mỗi ngày, còn liều của insulin được điều chỉnh tùy theo đường huyết.

Trong quá trình điều trị đái tháo đường, liều lượng thuốc phải được điều chỉnh cẩn cứ vào đáp ứng và dung nạp của người bệnh. Mục tiêu điều trị là giảm đường huyết lúc đói xuống dưới 126 mg/decilít (< 7 mmol/lít) và glycosylat hemoglobin (HbA1c) < 7%. Nồng độ HbA1c phản ánh sự glycosyl hóa của các protein khác ở khắp cơ thể và là kết quả của sự tăng đường huyết trong 2 - 3 tháng gần đây. HbA1c được sử dụng như một chỉ số dự báo về nguy cơ phát triển các biến chứng mạch máu nhỏ ở người đái tháo đường (thí dụ bệnh lý thần kinh, bệnh lý võng mạc, bệnh lý thận). Mục tiêu điều trị

chặt chẽ hơn (thí dụ HbA1c < 6,5%) có thể đặt ra với một số bệnh nhân mà không sợ bị hạ đường huyết cụ thể là những bệnh nhân mắc đái tháo đường chua lâu, không có bệnh tim mạch và tuổi đời còn dài. Mục tiêu điều trị kém chặt chẽ hơn có thể thích hợp với những người đã mắc đái tháo đường lâu năm, vì những người này khó đạt mục tiêu HbA1c < 7%.

Sau khi bắt đầu điều trị bằng metformin và dò liều, cứ khoảng 3 tháng một lần xác định lại HbA1c để đánh giá đáp ứng của người bệnh với điều trị. HbA1c là một chỉ số kiểm tra đường huyết dài hạn tốt hơn là chỉ xác định nồng độ đường huyết lúc đó.

Tương tác thuốc

Không có tương tác nào cần khuyến cáo tránh sử dụng cùng với metformin.

Tăng tác dụng/Độc tính: Nồng độ và độc tính của metformin có thể tăng bởi cephalixin, cimetidin, các thuốc cảm quang có iod.

Giảm tác dụng: Nồng độ và tác dụng của metformin có thể giảm bởi corticosteroid (uống, hít, tiêm), các chất tương tự hormon giải phóng LH, somatropin.

Tương tác với rượu: Tránh hoặc hạn chế uống rượu (tỷ lệ nhiễm acid lactic có thể tăng; có thể gây hạ đường huyết).

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén metformin hydrochlorid cần bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Ít có thông tin về độc tính cấp của metformin. Hạ đường huyết được thông báo ở khoảng 10% số ca sau khi uống ngay những lượng vượt quá 50 g metformin hydrochlorid; nhiễm acid lactic xảy ra ở khoảng 32% số ca. Vì metformin được đào thải bằng thẩm tách (với độ thanh thải tối 170 ml/phút trong điều kiện thẩm tách máu tốt, vì vậy khuyến cáo thẩm tách máu ngay để giải quyết tình trạng nhiễm acid và đào thải thuốc ú đọng; với cách chăm sóc này thường hết triệu chứng và hồi phục nhanh.

Thông tin quy chế

Metformin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Agenva-K; Agimfor 500; Andiabet; Axiol; Becomer 500; Betaformin 850; Biometfor 850; Brot formin; Daimit; DH-Metglu 500; Dhaformet; Diaberim 500; Diabesel 500; Diafase 850; Diametil 850; Dianetmin; Dybis; Finascar-850; Flomet 500; Fomintab Tab.; Fordia; Formet; Forminal-850; Glucodown OR; Glucofast 500; Glucofea; Glucofine; Glucoform 500; Glucophage XR; Glucosix 500; Gludepatic 500; Gludiphia 500; Glufort 850; Glumeform 500; Glumin; Glumiten 500; Gricophase 500; Gticophar; HawonFetormin; Ikobig-850; Indform 500; Jintes; Kinga; Mecfoc; Mefim; Meglucon 850; Meliformin 1000; Metfamin 850; Metformax 850; Metformin BOSTON 850; Metformin Denk 500; Metformin SaVi 850; Metformin Stada; Metformin winthrop; Metformin-AQP; Metinim 500; Metkem 500; Metmen; Metmin-500; Metomin-500; Metophage 850; Morecare; Nady-Anbe'iq 850; Naformin; Nalordia; Navamin 500; NDC-Metformin 500; Nesmet; Nobesit 850; Padib; Panfor SR-500; Philformin; pms- Imephase; Pymetphage_850; Reformin 500; Savi metformin 850; Sigformin 1000; Siofor 850; SP. Metformin; Sungafy; Tevaformin; Tirozet; Zagoraf.

METHADON HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Methadone hydrochloride.

Mã ATC: N07BC02.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau chủ vận opioid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg, 10 mg.

Viên nén hòa tan: 40 mg.

Dung dịch tiêm: 10 mg/ml.

Dung dịch uống: 5 mg/5 ml, 10 mg/5 ml, dung dịch đậm đặc 10 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Methadon là dẫn chất tổng hợp của diphenylheptan chủ vận thụ thể μ -opioid, là thuốc giảm đau nhóm opioid, có tác dụng dược lý tương tự morphin. Methadon có tác dụng giảm đau mạnh, được dùng để điều trị những tình trạng đau nặng, đau mạn tính; hoặc để giải độc (cắt cơn nghiện) và xử trí phụ thuộc opioid. Thuốc cũng có thể dùng cho người bệnh bị kích động hoặc đau tăng lên khi dùng morphin. Ở liều giảm đau ngang nhau, methadon có thể gây ra ức chế hô hấp tương tự hoặc hơi cao hơn morphin. Liều đơn methadon có thể có tác dụng an thần và hưng phấn kém hơn morphin, tuy nhiên do tác dụng tích lũy của methadon, tác dụng an thần triệt lên khi uống liều nhắc lại. Methadon ít gây táo bón hơn morphin và còn có tác dụng giảm ho. Ở bệnh nhân bị bệnh giai đoạn cuối không khuyến khích dùng vì nguy cơ tích lũy.

Methadon gắn với thụ thể opioid trên hệ thần kinh trung ương, làm ức chế con đường dẫn truyền cảm giác đau, thay đổi cảm nhận và đáp ứng với đau, gây ức chế thần kinh trung ương.

Dược động học

Hấp thu: Methadon hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Thời gian bắt đầu tác dụng sau khi uống 30 - 60 phút. Sinh khả dụng khi dùng đường uống đạt 80%, tuy nhiên có sự khác biệt giữa các cá thể (khoảng 36 - 100%). Sau khi tiêm bắp hoặc tiêm dưới da liều đơn methadon, thời gian bắt đầu tác dụng sau 10 - 20 phút và thời gian tác dụng giảm đau tương tự morphin, khoảng từ 4 đến 8 giờ. Tác dụng tối đa sau khi tiêm 1 - 2 giờ. Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định và tác dụng giảm đau đầy đủ chỉ đạt được sau 3 - 5 ngày điều trị.

Khi dùng methadon liều nhắc lại, thuốc được dự trữ trong gan và các mô khác, thuốc được giải phóng chậm từ mô dự trữ, do đó có thể kéo dài thời gian tác dụng của methadon, mặc dù nồng độ thuốc trong huyết tương thấp. Tác dụng ức chế hô hấp tối đa của methadon xảy ra chậm hơn và tồn tại lâu hơn so với tác dụng giảm đau tối đa, đặc biệt ở giai đoạn đầu điều trị. Ở những bệnh nhân phụ thuộc methadon, thời gian tác dụng kéo dài hơn. Thời gian tác dụng trong vòng 6 - 8 giờ sau khi uống một liều; thời gian tác dụng có thể tăng tới 22 - 48 giờ sau khi uống nhiều liều. Khi uống quá liều, tác dụng gây trầm cảm có thể kéo dài 36 - 48 giờ.

Phân bố: Methadon có tính ái lipid cao và phân bố rộng rãi vào các mô trong cơ thể. Do tính ái lipid, methadon có thể tồn tại lâu trong gan và các mô khác. Thuốc được giải phóng từ các mô này có thể kéo dài tác dụng mặc dù sự hiện diện của thuốc trong huyết tương thấp. Tỷ lệ methadon gắn với protein huyết tương cao (85 - 90%), chủ yếu là gắn với alpha₁-acid glycoprotein huyết tương.

Methadon qua được nhau thai và phân bố vào trong sữa mẹ.

Chuyển hóa: Methadon được chuyển hóa qua gan và ruột, chủ yếu bởi CYP3A4 nhưng cũng có các isoenzym khác tham gia như CYP2B6, CYP1A2, CYP2D6. Thuốc chuyển hóa thành chất chuyển hóa không hoạt tính là 2-ethyliden-1,5 dimethyl-3,3-diphenylpyrroliden (EDDP) và các chất chuyển hóa khác có rất ít hoặc không có tác dụng dược lý.

Thái trù: Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều đơn, nửa đời thải trừ của methadon khoảng 8 - 59 giờ. Trong lâm sàng, nửa đời thải trừ của methadon thay đổi rất lớn, khoảng 9 - 87 giờ ở bệnh nhân sau mổ,

khoảng 8,5 - 75 giờ đối với những bệnh nhân phụ thuộc opiat, có thể lên tới 120 giờ ở những bệnh nhân ngoại trú sử dụng methadon điều trị tình trạng đau mạn tính.

Methadon và các chất chuyển hóa được bài tiết ở nhiều mức độ khác nhau trong nước tiểu và trong phân. Methadon được bài tiết qua lọc ở cầu thận và tái hấp thu ở óng thận. Tái hấp thu methadon giảm đi khi pH nước tiểu giảm. Methadon và chất chuyển hóa được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu phụ thuộc liều nếu liều vượt quá 55 mg/ngày. Các chất chuyển hóa của methadon còn được bài tiết vào trong phân qua đường mật.

Chỉ định

Điều trị đau mức độ vừa và nặng không đáp ứng với các thuốc giảm đau không thuộc dạng opioid. Ngoài ra còn dùng điều trị những trường hợp đau mạn tính ở những bệnh nhân đã dùng giảm đau opioid hoặc không.

Điều trị đau ở những trường hợp dùng các thuốc opiat khác nhưng không có hiệu quả hoặc có tác dụng bất lợi.

Điều trị đau mạn tính do ung thư.

Mặc dù một số thầy thuốc coi methadon là thuốc giảm đau hàng nhì trong những trường hợp đau mạn tính do ung thư, nhưng các kết quả nghiên cứu lâm sàng cho thấy thuốc có hiệu quả giảm đau tương tự morphin và các chất opiat khác. Các lợi ích liên quan đến chỉ định methadon trong điều trị giảm đau mạn tính do ung thư là do methadon có nhiều dạng chế phẩm với các hàm lượng khác nhau, sinh khả dụng đường uống tốt, thời gian bắt đầu tác dụng nhanh, giảm tần suất dùng thuốc (do nửa đời thải trừ kéo dài), giá thành thấp và ít chất chuyển hóa có hoạt tính.

Giải độc và điều trị duy trì tình trạng phụ thuộc opioid: Methadon được sử dụng như một thuốc uống thay thế heroin và các thuốc tương tự morphin để loại bỏ hội chứng cai thuốc ở những người nghiện các thuốc này. Thành công của chương trình điều trị này phụ thuộc vào động cơ đúng đắn của người bệnh và tính sẵn có các dịch vụ hỗ trợ xã hội, tâm lý, hướng nghiệp và giáo dục cũng như y tế.

Chống chỉ định

Quá mẫn với methadon và các thành phần trong thuốc, ức chế hô hấp nặng (ở những nơi không có phương tiện cấp cứu và hỗ trợ thông khí), hen phế quản nặng cấp tính, đã biết hoặc nghi ngờ tắc ruột.

Thận trọng

Phải dùng thận trọng methadon vì có thể dẫn tới tử vong hoặc đe dọa tính mạng khi dùng methadon quá liều không do cố ý, tương tác thuốc, độc tính với tim do methadon (QT kéo dài, xoắn định). Cần theo dõi chặt chẽ trong giai đoạn đầu điều trị (kể cả những trường hợp chuyển từ điều trị các opioid khác sang dùng methadon) và giai đoạn dò liều. Có hiện tượng dung nạp thuốc chéo không đầy đủ giữa methadon và các thuốc dạng opioid khác, đã có tử vong khi chuyển dùng liều cao kéo dài các thuốc dạng opioid khác sang methadon. Cần lựa chọn liều methadon ban đầu và dò liều có hiệu quả giảm đau thật cân thận đối với mọi người bệnh. Hướng dẫn người bệnh dùng thuốc theo đơn, không tự dùng thuốc liều cao hơn như trong đơn nếu không có ý kiến của thầy thuốc.

Những trường hợp dùng liều cao (trên 200 mg/ngày ở người lớn) hoặc những người bệnh có nguy cơ QT kéo dài (suy tim phì đại, giảm kali huyết, hạ magnesi huyết, sử dụng lợi tiểu phối hợp), sử dụng phối hợp các thuốc được biết có thể làm QT kéo dài,... cần phải theo dõi QT trong quá trình điều trị.

Nguy cơ ức chế hô hấp xảy ra với những người bệnh có bệnh hô hấp, hoặc đang có tình trạng ức chế hô hấp, tác dụng ức chế hô hấp kéo dài hơn tác dụng giảm đau.

Sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân chấn thương sọ não, tăng áp lực trong sọ, hoặc các tổn thương trong sọ khác.

Sử dụng thận trọng ở những người bệnh giảm thể tích dịch hoặc choáng tuần hoàn do nguy cơ giảm huyết áp trầm trọng có thể xảy ra khi sử dụng methadon.

Nếu ngừng thuốc đột ngột ở những người bệnh điều trị dài hạn, có thể xuất hiện hội chứng cai thuốc hoặc co giật, vì vậy cần giảm liều từ từ.

Dung dịch uống dạng cô đặc có chứa propylene glycol hoặc natri benzoat; benzyl alcohol chuyển hóa thành acid benzoic. Nếu dùng nhiều dạng dung dịch cô đặc có thể có một lượng lớn benzyl alcohol trong máu sẽ gây ra hội chứng thở ngáp ở trẻ mới sinh. Hội chứng này bao gồm: Toan chuyển hóa, thở gấp, rối loạn chức năng hệ thần kinh trung ương (co giật, chảy máu trong sọ), hạ huyết áp, trụy tim mạch. Vì vậy tránh sử dụng các sản phẩm methadon có chứa natri benzoat ở trẻ mới sinh.

Do methadon tích lũy nên liều và tần suất liều cần giảm đi nếu dùng liều nhắc lại.

Sử dụng thận trọng ở những người có bệnh gan, thận, phổi, hoặc bệnh tim mạch.

Sử dụng thận trọng và giảm liều ở những người suy kiệt hoặc suy gan, suy thận, suy giáp nặng, bệnh Addison, tắc nghẽn đường tiết niệu hoặc phi đại tuyến tiền liệt.

Thời kỳ mang thai

Cho đến nay chưa có thông tin về methadon có gây hại cho thai nhi khi phụ nữ mang thai dùng methadon hay không. Thực nghiệm trên động vật cho thấy methadon có thể gây quái thai. Do đó chỉ sử dụng methadon cho phụ nữ đang mang thai khi đã có cân nhắc đầy đủ lợi ích và nguy cơ. Không khuyến cáo sử dụng methadon để làm giảm đau trong lúc sinh, do tác dụng của methadon kéo dài có thể gây ra úc chế hô hấp ở trẻ mới sinh.

Các dữ liệu dược động học của methadon ở phụ nữ mang thai còn rất hạn chế, những kết quả nghiên cứu trên số lượng nhỏ phụ nữ có thai cho thấy thanh thải methadon tăng lên, nồng độ đáy trong huyết tương thấp hơn và nửa đời thải trừ giảm đi ở thai kỳ thứ 2 và thứ 3. Nếu sử dụng methadon trong thời kỳ mang thai, đặc biệt trong thai kỳ thứ 3 cần hiệu chỉnh liều (tăng liều hoặc giảm khoảng cách giữa các liều).

Không khuyến cáo áp dụng điều trị giải độc ngắn hạn và dài hạn bằng methadon trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên, nếu có tiền sử phụ thuộc opiat và xác định được nguy cơ tái phát tình trạng này trong thời kỳ mang thai, những phụ nữ mang thai có thể điều trị methadon duy trì. Trong trường hợp này, phải thông báo cho phụ nữ mang thai về những nguy cơ có thể gặp phải đối với người mẹ và thai nhi. Nhiều phụ nữ mang thai chọn chế độ cai thuốc, nhưng cần tránh cai thuốc trong 3 tháng đầu mang thai vì tăng nguy cơ sảy thai tự phát. Giảm liều methadon dần trong thai kỳ thứ 2, ví dụ như giảm 2 - 3 mg cách nhau 3 - 5 ngày. Nếu xảy ra dùng opiat không hợp pháp phải dừng lại liều duy trì tối ưu và cân nhắc ngừng chế độ cai. Không khuyến cáo ngừng hoặc giảm liều methadon thêm trong thai kỳ thứ 3 vì có nguy cơ suy thai, thai chết lưu hoặc tử vong sơ sinh.

Cần tránh giảm liều hoặc ngừng thuốc đột ngột khi mang thai vì có thể gây tử vong thai nhi. Liệu pháp thay thế opiat được khuyến cáo dùng khi mang thai vì có nguy cơ với thai nhi thấp hơn so với dùng thuốc bất hợp pháp.

Trẻ sơ sinh ở người mẹ dùng methadon liều cao thay thế opiat phải được giám sát suy hô hấp và các dấu hiệu cai thuốc. Các dấu hiệu cai thuốc ở trẻ sơ sinh thường xuất hiện 24 - 72 giờ sau khi sinh, nhưng cũng có thể xuất hiện muộn tới 14 ngày sau sinh. Do

đó phải giám sát trẻ sơ sinh trong vòng vài tuần. Các triệu chứng gồm có: Khóc thét, thở nhanh, đói nhung bú không hiệu quả, tăng trương lực cơ và co giật tuy hiếu nhưng trầm trọng.

Thời kỳ cho con bú

Methadon qua được sữa mẹ, do đó không cho trẻ bú sữa mẹ nếu người mẹ đang điều trị bằng methadon. Những phụ nữ đang điều trị duy trì bằng methadon liều cao đồng thời đang cho con bú cần hướng dẫn việc ngừng cho bú mẹ từng bước, nhằm phòng tránh việc xuất hiện hội chứng cai ở trẻ mới sinh.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỷ lệ các ADR chưa rõ, những ADR thường gặp khi sử dụng methadon như sau:

Phụ thuộc và triệu chứng cai methadon: Tương tự nhung kéo dài hơn morphin và diamorphin. Hội chứng cai xuất hiện chậm và sớm nhất khoảng 3 - 4 ngày sau liều cuối cùng.

Hệ tim mạch: Khoảng QT kéo dài, hiếm gặp hơn có thể gây xoắn đinh; nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim, nhịp tim chậm, ngừng tim, bệnh cơ tim, thay đổi điện tâm đồ, phù, xanh tím, nóng bừng, suy tim, hạ huyết áp, hồi hộp đánh trống ngực, giãn mạch ngoại vi, viêm tĩnh mạch, hạ huyết áp tư thế, choáng, ngất, sóng T đảo ngược, rung nhĩ, nhịp nhanh thất.

Hệ thần kinh trung ương: Kích động, lú lẫn, mất định hướng, chóng mặt, ngủ gà, cảm giác khó chịu, hưng cảm, ảo giác, nhức đầu, mất ngủ, buồn ngủ, co giật.

Da: Mày đay, ban đỏ, ngứa, ban xuất huyết.

Nội tiết và chuyển hóa: Tiêu ít, mất kinh, giảm kali huyết, giảm magnesi huyết, giảm khả năng tình dục, hội chứng suy tuyến thượng thận.

Tiêu hóa: Đau bụng, chán ăn, co thắt đường mật, táo bón, buồn nôn, nôn, nóng rát dạ dày, viêm lưỡi, tăng cân, khô miệng.

Tiết niệu: Liệt dương, bí tiểu tiện.

Huyết học: Giảm tiểu cầu có hồi phục.

Thần kinh cơ: Yếu cơ.

Mắt: Co đồng tử, rối loạn thị giác.

Hô hấp: Úc chế hô hấp, ngừng thở, phù phổi.

Biểu hiện khác: Tử vong, vã mồ hôi, lệ thuộc về thể chất và tinh thần.

Dung nạp và lệ thuộc methadon xảy ra với những trường hợp dùng các liều nhắc lại. Khi dùng methadon kéo dài, các ADR có thể giảm trong vòng vài tuần, tuy nhiên táo bón và vã mồ hôi vẫn dai dẳng. Dung nạp với tác dụng giảm đau có thể xuất hiện chậm hoặc nhanh, nhưng dung nạp với trạng thái khoái cảm xuất hiện nhanh, trong khi dung nạp với táo bón, gây ngủ và úc chế hô hấp xuất hiện chậm hơn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khoảng QT 450 - 499 miligiây: Theo dõi khoảng QT thường xuyên hơn.

Khoảng QT ≥ 500 miligiây: Cần xem xét ngừng hoặc giảm liều methadon hoặc loại bỏ yếu tố thúc đẩy nguy cơ khoảng QT kéo dài (ví dụ dùng thuốc giảm kali huyết) hoặc sử dụng thuốc thay thế (ví dụ buprenorphin).

Tránh lái xe hoặc điều khiển máy móc, đặc biệt trong giai đoạn đầu dùng thuốc vì tác dụng gây buồn ngủ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Methadon hydrochlorid có thể uống dưới dạng viên nén, dung dịch, dung dịch đậm đặc hoặc viên nén hòa tan. Thuốc có thể dùng dạng tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Dung dịch đậm đặc 10 mg/ml uống phải pha loãng tối ít nhất 30 ml với nước trước khi dùng.

Liều uống giải độc và duy trì có thể uống cùng với nước hoa quả. Viên nén hòa tan trước khi uống không được ngâm hoặc nuốt cả viên mà phải hòa tan vào chất lỏng, để cho tan hết mới uống. Có thể khuấy lên nếu thấy còn cặn chưa tan hết.

Liều methadon phụ thuộc từng người bệnh, phải được cá thể hóa cẩn thận, liều nháck lại có thể tích lùy thuốc, dùng thuốc trong thời gian dài có thể gây tác dụng bất lợi; ngoài ra sự hấp thu, chuyển hóa thuốc và khả năng làm giảm đau thay đổi lớn giữa các cá thể. Người bệnh cần được theo dõi cẩn thận trong thời gian đầu dùng thuốc, khi hiệu chỉnh liều và khi chuyển từ thuốc opiat này sang thuốc khác.

Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định và tác dụng giảm đau đầy đủ chỉ đạt được khi hoàn thành 3 - 5 ngày điều trị.

Liều lượng

Liều dùng ở người lớn:

Điều trị giảm đau: An toàn nhất là dùng liều thấp và tăng dần. Để giảm đau, phải cho methadon liều thấp nhất có hiệu quả để giảm thiểu xảy ra phụ thuộc thuốc. Liều thấp được chỉ định cho người bệnh có nhiều nguy cơ như quá trẻ, quá già, suy nhược hoặc đang dùng thuốc ức chế thần kinh trung ương.

Liều tiêm cho người chưa dùng opiat: 0,25 - 10 mg tiêm tĩnh mạch, 8 - 12 giờ/lần, có thể tăng liều dần nếu cần để đạt hiệu quả giảm đau thỏa đáng, tăng liều chậm tránh quá liều.

Liều uống cho người chưa dùng opiat: 0,25 - 10 mg/lần, cách nhau 8 - 12 giờ/lần, tùy theo đáp ứng của người bệnh, điều chỉnh tăng liều chậm, khoảng cách giữa các liều có thể dao động 4 - 12 giờ vì thời gian có tác dụng giảm đau tương đối ngắn trong những ngày đầu điều trị nhưng sẽ tăng mạnh khi tiếp tục điều trị. Cần hết sức thận trọng để tránh quá liều. Giảm liều methadon và/hoặc tăng khoảng cách giữa các liều sau vài ngày điều trị đầu dựa trên đánh giá về hiệu quả giảm đau, an thần và các ADR khác.

Liều methadon uống chuyển sang methadon tiêm: Liều dạng tiêm/uống theo tỷ lệ 1/2 (ví dụ như 5 mg methadon dạng tiêm tương đương với 10 mg methadon uống).

Điều trị đau cấp tính mức độ trung bình và nặng: Liều ban đầu uống 2,5 - 10 mg/lần, mỗi lần cách nhau 8 - 12 giờ, tần suất dùng có thể cao hơn trong thời gian bắt đầu điều trị để đạt được hiệu quả giảm đau. Khoảng cách giữa các liều khoảng 4 - 12 giờ, do khoảng thời gian có tác dụng giảm đau tương đối ngắn ở ngày điều trị đầu tiên, nhưng sẽ tăng lên ở những ngày điều trị tiếp theo. Liều tiêm tĩnh mạch 2,5 mg/lần, cách nhau 8 - 12 giờ, điều chỉnh liều chậm, có thể chuyển sang dạng uống hoặc tiêm.

Điều trị đau mạn tính: Trong trường hợp chính liều từng bước (cho những người bệnh đau mạn tính không do ung thư và không cần giám sát thường xuyên), liều uống ở những người chưa từng dùng opioid uống ban đầu 2,5 mg/lần, cách nhau 8 giờ, có thể tăng khoảng cách giữa các liều đến 12 giờ (trong 4 - 5 ngày đầu điều trị), khoảng cách giữa các liều 2,5 mg/lần có thể tăng tối 5 - 7 ngày. Trường hợp chính liều nhanh (những trường hợp đau do ung thư và có thể đảm bảo tần suất theo dõi thường xuyên) liều ban đầu 2,5 mg/lần, cách nhau 6 - 8 giờ, có thể cách nhau 8 - 12 giờ trong vòng 4 - 5 ngày đầu, khoảng cách giữa các liều có thể đạt tối 4 ngày.

Liều dùng ở những người bệnh đã dùng thuốc dạng opioid:

Khi chuyển sang dùng methadon ở người đang dùng một opiat khác kéo dài, cần chú ý dung nạp chéo giữa methadon và các opiat khác không hoàn toàn để tránh quá liều.

Một số nhà lâm sàng khuyên nên có thời gian chuyển tiếp ít nhất 3 ngày để chuyển từ một thuốc opiat khác sang methadon; trong thời gian chuyển tiếp liều opiat trước giảm dần trong khi liều

methadon tăng chậm. Nếu thuốc opiat trước cho liều thấp thì có thể chuyển một ngày sang methadon.

Nếu chuyển điều trị lâu dài cho người bệnh bằng một opiat uống hoặc tiêm khác sang methadon tiêm, liều phải được cân nhắc cẩn thận vì dung nạp chéo giữa methadone và opiat khác không hoàn toàn, tỷ lệ chuyển đổi không rõ ràng và có sự khác nhau giữa từng người. Các phương pháp chuyển đổi liều sang methadon tiêm tĩnh mạch do nhà sản xuất khuyến cáo dựa vào liều so sánh với morphin. Không có mối tương quan tuyến tính khi chuyển đổi liều từ morphin uống sang methadon. Việc chuyển từ morphin uống sang methadon là một quá trình, không phải chỉ là một công thức. Thông thường, bắt đầu liều methadon không vượt quá 30 - 40 mg/ngày, ngay cả những người bệnh đang sử dụng các thuốc dạng opioid khác. Có một vài cách tính để chuyển từ morphin sang methadon, cách tính được khuyến cáo như trong Bảng 1 và Bảng 2.

Bảng 1: Chuyển từ morphin uống sang methadon tiêm tĩnh mạch và methadon uống

Liều morphin uống/ngày	Liều methadon tiêm tĩnh mạch/ngày (% tổng liều morphin/ngày)	Liều methadon uống/ngày (% tổng liều morphin/ngày)
< 100 mg/ngày	10 - 15%	20 - 30%
100 - 300 mg/ngày	5 - 10%	10 - 20%
300 - 600 mg/ngày	4 - 6%	8 - 12%
600 - 1 000 mg/ngày	3 - 5%	5 - 10%
> 1 000 mg/ngày	< 3%	< 5%
		Tổng liều methadon ước tính theo ngày cần chia ra theo số lần đưa liều

Bảng 2: Chuyển từ morphin tiêm sang methadon tiêm tĩnh mạch

Liều morphin tiêm/ngày	Liều methadon tiêm tĩnh mạch/ngày (% tổng liều morphin/ngày)
10 - 30 mg	40 - 66%
30 - 50 mg	27 - 66%
50 - 100 mg	22 - 50%
100 - 200 mg	15 - 34%
200 - 500 mg	10 - 20%

Điều trị cai nghiện opiat:

Bắt đầu điều trị giải độc khi có các triệu chứng rõ ràng của thiếu opiat, liều ban đầu tùy thuộc dung nạp của người bệnh. Khi điều trị cai nghiện opiat nên dùng methadon dạng uống để giảm nguy cơ lạm dụng tiêm methadon. Chỉ những người bệnh điều trị nội trú vì bệnh tật hoặc cần phẫu thuật mới nên sử dụng dạng tiêm khi cần. Liều ban đầu tùy thuộc dung nạp opiat của người bệnh, thông thường dùng liều đơn 20 - 30 mg methadon (không vượt quá 30 mg và dùng sau liều opiat khác cuối cùng ít nhất 10 giờ) thường đủ để khống chế các triệu chứng cai; liều ban đầu thấp hơn có thể áp dụng với những người bệnh dung nạp kém hơn. Nếu hội chứng cai chưa được kiểm soát hoặc các triệu chứng cai xuất hiện trở lại sau 2 - 4 giờ, bổ sung thêm 5 - 10 mg methadon, tổng liều trong ngày đầu tiên không quá 40 mg, trừ khi trong hồ sơ người bệnh đã được thầy thuốc ghi rõ rằng liều 40 mg không kiểm soát được triệu chứng cai. Điều chỉnh liều từ từ tối 40 - 60 mg trong 1 - 2 tuần, tùy theo đáp ứng lâm sàng để khống chế triệu chứng cai hoặc quá liều

có thể xảy ra. Khi người bệnh đã ổn định (không còn triệu chứng cai thuốc) trong 2 - 3 ngày, có thể giảm dần liều methadon hàng ngày hoặc dùng cách 2 ngày/lần. Điều chỉnh liều dần dần để giữ các triệu chứng cai thuốc ở mức độ chịu đựng được. Những người bệnh nằm viện có thể giảm liều hàng ngày 20%, người bệnh ngoại trú có thể phải giảm liều từ từ hơn.

Điều trị giải độc ngắn hạn có thể cho methadon hàng ngày và giám sát chặt chẽ để giảm liều trong thời gian không quá 30 ngày. Điều trị giải độc dài hạn dùng methadon trong phác đồ để đạt trạng thái không còn thuốc trong vòng 180 ngày hoặc ít hơn.

Khởi đầu: Chính liều methadon đến khoảng 40 mg/ngày chia thành nhiều lần để đạt được trạng thái ổn định, có thể dùng tiếp liều 40 mg/ngày trong 2 - 3 ngày đầu.

Duy trì: Chính tới liều có thể ngăn chặn/giảm tác dụng hung cảm do tự uống thuốc dạng opioid khác, giảm thêm thuốc, hội chứng cai được ngăn chặn tối 24 giờ. Thông thường tăng 10 mg mỗi tuần, thường là 60 - 100 mg/ngày, uống 1 lần mỗi ngày, có thể cần dùng liều cao hơn. Điều chỉnh liều dựa vào đánh giá theo dõi lâm sàng hàng ngày.

Ngừng điều trị: Cần được cá thể hóa. Giảm liều dần hàng ngày, mức liều giảm cho mỗi tuần khoảng 5 - 10%, giữ ở mức hội chứng cai có thể chịu đựng được, các bệnh nhân nội trú có thể chịu đựng được giảm 20% liều/ngày, bệnh nhân ngoại trú cần giảm liều chậm hơn. Trong thời gian giảm liều nếu có triệu chứng nghiện lại phải trả lại liều trước.

Người bệnh phải tự nguyện cai nghiện và đến cơ sở điều trị khám định kỳ.

Liều ở trẻ em:

Methadon không được khuyến cáo dùng cho trẻ em ở bất kỳ tuổi nào. Tuy nhiên, đã được dùng cho trẻ em 3 - 7 tuổi để giảm đau khi phẫu thuật

Điều trị giảm đau: Ở trẻ em, methadon không phải là lựa chọn ưu tiên, không phải là thuốc điều trị giảm đau hàng đầu ở trẻ em. Liều uống ban đầu 0,1 - 0,2 mg/kg/lần (liều tiêm tĩnh mạch 0,1 mg/kg/lần) cách nhau 4 - 8 giờ, trong 2 - 3 liều đầu tiên, sau đó mỗi liều cách nhau 6 - 12 giờ. Khoảng cách giữa các liều có thể thay đổi 4 - 12 giờ, giảm liều hoặc tần suất dùng thuốc, từ khoảng ngày điều trị thứ 2 - 5. Liều tối đa 10 mg.

Điều trị hội chứng cai thuốc dạng opioid ở trẻ sơ sinh: Liều uống ban đầu 0,05 - 0,1 mg/kg/lần, cách nhau 6 giờ, tăng liều 0,05 mg/kg/liều cho đến khi hội chứng cai được kiểm soát; sau 24 - 48 giờ khoảng cách giữa các liều có thể lên đến 12 - 24 giờ. Để giảm liều có thể bớt đi 5 - 10% liều cho mỗi khoảng 24 - 48 giờ. Theo dõi tình trạng buồn ngủ quá mức và hội chứng cai, việc hiệu chỉnh liều tùy theo đáp ứng của người bệnh.

Hiệu chỉnh liều trong thời gian mang thai: Liều methadon cần tăng lên, hoặc khoảng cách giữa các liều giảm xuống.

Hiệu chỉnh liều khi có độc tính do thuốc (xem phần Hướng dẫn xử trí ADR)

Hiệu chỉnh liều trong trường hợp suy thận: $\text{Cl}_{\text{cr}} < 10 \text{ ml/phút}$: 50 - 75% liều thông thường.

Hiệu chỉnh liều trong trường hợp suy gan: Tránh sử dụng ở những trường hợp có suy gan nặng.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp: Tránh phối hợp methadon với bất kỳ thuốc nào sau đây: Ethyl alcohol, azelastin, thuốc ức chế thần kinh trung ương, conivaptan, các thuốc có nguy cơ cao gây QT kéo dài, itraconazol, mifepriston, paraldehyd, posaconazol.

Tăng tác dụng/dộc tính: Methadon có thể gây tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc sau: Alvimopan, aripiprazol, azelastin, các thuốc chuyển hóa bởi CYP2D6, desmopressin, fesoterodin, các thuốc có nguy cơ cao và vừa gây QT kéo dài, metyrosin, nebivolol,

paraldehyd, thuốc ức chế serotonin chọn lọc, lợi tiểu nhóm thiazid, zidovudin, zolpidem.

Các thuốc có thể gây tăng nồng độ/tác dụng của methadon như sau: Ethyl alcohol, amphetamin, các thuốc hướng thần (phenothiazin), boceprevir, thuốc ức chế thần kinh trung ương, conivaptan, các thuốc ức chế CYP2B6, CYP3A4, fluconazol, hydroxyzin, interferon-alpha, itraconazol, ivacaptor, ketoconazol, thuốc ức chế MAO, mifepriston, posaconazol, các thuốc làm QT kéo dài, quazepam, thuốc ức chế hấp thu serotonin chọn lọc, succinyl cholin, voriconazol.

Giảm tác dụng:

Methadon có thể gây giảm nồng độ/tác dụng của các thuốc sau: Codein, didanosin, pegvisomant, tramadol.

Các thuốc có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của methadon như sau: Amoni clorid, boceprevir, carbamazepin, thuốc kích ứng CYP3A4, deferasirox, etravirin, fosphenytoin, các thảo dược được tác dụng kích ứng CYP3A4, hỗn hợp đôi kháng/thuốc đôi kháng thuốc dạng opioid, phenytoin, thuốc ức chế protease, thuốc ức chế enzym sao chép ngược loại non-nucleosid, dẫn chất rifamycin, telaprevir, tocilizumab. Kháng sinh nhóm macrolid có thể làm tăng độ thanh thải methadon do kháng sinh này ức chế CYP3A4. Khói thuốc lá làm tăng hoạt tính CYP1A2 do đó làm giảm nồng độ methadon huyết tương.

Tương tác với thức ăn/rượu/thảo dược: Uống rượu nhiều trong thời gian dài khi dùng methadon làm tăng chuyển hóa methadon và giảm nồng độ methadon trong huyết thanh. Nếu uống nhiều rượu cùng lúc với điều trị methadon có thể làm tăng AUC, do đó tăng tác dụng bất lợi của thuốc.

Do thảo dược *Hypericum perforatum* làm tăng chuyển hóa methadon thông qua cảm ứng CYP3A4, nên nếu dùng thảo dược này phối hợp với methadon có thể gây ra hội chứng cai.

Tương tác xét nghiệm: Một số quinolon có thể làm dương tính giả trong test bằng kỹ thuật miễn dịch sàng lọc nước tiểu phát hiện người sử dụng thuốc dạng opioid.

Tương ky

Nguy cơ bị túa nếu pha sirô bằng dung dịch hydroxybenzoat ester, nồng độ 1 mg/ml bằng công thức DTF. Chế phẩm methadon hydrochlorid 5 mg/ml có methyl hydroxybenzoat ổn định hơn có cloroform, có thể bảo quản được 4 tháng ở nhiệt độ phòng.

Độ ổn định và bảo quản

Methadon cần được bảo quản trong lọ đậy kín, tránh ánh sáng ở nhiệt độ khoảng 15 - 30 °C đối với dạng dung dịch uống. Bảo quản trong phòng có kiểm soát nhiệt độ ở 25 °C đối với dạng viên nén và dạng tiêm.

Quá liều và xử trí

Phân lớn những trường hợp ngộ độc methadon xảy ra ở những người không trong quá trình điều trị duy trì, hay xảy ra ở trẻ em và những thành viên trong gia đình của những người bệnh đang điều trị duy trì. Methadon có độc tính cao với những người không dung nạp thuốc dạng opioid, liều 50 - 100 mg có thể gây đe dọa tính mạng ở những người lớn không dung nạp thuốc dạng opioid và 10 mg có thể gây tử vong ở trẻ nhỏ. Có trường hợp trẻ em uống liều thấp 5 mg cũng bị đe dọa tính mạng.

Nguy cơ tử vong do quá liều methadon thường xảy ra ở 2 tuần điều trị duy trì đầu tiên.

Thông tin qui chế

Thuốc gây nghiện.

Methadon là thuốc được sử dụng trong chương trình cai nghiện các opioid.

Methadon có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

METHIONIN

Tên chung quốc tế: Methionine.

Mã ATC: V03AB26.

Loại thuốc: Thuốc giải độc paracetamol.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 250 mg, 500 mg.

Viên nén 250 mg, 500 mg.

Dung dịch để tiêm truyền tĩnh mạch 75 mg/5 ml.

Dạng kết hợp (là thành phần trong nhiều chế phẩm đa acid amin).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Methionin là một acid amin thiết yếu có trong thành phần của chế độ ăn và trong công thức của các chế phẩm đa acid amin để nuôi dưỡng. Methionin tăng cường tổng hợp glutathione và được sử dụng thay thế cho acetylcysteine để điều trị ngộ độc paracetamol, để phòng tổn thương gan. Methionin còn được dùng theo đường uống để làm giảm pH nước tiểu.

Methionin được hấp thu qua hệ thống tiêu hóa. Methionin chủ yếu chuyển hóa thành S-adenosin methionin, homo cystein và các chất chuyển hóa khác sau đó được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng gốc sulfat vô cơ.

Chỉ định

Chủ yếu dùng điều trị quá liều paracetamol khi không có acetylcysteine. Các trường hợp cần giảm pH nước tiểu và hỗ trợ trong điều trị rối loạn chức năng gan.

Sử dụng trong đánh giá homocysteine huyết cao.

Chống chỉ định

Người bệnh bị nhiễm toan.

Tổn thương gan nặng.

Thận trọng

Ở những người bệnh đã bị suy gan, methionin có thể làm cho tổn thương gan nặng thêm. Cần thận trọng khi dùng methionin cho người bệnh bị bệnh gan nặng.

Ở những người bệnh đã bị suy gan/tổn thương gan, methionin có thể làm bệnh não do gan tiến triển mạnh. Không được dùng methionin để điều trị ngộ độc paracetamol nếu đã quá 12 giờ tính từ lúc uống thuốc quá liều.

Cần thận trọng với các bệnh nhân có liên quan đến nồng độ homocysteine huyết cao như: Xơ vữa động mạch, thiếu hụt methylentetrahydrofolate reductase (MTHFR)... có thể làm tinh trạng bệnh trở nên trầm trọng hơn.

Cần chú ý khi truyền tĩnh mạch methionin cho người bị suy tim, giữ muối - giữ nước.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được tính an toàn cho người mang thai. Thận trọng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa xác định được tính an toàn cho trẻ bú mẹ. Thận trọng cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Buồn nôn, nôn, ngủ gà, dễ bị kích thích.

Gây nhiễm toan chuyển hóa và tăng nitơ huyết ở người bị suy chức năng thận.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Điều trị quá liều paracetamol: Cần tiến hành điều trị chậm nhất là 10 đến 12 giờ sau khi uống paracetamol.

Có thể truyền methionin theo đường tĩnh mạch.

Nên uống trong bữa ăn hoặc khi no.

Liều lượng:

Trẻ em từ 6 tuổi trở lên và người lớn: Liều uống 2,5 g/lần, bắt đầu từ khi uống quá liều paracetamol, cứ 4 giờ uống 1 lần và uống đủ 4 liều. Điều trị phụ thuộc vào nồng độ paracetamol trong huyết tương.

Trẻ em dưới 6 tuổi: Liều uống 1,0 g/lần bắt đầu từ khi uống quá liều paracetamol, cứ 4 giờ uống 1 lần và uống đủ 4 liều.

Tương tác thuốc

Methionin có thể bị hấp thụ bởi than hoạt tính và giảm tác dụng của methionin trên đường uống khi cùng sử dụng hai loại này với nhau. Methionin và levodopa: Methionin có thể làm giảm tác dụng của levodopa. Cần tránh dùng methionin liều cao ở người bệnh đang được điều trị bằng levodopa.

Độ ổn định và bảo quản

Tránh ánh sáng. Bảo quản ở nhiệt độ từ 5 - 25 °C.

Thông tin qui chế

Methionin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Hepathin; Methionin Boston.

METHOTREXAT

Tên chung quốc tế: Methotrexate.

Mã ATC: L01BA01, L04AX03.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư (liều cao) và ức chế miễn dịch (liều thấp).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 2,5 mg; 5,0 mg; 7,5 mg; 10,0 mg và 15 mg.

Thuốc tiêm: 25 mg/ml không có chất bảo quản: Lọ 2 ml; 4 ml; 8 ml; 10 ml, 40 ml.

Thuốc tiêm 25 mg/ml có chất bảo quản: Lọ 2 ml, 10 ml.

Bột đông khô pha tiêm: Lọ 20 mg, 50 mg và 1 g.

Dung dịch tiêm truyền 25 mg/ml.

Dung dịch tiêm truyền đậm đặc 100 mg/ml.

Tá dược thuốc tiêm: Cồn benzylic, natri hydroxyd.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Methotrexat là chất kháng acid folic có tác dụng chống ung thư. Do có ái lực với enzym dihydrofolate reductase mạnh hơn acid folic nội sinh, thuốc ức chế acid folic chuyển thành acid tetrahydrofolic - chất cần thiết trong tổng hợp purin và pyrimidin - dẫn tới ức chế sinh tổng hợp ADN và ARN và làm ngừng quá trình gián phân, do vậy methotrexat ức chế đặc hiệu pha S của chu kỳ tế bào. Các mô tăng sinh mạnh như các tế bào ung thư phân chia nhanh, tuy xương, tế bào thai nhi, biểu mô da (bệnh vẩy nến), niêm mạc đường tiêu hóa là những tế bào nhạy cảm nhất với methotrexat.

Methotrexat có tác dụng ức chế miễn dịch, được sử dụng trong điều trị viêm khớp dạng thấp. Cơ chế chữa viêm khớp dạng thấp gồm tác dụng ức chế miễn dịch và/hoặc tác dụng chống viêm. Tác dụng ức chế miễn dịch cũng được sử dụng để ngăn chặn phản ứng chống lại mảnh ghép của vật chủ sau ghép tùy xương.

Kháng methotrexat có thể xảy ra và liên quan đến sự giảm thu nhận thuốc của tế bào, tăng hoạt tính của dihydrofolate reductase (liên quan với tăng tổng hợp enzym), hoặc giảm gắn methotrexat

với dihydrofolat reductase (do protein dihydrofolat reductase đậm biến) và giảm nồng độ các chất chuyển hóa polyglutamylat của thuốc trong tế bào.

Dược động học

Khả năng hấp thu qua đường uống của methotrexat phụ thuộc nhiều vào liều sử dụng: Thuốc được hấp thu tốt khi dùng liều thấp (dưới 30 mg/m²); Khi dùng liều cao thuốc có thể không hấp thu hoàn toàn (chi hấp thu khoảng 50% với liều trên 80 mg/m²). Sinh khả dụng của liều từ 100 mg/m² trở lên rất kém, không phụ thuộc vào tần số sử dụng. Thức ăn làm giảm hấp thu và giảm nồng độ tối đa của thuốc trong huyết tương.

Thuốc hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêm bắp ở liều trên 100 mg. Nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt được 1 - 2 giờ sau khi uống, 30 - 60 phút sau khi tiêm bắp.

Methotrexat phân bố vào mô và dịch ngoại bào với thể tích phân bố ổn định 0,4 - 0,8 lít/kg;

Thuốc được thải trừ khỏi huyết tương qua quá trình đào thải 3 pha với thời gian bán thải cuối cùng khoảng từ 3 đến 10 giờ sau khi dùng liều dưới 30 mg/m² hoặc 8 - 15 giờ nếu tiêm liều cao. Khoảng 50% lượng thuốc hấp thu gắn với protein huyết tương.

Dưới 10% thuốc bị chuyển hóa qua các đường sau: bị phân hủy thành DAMPA trong đường ruột bởi enzym carboxypeptidase; nhóm chức aldehyd bị khử trong gan thành 7-OH methotrexat; methotrexat thâm nhập tế bào qua cơ chế vận chuyển chủ động và liên kết qua liên kết polyglutamat: Thuốc liên kết có thể tồn tại trong cơ thể tới vài tháng, đặc biệt là trong gan.

Methotrexat dễ khuếch tán vào các mô, có nồng độ cao nhất trong gan và thận. Chỉ một lượng thuốc nhỏ không đáng kể tăng lên nếu dùng liều cao qua được hàng rào máu - não và vào tới dịch não - tuy sau khi uống hoặc tiêm thuốc; tuy nhiên nếu đưa thuốc vào nội thần kinh (*intrathecal*) thì một lượng thuốc đáng kể đi qua hàng rào máu - não vào hệ tuần hoàn chung. Một lượng thuốc rất nhỏ vào được nước bọt và sữa. Methotrexat cũng qua được nhau thai. Phần lớn thuốc đào thải qua nước tiểu trong vòng 24 giờ, một lượng nhỏ được bài tiết qua mật và phân. Thuốc cũng tham gia vào chu trình gan - ruột.

Có sự thay đổi lớn về nồng độ thuốc giữa các người bệnh và trong từng người bệnh, đặc biệt khi dùng nhắc lại. Nửa đời sinh học của methotrexat kéo dài ở người suy thận có thể gây nguy cơ tích lũy và ngộ độc nếu không điều chỉnh liều thích hợp.

Chỉ định

Ung thư lá nuôi, bệnh bạch cầu, ung thư vú.

Ung thư phổi, ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, sác-côm xương, sác-côm sụn, sác-côm sợi.

Bệnh vảy nến, viêm khớp vảy nến, viêm khớp dạng thấp, u sùi dạng nấm (u lymphô tế bào T), u lymphô không Hodgkin...

Chống chỉ định

Nhạy cảm với methotrexat hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc. Suy thận nặng. Người suy dinh dưỡng hoặc rối loạn gan, thận nặng, người bệnh có hội chứng suy gián miến dịch và người bệnh có rối loạn tạo máu trước như giảm sản tủy xương, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu hoặc thiếu máu lâm sàng nghiêm trọng.

Các chống chỉ định tương đối gồm xơ gan, viêm gan, nghiện rượu.

Thận trọng

Với người bệnh suy túy, suy gan hoặc suy thận, methotrexat phải dùng rất thận trọng. Thuốc này cũng phải dùng thận trọng ở người nghiện rượu, hoặc người có bệnh loét đường tiêu hóa, và ở người cao tuổi hoặc trẻ nhỏ.

Cần theo dõi đều đặn chức năng gan, thận và máu.

Bệnh phổi do methotrexat là biến chứng nặng có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị, kể cả ở liều thấp 7,5 mg/tuần, và

không phải luôn luôn được hồi phục. Các triệu chứng ở phổi như ho khan cần cảnh giác và khám xét, ngừng điều trị cho đến khi phổi không còn bị nhiễm độc. Đã có tử vong do methotrexat gây ra bệnh phổi kẽ mạn tính. Những thay đổi ở phổi trong khi điều trị viêm khớp dạng thấp bằng methotrexat cũng có thể là biểu hiện của bản thân bệnh đó

Ở người bệnh dùng methotrexat liều thấp để chữa vẩy nén hoặc viêm khớp dạng thấp phải xét nghiệm chức năng gan, thận và huyết đồ trước khi điều trị ổn định, rồi sau đó cứ 2 đến 3 tháng 1 lần. Phải tránh dùng thuốc khi suy thận rõ rệt và phải ngừng thuốc nếu phát hiện bất thường chức năng gan. Bệnh nhân và người chăm sóc phải báo cáo mọi triệu chứng và dấu hiệu gợi ý là bị nhiễm khuẩn, đặc biệt viêm họng hoặc nếu bị khó thở hoặc ho.

Thời kỳ mang thai

Methotrexat gây quái thai mạnh. Phải tránh dùng thuốc này trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Methotrexat bài tiết vào sữa mẹ gây ảnh hưởng cho trẻ em bú sữa mẹ. Bởi vậy không cho con bú khi người mẹ dùng methotrexat.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn thay đổi theo đường dùng và liều dùng. Voi liều dùng trong hóa trị liệu thì thường gặp các độc tính trên gan và/hoặc trên đường hô hấp. Các phản ứng này ít gặp hơn khi dùng liều điều trị bệnh khớp.

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ thần kinh trung ương (gặp khi tiêm trong óng tụy sống hoặc điều trị liều rất cao): Chóng mặt, mệt mỏi, bệnh não, động kinh, sốt, ớn lạnh

Dướiennifer: Phản ứng cấp tính, biểu hiện: Đau đầu nghiêm trọng, cứng gáy, nôn, sốt; các triệu chứng này có thể mất ngay nếu giảm liều. Độc tính bán cấp: 10% bệnh nhân tiêm 12 - 15 mg/m² methotrexat có thể có các triệu chứng sau ở tuần điều trị thứ 2 hoặc thứ 3: liệt cơ tứ chi, bại não, động kinh, hoặc hôn mê. Các triệu chứng này cũng xuất hiện ở bệnh nhân nhi được tiêm liều rất cao methotrexat. Hoại tử mao mạch: Xuất hiện sau hàng tháng hoặc hàng năm dùng methotrexat, thường kèm với chiếu xạ não hoặc các phương pháp hóa trị liệu toàn thân khác.

Suy tụy: Biểu hiện bằng bạch cầu giảm, tiểu cầu giảm. Đây là yếu tố đầu tiên (cùng với viêm niêm mạc) giới hạn liều dùng methotrexat. Các triệu chứng xuất hiện sau khoảng 5 - 7 ngày, toàn phát sau 10 ngày điều trị bằng methotrexat và có thể hồi phục sau khoảng 2 - 3 tuần.

Thần kinh - cơ - xương: Đau khớp.

Tim mạch: Viêm mạch.

Da: Ban đỏ da, rụng tóc, tăng hoặc giảm sắc tố da.

Nội tiết, chuyển hóa: Tăng urê huyết, ức chế sinh trứng hoặc sinh tinh trùng, dai tháo đường.

Tiêu hóa: Loét miệng, sưng lưỡi, viêm nướu, buồn nôn, nôn, đi ngoài, chán ăn, thủng ruột, viêm niêm mạc (phụ thuộc liều dùng; xuất hiện sau khi điều trị từ 3 - 7 ngày, khởi sau 2 tuần), xơ gan (xảy ra khi điều trị lâu dài bằng methotrexat); men gan tăng cao (thường xuất hiện khi dùng thuốc liều cao và mất đi sau khoảng 10 ngày).

Huyết học: Giảm bạch cầu, tiểu cầu, xuất huyết.

Thận: Suy thận, rối loạn chức năng thận (urê huyết, creatinin huyết tăng rất cao, giảm lượng nước tiểu đào thải; thường xảy ra khi dùng liều cao methotrexat, có thể là do thuốc bị kết tủa)

Hô hấp: Viêm họng, viêm phổi (đi kèm với sốt, ho và viêm phổi kẽ; ngừng dùng methotrexat trong cơn cấp; viêm phổi kẽ xảy ra với tần suất 1% ở bệnh nhân bình thường - liều dùng 7,5 - 15 mg/tuần).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100 (chỉ liệt kê các tác dụng phụ nặng

hoặc nguy hiểm tới tính mạng): Hội chứng thần kinh cấp (khi dùng liều cao; triệu chứng gồm có: Lú lẫn, yếu cơ nửa người, thoảng mù, hôn mê); sốc phản vệ, viêm chân răng, rối loạn chức năng nhận thức (đã thấy ở liều thấp), giảm sức đề kháng với nhiễm khuẩn, ban đỏ đa dạng, suy gan, rối loạn lymphô bào, hoại tử xương và hoại tử mô (khi dùng kèm với xạ trị), viêm màng ngoài tim, vẩy nén, động kinh (hay gặp hơn ở trẻ em), hội chứng Stevens-Johnson, tắc mạch huyết khối.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Súc miệng luôn bằng dung dịch acid folinic làm giảm viêm miệng. Các phản ứng có hại trên hệ thần kinh thường hồi phục sau khi giảm liều hoặc ngừng dùng thuốc. Kiềm hóa nước tiểu và bù nước đầy đủ ít nhất 3 lít/ngày để tránh lắng đọng ở thận. Sau khi dùng liều cao chức năng thận có thể bị giảm, gây ra giảm thiểu trừ methotrexat làm tăng nồng độ thuốc và có thể dẫn đến ngộ độc. Ở người bệnh giảm chức năng gan, tác dụng có hại của methotrexat, nhất là viêm miệng có thể nặng thêm. Viêm màng nhện có thể xảy ra sau vài giờ tiêm vào ống tuy sống gồm các triệu chứng như đau đầu, đau lưng, nôn, sốt, kích thích màng não, tăng bạch cầu trong dịch não tuy, giống như viêm màng não do vi khuẩn. Viêm màng nhện thường mất đi sau vài ngày.

Nhiễm độc thần kinh bán cấp hay xảy ra khi tiêm vào ống tuy sống nhắc lại, ánh hướng chủ yếu lên chức năng vận động ở não hoặc tuy sống. Liệt 2 chi dưới, liệt tứ chi, rối loạn chức năng tiêu não, liệt thần kinh sọ và động kinh có thể xảy ra.

Viêm chất tráng não, hoại tử màng myelin có thể xảy ra một vài tháng hoặc vài năm sau tiêm trong ống tuy sống. Đặc trưng của bệnh cảnh này là hủy hoại thần kinh tiền triền, bắt đầu từ từ. Cuối cùng có thể dẫn đến sa sút trí tuệ nặng, loạn vận ngôn, mất điều vận, co cứng, co giật và hôn mê. Bệnh chất tráng não gấp ở người bệnh dùng liều cao methotrexat tiêm trong ống tuy sống phối hợp với xạ trị sọ não và/hoặc điều trị methotrexat toàn thân.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị methotrexat cần được thầy thuốc có nhiều kinh nghiệm về hóa trị liệu chống ung thư giám sát. Thường dùng liều methotrexat rất cao, sau đó trung hòa tác dụng phụ bằng acid folinic để điều trị một số ung thư ác tính. Liều lượng được tính theo từng người bệnh. Có thể uống liều thấp dưới dạng base hoặc dạng muối natri, nhưng liều cao phải tiêm dưới dạng muối natri. Liều lượng được tính theo methotrexat. Methotrexat có thể tiêm bắp, tĩnh mạch, động mạch hoặc trong ống tuy sống. Liều lượng và liều trình sử dụng thuốc rất khác nhau và cần phải được điều chỉnh theo chức năng tuy xương hoặc các đặc tính khác. Liều lượng thường được chia thành các khoảng liều thấp, trung bình hoặc cao:

Liều thấp: dưới 100 mg/m²;

Liều trung bình: 100 mg/m² - 1 g/m²;

Liều cao: trên 1 g/m²;

Với liều trên 100 mg/m² thường phải truyền tĩnh mạch 1 phần hoặc toàn bộ trong không quá 24 giờ.

Acid folinic (để tiêm dùng calci folinat, thường gọi là leucovorin) được dùng sau khi dùng methotrexat liều cao để giảm độc tính của methotrexat, do giảm sự ức chế tạo acid tetrahydrofolic trong các tế bào lành (giải cứu bằng acid folinic hay bằng leucovorin). Liều từ 100 đến 500 mg/m² có thể cần dùng kèm acid folinic. Liều trên 500 mg/m² nhất thiết phải dùng kèm acid folinic: Uống, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 10 - 15 mg/m² acid folinic mỗi 6 giờ, 8 đến 10 lần, bắt đầu 24 giờ sau khi bắt đầu truyền methotrexat. Tiếp tục cho tới khi nồng độ methotrexat trong máu giảm xuống dưới 0,1 micromol (10^{-7} M). Nếu nồng độ methotrexat vẫn ở mức trên 1 micromol (10^{-6} M) sau 48 giờ hoặc trên 0,2 micromol (2×10^{-7} M) sau 72 giờ thì tiêm hoặc uống acid folinic 100 mg/m²

sau mỗi 6 giờ cho tới khi nồng độ methotrexat giảm xuống dưới 0,1 micromol (10^{-7} M).

Với liều methotrexat dưới 100 mg, thì uống acid folinic 15 mg cứ 6 giờ một lần trong 48 - 72 giờ. Để tránh thuốc kết tủa ở thận, phải kiềm hóa nước tiểu và phải đưa nước vào cơ thể người bệnh ít nhất 3 lít trong 24 giờ.

Khi bạch cầu giảm trong máu, cần tạm thời ngừng methotrexat. Để tiêm vào ống tuy sống, dùng dung dịch methotrexat không có chất bảo quản với nồng độ 1 mg/ml pha với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%. Không được dùng dung dịch methotrexat có chất bảo quản để tiêm vào ống tuy sống.

Dưới đây là một số liều thường dùng để điều trị:

Ung thư nhau và các bệnh lá nuôi tương tự: Methotrexat uống hoặc tiêm bắp với liều từ 15 đến 30 mg mỗi ngày trong mỗi đợt 5 ngày, lặp lại từ 3 đến 5 lần nếu cần thiết, với thời gian nghỉ giữa các đợt là một tuần hoặc hơn để cho các triệu chứng độc giảm bớt. Sau khi nồng độ gonadotropin nhau thai người (HCG) đã trở về bình thường thì nên dùng 1 hoặc 2 đợt nữa.

Bệnh bạch cầu cấp dòng lymphô:

Uống hoặc tiêm bắp 15 mg/m² mỗi tuần 2 lần.

Uống hoặc tiêm bắp 20 - 30 mg/m² mỗi tuần 2 lần.

Tiêm tĩnh mạch 2,5 mg/kg/lần, cách nhau 14 ngày.

Bệnh bạch cầu cấp dòng tuy: Methotrexat ít có hiệu quả trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tuy, thời gian giảm bệnh ngắn, dễ tái phát và thường bị kháng nhanh. Nó có thể được dùng trong phối hợp POMP (Prednison, Oncovin, Methotrexat, 6 - MP) để điều trị ban đầu. Để cung cấp giai đoạn bệnh thoái lui, có thể dùng methotrexat liều cao như trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lymphô. Trong thời gian điều trị duy trì, thường cần phải điều trị methotrexat tiêm vào ống tuy sống để dự phòng biến chứng hệ thần kinh trung ương.

U lymphô không Hodgkin:

Tiêm tĩnh mạch: 30 mg/m² vào ngày thứ 3 và thứ 10 mỗi 3 tuần, hoặc 120 mg/m² vào ngày thứ 8 và thứ 15 mỗi 3 - 4 tuần, hoặc 200 mg/m² vào ngày thứ 8 và 15 mỗi 3 - 4 tuần, hoặc 400 mg/m² mỗi 4 tuần trong 3 lần, hoặc 1 g/m² mỗi 3 tuần, hoặc 1,5 g/m² mỗi 4 tuần theo từng phác đồ phối hợp với các thuốc khác.

U lymphô Burkitt:

Giai đoạn I - II: Uống 10 - 25 mg methotrexat mỗi ngày, mỗi đợt 4 đến 8 ngày. Lặp lại nhiều lần, với khoảng cách nghỉ 7 - 10 ngày giữa các đợt.

Giai đoạn III: Uống mỗi ngày từ 0,625 đến 2,5 mg/kg, phối hợp với các thuốc khác.

Sác-côm xương:

Truyền tĩnh mạch (trong 4 giờ) 8 - 12 g methotrexat/m²/lần/tuần, tiếp sau là giải cứu bằng acid folinic (thường là uống 15 mg acid folinic cứ 6 giờ một lần, dùng 6 liều, bắt đầu từ 24 giờ sau khi bắt đầu truyền methotrexat, vào các tuần 4, 5, 6, 7, 11, 16, 29, 30, 44 và sau phẫu thuật theo một phác đồ hóa trị liệu phối hợp trong đó có doxorubicin, cisplatin, bleomycin, cyclophosphamid và dactinomycin. Nếu cần thiết, liều methotrexat có thể tăng lên tới 15 g/m² để đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 1×10^{-3} mol/lít.

Ung thư vú:

Methotrexat là một thành phần trong phác đồ CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil), trong đó liều methotrexat thường dùng tiêm tĩnh mạch 40 mg/m² tiêm vào ngày 1 và ngày 8. Điều trị được lặp lại, cách nhau 3 tuần.

Tiêm/truyền tĩnh mạch 10 - 60 mg/m², phối hợp với các thuốc khác.

Ung thư phổi: Methotrexat có một vị trí trong điều trị carcinom tuyến, ung thư dạng biểu bì, và carcinom tế bào nhỏ không biệt hóa. Đối với 2 loại ung thư sau, methotrexat được dùng đơn độc với liều 50 mg tiêm tĩnh mạch hai tuần 1 lần.

Ung thư biểu mô tế bào vảy (carcinom tế bào vảy) (ung thư đầu và cổ):

Methotrexat dùng cho người không thể điều trị phẫu thuật và/hoặc xạ trị, có thể cho tiêm tĩnh mạch mỗi tuần 200 mg/m², tiếp theo dùng 5-fluorouracil. Ở người bệnh có đáp ứng, sau một thời gian khoảng cách cho thuốc có thể tăng lên 2 tuần.

Ung thư bàng quang: Đối với ung thư bàng quang muộn hoặc di căn, có thể cho methotrexat với liều duy nhất 40 - 100 mg/m² tiêm tĩnh mạch, hai tuần 1 lần. Liều trên 100 mg methotrexat cần phải bổ sung thêm acid folinic.

Điều trị bệnh bạch cầu màng não:

Liều methotrexat tiêm trong ống tuy sống:

- Mỗi tuần 12 mg/m² trong 2 tuần, sau đó mỗi tháng 1 lần.
- 200 - 500 microgram/kg/lần, mỗi lần cách nhau 2 - 5 ngày cho tới khi số lượng tế bào trong dịch não tủy trở lại bình thường; sau đó nên dùng thêm 1 liều nữa.
- Mỗi tuần 12 mg cho tới khi số lượng tế bào trong dịch não tủy trở lại bình thường; sau đó nên dùng thêm 1 liều nữa.

Để dự phòng, thay đổi khoảng cách điều trị và cần tham khảo tài liệu thêm.

Bệnh vẩy nến, viêm khớp vẩy nến:

- Uống hoặc tiêm bắp, hoặc tiêm tĩnh mạch 10 - 25 mg/lần, mỗi tuần 1 lần, điều chỉnh theo đáp ứng và đặc tính. Nên thử 1 liều từ 5 đến 10 mg trong 1 tuần trước khi bắt đầu điều trị.
- Uống: Mỗi tuần uống 7,5 - 20 mg (có thể tăng nếu cần cho tới tối đa 25 đến 30 mg mỗi tuần), chia làm 3 liều trong vòng 24 giờ, hoặc 3 liều cách nhau 12 giờ/lần, hoặc chia làm 4 liều, mỗi liều cách nhau 8 giờ. Nên thử 1 liều 2,5 - 5 mg.
- Uống mỗi ngày 2 - 5 mg (tối đa 6,25 mg) liên tục 5 ngày, nghỉ ít nhất 2 ngày trước khi lặp lại liều trên.

Phác đồ điều trị hàng tuần ít độc cho gan hơn là điều trị hàng ngày.

Viêm khớp dạng thấp: Uống hoặc tiêm dưới da, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch 7,5 mg mỗi tuần 1 lần, hoặc uống 3 liều, mỗi liều 2,5 mg, cách nhau 12 giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng tới tối đa 20 mg/tuần

Chú giải: Trong điều trị bệnh vẩy nến và viêm khớp dạng thấp, khi quan sát thấy đáp ứng thì phải giảm ngay liều đến mức tối thiểu còn giữ hiệu quả.

Cần phân tích, đếm số lượng tất cả huyết cầu và kiểm tra chức năng gan, thận trước, trong và sau mỗi đợt điều trị bằng methotrexat. Làm sinh thiết gan sau tổng liều tích lũy 2 g, và sau đó, cách 6 - 18 tháng 1 lần sinh thiết lại. Phải chụp X-quang phổi trước khi điều trị methotrexat và khi có nghi ngờ tồn thương phổi do methotrexat. Có thể duy trì điều trị với thuốc chống viêm không steroid và/hoặc steroid liều thấp, nhưng phải hết sức chú ý và thận trọng. Có thể giảm dần liều steroid khi người bệnh đáp ứng với methotrexat.

Điều cho trẻ em:

Có thể dùng methotrexat riêng hoặc hợp với thuốc khác để điều trị ung thư cho trẻ em và viêm khớp tự phát ở trẻ vị thành niên, điều trị cho bệnh nhân viêm da khớp tiến triển.

Liều dùng điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lymphô thường được tính theo thể trọng hoặc diện tích cơ thể, với liều tương đương với liều dùng cho người lớn. Liều tiêm trong ống tuy sống để điều trị bệnh bạch cầu màng não cho bệnh nhân trên 3 tuổi bằng liều dùng cho người lớn, với bệnh nhân dưới 3 tuổi cần điều chỉnh liều phù hợp: trẻ dưới 3 tháng tuổi: 3 mg; từ 4 đến 11 tháng: 6 mg; 1 tuổi: 8 mg; 2 tuổi: 10 mg. Với bệnh lý lympho không Hodgkin, 1 liều đơn methotrexat từ 300 mg đến 5 g/m² tiêm/truyền tĩnh mạch được sử dụng cho trẻ em tùy theo giai đoạn bệnh và điều trị trước đây.

Để điều trị viêm khớp dạng thấp cho trẻ vị thành niên, nên bắt đầu với liều 10 mg/m² mỗi tuần 1 lần (uống hoặc tiêm). Điều chỉnh

liều dần dần đến khi đạt tới hiệu quả tốt nhất. Có thể dùng liều 10 - 15 mg/m² mỗi tuần 1 lần, tăng dần nếu cần nhưng không quá 25 mg/m² mỗi tuần 1 lần (uống hoặc tiêm dưới da, tiêm bắp) để điều trị viêm khớp tự phát ở trẻ vị thành niên, viêm da trẻ em, viêm mạch, viêm màng bồ đào, xơ cứng bì từng vùng, lupus ban đỏ hệ thống ở trẻ em từ 1 tháng tuổi trở lên. Không dùng dạng methotrexat tiêm có chứa chất bảo quản cồn benzyllic cho trẻ sơ sinh.

Với bệnh vẩy nén, có thể dùng cho trẻ từ 2 đến 18 tuổi bắt đầu từ liều 200 microgram/kg (tối đa 10 mg) một tuần 1 lần, tăng dần theo hiệu quả điều trị tới 400 microgram/kg (tối đa 25 mg) 1 tuần 1 lần.

Điều cho người cao tuổi:

Cần thận trọng khi dùng methotrexat cho người cao tuổi, giảm liều nếu cần thiết do dự trữ folat ở người cao tuổi thấp hơn và chức năng thận và gan đều suy giảm. Các bệnh và thuốc điều trị đồng thời có thể ảnh hưởng tới các yếu tố này. Đặc tính gây suy tủy xương, giảm tiêu cầu và viêm phổi tăng cao ở người cao tuổi, thậm chí cả khi dùng liều thấp với thời gian kéo dài. Hệ số thanh thải và nửa đời thải trừ của thuốc kéo dài đáng kể.

Điều cho người bệnh suy gan:

Methotrexat độc với gan nên cần theo dõi chức năng gan trong quá trình điều trị. Không dùng methotrexat cho người bệnh suy gan nặng, hoặc những người có bệnh về gan như xơ gan, viêm gan. Các yếu tố nguy cơ gây độc cho gan là béo phì, đái tháo đường và suy giảm chức năng thận. Đối với nhiều trường hợp cần sinh thiết gan sau khi người bệnh dùng đến tổng liều 2,0 g; 6 - 18 tháng/lần hoặc sinh thiết lại sau khi đạt điều trị tiếp theo đạt 2 g. Nếu kết quả sinh thiết cho thấy nguy cơ suy gan cao thì cần giữ tổng liều 1 - 1,5 g, nếu nguy cơ suy gan thấp thì có thể dùng tới tổng liều 3,5 - 4 g. Cần ngừng thuốc ít nhất 2 tuần nếu thấy xuất hiện rối loạn chức năng gan. Bilirubin từ 3,1 đến 5 mg/dl hoặc transaminase tăng 3 lần: dùng 75% liều bình thường. Không dùng cho người có nồng độ bilirubin cao hơn 5 mg/100 ml (85,5 micromol/lít).

Điều cho người bệnh suy thận:

Cần kiểm tra chức năng thận trước, trong và sau khi điều trị bằng methotrexat. Dùng liều cao methotrexat có thể ảnh hưởng tới chức năng thận nên cần theo dõi chặt.

Không dùng methotrexat cho người suy thận nặng. Cần giảm liều phù hợp với chức năng thận đã suy giảm. Có thể điều chỉnh theo hệ số thanh thải như sau:

Cl_{cr} 61 - 80 ml/phút: 75% liều bình thường.

Cl_{cr} 51 - 60 ml/phút: 70% liều dùng bình thường.

Cl_{cr} 10 - 50 ml/phút: 30 - 50% liều dùng bình thường.

Cl_{cr} dưới 10 ml/phút: Không được dùng.

Với người bệnh lọc máu: Không cần tăng liều do thuốc không bị thẩm tách (0 - 5%). Với người bệnh thẩm tách màng bụng: Không cần tăng liều.

Tương tác thuốc:

Không dùng phối hợp methotrexat với các thuốc sau: Thuốc chống viêm không steroid như azapropazon, diclophenac, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, naproxen, probenecid, các dẫn chất salicylat và pyrimethamin, vắc xin.

Các thuốc khi dùng đồng thời với methotrexat cần điều chỉnh liều gồm: Mercaptopurin, penicillin, theophyllin.

Các kháng sinh đường uống như tetracycline, cloramphenicol và các kháng sinh phổ rộng không hấp thu (qua đường tiêu hóa) có thể làm giảm sự hấp thu và chuyển hóa của methotrexat.

Điều trị với trimethoprim/sulfamethoxazol sau khi điều trị methotrexat trong một số trường hợp có thể gây thiếu toàn thể huyết cầu, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ ở một vài người bệnh. Điều trị acid folinic có thể làm giảm nguy cơ phản ứng có hại này của methotrexat.

Khi phối hợp methotrexat với 5-fluorouracil (5-FU), nếu dùng 5-FU trước có thể làm giảm độc tính của methotrexat, nhờ đó có thể dùng liều cao hơn mà không cần giải cứu bằng acid folinic. Tuy nhiên, nếu dùng methotrexat trước lại làm tăng hoạt tính của 5-FU.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch methotrexat pha loãng giữ được 90% tác dụng khi bảo quản ở nhiệt độ 21 - 25 °C trong 24 giờ. Tuy nhiên chỉ nên pha loãng dung dịch không có chất bảo quản trước khi dùng và bỏ đi phần không dùng đến. Dung dịch pha loãng với nước tiêm có chất kìm khuẩn có methylparaben, paraben hoặc cồn benzylic có độ ổn định 4 tuần ở 25 °C.

Methotrexat pha loãng bị ánh sáng phân hủy khi để ở nơi sáng, mặc dù có báo cáo là những thành phần không pha loãng bị ánh sáng phân hủy không đáng kể. Ion hydrocarbonat xúc tác cho phản ứng này, cần tránh pha trộn.

Bảo quản thuốc tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Tương ky

Có thể pha loãng tiếp thuốc tiêm methotrexat natri với các dung dịch tiêm không có chất bảo quản như natri clorid 0,9%; glucose 5%. Methotrexat natri tương ky với cytarabin, fluorouracil và prednisolon, natri phosphat.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Loét niêm mạc miệng thường là dấu hiệu sớm của nhiễm độc, nhưng một số người bệnh bị ức chế tuy xương trước hoặc cùng với loét miệng.

Xử trí: Dùng leucovorin calci càng sớm càng tốt, trong giờ đầu tiên. Không được tiêm leucovorin vào ống tuy sống. Leucovorin dùng chậm sau 1 giờ ít có tác dụng. Liều leucovorin thường bằng hoặc cao hơn liều methotrexat đã dùng. Khi dùng methotrexat liều cao hoặc quá liều, có thể dùng leucovorin truyền tĩnh mạch tới liều 75 mg trong 12 giờ. Sau đó dùng với liều 12 mg tiêm bắp, dùng 4 liều, cứ 6 giờ một lần. Nếu tiêm methotrexat vào ống tuy sống quá liều thì cần dùng liệu pháp hỗ trợ toàn thân bao gồm liều cao leucovorin, kiềm hóa nước tiểu, dẫn lưu dịch não tuy nhanh, truyền dịch não thắt tuy sống.

Thông tin qui chế

Methotrexat natri có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Methotrexat có trong Danh mục tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Emthexate PF; Intasmerex-500; Methotrexat "Ebewe"; Metrex.

METHOXSALEN

Tên chung quốc tế: Methoxsalen

Mã ATC: D05AD02; D05BA02.

Loại thuốc: Psoralen.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang hoặc viên nang mềm: 10 mg.

Dung dịch dùng tại chỗ chứa: 1% (với 71% aceton và propylene glycol).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Methoxsalen, là một thành phần có trong hạt của cây *Ammi majus* và rễ cây *Heracleum candicans*. Nó là một chất nhạy cảm với ánh sáng, làm tăng rõ rệt đáp ứng của da đối với các tia tử ngoại sóng dài (320 - 400 nm) và được sử dụng trong hóa trị liệu ánh sáng, còn gọi là PUVA (liệu pháp kết hợp psoralen (P) với chiếu tia UVA].

Với sự có mặt của UVA, methoxsalen gắn kết với DNA, ức chế sự tổng hợp DNA và phân chia tế bào, làm tổn thương tế bào. Các tế bào này có thể hồi phục bằng cách melanin hóa tế bào biểu mô và làm dày hóa lớp sừng. Methoxsalen cũng có thể làm tăng nhiễm sắc tố thông qua tác dụng của tế bào melanin.

Dược động học

Dùng đường uống, methoxsalen hấp thu tốt nhưng độ hấp thu rất khác nhau giữa các cá thể, với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khác nhau. Tùy vào dạng dùng mà sự tăng nhạy cảm với ánh sáng đạt được sau khi uống là 1 giờ, đạt đỉnh sau 1 - 4 giờ, và hết tác dụng sau khoảng 8 giờ. Methoxsalen gắn mạnh với protein. Methoxsalen tác dụng ưu tiên hơn trên các tế bào biểu mô, tuy nhiên cũng khuếch tán qua thùy tinh thể. Methoxsalen hầu như chuyển hóa hoàn toàn. Khoảng 95% liều dùng đào thải qua nước tiểu trong 24 giờ. Tác dụng làm tăng nhạy cảm với ánh sáng của methoxsalen có thể kéo dài đến vài ngày sau khi bôi ngoài da. Hòng ban ở da do thuốc uống hoặc bôi tại chỗ thường xuất hiện chậm, thường rõ nhất sau khi uống hoặc bôi 2 - 3 ngày.

Chỉ định

Điều trị bạch biến tự phát, nặng.

Bệnh vẩy nến đã kháng lại hoặc không đáp ứng với điều trị tại chỗ thông thường.

Chống chỉ định

Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thiếu thể thủy tinh (aphakia).

U melanin hoặc tiền sử có u melanin.

Carcinom tế bào vẩy nhám nhiễm.

Thận trọng

Liệu pháp PUVA không nên dùng cho trẻ em.

Thận trọng với bệnh nhân suy gan.

Bệnh nhân không nên tắm nắng 24 giờ trước hoặc 48 giờ sau liệu pháp PUVA, cần tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, kể cả khi đeo kính râm hay trời râm trong ít nhất 8 giờ sau khi uống methoxsalen. Với đường dùng tại chỗ (kem bôi), nhạy cảm với ánh sáng sẽ kéo dài hơn, nên sau khi bôi, vùng da được điều trị phải được bảo vệ tránh ánh sáng ít nhất từ 12 đến 48 giờ, có thể đến 1 tuần.

Nếu không có những yêu cầu điều trị đặc biệt, cần bảo vệ (che chắn) bộ phận sinh dục nam trong suốt thời gian trị liệu bằng PUVA.

Bệnh nhân cũng cần phải được khám kỹ về mắt trước khi bắt đầu liệu pháp và phải kiểm tra định kỳ đều đặn sau đó, đặc biệt với những người có nguy cơ cao đặc thủy tinh thể.

Bệnh nhân cũng cần được khám định kỳ để phát hiện các dấu hiệu tiền ác tính hoặc ác tính của các tổn thương da.

Hàm lượng kháng thể kháng nhân cũng cần được kiểm tra trước khi bắt đầu liệu pháp, đặc biệt khi có các dấu hiệu về bệnh của mô liên kết.

Đánh giá thường xuyên trong quá trình điều trị có thể không cần thiết đối với bệnh vẩy nến không biến chứng, thử test âm tính lúc ban đầu và không có dấu hiệu bệnh của mô liên kết.

Cần dùng thận trọng methoxsalen với những thuốc cũng gây ra sự tăng nhạy cảm với ánh sáng (xem phần tương tác thuốc).

Thời kỳ mang thai

Chưa có các nghiên cứu về tác động của methoxsalen lên cơ quan sinh sản ở động vật thí nghiệm. Không biết methoxsalen có gây hại gì cho thai nhi khi mẹ uống hay bôi tại chỗ không. Methoxsalen chỉ dùng cho phụ nữ mang thai khi thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ methoxsalen có qua sữa mẹ hay không. Nên thận trọng khi dùng methoxsalen cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Methoxsalen uống thường gây nôn, và ít gặp hơn là các tác dụng trên tâm thần như mất ngủ, kích động hoặc trầm cảm.

Hóa liệu pháp với ánh sáng (hay PUVA) có thể gây ngứa, hoặc ban đỏ nhẹ, thoảng qua. Các tác dụng không mong muốn khác bao gồm: Phù, chong mặt, đau đầu, mụn nước, bụng nước, nang nhú dạng trứng cá và đau vùng da.

Tiếp xúc với ánh sáng mặt trời hoặc tia UVA quá nhiều có thể gây bỏng nặng.

Rậm lông, biến đổi sắc tố da, móng và gây bong móng cũng đã được báo cáo.

Liệu pháp PUVA cũng có thể gây lão hóa da sớm và có thể làm tăng nguy cơ ác tính hóa da.

Liều lượng và cách dùng

Bạch biển:

Để tái tạo sắc tố da vùng bạch biển: Methoxsalen được uống với liều 20 mg, hoặc tối 600 microgam/kg, 2 đến 4 giờ trước khi chiếu tia UVA (tùy từng chế phẩm). Thường điều trị 2 lần một tuần hoặc cách ngày, nhưng khoảng cách tối thiểu giữa 2 lần điều trị phải là 48 giờ.

Methoxsalen cũng có thể dùng tại chỗ để tái tạo sắc tố da ở những vùng bạch biển nhỏ, đã được xác định. Thường dùng dạng thuốc chứa 1% methoxsalen, nhưng pha loãng thành dạng 0,1 hoặc 0,01% là cần thiết để tránh những tác dụng không mong muốn trên da. Vùng da xung quanh cần được bảo vệ bằng lớp màn cản ánh sáng mặt trời. Sau khi bôi thuốc, có thể chiếu tia UVA ngay hoặc chờ tới 2 giờ. Sau khi chiếu tia UVA, vùng tổn thương cần được bảo vệ tránh ánh sáng tới 48 giờ hoặc hơn. Điều trị thường lặp lại sau 1 tuần. Có thể phải sau 6 đến 9 tháng điều trị mới thấy rõ sự tái tạo sắc tố da.

Bệnh vẩy nén:

Để điều trị bệnh vẩy nén: Liều có thể tối 600 microgam/kg, uống 1,5 đến 3 giờ trước khi chiếu UVA (tùy từng chế phẩm). Điều trị có thể lặp lại 2 lần một tuần hoặc hơn, nhưng khoảng cách giữa các lần uống phải ít nhất 48 giờ. Nếu không có đáp ứng gì hoặc chỉ có đáp ứng nhẹ sau liệu pháp PUVA lần thứ 15, có thể phải tăng liều lên 10 mg và duy trì trong suốt thời gian trị liệu còn lại.

Methoxsalen cũng có thể dùng tại chỗ cùng với tia UVA để điều trị bệnh vẩy nén. Có thể bôi trực tiếp vào vùng da tổn thương chế phẩm có chứa 0,15% (hoặc pha loãng xuống còn 0,015% để tránh các tác dụng không mong muốn trên da) 15 phút trước khi chiếu UVA. Có thể ngâm toàn bộ cơ thể trong dung dịch tắm có chứa methoxsalen trong 15 phút rồi chiếu UVA ngay. Theo hướng dẫn của Anh, nồng độ lý tưởng của methoxsalen trong trường hợp này là 2,6 mg/lít, song liều cao hơn (3,7 mg/lít) cũng đã được dùng. Ngâm tay hoặc chân cũng được ứng dụng để điều trị vùng bị bệnh. Dung dịch methoxsalen chứa 3 mg/lít có thể được dùng để ngâm những vùng bị bệnh trong vòng 15 phút, sau đó nghỉ 30 phút trước khi chiếu tia. Tắm hoặc ngâm thuốc có thể áp dụng 2 lần một tuần. Liều methoxsalen thường được tính theo cân nặng người bệnh, nên thường có sự chênh lệch lớn giữa người cân nặng và nhẹ. Một nghiên cứu gợi ý tính liều theo diện tích da cho phù hợp hơn: 25 mg/m² và có thể giảm được nguy cơ gây bỏng cho người bệnh nặng cân và ngăn dùng dưới liều cho người nhẹ cân khi dùng liệu pháp PUVA.

Tương tác thuốc

Methoxsalen cần dùng thận trọng với những thuốc cũng gây ra sự tăng nhạy cảm với ánh sáng. Thuốc ức chế cytochrom P₄₅₀ loại CYP2A6, và có thể làm tăng nồng độ huyết tương của các thuốc cũng chuyển hóa qua enzym này.

Phenytoin gây cảm ứng enzym chuyên hóa thuốc và có thể làm giảm nồng độ của methoxsalen trong huyết tương nên làm giảm hiệu quả của liệu pháp PUVA.

Một số thuốc làm mềm, làm dịu da có thể bảo vệ da với ánh nắng nên nếu dùng ngay trước khi chiếu tia UVA thì có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của liệu pháp PUVA.

Một vài loại thức ăn như cần tây, mùi tây cũng chứa psoralen và nếu ăn với một lượng lớn có thể làm tăng nguy cơ độc tính với ánh sáng của methoxsalen.

Methoxsalen có thể ức chế CYP1A2 nên làm giảm chuyên hóa của theophyllin và làm giảm tốc độ thải trừ của theophyllin.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nang hoặc dung dịch chứa methoxsalen cần được bảo vệ tránh ánh sáng, và được đậy kín, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Quá liều methoxsalen hoặc tiếp xúc với tia UVA quá nhiều sau khi dùng methoxsalen có thể gây bỏng nặng hoặc phòng rộp da nghiêm trọng.

Nếu ngộ độc cấp methoxsalen bằng đường uống, cần nhanh chóng gây nôn để làm rỗng dạ dày, tốt nhất trong 2 - 3 giờ đầu sau khi uống. Bệnh nhân cần được đặt vào phòng tối trong ít nhất 24 giờ hoặc cho đến khi các tổn thương ở da dịu đi và các phương pháp điều trị cho bệnh nhân bỏng cần phải được áp dụng.

METHYLDOPA

Tên chung quốc tế: Methyldopa (Methyldopate hydrochloride).

Mã ATC: C02AB01, C02AB02.

Loại thuốc: Thuốc chống tăng huyết áp thuộc loại ức chế (liệt) giao cảm trung ương.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 125 mg, 250 mg và 500 mg

Hỗn dịch uống: 250 mg/5 ml dạng methyldopa secquihydrat.

Dung dịch tiêm: 50 mg methyldopat hydroclorid/ml.

Hàm lượng và liều lượng dạng uống tính theo methyldopa.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Methyldopa là một thuốc hạ huyết áp có cấu trúc liên quan đến các catecholamin và tiền chất của chúng. Methyldopat hydroclorid là dạng muối của methyldopa dùng đường tiêm để điều trị tăng huyết áp. Trong cơ thể methyldopat hydroclorid bị thủy phân tạo thành methyldopa. Mặc dù cơ chế tác dụng còn cần được xác minh, nhưng tác dụng chống tăng huyết áp của methyldopa có lẽ do thuốc được chuyển hóa ở hệ thống thần kinh trung ương thành alpha methyl norepinephrin, một chất trung gian hóa học giả, chất này kích thích các thụ thể alpha, adrenergic dẫn đến giảm trương lực giao cảm và giảm huyết áp. Vì vậy methyldopa được coi là thuốc liệt giao cảm có tác động trung ương. Methyldopa cũng làm giảm hoạt tính renin trong huyết tương nên góp phần vào tác dụng hạ huyết áp của thuốc. Methyldopa ức chế sự khử nhóm carboxyl của dihydroxyphenylalanin (dopa) (là tiền chất của norepinephrin) và của 5-hydroxytryptophan (là tiền chất của serotonin) nên làm giảm nồng độ serotonin, dopamin, norepinephrin và epinephrin trong các mô ở thần kinh trung ương và các tổ chức ngoại biên. Sự ức chế decarboxylase, cũng như tác dụng trên thần kinh giao cảm ngoại vi và ảnh hưởng đến các chất trung gian hóa học của thuốc góp một phần vào tác dụng hạ huyết áp theo cơ chế ngoại biên.

Methyldopa làm giảm huyết áp cả ở tư thế đứng và tư thế nằm. Thuốc không có ảnh hưởng trực tiếp tới chức năng thận và tim. Cung lượng tim thường được duy trì; không thấy tăng tần số tim.

Tuy nhiên, trong một số trường hợp, có thể thấy nhịp tim chậm lại. Dòng máu đến thận và tốc độ lọc của cầu thận không bị ảnh hưởng hoặc tăng, như vậy tác dụng giảm huyết áp có thể được duy trì cả ở những người bệnh suy thận. Hiếm gặp các triệu chứng hạ huyết áp tự thể, hạ huyết áp trong lúc hoạt động và thay đổi huyết áp nhiều trong ngày.

Methyldopa có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc hạ huyết áp khác, đặc biệt là thuốc lợi niệu nhóm thiazid. Khi kết hợp với thuốc lợi niệu sẽ làm giảm tác dụng gây giữ muối và nước làm tăng thể tích tuần hoàn của methyldopa. Methyldopa còn có thể kết hợp với các thuốc chẹn beta adrenergic.

Vì tác dụng của methyldopa thông qua chất chuyển hóa alpha-methyl-norepinephrin, nên nồng độ trong huyết tương của methyldopa ít có giá trị dự đoán hiệu lực của thuốc. Sự hấp thu của methyldopa là không hoàn toàn. Sinh khả dụng trung bình chỉ đạt được 50% liều dùng, và thay đổi rất nhiều giữa các người bệnh. Nồng độ tối đa trong huyết tương của thuốc đạt được trong vòng 3 - 6 giờ sau khi uống, tác dụng chống tăng huyết áp đạt tối đa sau 4 - 6 giờ. Methyldopa bị chuyển hóa ở đường tiêu hóa và ở gan tạo thành dạng liên hợp methyldopamono-O-sulfat. Ở TKTW, methyldopa bị carboxyl hóa tạo thành alpha-methyl noradrenalin có hoạt tính. Trong máu, dạng chưa bị chuyển hóa và chất chuyển hóa gắn vào protein với tỷ lệ thấp. Nửa đời trong huyết tương của thuốc là 1 - 2 giờ đối với người có chức năng thận bình thường và tăng lên 3,6 giờ khi chức năng thận giảm. Thể tích phân bố của thuốc là 0,6 lít/kg. Methyldopa đi qua nhau thai, qua hàng rào máu não và qua sữa. Tuy nhiên, nồng độ thuốc ở trẻ đang bú chỉ chiếm 0,02% liều dùng của mẹ nên chưa thấy xuất hiện tác dụng không mong muốn. Khoảng 70% liều dùng được bài tiết qua thận, trong đó 60% ở dạng chưa bị chuyển hóa, phần còn lại là chất chuyển hóa ở dạng liên hợp.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Tăng huyết áp kịch phát (dùng đường tiêm tĩnh mạch) nhưng hiện nay ít sử dụng.

Tăng huyết áp ở người mang thai.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh gan đang hoạt động như viêm gan cấp và xơ gan đang tiến triển.

Rối loạn chức năng gan liên quan đến điều trị bằng methyldopa trước đây.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp

U tể bào ura crôm.

Người đang bị bệnh trầm cảm dùng thuốc ức chế MAO.

Thiếu máu tán huyết.

Thận trọng

Methyldopa cần được sử dụng thận trọng trong các trường hợp sau: Tiền sử bệnh gan hoặc rối loạn chức năng gan từ trước; suy thận nặng; tiền sử thiếu máu tán huyết; bệnh Parkinson; bệnh trầm cảm; xơ vữa động mạch não.

Nên định kỳ kiểm tra số lượng hồng cầu, hemoglobin, hematocrit và làm test gan trong 6 - 12 tuần đầu điều trị hoặc khi người bệnh bị sốt nhưng không rõ nguyên nhân.

Methyldopa có thể gây buồn ngủ, vì vậy không nên lái xe hoặc vận hành máy khi dùng thuốc.

Methyldopa có thể gây dương tính giả test Coomb. Khi đang dùng thuốc phát hiện test Coomb dương tính hoặc dấu hiệu thiếu máu cần kiểm tra để xác định tan máu. Nếu khẳng định có thiếu máu tan máu thì phải ngừng thuốc.

Chế phẩm methyldopa dạng tiêm có thể chứa sulfit nên khi dùng có thể gặp sốc phản vệ hoặc hen khí phê quản.

Thời kỳ mang thai

Chưa biết về những nguy cơ do thuốc. Methyldopa có thể dùng cho người tăng huyết áp do mang thai gây ra. Thuốc không gây quái thai, nhưng trong số trẻ sinh ra từ các bà mẹ đã được điều trị bằng thuốc trong thời gian mang thai, đôi khi có thời kỳ bị hạ huyết áp.

Thời kỳ cho con bú

Methyldopa bài tiết vào sữa mẹ, có thể gây nguy cơ đối với trẻ với liều điều trị thường dùng cho người cho con bú. Vì vậy thuốc không nên dùng cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi điều trị bằng methyldopa kéo dài, 10 - 20% số người bệnh có phản ứng Coombs dương tính. Trường hợp này trong một số hiếm hoán cảnh có thể kết hợp với thiếu máu tan huyết và khi đó có thể dẫn tới biến chứng chết người.

Thường gặp nhất là tác dụng an thần, ít nhất 30%; chóng mặt, 18% người bệnh dùng thuốc và khô miệng 10% số người dùng thuốc. Nhức đầu khi mới điều trị, sau hết hắc (10%).

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu, chóng mặt, sốt.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp tự thể, hạ huyết áp khi đứng, phù.

TKTW: An thần.

Nội tiết: Giảm tình dục.

Tiêu hóa: Khô miệng, buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Hô hấp: Ngạt mũi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Suy nhược.

Thần kinh: Giảm sự nhạy bén trí tuệ, dị cảm.

Tâm thần: Ác mộng, trầm cảm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Suy tủy xương, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan huyết, thiếu máu nguyên hồng cầu không lõi.

Tuần hoàn: Chậm nhịp tim, làm trầm trọng thêm đau thắt ngực, suy tim, hội chứng suy nút xoang.

TKTW: Liệt mặt, cử động dạng mút vòn không tự chủ, hội chứng thiểu năng tuần hoàn não, triệu chứng giống Parkinson.

Nội tiết: Vô kinh, to vú đàn ông, tiết sữa.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng, viêm tuyến nước bọt, lưỡi đen, dày hơi, viêm tụy.

Da: Ngoại ban, hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Gan: Vàng da, viêm gan, hoại tử vi thể từng vùng.

Cơ xương: Đau khớp có hoặc không sưng khớp, đau cơ.

Khác: Viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim, bệnh giống lupus ban đỏ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu thiếu máu tan huyết xảy ra hoặc phản ứng Coomb dương tính (phản ứng này thường xảy ra sau 6 - 12 tháng điều trị), nguyên nhân có thể là do methyldopa, trong trường hợp này nên ngừng thuốc. Tỷ lệ mắc thấp nhất nếu dùng liều hàng ngày bằng hoặc dưới 1 g. Thông thường các triệu chứng thiếu máu giảm nhanh chóng. Nếu không đỡ, có thể dùng corticoid, trường hợp cần thiết có thể truyền máu, và nên xét đến những nguyên nhân khác của thiếu máu. Nếu thiếu máu tan huyết liên quan đến methyldopa thì không nên tiếp tục dùng thuốc.

Thiếu máu tan huyết thoáng xảy ra không liên quan đến phản ứng Coomb dương tính hoặc âm tính. Trường hợp này xảy ra ở người thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase, với tỷ lệ cao hơn ở những vùng dân cư tiếp xúc với bệnh sốt rét so với vùng dân cư không tiếp xúc với bệnh sốt rét.

Tác dụng an thần có thể xảy ra lúc bắt đầu dùng thuốc hoặc khi

tăng liều, nhưng tác dụng không mong muốn này sẽ hết khi thực hiện điều trị duy trì.

Khi dùng methyldopa tác dụng độc chủ yếu là sốt do thuốc. Sốt thỉnh thoảng có kèm theo tăng bạch cầu ura eosin và/hoặc rối loạn chức năng gan trên xét nghiệm, sốt có thể xảy ra trong các giai đoạn, nhưng thường chỉ xảy ra trong 3 tuần đầu của đợt điều trị. Vàng da có thể xảy ra nhưng cũng thường trong 2 hoặc 3 tháng đầu dùng thuốc. Ngất ở người cao tuổi có thể liên quan tới sự tăng nhạy cảm với thuốc hoặc tới xơ vữa động mạch tiền triều.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn

Điều trị bắt đầu: Liều dùng bắt đầu thông thường của methyldopa là 250 mg, 2 đến 3 lần trong ngày, trong 48 giờ đầu. Sau đó liều này được điều chỉnh tùy theo đáp ứng của mỗi người bệnh. Để giảm thiểu tác dụng an thần, nên bắt đầu tăng liều vào buổi tối.

Điều trị duy trì: Liều dùng thông thường của methyldopa là 0,5 - 2 g/ngày, chia 2 - 4 lần. Liều hàng ngày tối đa được khuyến cáo là 3 g.

Nên dùng phối hợp thuốc lợi niệu thiazid nếu không khởi đầu điều trị bằng thiazid hoặc nếu tác dụng làm giảm huyết áp không đạt với liều methyldopa 2 g/ngày.

Methyldopa được bài tiết với số lượng lớn qua thận và những người bệnh suy thận có thể đáp ứng với liều nhỏ hơn.

Người cao tuổi

Liều ban đầu 125 mg, 2 lần mỗi ngày, liều có thể tăng dần. Liều tối đa 2 g/ngày. Ở người cao tuổi có thể xảy ra ngất khi dùng có thể do tăng nhạy cảm với thuốc hoặc tới xơ vữa động mạch tiền triều. Điều này có thể tránh được bằng dùng liều thấp hơn.

Tre em

Liều bắt đầu là 10 mg/kg thể trọng/ngày, chia làm 2 - 4 lần. Liều tối đa là 65 mg/kg hoặc 2 g/m², hoặc 3 g/ngày, tùy theo lựa chọn nào là nhỏ nhất.

Tương tác thuốc

Nên thận trọng khi methyldopa được dùng đồng thời với các thuốc sau:

Thuốc lợi niệu và thuốc chữa tăng huyết áp khác: Có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp, tăng các phản ứng bất lợi hoặc phản ứng đặc ứng thuốc.

Thuốc gây mê: Phải giảm liều của thuốc gây mê; nếu hạ huyết áp trong khi gây mê có thể dùng thuốc co mạch.

Lithi: Làm tăng độc tính của lithi.

Thuốc ức chế monoamin oxidase (MAO): Vì gây hạ huyết áp quá mức.

Amphetamine, các thuốc kích thích TKTW, thuốc chống trầm cảm 3 vòng: Gây giảm tác dụng chữa tăng huyết áp và mất sự kiểm soát huyết áp.

Digoxin: Tăng tác dụng làm chậm nhịp tim.

Levodopa: Tăng tác dụng hạ huyết áp và tăng độc tính trên thần kinh.

Thuốc có chứa sắt: Sắt làm giảm hấp thu methyldopa dẫn đến giảm nồng độ methyldopa trong huyết tương và làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của methyldopa. Do vậy, không dùng đồng thời methyldopa cùng với các chế phẩm chứa sắt.

Thuốc tránh thai uống: Vì làm tăng nguy cơ tổn thương mạch máu và gây khó kiểm soát huyết áp.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén: Bảo quản ở 15 - 30 °C trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Dung dịch tiêm methyldopa hydrochlorid bảo quản ở 15 - 30 °C và vững bền ở pH 3,5 - 6 trong vòng 24 giờ trong hầu hết các dịch truyền, tránh làm đóng băng dịch tiêm.

Methyldopa hydrochlorid trong dung dịch glucose có thể bị vẫn

đục khi trộn với amphotericin B, methohexitol, hoặc kết tủa dạng tinh thể khi trộn với tetracycline, sulfadiazin trong glucose và methohexitol, sulfadiazin trong natri clorid.

Hỗn dịch uống: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 26 °C trong lọ kín, tránh ánh sáng; tránh làm đóng băng hỗn dịch.

Quá liều và xử trí

Quá liều cấp có thể gây hạ huyết áp với rối loạn chức năng của não và hệ tiêu hóa (an thần quá mức, mạch chậm, táo bón, đầy hơi, ỉa chảy, buồn nôn, nôn).

Trường hợp quá liều, cần phải để bệnh nhân nằm, điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Khi mới uống thuốc quá liều có thể rửa dạ dày hoặc gây nôn. Nếu thuốc đã được hấp thu, có thể truyền dịch để tăng thải trừ thuốc qua nước tiểu. Cần chú ý đặc biệt tần số tim, lưu lượng máu, thể tích tuần hoàn, cân bằng điện giải, nhu động dạ dày - ruột và hoạt động của não.

Có thể dùng thuốc có tác dụng giống giao cảm như: Levarterenol, norepinephrin, dopamin, metaraminol để cấp cứu tụt huyết áp.

Methyldopa có thể được loại khỏi tuần hoàn bằng thẩm tách máu và thẩm phân màng bụng.

Thông tin qui chế

Methyldopa có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Apo-Methyldopa; Bethyltax; Dopegyt.

METHYLPREDNISOLON

Tên chung quốc tế: Methylprednisolone.

Mã ATC: D07AA01; D10AA02; H02AB04.

Loại thuốc: Thuốc glucocorticoid tổng hợp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm methylprednisolon acetat: 20 mg/ml, 40 mg/ml, 80 mg/ml.

Thuốc tiêm methylprednisolon natri succinat: 40 mg, 125 mg, 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg.

Viên nén methylprednisolon: 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg.

Dịch treo để thụt: Methylprednisolon 40 mg/chai.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Methylprednisolon là một glucocorticoid tổng hợp, dẫn xuất 6-alpha-methyl của prednisolon. Thuốc chủ yếu được dùng để chống viêm, hoặc ức chế miễn dịch. Thuốc thường được dùng dưới dạng este hóa hoặc không este hóa để điều trị những bệnh mà corticosteroid có chỉ định.

Do methyl hóa prednisolon, thuốc methylprednisolon chỉ có tác dụng mineralocorticoid tối thiểu (chuyển hóa muối rất ít), không phù hợp để điều trị đơn độc suy tuyến thượng thận. Nếu dùng methylprednisolon trong trường hợp này, phải dùng thêm một mineralocorticoid.

Methylprednisolon có tác dụng chống viêm, ức chế miễn dịch và chống tế bào tăng sinh. Tác dụng chống viêm là do methylprednisolon làm giảm sản xuất, giải phóng và hoạt tính của các chất trung gian chống viêm (như histamin, prostaglandin, leucotrien...), do đó làm giảm các biểu hiện ban đầu của quá trình viêm.

Methylprednisolon ức chế các bạch cầu đến bám dính vào các thành mạch bị tổn thương và di trú ở các vùng bị tổn thương, làm giảm tính thẩm ở vùng đó, như vậy làm các tế bào bạch cầu đến

ít vùng bị tổn thương. Tác dụng này làm giảm thoát mạch, sung phù, đau.

Đặc tính ức chế miễn dịch làm giảm đáp ứng đối với các phản ứng chậm và tức thì (typ III và typ IV). Điều này là do ức chế tác dụng độc của phức hợp kháng nguyên - kháng thể gây viêm mạch dị ứng ở da. Bằng ức chế tác dụng của lymphokin, tế bào đích và đại thực bào, corticosteroid đã làm giảm các phản ứng viêm da tiếp xúc do dị ứng. Ngoài ra, corticosteroid còn ngăn cản các lympho bào T và các đại thực bào nhạy cảm tới các tế bào đích. Tác dụng chống tế bào tăng sinh làm giảm mô tăng sản đặc trưng của bệnh vẩy nến.

Dược động học

Sinh khả dụng xấp xỉ 80%. Tác dụng tối đa 1 - 2 giờ sau khi uống thuốc, 4 - 8 ngày sau khi tiêm bắp, 1 tuần sau tiêm trong khớp. Dạng muối succinat có độ tan lớn nên có tác dụng nhanh khi tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch. Thời gian tác dụng phụ thuộc đường dùng: 30 - 36 giờ với đường uống, 1 - 4 tuần với tiêm bắp, 1 - 5 tuần đối với tiêm trong khớp. Dạng muối acetat có độ tan thấp nên có tác dụng kéo dài khi tiêm bắp. Thể tích phân bố: 0,7 - 1,5 lít/kg. Methylprednisolon được chuyển hóa trong gan, giống như chuyển hóa của hydrocortison, và các chất chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu. Nửa đời xấp xỉ 3 giờ, giảm đối với người béo phì.

Chỉ định

Methylprednisolon chủ yếu được dùng làm thuốc chống viêm hoặc ức chế miễn dịch để điều trị một số bệnh bao gồm nguyên nhân do huyêt học, dị ứng, viêm, ung thư và tự miễn. Dự phòng và điều trị thải ghép.

Chống chỉ định

Nhiễm khuẩn nặng, trừ sốc nhiễm khuẩn và lao màng não.

Quá mẫn với methylprednisolon.

Thương tổn da do virus, nấm hoặc lao.

Đang dùng vắc xin virus sống.

Thận trọng

Sử dụng thận trọng ở những người bệnh loãng xương, người mới nồi thông mạch máu, rối loạn tâm thần, loét dạ dày, loét tá tràng, đái tháo đường, tăng huyết áp, suy tim và trẻ đang lớn. Suy gan, suy thận, glôcôm, bệnh tủy giáp, đục thủy tinh thể.

Do nguy cơ có ADR, phải sử dụng thận trọng methylprednisolon toàn thân cho người cao tuổi, với liều thấp nhất và trong thời gian ngắn nhất có thể được.

Suy tủy thận cấp có thể xảy ra khi ngừng thuốc đột ngột sau thời gian dài điều trị hoặc khi có stress.

Khi dùng liều cao, có thể ảnh hưởng đến tác dụng của tiêm chủng vắc xin.

Trẻ em có thể nhạy cảm hơn với sự ức chế tủy thận khi điều trị thuốc bôi.

Thời kỳ mang thai

Dùng kéo dài methylprednisolon toàn thân cho người mẹ có thể dẫn đến giảm nhẹ thể trọng của trẻ sơ sinh. Nói chung, sử dụng methylprednisolon ở người mang thai đòi hỏi phải cân nhắc lợi ích có thể đạt được so với những rủi ro có thể xảy ra với mẹ và con.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc vào được sữa mẹ nên dùng thuốc rất cẩn thận.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường xảy ra nhiều nhất khi dùng liều cao và dài ngày.

Methylprednisolon ức chế tổng hợp prostaglandin và như vậy làm mất tác dụng của prostaglandin trên đường tiêu hóa, gồm ức chế tiết acid dạ dày và bảo vệ niêm mạc dạ dày. Nhiều ADR có liên quan đến tác dụng này của glucocorticoid.

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Mắt ngủ, thần kinh dễ bị kích động.

Tiêu hóa: Tăng ngon miệng, khó tiêu.

Da: Rậm lông.

Nội tiết và chuyển hóa: Đái tháo đường.

Thần kinh - cơ và xương: Đau khớp.

Mắt: Đục thủy tinh thể, glôcôm.

Hô hấp: Cháy máu cam.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

TKTW: Chóng mặt, cơn co giật, loạn tâm thần, u giả ở não, nhức đầu, thay đổi tâm trạng, mê sảng, ảo giác, sảng khoái.

Tim mạch: Phù, tăng huyết áp.

Da: Trứng cá, teo da, thâm tím, tăng sắc tố mô.

Nội tiết và chuyển hóa: Hội chứng Cushing, ức chế trực tuyến yên - thượng thận, chậm lớn, không dung nạp glucose, giảm kali huyết, nhiễm kiềm, vô kinh, giữ natri và nước, tăng glucose huyết.

Tiêu hóa: Loét dạ dày, buồn nôn, nôn, chướng bụng, viêm loét thực quản, viêm tụy.

Thần kinh - cơ và xương: Yếu cơ, loãng xương, gãy xương.

Khác: Phản ứng quá mẫn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong những chỉ định cấp, nên sử dụng methylprednisolon với liều thấp nhất và trong thời gian ngắn nhất có hiệu lực lâm sàng.

Sau điều trị dài ngày với methylprednisolon, nếu ức chế trực đối - tuyến yên - thượng thận có khả năng xảy ra, điều cần bách là phải giảm liều methylprednisolon từng bước một, thay vì ngừng đột ngột. Dùng một liều duy nhất trong ngày gây ít ADR hơn những liều chia nhỏ, và liệu pháp cách ngày là biện pháp tốt để giảm thiểu sự ức chế tuyến yên - thượng thận và những ADR khác. Trong liệu pháp cách ngày, dùng một liều duy nhất cứ hai ngày một lần, vào buổi sáng. Theo dõi và đánh giá định kỳ những thông số về loãng xương, tạo huyệt, dung nạp glucose, những tác dụng trên mắt và huyết áp.

Dự phòng loét dạ dày và tá tràng bằng các thuốc kháng thụ thể H₂-histamin khi dùng liều cao methylprednisolon toàn thân.

Tất cả người bệnh điều trị dài hạn với methylprednisolon cần dùng bổ sung calci để dự phòng loãng xương.

Những người có khả năng bị ức chế miễn dịch do methylprednisolon cần được cảnh báo về khả năng dễ bị nhiễm khuẩn.

Những người bệnh sắp được phẫu thuật có thể phải dùng bổ sung methylprednisolon vì đáp ứng bình thường với stress đã bị giảm sút do ức chế trực đối - tuyến yên - thượng thận.

Liều lượng và cách dùng

Liều thường biểu thị theo methylprednisolon:

Methylprednisolon acetat: 44 mg

Methylprednisolon hydro succinat: 51 mg

Methylprednisolon natri succinat: 53 mg

Mỗi chất tương đương với 40 mg methylprednisolon.

Liều dùng đối với trẻ em phải dựa vào mức độ nặng của bệnh và đáp ứng của bệnh nhân hơn là dựa vào liều chỉ định theo tuổi, cân nặng hoặc diện tích bề mặt da. Sau khi đạt được liều thỏa đáng, phải giảm dần liều xuống tới mức thấp nhất duy trì được đáp ứng lâm sàng. Khi dùng liệu pháp methylprednisolon uống lâu dài, phải cân nhắc dùng phác đồ uống cách nhau. Sau liệu pháp điều trị lâu dài, phải ngừng methylprednisolon dần dần.

Methylprednisolon

Liều uống: Người lớn: Liều ban đầu 2 - 60 mg/ngày, phụ thuộc vào bệnh, thường chia làm 4 lần.

Bệnh dị ứng (viêm da tiếp xúc): Liều khuyến cáo ban đầu: 24 mg (6 viên) ngày đầu, sau đó giảm dần mỗi ngày 4 mg cho tới 21 viên (cho trong 6 ngày).

Hen: Ở trẻ nhỏ hơn 4 tuổi (trên 3 đợt hen nặng/năm) và trẻ 5 - 11 tuổi bị hen có ít nhất 2 đợt bệnh nặng/năm dùng liều 1 - 2 mg/kg/

ngày (tối đa 60 mg/ngày). Có thể thêm vào liều pháp đang dùng điều trị hen.

Người lớn và thiếu niên có ít nhất 2 đợt hen nặng/năm dùng liều: 40 - 60 mg/ngày uống một lần hoặc chia làm 2 lần. Có thể thêm vào liều duy trì corticosteroid khi dung hoặc thuốc giãn phế quản chủ vận beta₂ tác dụng kéo dài. Một liệu trình corticosteroid uống ngắn (3 - 10 ngày) có thể tiếp tục cho tới khi người bệnh đạt lưu lượng tối đa thở ra (PEP) 80% thở ra lớn nhất của người bệnh và cho tới khi hết các triệu chứng. Một khi hen đã được kiểm soát tốt, cần giảm liều uống corticosteroid.

Methylprednisolon acetat:

Có thể tiêm bắp, tiêm trong khớp, trong tổn thương, trong bao hoạt dịch hoặc trong mô mềm khi cần có tác dụng ngay và ngắn. Không được tiêm trong ống tủy. Người lớn, liều thông thường: 10 - 80 mg. Nếu dùng để thay thế tạm thời liệu pháp uống, liều methylprednisolon acetat phải bằng tổng liều hàng ngày của methylprednisolon và tiêm bắp ngày 1 lần. Nếu muốn có tác dụng kéo dài có thể tiêm methylprednisolon acetat với liều bằng 7 lần liều uống hằng ngày của methylprednisolon và tiêm bắp 1 lần/tuần.

Điều trị duy trì viêm khớp dạng thấp: 40 - 120 mg tiêm bắp 1 lần/tuần.

Hội chứng tuyễn thượng thận sinh dục bẩm sinh: 40 mg methylprednisolon acetat tiêm bắp cách 2 tuần một lần.

Viêm trong khớp, tổn thương mô mềm: Liều thay đổi tùy theo mức độ viêm, kích thước tổn thương. Trước khi tiêm, tiêm procain hydrochlorid 1% vào mô xung quanh khớp. Khớp lớn (đầu gối): 20 - 80 mg methylprednisolon acetat, khớp nhỏ: 4 - 10 mg. Bao hoạt dịch, hạch, mô mềm: 4 - 30 mg. Hấp thu thuốc trong khớp rất chậm và tiếp tục khoảng 7 ngày. Tiêm có thể lặp lại cách 1 - 5 tuần, phụ thuộc vào đáp ứng của người bệnh.

Bệnh dị ứng (hen phế quản, viêm mũi theo mùa): 80 - 120 mg tiêm bắp ở người lớn; 1 - 2 mg/kg tiêm bắp ban đầu ở trẻ em. Một liều đơn tiêm bắp methylprednisolon acetat 7,5 mg/kg dùng cho trẻ nhỏ hơn 4 tuổi hoặc 240 mg dùng cho trẻ lớn hơn 5 tuổi và người lớn theo thứ tự bị hen kiểm soát kém, không uống được do nôn.

Methylprednisolon natri succinat:

Tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch, nếu tiêm tĩnh mạch cần tiêm trong ít nhất 1 phút. Truyền tĩnh mạch phải pha loãng thêm với dextrose 5%, natri clorid 0,9% hoặc dung dịch phù hợp.

Sốc do phản ứng: Liều lớn tĩnh mạch: 30 mg/kg ban đầu và lặp lại cách 4 - 6 giờ/lần nếu cần hoặc ban đầu 100 - 250 mg và lặp lại sau 2 - 6 giờ nếu cần. Tiêm tĩnh mạch trực tiếp trong vòng 3 - 15 phút. Một cách khác, sau liều ban đầu tiêm trực tiếp tĩnh mạch, liều thêm 30 mg có thể truyền tĩnh mạch liên tục cách 12 giờ/lần trong 24 - 48 giờ. Chỉ tiếp tục liều cao cho tới khi bệnh ổn định và thường không được quá 48 - 72 giờ.

Tổn thương tủy sống cấp (chỉ định chưa được chấp thuận): Liều ban đầu 30 mg/kg tiêm tĩnh mạch nhanh trong 15 phút, 45 phút sau cho truyền tĩnh mạch 5,4 mg/kg/giờ trong 23 giờ. Phải bắt đầu điều trị càng sớm càng tốt, trong vòng 8 giờ đầu bị tổn thương.

Tương tác thuốc

Methylprednisolon là chất gây cảm ứng enzym cytochrom P₄₅₀, và là cơ chất của enzym P₄₅₀ 3A, do đó thuốc này tác động đến chuyển hóa của ciclosporin, erythromycin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, ketoconazole, rifampicin.

Phenytoin, phenobarbital, rifampicin và các thuốc lợi tiểu giảm kali huyết có thể làm giảm hiệu lực của methylprednisolon.

Methylprednisolon có thể gây tăng glucose huyết, do đó cần dùng liều insulin cao hơn.

Độ ổn định và bảo quản

Những lọ nguyên đựng methylprednisolon natri succinat bảo quản ở 15 - 25 °C.

Những dung dịch đã pha methylprednisolon natri succinat được bảo quản ở 15 - 25 °C và dùng trong vòng 48 giờ.

Hỗn hợp tiêm để ở nhiệt độ 25 °C và ở tủ lạnh (4 °C): Bền vững được 48 giờ.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Biểu hiện hội chứng Cushing (toàn thân), yếu cơ (toàn thân), và loãng xương (toàn thân), tất cả chỉ xảy ra khi sử dụng glucocorticoid dài hạn.

Khi sử dụng liều quá cao trong thời gian dài, tăng năng vỗ tuyến thượng thận và ức chế tuyến thượng thận có thể xảy ra. Trong những trường hợp này cần cân nhắc để có quyết định đúng đắn tạm ngừng hoặc ngừng hẳn việc dùng glucocorticoid.

Thông tin qui chế

Methylprednisolon có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân được ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Agimetpred 4; Amedred; AustrapharmMesone; Bestpred 4; Cadipredson 4; Cbipred; Clerix; Cortrium; Datisoc; Depocortin; Depo-medrol; Depo-Pred; DHPRESON; Dobamedron; Domenol; Dotinoin; Eacoped; Emidexa 4; Empred; Epizolone-Depot; Fastcort; Gomes; Hanxi-drol; Hormedi 40; Iverpred 500; Ketonaz; Kimporim; Lamtra; Masena; Matoni; Medexa; Medi-Free; Medisolone; Medisolu; Medrol; Medsolu; Menison; Mepred 4; Mepreson; Methylnol; Methylpred; Methylsolon; Metilone; Metipred; Metravilon; Metyldron; Metyldron; Metylmed-4; MetylPredni-8; Metysol; Mezidtan; Misoplus; Nelidevi; Newunita; Pamatas; Pdsolone; Plono 40; Polono 125; Prednicem; Predsantyl; Presolon; Prevantan; Prinject; Pyme M - Predni; Robmedril 4; Sanbesanexon; Sifasolone; Sipidrole; Soli-Medon 4; Solomet; Solu-Life; Solu-Medrol; Solutepharm 4; Somidex; Stadasone 16; Striped; Su-drol; Sulo-Fadrol; Tanametrol; Thylmedi; Thylnisone; Tomethrol; Urselon; Vimethy; Vinsolon; Vipredni; Zentoprednol.

METHYLTESTOSTERON

Tên chung quốc tế: Methyltestosterone.

Mã ATC: G03BA02, G03EK01.

Loại thuốc: Hormon sinh dục nam (androgen).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 10 mg.

Viên nén 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Hormon sinh dục nam (androgen) nội sinh cần thiết cho sự tăng trưởng bình thường và sự phát triển của các cơ quan sinh dục nam và duy trì những đặc điểm sinh dục thứ phát ở nam. Methyltestosteron là dẫn chất tổng hợp của testosterone, có nhiều tác dụng giống testosterone như có tác dụng đồng hóa; gây tích tụ nitrogen, kali, natri, phosphat; làm tăng đồng hóa protein; làm giảm dị hóa acid amin và giảm calci niệu. Cân bằng nitrogen chỉ được cải thiện nếu cơ thể được cung cấp đủ lượng calo và protein.

Các hormon sinh dục nam làm cơ thể tăng chiều cao nhanh trong thời kỳ dậy thì và làm cốt hóa sụn liên hợp ở đầu các xương dài ở cuối thời kỳ phát triển chiều cao. Các hormon sinh dục ngoại sinh

làm tăng tốc độ phát triển chiều dài ở trẻ nhưng cũng có thể làm xương bị cốt hóa sớm; sử dụng thuốc dài ngày ở trẻ trước tuổi dậy thì có thể dẫn tới cốt hóa sụn liên hợp và gây ngừng sớm sự phát triển chiều cao. Các androgen còn được cho là có tác dụng kích thích tạo hồng cầu do làm tăng sản xuất yếu tố kích thích tạo hồng cầu (erythropoietin).

Dùng androgen ngoại sinh sẽ ức chế bài tiết testosterone nội sinh do ức chế LH của tuyến yên theo cơ chế feedback. Dùng liều cao androgen ngoại sinh có thể ức chế sự sản sinh tinh trùng do ức chế FSH của tuyến yên theo cơ chế feedback. Methyltestosteron có cấu trúc tương tự testosterone nhưng được methyl hóa ở vị trí 17 trên nhân steroid, do đó ít bị chuyển hóa ở gan hơn và có tác dụng mạnh hơn testosterone khi được uống. Methyltestosteron chủ yếu được dùng để điều trị những trường hợp bị suy tuyến sinh dục bẩm sinh hoặc mắc phải ở nam. Chậm dậy thì không do bệnh lý thường có tiền sử gia đình, và thường được điều trị bằng liệu pháp tâm lý. Trong trường hợp đặc biệt, có thể dùng methyltestosteron ngắn ngày với liều vừa phải nhưng phải luôn nhớ đến tác dụng xấu của thuốc lên sự phát triển chiều dài của xương khi dùng thuốc ở thời kỳ trước dậy thì. Không có bằng chứng cho thấy thuốc có tác dụng kích dục.

Methyltestosteron còn được dùng ở phụ nữ mãn kinh bị ung thư vú có đáp ứng với androgen ở giai đoạn muộn, không phẫu thuật được. Ngoài ra, thuốc còn được dùng để phòng đau vú do cường sữa sau đẻ, rối loạn vận mạch ở giai đoạn tiền mãn kinh và một số trường hợp khác (phục hồi sau gãy xương, sau phẫu thuật nặng, chảy máu tử cung chúc nặng).

Dược động học

Methyltestosteron được dùng theo đường uống hoặc ngâm dưới lưỡi. Thuốc được hấp thu ở ống tiêu hóa và ở niêm mạc miệng. Methyltestosteron bị chuyển hóa lần đầu ở gan ít hơn là testosterone và có nửa đời dài hơn. 98% thuốc được gắn vào protein huyết tương. Nửa đời huyết tương khoảng 6 - 8 giờ. Nếu dùng theo đường ngâm, tác dụng của thuốc có thể mạnh hơn tới hai lần do không bị chuyển hóa bước đầu ở gan. Thuốc được đào thải chủ yếu qua nước tiểu (90%) dưới dạng liên hợp acid glucuronic và acid sulfuric và chất chuyển hóa là 17-ketosteroid; một lượng nhỏ (10%) được đào thải qua phân dưới dạng không liên hợp.

Chỉ định

Suy tuyến sinh dục bẩm sinh hay mắc phải ở nam (tinh hoàn ẩn, xoắn tinh hoàn hai bên, viêm tinh hoàn, cắt bỏ tinh hoàn, hội chứng không tinh hoàn).

Ung thư vú phụ thuộc estrogen giai đoạn muộn, không thể phẫu thuật ở phụ nữ sau mãn kinh.

Điều trị ngắn ngày rối loạn vận mạch vừa hoặc nặng ở phụ nữ tiền mãn kinh.

Đau vú và ứ sữa sau đẻ.

Chống chỉ định

Ung thư tuyến tiền liệt.

Ung thư vú ở đàn ông.

Suy tim, suy thận, suy gan nặng.

Trẻ trước tuổi dậy thì.

Thận trọng

Người mắc bệnh tim mạch, người vừa bị tai biến tim mạch, người bị suy gan, người bị suy thận vì có thể gây phù do giữ muối và nước. Nếu có phù trong khi dùng methyltestosteron thì phải coi là biến chứng nghiêm trọng, phải ngừng thuốc và có thể cần phải dùng thuốc lợi tiểu. Cần kiểm tra chức năng gan định kỳ trong khi dùng methyltestosteron. Nếu bệnh nhân bị vàng da, viêm gan ứ mật, rối loạn chức năng gan thì cần ngừng thuốc và tìm nguyên

nhân. Có thể gặp viêm gan xuất huyết và carcinom gan. Viêm gan xuất huyết hiếm gặp và có thể gây tử vong.

Ở nam: Cần theo dõi hiện tượng cường đau dương vật hoặc kích thích tính dục quá mức. Các hiện tượng này là do quá liều. Cần theo dõi tuyến tiền liệt trong thời gian điều trị vì methyltestosteron làm tăng nguy cơ phì đại tuyến tiền liệt và carcinom tuyến tiền liệt. Phải hết sức thận trọng khi dùng methyltestosteron cho trẻ nam để kích thích dậy thì vì thuốc làm tăng nhanh quá trình cốt hóa sụn liên hợp nên hạn chế phát triển chiều cao. Phải chụp X quang chuỗi xương cổ tay và bàn tay 6 tháng một lần để đánh giá mức độ cốt hóa và tác dụng của thuốc lên đầu xương dài. Nếu dùng thuốc để điều trị dậy thì muộn thì trước khi cho dùng thuốc phải nói rõ cho phụ huynh và bệnh nhân về các nguy cơ do thuốc có thể xảy ra.

Ở nữ: Phải theo dõi các triệu chứng nam hóa (trầm giọng, rậm lông, to âm vật, kinh nguyệt không đều). Nếu thấy thì phải ngừng thuốc. Bệnh nhân và thầy thuốc phải quyết định triệu chứng nam hóa nào là có thể chấp nhận được. Nếu dùng phối hợp với hormon sinh dục nữ thì phải chú ý cả đến những tác dụng phụ của các hormon này. Người có calci huyết cao.

Dùng thuốc cho vận động viên có thể cho phản ứng dương tính với các test phát hiện chất doping. Các androgen được coi là chất doping trong kiểm tra vận động viên.

Thời kỳ mang thai

Không dùng cho phụ nữ mang thai do tác dụng nam hóa lên mẹ và thai.

Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ở cả hai giới:

Toàn thân: Phù, tăng cân. Có thể phải sử dụng thuốc lợi tiểu nếu bị phù trước hoặc trong khi điều trị.

Thần kinh: Nhức đầu, lo âu, trầm cảm, hung hăng.

Da: Trứng cá, nổi mẩn, hói đầu.

Xương khớp: Sụn liên hợp bị cốt hóa sớm (ở người trẻ tuổi), sưng khớp.

Máu: Tăng hồng cầu. Cần theo dõi số lượng hồng cầu, hematocrit ở bệnh nhân dùng methyltestosteron liều cao.

Gan mật: Ứ mật ở gan dẫn đến vàng da, vàng mắt, viêm gan xuất huyết, ung thư gan.

Tiêu hóa: Cảm giác bóng rát ở miệng, đau vùng dạ dày, buồn nôn, nôn, phân đen hoặc nhạt màu.

Tiết niệu: Nước tiểu sẫm màu (vàng hoặc nâu).

Sinh dục: Thay đổi ham muốn tính dục.

Hóa sinh: Tăng calci huyết (nhất là ở bệnh nhân nǎm liệt giường), giữ natri, clor, kali, phosphat vô cơ.

Ở nam:

Vú to, đau vú, giảm sinh tinh trùng, tăng ham muốn tính dục, cường cứng dương vật, giảm thể tích tinh dịch, giảm số lượng tinh trùng, đau ở bìu - bẹn, tiểu tiện khó, nhiều lần, bất lực, tăng nguy cơ phì đại hoặc ung thư tuyến tiền liệt ở người cao tuổi do dùng thuốc liều cao hoặc kéo dài (nhất là ở người cao tuổi) thì phải tạm ngừng thuốc. Nếu dùng lại thuốc thì phải giảm liều.

Ở nữ: Có thể có các tác dụng phụ riêng như: Chảy máu bất thường qua âm đạo, vú nhổ đi, âm vật to, rụng tóc, mọc râu, giọng nói trầm ồng. Các dấu hiệu nam hóa ở phụ nữ có thể không mất đi sau khi ngừng thuốc. Nếu có tăng calci huyết ở bệnh nhân ung thư được điều trị bằng methyltestosteron thì phải ngừng dùng thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể phải sử dụng thuốc lợi niệu nếu bị phù trước hoặc trong khi điều trị.

Nếu bị cường cứng dương vật, tăng ham muốn tính dục, giảm thể tích tinh dịch, giảm số lượng tinh trùng do dùng thuốc liều cao hoặc kéo dài (nhất là ở người cao tuổi) thì phải tạm ngừng thuốc vì đây là dấu hiệu quá liều. Nếu dùng lại thuốc thì phải giảm liều. Nếu có tăng calci huyết ở bệnh nhân bị ung thư thì phải ngừng dùng thuốc.

Nếu bệnh nhân bị vàng da, viêm gan út mật, rối loạn chức năng gan thì cần ngừng thuốc và tìm nguyên nhân.

Liều lượng và cách dùng

Dùng viêm ngậm: Đặt viên thuốc ngậm giữa mặt trong môi trên và lợi hoặc giữa niêm mạc má và lợi; để thuốc tan chậm, không nhai hoặc nuốt viên thuốc. Không dùng lưỡi đẩy, cọ viên thuốc, không uống nước nóng vì sẽ làm cho thuốc tan nhanh. Không ăn, không nhai kẹo, không hút thuốc khi ngâm thuốc. Không dùng quá liều chỉ định.

Điều trị thay thế trong suy tuyến sinh dục nam: 10 - 50 mg/ngày (uống viên nang) hoặc 5 - 25 mg/ngày (ngâm viên nén).

Điều trị tinh hoàn lạc chỗ sau dậy thì có suy tinh hoàn rõ: 30 mg/ngày (uống) hoặc 15 mg/ngày (ngâm).

Điều trị dậy thì muộn do suy tuyến sinh dục nam: Đầu tiên dùng liều thấp rồi tăng dần khi thấy dậy thì tiến triển; sau đó giảm liều để duy trì. Hoặc có thể bắt đầu với liều cao để gây dậy thì rồi sau đó dùng liều thấp hơn để duy trì khi đã có dậy thì. Phải xét đến tuổi và tuổi xương của bệnh nhân để xác định liều cần ban đầu và chỉnh liều sau đó. Nói chung, thường dùng thuốc trong một thời gian ngắn (ví dụ: 4 - 6 tháng) và dùng liều thay thế thấp (ví dụ: 10 mg/ngày).

Điều trị ung thư vú di căn, không mổ được ở phụ nữ đã mãn kinh: 50 - 200 mg/ngày (uống viên nang) hoặc 25 - 100 mg/ngày (ngâm viên nén).

Điều trị ngắn ngày rối loạn vận mạch vừa hoặc nặng ở phụ nữ tiền mãn kinh: Nếu dùng methyltestosteron kết hợp với estrogen thì phải dùng liều thấp nhất có tác dụng và phải ngừng trị liệu càng sớm càng tốt. Cứ cách 3 - 6 tháng phải xem xét việc giảm liều hoặc ngừng dùng thuốc. Dùng thuốc kết hợp trong 21 ngày, ngừng thuốc 7 ngày rồi lại lặp lại nếu cần thiết. Phụ nữ còn tử cung nguyên vẹn dùng trị liệu phối hợp này phải được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu về ung thư nội mạc tử cung; nếu bị chảy máu bất thường qua âm đạo trong khi điều trị thì phải được chẩn đoán ngay.

Điều trị đau vú và ú sữa sau đẻ: Để phòng ngừa đau vú và ú sữa sau đẻ, liều thường dùng là 80 mg/ngày (uống) hoặc 40 mg/ngày (ngâm) trong 3 - 5 ngày sau khi sinh nở.

Tương tác thuốc

Methyltestosteron làm tăng tác dụng của thuốc chống đông máu dùng theo đường uống và có thể gây chảy máu. Cần giảm liều thuốc chống đông ở bệnh nhân dùng đồng thời 2 thuốc này và phải theo dõi chặt chẽ bệnh nhân sau khi ngừng dùng methyltestosteron. Methyltestosteron (cũng như các hormon sinh dục nam) có thể làm giảm nồng độ glucose huyết, chủ yếu giảm liều insulin ở người đái tháo đường nếu dùng methyltestosteron.

Methyltestosteron có thể làm tăng nồng độ và tăng độc tính của cyclosporin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong lọ kín, ở nhiệt độ dưới 40 °C (tốt nhất là từ 2 °C đến 30 °C), tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Khi có các dấu hiệu của quá liều thì phải ngừng dùng thuốc ngay.

Thông tin qui chế

Methyltestosteron có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

METOCLOPRAMID

Tên chung quốc tế: Metoclopramide.

Mã ATC: A03FA01.

Loại thuốc: Chống nôn. Thuốc chẹn thụ thể dopamin. Thuốc kích thích nhu động dạ dày - ruột phần trên.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 5 mg, 10 mg, sirô 5 mg (dạng base)/5 ml, ống tiêm 5 mg/ml. Thuốc được dùng dưới dạng metoclopramid hydrochlorid monohydrat.

Hàm lượng và liều dùng của các dạng thuốc hiện có được biểu thị theo metoclopramid base khan hoặc theo metoclopramid hydrochlorid khan.

Dạng đặt trực tràng: 5 mg, 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dược lý của metoclopramid phức tạp và cơ chế tác dụng chưa biết đầy đủ. Tác dụng dược lý chính ở đường tiêu hóa và hệ thần kinh trung ương.

Đường tiêu hóa: Metoclopramid kích thích nhu động đường tiêu hóa trên, nhưng không kích thích bài tiết dịch vị, mật và tuy. Thuốc làm các mô nhạy cảm với tác dụng của acetylcholin. Tác dụng của metoclopramid đối với nhu động không phụ thuộc vào thần kinh phế vị, nhưng các thuốc kháng acetylcholin làm mất tác dụng của thuốc này. Metoclopramid làm tăng co bóp dạ dày (đặc biệt vùng hang vị), làm thư giãn cơ thắt môn vị và hành tá tràng, và làm tăng nhu động tá tràng và hổng tràng, dẫn đến làm tống nhanh thức ăn ra khỏi dạ dày và ruột. Thuốc làm tăng trương lực cơ lúc nghỉ của cơ thắt dưới của thực quản. Thuốc không có tác dụng đến nhu động của đại tràng hoặc túi mật.

Hệ thần kinh: Metoclopramid là một thuốc đối kháng thụ thể dopamin trung ương mạnh. Thuốc có tác dụng chống nôn và an thần. Tác dụng chống nôn của metoclopramid là do tính đối kháng của thuốc với các thụ thể dopamin trung ương và ngoại biên. Dopamin gây buồn nôn và nôn do kích thích vùng khởi động hóa thụ thể ở tuy (CTZ), và metoclopramid chẹn kích thích vùng này do các thuốc như L-dopa hoặc apomorphin được biết là những thuốc làm tăng nồng độ dopamin hoặc có tác dụng giống dopamin. Metoclopramid kích thích giải phóng prolactin và gây tăng nhất thời nồng độ aldosterone trong máu, có thể gây giữ nước trong cơ thể.

Dược động học

Metoclopramid hấp thu nhanh và hoàn toàn sau khi uống; khả năng hấp thu của metoclopramid có thể bị chậm hoặc giảm ở người bệnh bị út dạ dày. Thuốc chuyển hóa lần đầu qua gan gây ra sự biến thiên lớn về sinh khả dụng đường uống giữa các cá thể. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình đường uống khoảng 80% (dao động từ 30 - 100%). Chuyển hóa qua gan lần đầu làm giảm sinh khả dụng của thuốc còn khoảng 75%. Metoclopramid ít liên kết với protein huyết tương (chỉ khoảng 13 - 30%), chủ yếu liên kết với albumin. Thời gian để thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là 1 - 2 giờ sau khi uống.

Thuốc phân bố nhanh vào hầu hết các mô và dễ dàng qua hàng rào máu - não và nhau thai. Thể tích phân bố biểu kiến trên người lớn khoảng 2,2 - 3,5 lít/kg và trên trẻ em là 1,92 - 4,4 lít/kg. Nồng độ thuốc ở trong sữa có thể cao hơn trong huyết tương.

Metoclopramid được bài xuất theo 2 pha với thời gian bán thải pha cuối khoảng 4 - 6 giờ. Suy thận kéo dài thời gian bán thải, làm tăng nồng độ metoclopramid trong huyết tương. Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, khoảng 85% lượng thuốc được đào thải sau 72 giờ, trong đó 20% thuốc được thải trừ ở dạng không đổi qua nước tiểu, số còn lại thải trừ dưới dạng liên hợp với sulfat hoặc acid glucuronic là dạng chất chuyển hóa bất hoạt. Khoảng 5% được đào thải qua phân và mật.

Khi tiêm bắp, thuốc bắt đầu tác dụng sau 10 đến 15 phút, khi tiêm tĩnh mạch sau 1 - 3 phút và khi uống, sau 30 - 60 phút. Tác dụng được lý chính của metoclopramid kéo dài khoảng 1 - 2 giờ sau khi sử dụng liều đơn.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng buồn nôn và nôn do đau nửa đầu cấp.
Buồn nôn và nôn muộn (nhưng không cấp tính) do hóa trị liệu, do xạ trị.

Dự phòng buồn nôn và nôn hậu phẫu.

Trẻ em từ 1 đến 18 tuổi: Thuốc được lựa chọn hàng hai để dự phòng buồn nôn và nôn muộn do hóa trị liệu và để điều trị buồn nôn và nôn sau phẫu thuật.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc có tiền sử không dung nạp với thuốc.

Tắc cơ học, thủng đường tiêu hóa hoặc chấn thương nôn sau phẫu thuật đường tiêu hóa mới được 3 - 4 ngày do thuốc gây tăng nhu động đường tiêu hóa. Xuất huyết đường tiêu hóa (nhưng một số nhà lâm sàng vẫn sử dụng để tống máu ra khỏi dạ dày trước khi nội soi).

Người bệnh có tiền sử động kinh vì thuốc có thể làm cơn động kinh nặng hơn và mau hơn.

Parkinson.

Bệnh nhân đang dùng các thuốc có khả năng gây ra phản ứng ngoại tháp như phenothiazin, butyrophenol vì metoclopramid có thể làm tăng các phản ứng này (xem Tương tác).

Người bị u tế bào ura chrom, vì thuốc có thể gây cơn tăng huyết áp ở những người mắc bệnh này.

Có tiền sử methemoglobin huyết do metoclopramid hoặc thiếu men NADH cytochrom b5 reductase.

Không dùng phối hợp metoclopramid với levodopa hoặc các thuốc chủ vận dopamin.

U túy thượng thận hoặc nghi ngờ u túy thượng thận do nguy cơ gây các cơn tăng huyết áp kịch phát.

Có tiền sử rối loạn vận động do metoclopramid hoặc rối loạn vận động do thuốc an thần.

Chống chỉ định dùng cho trẻ nhỏ dưới 1 tuổi.

Thận trọng

Cần hướng dẫn cẩn thận cho người bệnh trước khi dùng.

Cần cảnh báo thuốc có thể làm ảnh hưởng đến lái xe, điều khiển máy móc. Thuốc cũng có thể làm tăng tác dụng của rượu, barbiturat, hoặc các các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác. Phải thông báo thuốc dung dịch uống, thuốc viên được khuyến cáo chỉ dùng cho người lớn. Phải dùng ống hút có chia độ để tránh quá liều. Phản ứng ngoại tháp có thể xảy ra trong khi điều trị metoclopramid, đặc biệt ở trẻ em và ở người lớn dưới 30 tuổi, hoặc khi dùng liều cao như dùng dự phòng buồn nôn và nôn do hóa trị liệu trong điều trị ung thư.

Nguy cơ tác hại về thần kinh như tác dụng ngoại tháp và loạn động muộn nguy hại hơn lợi ích điều trị lâu dài hoặc điều trị liều cao. Để giảm thiểu nguy cơ xảy ra các ADR thần kinh có tiềm năng nghiêm trọng, các hạn chế sau đây về chỉ định, liều lượng và thời gian dùng thuốc đã được khuyến cáo:

Trẻ em 1 - 18 tuổi, chỉ dùng metoclopramid như thuốc hàng hai để dự phòng buồn nôn và nôn muộn do hóa trị liệu và để điều trị buồn nôn và nôn hậu phẫu.

Chỉ dùng metoclopramid ngắn ngày (tối đa 5 ngày).

Liều khuyến cáo 100 - 150 microgam/kg (tối đa 10 mg), có thể cho lặp lại tối 3 lần/ngày. Tiêm tĩnh mạch phải tiêm chậm cả liều ít nhất trong 3 phút.

Các chế phẩm dung dịch để uống phải dùng bơm tiêm chia độ để dùng liều chính xác.

Không khuyến cáo dùng metoclopramid trong các bệnh mẫn tính như da dày giảm co bóp (gastroparesis), khó tiêu và bệnh trào ngược dạ dày - thực quản và làm thuốc bổ trợ trong các thủ thuật ngoại khoa hoặc điện quang.

Phải ngừng metoclopramid ở người có triệu chứng loạn động muộn. Phải thận trọng hoặc tốt nhất không dùng metoclopramid cho người có hội chứng Parkinson, vì thuốc có thể làm nặng thêm hội chứng này. Nếu có hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh, phải ngừng ngay metoclopramid. Thuốc này cũng không dùng cho người có bệnh sỏi tràng cát.

Phải thận trọng khi dùng metoclopramid để dự phòng buồn nôn và nôn sau phẫu thuật, vì về lý thuyết, thuốc có thể kích thích nhu động đường tiêu hóa làm tăng áp lực trên đường khâu nối hoặc đóng ruột.

Người bệnh có tổn thương gan hoặc thận hoặc người suy tim có nguy cơ giữ nước hoặc giảm kali huyết, nên phải theo dõi khi điều trị. Nếu có triệu chứng giữ nước, phải ngừng thuốc ngay.

Người suy giảm NADH cytochrom-b₅ reductase có nguy cơ tăng methemoglobin và hoặc sulfhemoglobin huyết khi dùng thuốc. Người bệnh thiếu G6PD bị methemoglobin huyết do dùng metoclopramid không khuyến cáo dùng xanh methylen để điều trị.

Thời kỳ mang thai

Metoclopramid qua được nhau thai và metoclopramid có thể an toàn cho phụ nữ mang thai. Tuy nhiên, khi dùng thuốc vào cuối thai kỳ có thể xuất hiện triệu chứng ngoại tháp ở trẻ sơ sinh. Do đó, cần theo dõi thận trọng trẻ sau khi sinh nếu dùng thuốc trong 3 tháng cuối thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Metoclopramid bài tiết qua sữa mẹ nên trẻ bú mẹ có thể gặp các tác dụng không mong muốn do thuốc. Do đó không khuyến cáo dùng metoclopramid trong thời kỳ cho con bú. Trên đối tượng phụ nữ cho con bú có sử dụng metoclopramid, cần cân nhắc ngừng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Metoclopramid có thể gây các phản ứng loạn trương lực cấp như co thắt cơ mặt hoặc cơ xương và cơn xoay mắt; trẻ em (đặc biệt nữ và người cân nặng dưới 10 kg) dễ bị. Phản ứng loạn trương lực thường xảy ra ngay sau khi bắt đầu điều trị và hết trong vòng 24 giờ khi ngừng thuốc

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn.

Cơ - xương: Mệt mỏi và yếu cơ bất thường.

TKTW: Gây ra trạng thái ngủ gà (tỷ lệ gặp phải từ 10 - 70% và có liên quan đến liều dùng), rối loạn trương lực cơ cấp tính (tỷ lệ mắc phải nhỏ hơn 1% đến 25%) đặc biệt ở những người bệnh nữ trẻ, bồn chồn (10%), rối loạn ngoại tháp, hội chứng Parkinson và chứng đứng ngồi không yên, trầm cảm.

Khác: Suy nhược, tụt huyết áp (đặc biệt khi dùng đường tĩnh mạch).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Ngoại ban.

Tiêu hóa: Táo bón, buồn nôn, khô miệng bất thường.

Nội tiết: Mất kinh, tăng prolactin huyết.

Thần kinh: Rối loạn trương lực cơ, rối loạn vận động, giảm khả năng nhận thức. Ảo giác.

Khác: Nhịp tim chậm (đặc biệt với các chế phẩm dùng đường tiêm tĩnh mạch). Cảm giác sưng vú, tăng mẫn cảm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Mất bạch cầu hạt, mất bạch cầu trung tính.

Gan: Có thể gây độc cho gan.

TKTW: Hội chứng an thần kinh ác tính, co giật (đặc biệt trên bệnh nhân động kinh), lú lẫn.

Da: Phù nề loạn thần kinh mạch, phát ban, mề đay.

Hô hấp: Gây phù thanh quản.

Nội tiết: Tăng tiết sữa

ADR chưa xác định được tần suất gấp:

Tim mạch: Blöc nhĩ thất, chậm nhịp tim, ngừng tim trong thời gian ngắn sau khi tiêm, ngừng xoang (đặc biệt khi tiêm tĩnh mạch), kéo dài khoảng QT, xoắn đinh, ú nước, tăng huyết áp hay mạch nhanh, sốc, ngất sau khi tiêm.

TKTW: Chóng mặt, nhức đầu, mất ngủ, hội chứng Parkinson hay rối loạn vận động muộn và thường ở người cao tuổi điều trị kéo dài. Nội tiết và chuyển hóa: Vú to ở đàn ông và có thể tăng nồng độ aldosteron trong máu.

Hệ bài tiết: Tiểu nhiều hoặc không tự chủ.

Thị giác: Rối loạn tầm nhìn.

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Khác: Dị ứng, phản ứng phản vệ, methemoglobin huyết hay sulfhemoglobin huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nguy cơ triệu chứng ngoại tháp có thể giảm bằng cách dùng liều hàng ngày dưới 500 microgam/kg cân nặng. Nếu triệu chứng không giảm, nên ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc có thể dùng đường uống, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Nếu liều vượt quá 10 mg, metoclopramid tiêm phải pha loãng với 50 ml dung dịch tiêm phù hợp (dung dịch 0,9% natri clorid).

Uống: Dùng trước bữa ăn 30 phút và lúc đi ngủ. Thuốc nước, viên chỉ dành cho người lớn.

Tiêm: Pha loãng dung dịch tiêm đến nồng độ 0,2 mg/ml (nồng độ cao nhất là 5 mg/ml) và truyền trong khoảng 15 - 30 phút (tốc độ truyền tối đa 5 mg/ml).

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm nhất trong vòng 3 phút. Tiêm tĩnh mạch nhanh có thể dẫn đến tình trạng lo lắng, bồn chồn, mất ngủ dẫn đến mệt mỏi, thẫn thờ. Cần kiểm soát chức năng thận, huyết áp và nhịp tim khi có chỉ định tiêm tĩnh mạch nhanh.

Liều dùng:

Đường tiêm:

Người lớn:

Dự phòng nôn, buồn nôn hậu phẫu: 10 mg

Dự phòng nôn, buồn nôn do xạ trị: 10 mg/lần, tối đa 3 lần/ngày.

Điều trị triệu chứng buồn nôn và nôn, bao gồm cả nôn và buồn nôn do đau nửa đầu cấp: 10 mg/lần, tối đa 3 lần/ngày.

Trẻ em 1 - 18 tuổi: Đường tĩnh mạch, 0,1 - 0,15 mg/kg, 1 - 3 lần/ngày, liều tối đa 0,5 mg/kg/ngày.

Bảng 1: Bảng tính liều cho trẻ em dùng đường tiêm

Tuổi	Cân nặng (kg)	Liều dùng (mg)	Số lần dùng tối đa/ngày
1 - 3	10 - 14	1	3
3 - 5	15 - 19	2	3
5 - 9	20 - 29	2,5	3
9 - 18	30 - 60	5	3
15 - 18	> 60	10	3

Thời gian điều trị:

Dự phòng nôn và buồn nôn xuất hiện muộn do hóa trị liệu: Tối đa trong vòng 5 ngày

Điều trị nôn và buồn nôn hậu phẫu: Tối đa trong vòng 48 giờ.

Đường uống:

Người lớn: Trong tất cả các chỉ định, 10 - 30 mg/ngày, chia làm 1 - 3 lần; tối đa 30 mg/ngày hoặc 0,5 mg/kg/ngày.

Trẻ em 1 - 18 tuổi: Dự phòng nôn và buồn nôn xuất hiện muộn do hóa trị liệu: 0,1 - 0,15 mg/kg × tối đa 3 lần/ngày. Liều tối đa 0,5 mg/kg/ngày; thời gian điều trị tối đa là 5 ngày.

Bảng 2: Bảng tính liều cho trẻ em dùng đường uống

Tuổi	Cân nặng (kg)	Liều dùng (mg)	Số lần dùng tối đa/ngày
1 - 3	10 - 14	1	3
3 - 5	15 - 19	2	3
5 - 9	20 - 29	2,5	3
9 - 18	30 - 60	5	3
15 - 18	> 60	10	3

Đường trực tràng:

Người lớn: 10 mg × tối đa 3 lần/ngày, trong tối đa 5 ngày. Khoảng cách dùng tối thiểu là 6 giờ, kể cả trường hợp nôn hoặc không dùng hết một liều thuốc.

Với dạng giải phóng kéo dài: Khoảng cách đưa liều tối thiểu là 12 giờ với viên hàm lượng 15 mg và 24 giờ với viên hàm lượng 30 mg, kể cả trường hợp nôn hoặc không dùng hết một liều thuốc.

Đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi: Cần nhắc giảm liều dựa trên thể trạng cụ thể.

Suy thận: Suy thận giai đoạn cuối ($\text{Cl}_{\text{cr}} \leq 15 \text{ ml/phút}$): Nên giảm liều hàng ngày xuống 75%. Suy thận trung bình hoặc nặng ($\text{Cl}_{\text{cr}} 15 - 60 \text{ ml/phút}$): Nên giảm liều dùng xuống 50%.

Suy gan nặng: Nên giảm liều xuống 50%.

Tương tác thuốc

Chống chỉ định phối hợp các thuốc dopaminergic bao gồm cả thuốc không chống Parkinson và levodopa với metoclopramid vì có tính đối kháng lẫn nhau. Dùng một thuốc chống nôn khác không có tác dụng ngoại tháp.

Rượu có thể làm tăng tác dụng ức chế TKTW của metoclopramid, nên tránh phối hợp.

Do metoclopramid làm tăng nhu động đường tiêu hóa nên có thể làm thay đổi hấp thu của một số thuốc, cần cân nhắc khi phối hợp, cụ thể là:

Thuốc kháng cholinergic và dẫn xuất morphin:

Thuốc kháng cholinergic, dẫn xuất morphin: Có đối kháng tương tranh về ảnh hưởng trên nhu động đường tiêu hóa.

Thuốc giảm đau trung ương (dẫn xuất morphin, thuốc chống lo âu, thuốc an thần kháng histamin H₁, thuốc an thần chống trầm cảm, barbiturat, clonidin và các thuốc liên quan): Làm tăng ảnh hưởng trên tâm thần.

Thuốc an thần: Có thể làm tăng tác dụng của các thuốc an thần kinh và gây rối loạn ngoại tháp.

Thuốc hệ serotonergic: Có thể tăng nguy cơ gặp hội chứng serotonin.

Digoxin: Có thể làm giảm sinh khả dụng của serotonin, cần theo dõi nồng độ digoxin khi dùng phối hợp.

Cyclosporin: Làm tăng sinh khả dụng của cyclosporin, cần theo dõi nồng độ cyclosporin huyết tương khi dùng phối hợp.

Mivacurium và suxamethonium: Metoclopramid tiêm có thể làm kéo dài tác dụng chẹn thần kinh cơ của mivacurium và suxamethonium (thông qua ức chế cholinesterase huyết tương).

Các thuốc ức chế CYP2D6 mạnh, như fluoxetin và paroxetin, làm tăng mức độ phơi nhiễm metoclopramid trên bệnh nhân. Cần theo dõi bệnh nhân để phát hiện các ADR.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng.

Thuốc tiêm metoclopramid sau khi pha, có thể bảo quản tới 48 giờ nếu tránh ánh sáng.

Dung dịch metoclopramid pha với dung dịch natri clorid 0,9%, có thể bảo quản đông lạnh được tối 4 tuần.

Tương kỵ

Metoclopramid tiêm tương kỵ với cephalotin natri và các cephalosporin khác, cloramphenicol natri, calci gluconat, erythromycin lactobionat, furosemid, cisplatin, methotrexat, penicilin G kali và natri bicarbonat.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Rối loạn ngoại tháp, lờ mờ, lú lẫn, tình trạng ngủ gà (nặng), ngừng tim, ngừng thở. Các triệu chứng này cũng có thể gặp khi dùng liều bình thường nhưng hiếm, đặc biệt hay gặp ở trẻ em và người trẻ tuổi khi sử dụng liều cao để điều trị nôn và buồn nôn do thuốc chống ung thư.

Xử trí:

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nếu xảy ra rối loạn ngoại tháp, sử dụng các thuốc điều trị triệu chứng gồm benzodiazepin ở trẻ nhỏ và/hoặc các thuốc kháng cholinergic điều trị Parkinson ở người lớn. Nếu ngộ độc cấp và chưa mê, có thể rửa dạ dày. Nếu hôn mê, đặt nội khí có bóng chèn trước khi rửa dạ dày.

Thông tin qui chế

Metoclopramid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Briface-OPC; Elitan; Eminil; H-Peran; Metof; Opecolic; Perimirane; Pimeran; Primezane; Primperan; Siutamid; Ultimed-10; YSPPulin

METOPROLOL

Tên chung quốc tế: Metoprolol.

Mã ATC: C07AB02.

Loại thuốc: Thuốc ức chế thụ thể giao cảm chọn lọc beta₁; thuốc chống tăng huyết áp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 50 mg, 100 mg metoprolol tartrat.

Viên nén giải phóng chậm 50 mg, 100 mg, 200 mg metoprolol tartrat, metoprolol succinat.

Ống tiêm (metoprolol tartrat) 5 mg/5 ml. Mỗi ống tiêm chứa 45 mg natri clorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Metoprolol là một thuốc đối kháng chọn lọc beta₁-adrenergic không có hoạt tính nội tại giống thần kinh giao cảm. Tuy nhiên tác dụng không tuyệt đối trên thụ thể beta₁-adrenergic nằm chủ yếu ở cơ tim và metoprolol khi dùng liều cao cũng ức chế cả thụ thể beta₂-adrenergic nằm chủ yếu ở hệ cơ phế quản và mạch máu. Metoprolol không có những tính chất chủ vận - beta, và có rất ít tác dụng ổn định màng. Thuốc có tác dụng giảm lực co cơ và nhịp tim. Nghiên cứu được lý lâm sàng đã xác nhận tác dụng chẹn beta của metoprolol ở người, như giảm tần số tim và lưu lượng tim lúc nghỉ và khi luyện tập, giảm huyết áp tâm thu khi luyện tập, ức chế nhịp tim nhanh gây bởi isoproterenol, và giảm nhịp tim nhanh thế đứng phản xạ.

Tính chọn lọc beta₁ tương đối được xác nhận, trên cơ sở metoprolol không có khả năng làm mất tác dụng gây giãn mạch của epinephrin trên thụ thể beta₂ ở người bình thường. Metoprolol làm chậm nhịp xoang và làm giảm dẫn truyền nút nhĩ - thất.

Metoprolol đã được chứng minh là một thuốc chống tăng huyết

áp có hiệu lực khi dùng một mình hoặc kết hợp với thuốc lợi tiểu loại thiazid.

Do ngăn cản tác dụng làm tăng tần số tim, tăng huyết áp, tốc độ và mức độ co cơ tim của catecholamin, metoprolol làm giảm nhu cầu oxygen của tim ở mọi mức độ gắng sức, điều này làm cho thuốc có ích trong điều trị dài hạn chứng đau thắt ngực. Tuy nhiên, ở những người bệnh có suy tim, sự chẹn beta-adrenergic có thể làm tăng nhu cầu oxy do tăng độ dài sợi cơ thất trái và tăng áp lực buồng tim cuối tâm trương.

Chẹn beta₂-adrenergic dẫn đến co phế quản thụ động do cản trở hoạt tính gây giãn phế quản adrenergic nội sinh ở những người bệnh dễ bị co thắt phế quản, và cũng có thể cản trở tác dụng của thuốc giãn phế quản ngoại sinh ở những người bệnh này.

Metoprolol đã được chứng minh là một thuốc chống đau thắt ngực có hiệu quả, làm giảm số cơn đau thắt ngực và làm tăng khả năng gắng sức, và không khác với propranolol trong điều trị đau thắt ngực.

Trong một nghiên cứu lâm sàng lớn (1395 người bệnh được phân phối ngẫu nhiên), mù kép, có đối chứng với giả dược, đã chứng minh metoprolol làm giảm 36% tỷ lệ tử vong ở thời gian 3 tháng đối với những người bệnh nghi ngờ hoặc đã xác định là có nhồi máu cơ tim.

Dược động học

Sau khi uống, metoprolol tartrat được hấp thu gần như hoàn toàn, nhưng sinh khả dụng tương đối thấp (khoảng 50%) do sự chuyển hóa ban đầu. Thời gian hấp thu hoàn toàn một liều đơn 20 - 100 mg khoảng 2,5 - 3 giờ. Sau khi uống, khoảng 50% thuốc chuyển hóa qua gan lần đầu. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu dạng viên giải phóng kéo dài. Sau khi uống, thuốc xuất hiện trong huyết tương trong khoảng 10 phút và đạt nồng độ đỉnh sau 90 phút. Nồng độ của thuốc trong huyết tương thay đổi trong phạm vi rộng (tới 17 lần), có lẽ do những khác biệt di truyền trong tốc độ chuyển hóa. Metoprolol được phân bố rộng trong cơ thể, nồng độ thuốc trong tim, gan, phổi, nước bọt lớn hơn trong huyết tương. Thuốc qua được hàng rào nhau thai, và máu não. Metoprolol gắn với protein huyết tương khoảng 11 - 12%. Thuốc xuất hiện trong sữa với nồng độ gấp 3 - 4 lần trong máu mẹ.

Metoprolol chuyển hóa mạnh bởi hệ thống CYP2D6 ở gan, và chỉ 10% thuốc đã uống được đào thải dưới dạng không biến đổi trong nước tiểu. Nửa đời của metoprolol từ 3 đến 4 giờ.

Sinh khả dụng toàn thân và nửa đời của metoprolol ở người bệnh suy thận không khác ở mức độ có ý nghĩa lâm sàng so với người bình thường. Do đó, thường không cần phải giảm liều đối với người bệnh suy thận mạn tính.

Khoảng 95% thuốc được đào thải qua thận sau 72 giờ. Khoảng 5% liều uống và 10% liều tiêm tĩnh mạch được đào thải ra nước tiểu dưới dạng không đổi.

Tác dụng chẹn beta có ý nghĩa (được đánh giá bằng giảm tần số tim khi gắng sức) xuất hiện trong vòng 1 giờ sau khi uống, và thời gian kéo dài phụ thuộc vào liều. Sau khi tiêm truyền metoprolol trong thời gian 10 phút, đã đạt chẹn beta tối đa ở khoảng 20 phút.

Tác dụng chẹn beta tối đa tương đương giữa liều uống và tiêm tĩnh mạch ở tỷ lệ khoảng 2,5 : 1.

Chỉ định

Viên nén metoprolol điều trị tăng huyết áp. Có thể dùng metoprolol riêng biệt hoặc kết hợp với thuốc chống tăng huyết áp khác.

Metoprolol điều trị dài hạn đau thắt ngực.

Metoprolol tiêm và viên được chỉ định điều trị người bệnh đã xác định hoặc nghi ngờ có nhồi máu cơ tim cấp ổn định về mặt huyết động, để làm giảm tử vong tim mạch. Metoprolol tiêm tĩnh mạch có thể bắt đầu điều trị ngay khi tình trạng lâm sàng người bệnh cho

phép. Hoặc có thể bắt đầu điều trị trong vòng 3 đến 10 ngày sau khi xảy ra nhồi máu cơ tim cấp tính.

Metoprolol có thể dùng trong phác đồ điều trị suy tim mạn tính (NYHA độ 2 hoặc độ 3). Bệnh nhân phải được điều trị với ức chế men chuyển, lợi tiểu, digoxin trước để đạt tình trạng “khô” (hết phù, không có ran ở phổi...) sau đó mới thêm metoprolol. Liều khởi đầu phải rất thấp và tăng liều rất chậm.

Điều trị loạn nhịp tim.

Phòng đau nửa đầu.

Chống chỉ định

Trong điều trị tăng huyết áp và đau thắt ngực, metoprolol chống chỉ định đối với những người bệnh có nhịp tim chậm xoang, блок nhĩ thất độ 2 hoặc độ 3; блок nhĩ thất độ 1 rõ rệt (khoảng PR ≥ 0,24 giây; huyết áp tâm thu dưới 100 mm Hg; hoặc suy tim từ vừa đến nặng).

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc và với các thuốc chẹn beta khác.

Thận trọng

Thận trọng trong những trường hợp hen phế quản hoặc bệnh phổi tắc nghẽn khác; trong sử dụng đồng thời với thuốc mê hô hấp; kết hợp với verapamil, digitalis hoặc thuốc chống loạn nhịp nhóm I, đặc biệt nhóm IA và nhóm IC; khập khễnh cách hồi; suy giảm nghiêm trọng chức năng thận.

Trong điều trị tăng huyết áp và đau thắt ngực

Không được ngừng thuốc đột ngột, nhất là ở người cao tuổi, khi thay thuốc chống tăng huyết áp cho bệnh nhân, metoprolol cũng phải giảm dần liều rồi mới cắt thuốc.

Suy tim: Thuốc chẹn beta có nguy cơ tăng ức chế tính co cơ tim và có thể thúc đẩy suy tim nặng hơn. Đối với người bệnh tăng huyết áp và đau thắt ngực có suy tim sung huyết được điều trị bằng digitalis và thuốc lợi tiểu, phải sử dụng metoprolol thận trọng. Cả digitalis và metoprolol đều làm chậm dần truyền nhĩ - thất.

Ở người bệnh không có bệnh sùi về suy tim: Úc chế liên tục cơ tim với những thuốc chẹn beta trong một thời gian có thể dẫn tới suy tim, trong một số trường hợp. Khi có triệu chứng hoặc dấu hiệu đầu tiên của suy tim, cần cho digital đầy đủ và/hoặc một thuốc lợi tiểu. Phải theo dõi sát người bệnh. Nếu suy tim không đỡ, phải ngừng metoprolol.

Bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim: Nếu ngừng dùng đột ngột thuốc chẹn beta có thể làm cơn đau thắt ngực nặng lên, và trong một số trường hợp xảy ra nhồi máu cơ tim. Do đó liều lượng metoprolol phải giảm từ từ trong thời gian 1 - 2 tuần và phải theo dõi sát người bệnh. Nếu đau thắt ngực nặng lên hoặc có suy động mạch vân, phải tạm thời cho lại ngay metoprolol trong khi chờ các biện pháp khác.

Co thắt phế quản: Vì tính chọn lọc beta₁ là tương đối, nên có thể dùng metoprolol với mức thận trọng cần thiết ở người bệnh có bệnh co thắt phế quản không đáp ứng, hoặc không dung nạp liệu pháp chống tăng huyết áp khác. Chính vì tính chọn lọc beta₁ không tuyệt đối, có thể dùng đồng thời một thuốc kích thích beta₂, và dùng liều metoprolol thấp nhất có thể được.

Đái tháo đường và giảm glucose huyết: Phải dùng metoprolol thận trọng ở người bệnh đái tháo đường. Thuốc chẹn beta có thể che lấp nhịp tim nhanh do hạ glucose huyết. Tuy nhiên các phản ứng khác như chóng mặt, và mồ hôi có thể ít bị ảnh hưởng.

Nhiễm độc tuyển giáp: Chẹn beta-adrenergic có thể che lấp một số dấu hiệu lâm sàng (ví dụ, nhịp tim nhanh) của cường tuyển giáp. Ngừng thuốc đột ngột có thể thúc đẩy cơn nhiễm độc tuyển giáp.

Phải tránh ngừng thuốc đột ngột.

Metoprolol phải dùng thận trọng ở người có tổn thương gan.

Thời kỳ mang thai

Có nguy cơ nhịp tim chậm ở thai nhi và trẻ sơ sinh.

Thuốc dễ dàng đi qua nhau thai, làm nồng độ metoprolol trong huyết thanh của mẹ và thai nhi lúc sinh gần bằng nhau.

Vì chưa nghiên cứu đầy đủ và kiểm tra chặt chẽ nên chỉ được dùng metoprolol cho người trong thời kỳ mang thai nếu thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Metoprolol được bài tiết trong sữa với lượng rất nhỏ. Trẻ nhỏ bú một lít sữa mẹ một ngày có thể đã nhận một liều nhỏ hơn 1 mg metoprolol. Thận trọng khi dùng metoprolol cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phản lớn ở mức độ nhẹ và có tính nhất thời.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Mệt mỏi, chóng mặt, trầm cảm.

Tim mạch: Nhịp tim chậm, thở nồng, giảm huyết áp, giảm tuần hoàn ngoại biên (lạnh các chi).

Da: Ngứa, ban, phản ứng quá mẫn

Dạ dày - ruột: Ợ nóng, ợ chancy, khô miệng, đau bụng, táo bón.

Hô hấp: Thở khò khè, khó thở.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Suy tim, hiện tượng Raynaud

Dạ dày - ruột: Táo bón, buồn nôn.

Nội tiết, chuyển hóa: Giảm ham muốn, bệnh Peyronie, nặng thêm bệnh đái tháo đường.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Tăng tiết mồ hôi.

Thần kinh trung ương: Ác mộng, trầm cảm, áo giác.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong điều trị tăng huyết áp và đau thắt ngực với thuốc chẹn beta

Khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên đe dọa suy tim, cần điều trị người bệnh với digitalis và/hoặc thuốc lợi tiểu. Phải theo dõi chặt chẽ các đáp ứng. Nếu suy tim tiếp diễn, mặc dù đã điều trị digitalis và thuốc lợi tiểu, phải ngừng dùng metoprolol.

Khi ngừng metoprolol đã được dùng dài hạn trước đó, phải giảm liều dần dần trong thời gian 1 - 2 tuần và theo dõi cẩn thận người bệnh. Cần lưu ý là các bệnh nhân tăng huyết áp hay kèm theo có tổn thương động mạch vành và nhiều trường hợp ở dạng không triệu chứng, do vậy nếu buộc phải ngừng sử dụng metoprolol trên các đối tượng này thì cần giám liều từ từ, tránh ngừng thuốc đột ngột.

Phải cẩn thận khi xử trí những người bệnh nghi ngờ có nhiễm độc tuyển giáp để tránh ngừng đột ngột thuốc chẹn beta, vì có thể thúc đẩy cơn nhiễm độc xảy ra.

Trong điều trị nhồi máu cơ tim với thuốc chẹn beta

Phải theo dõi cẩn thận tình trạng huyết động của người bệnh. Nếu suy tim xảy ra hoặc vẫn tồn tại mặc dù đã điều trị đầy đủ, phải ngừng metoprolol.

Nếu tần số xoang giảm dưới 40 nhịp/phút, đặc biệt nếu kết hợp với dấu hiệu giảm lưu lượng tim, có thể tiêm tĩnh mạch atropin (0,25 - 0,5 mg). Nếu trị liệu với atropin không có hiệu quả, phải ngừng metoprolol và dùng thận trọng isoproterenol hoặc xem xét đặt máy tạo nhịp tim.

Nếu xảy ra блок tim, phải ngừng metoprolol và cân nhắc việc điều trị với atropin, isoproterenol hoặc đặt máy tạo nhịp tim.

Nếu hạ huyết áp (huyết áp tâm thu ≤ 90 mm Hg), phải ngừng metoprolol và đánh giá cẩn thận tình trạng huyết động và mức độ thương tổn cơ tim của người bệnh. Áp dụng liệu pháp thích hợp truyền dịch, thuốc tăng co sợi cơ tim hoặc phương thức điều trị khác.

Phải dùng metoprolol một cách thận trọng ở người bệnh suy giảm chức năng gan.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc uống metoprolol là dạng metoprolol tartrat và metoprolol succinat và thuốc tiêm tĩnh mạch metoprolol là dạng metoprolol tartrat. Có thể dùng thuốc tiêm tĩnh mạch ở giai đoạn sớm nhồi máu cơ tim cấp được xác định hoặc nghi ngờ. Nên uống metoprolol tartrat cùng hoặc ngay sau bữa ăn. Thức ăn có vẻ không ảnh hưởng đến khả dụng sinh học của viên metoprolol succinat giải phóng chậm. Liều metoprolol tartrat cho hàng ngày có thể là liều duy nhất hoặc chia thành liều nhỏ. Metoprolol succinat viên giải phóng chậm phải nuốt (không nhai) uống 1 lần trong ngày.

Liều dùng:

Phụ thuộc theo đáp ứng của người bệnh. Phải kiểm tra huyết áp vào thời gian cuối liều để xem huyết áp có được duy trì tốt suốt ngày không.

Tăng huyết áp: Liều bắt đầu thông thường là 50 - 100 mg mỗi ngày, uống một lần hoặc chia thành liều nhỏ, dùng một mình hoặc phối hợp với một thuốc lợi tiểu. Có thể tăng liều cách một tuần (hay dài hơn) cho tới khi đạt giảm huyết áp tối ưu. Thường liều dùng có tác dụng tối đa trong vòng 1 tuần. Liều hiệu quả thường là 50 - 300 mg mỗi ngày. Khi dùng thuốc mỗi ngày một lần mà có hiệu quả và có thể duy trì giảm huyết áp trong cả ngày, thì liều thấp hơn (đặc biệt 50 mg) không thể duy trì được tác dụng đầy đủ vào cuối thời gian 24 giờ, và có thể cần dùng liều hàng ngày lớn hơn hoặc dùng nhiều lần hơn.

Viên giải phóng chậm: Liều hàng ngày giống như trên nhưng uống 1 lần.

Dau thắt ngực: Liều bắt đầu thông thường là 50 - 100 mg mỗi ngày, chia làm 2 lần uống. Có thể tăng dần liều cách một tuần cho tới khi đạt đáp ứng lâm sàng tối ưu hoặc khi nhịp tim chậm rõ rệt. Liều hiệu quả từ 50 - 400 mg mỗi ngày. Nếu cần ngừng metoprolol, nên giảm dần liều trong thời gian 1 đến 2 tuần.

Điều trị sớm nhồi máu cơ tim: Nên bắt đầu điều trị metoprolol càng sớm càng tốt nếu bệnh nhân không có dấu hiệu bất ổn về huyết động và các loạn nhịp chậm và bắt đầu bằng tiêm tĩnh mạch ba lần, mỗi lần 5 mg metoprolol, tiêm cách nhau khoảng 2 phút. Trong khi tiêm tĩnh mạch, phải giám sát cẩn thận huyết áp, tần số tim, và điện tâm đồ. Nên cho người bệnh uống viên nén metoprolol mỗi lần 50 mg, cứ 6 giờ một lần, bắt đầu cho uống 15 phút sau lần tiêm tĩnh mạch cuối cùng, và tiếp tục trong 48 giờ. Sau đó, người bệnh dùng liều duy trì mỗi lần 50 mg, ngày 2 lần.

Những người bệnh tỏ ra không dung nạp toàn liều tiêm tĩnh mạch thì nên bắt đầu điều trị với viên nén metoprolol mỗi lần 25 mg hoặc 50 mg, cứ 6 giờ một lần, vào thời gian 15 phút sau lần tiêm tĩnh mạch cuối cùng, ngay khi tình trạng lâm sàng của người bệnh cho phép. Ở người bệnh không dung nạp thuốc nghiêm trọng, phải ngừng điều trị với metoprolol.

Điều trị muộn - nhồi máu cơ tim: Nên bắt đầu điều trị người bệnh với viên nén metoprolol, mỗi lần 100 mg, ngày 2 lần ngay khi điều kiện lâm sàng cho phép; điều trị liên tục trong ít nhất 3 tháng.

Điều trị loạn nhịp tim: Liều uống thường dùng là 50 mg, 2 hoặc 3 lần mỗi ngày. Nếu cần, tăng lên tới 300 mg mỗi ngày, chia thành nhiều liều nhỏ. Để điều trị cấp cứu loạn nhịp tim, có thể tiêm tĩnh mạch liều khởi đầu tới 5 mg, với tốc độ 1 - 2 mg/phút.

Nếu cần thiết, có thể nhắc lại ở khoảng cách 5 phút một lần cho tới tổng liều là 15 mg. Khi loạn nhịp cấp đã được kiểm soát, có thể bắt đầu dùng liều duy trì uống không vượt quá 50 mg, 3 lần mỗi ngày, 4 - 6 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch.

Liều người cao tuổi: Người cao tuổi có thể tăng hoặc giảm nhẹ cảm với tác dụng của liều thông thường ở người lớn.

Liều trẻ em: Điều trị tăng huyết áp ở trẻ em 1 tháng đến 12 tuổi: Uống metoprolol tartrat 1 mg/kg 2 lần/ngày. Nếu cần có thể tăng liều đến 6 mg/kg/ngày (tối đa 200 mg/ngày) chia làm 2 - 4 lần. Trẻ em trên 12 tuổi dùng liều như người lớn.

Dự phòng đau nửa đầu: 100 - 200 mg/ngày chia làm nhiều lần.

Tương tác thuốc

Tương tác được động học và được lực học đã quan sát thấy có giữa thuốc chẹn beta-adrenergic và những thuốc khác. Muối nhôm, cholestyramin và cholestipol có thể làm giảm hấp thu thuốc chẹn beta. Những thuốc như phenytoin, rifampin, phenobarbital, và cả hít thuốc lá, đều gây cảm ứng những enzym biến đổi sinh học ở gan, và có thể làm giảm nồng độ huyết tương của thuốc đối kháng beta-adrenergic do bị chuyển hóa mạnh. Cimetidin và hydralazin có thể làm tăng khả dụng sinh học của metoprolol do ảnh hưởng đến lưu lượng máu ở gan. Những thuốc đối kháng beta-adrenergic có thể làm giảm sự thanh thải của lidocain.

Những thuốc đối kháng beta-adrenergic và thuốc chẹn Ca²⁺ có tác dụng cộng trên hệ thống dẫn truyền ở tim. Tác dụng cộng trên huyết áp thường thấy giữa thuốc chẹn beta và thuốc chống tăng huyết áp khác. Tuy nhiên, indomethacin và thuốc chống viêm không steroid khác có thể đối lập với tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc đối kháng beta-adrenergic.

Tránh phối hợp:

Tăng tác dụng: Làm tăng tác dụng thuốc lợi tiểu, thuốc đối kháng thụ thể beta, verapamil làm tăng sinh khả dụng đường uống của metoprolol. Các thuốc ức chế CYP2D6 (bupropion, cimetidin, diphenhydramin, fluoxetin, hydroxycloquin, paroxetine, propafenon, quimidin, ritonavir, terbinafin, thioridazine) làm tăng nồng độ trong huyết tương của metoprolol. Metoprolol làm tăng tác dụng của phenothiazin, glycoside trợ tim, insulin, lidocain, midodrin, rituximab.

Giảm tác dụng: Metoprolol làm giảm tác dụng của thuốc chủ vận beta₂; Dẫn xuất của theophyllin. Tác dụng của metoprolol bị giảm bởi methylphenidat, NSAID, dẫn xuất rifamicin, yohimbine.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén metoprolol ở nhiệt độ 15 - 30 °C và chống ẩm mốc. Đựng thuốc trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Bảo quản thuốc tiêm ở nhiệt độ không quá 30 °C. Tránh ánh sáng. Metoprolol tartrat 400 microgam/ml pha trong glucose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% ổn định trong 36 giờ ở 24 °C trong đờ chứa bằng PVC.

Quá liều và xử trí

Những dấu hiệu và triệu chứng có thể xảy ra trong sử dụng quá liều với metoprolol là nhịp tim chậm, hạ huyết áp, co thắt phế quản, suy tim.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu; có thể áp dụng những biện pháp sau đây:

Rửa dạ dày.

Nhip tim chậm: Dùng atropin. Nếu không có đáp ứng, có thể sử dụng thận trọng isoproterenol.

Hạ huyết áp: Có thể dùng một thuốc tăng huyết áp, ví dụ, levarterenol hoặc dopamin.

Co thắt phế quản: Có thể dùng một thuốc kích thích beta₂ và/hoặc một dẫn chất theophyllin.

Suy tim: Có thể dùng một glycosid của digitalis và thuốc lợi tiểu. Trong trường hợp suy tim không đáp ứng, có thể cân nhắc dùng dobutamin, isoproterenol hoặc glucagon.

Thông tin qui chế

Metoprolol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Apo-Metoprolol-L; Betaloc; Betaloc Zok; Egilok; Metoblock; Metohexal 100; Succipres; Sunprolomet 50.

METRIFONAT

Tên chung quốc tế: Metrifonate.

Mã ATC: P02BB01.

Loại thuốc: Thuốc diệt giun sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Metrifonat còn gọi là trichlorfon là hợp chất phospho hữu cơ có tác dụng diệt giun sán.

Trước đây, metrifonat đã được dùng làm thuốc diệt côn trùng và thuốc diệt ký sinh trùng trong thú y và điều trị giun đũa. Hiện nay, thuốc này chỉ là lựa chọn thứ 2, được dùng thay thế praziquantel để điều trị sán máng *Schistosoma haematobium* khi không có sẵn praziquantel.

Cơ chế tác dụng chính xác của metrifonat còn chưa biết, có thể là do một lượng thuốc được biến đổi thành dichlorvos là chất kháng cholinesterase rất mạnh. Cholinesterase của sán máng nhạy cảm với chất chuyển hóa này hơn cholinesterase của người.

Mặc dù trước đây có những lo ngại về độc tính tiềm tàng của thuốc, nhưng metrifonat được dung nạp tốt và đã được sử dụng có hiệu quả và rộng rãi trong những chương trình kiểm soát giun sán ở cộng đồng. Trong những chương trình điều trị công cộng, khi giá cả là yếu tố chính, metrifonat có thể thích hợp hơn praziquantel, nhưng từ những năm 2000, WHO đã ngừng khuyến cáo dùng metrifonat để điều trị sán máng do người dân khó thực hiện việc phải uống nhiều liều thuốc.

Dược động học

Hấp thu: Metrifonat được hấp thu qua đường tiêu hóa. Sau khi uống 7,5 - 10 mg/kg metrifonat, nồng độ đỉnh đạt được trong huyết tương trong vòng 2 giờ sau khi uống. Nồng độ dichlorvos trong huyết tương khoảng 1% nồng độ metrifonat. Sau khi uống 4 mg/kg/ngày ở 14 người bệnh bị Alzheimer, nồng độ đỉnh đạt được trong khoảng 45 - 50 phút sau khi uống. Nồng độ tối đa: 3 - 3,5 mg/lít.

Phân bố: Gắn vào protein dưới 15%. Thuốc phân bố vào dịch não tủy, có nghiên cứu cho thấy metrifonat có thể làm giảm hoạt tính acetylcholinesterase ở dịch não tủy, song song với tác dụng ức chế ở các enzym ngoại vi.

Chuyển hóa: Chưa rõ vị trí chuyển hóa của thuốc. Con đường chuyển hóa chính của metrifonat là glucuro liên hợp. Chất chuyển hóa chính là dichlorvos.

Thải trừ: Thuốc thải trừ qua thận, chủ yếu dưới dạng glucuronid. Chỉ 0,6 - 1,9% liều thải trừ qua thận dưới dạng thuốc không biến đổi.

Nửa đời thải trừ: Metrifonat: 2 - 4,6 giờ; dichlorvos: 3,8 giờ.

Chỉ định

Điều trị nhiễm sán máng *S. haematobium*.

Chống chỉ định

Không được dùng cho người bệnh đang dùng các thuốc ức chế thần kinh cơ loại khử cực như suxamethonium trong ít nhất 48 giờ sau khi dùng metrifonat.

Mẫn cảm với metrifonat hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc. Người bệnh giảm cholinesterase trong huyết tương hoặc hồng cầu.

Thận trọng

Cần tránh dùng metrifonat ở những người mới tiếp xúc với các thuốc diệt côn trùng hoặc các hóa chất khác dùng trong nông nghiệp có hoạt tính kháng cholinesterase.

Bột thuốc metrifonat khi hít, nuốt phải hoặc bị dính vào tay rất độc. Thuốc dính trên da có thể rửa sạch bằng nước và xà phòng. Nếu bị dính vào mắt phải rửa mắt ngay. Lọ đựng thuốc nên ngâm trong dung dịch natri hydroxyd 2%.

Thời kỳ mang thai

Đã có báo cáo trường hợp trẻ sơ sinh bị não úng thủy và bị thoát vị màng tủy - tủy, có mẹ đã điều trị 2 lần bằng metrifonat trong tháng thứ 2 của thai kỳ. Có thể có sự liên quan giữa dị tật bẩm sinh và sử dụng metrifonat để diệt ký sinh trùng ở cá.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin về metrifonat có bài tiết qua sữa hay không, không nên dùng thuốc cho phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, nhức đầu, chóng mặt, mệt mỏi.

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Máu: Nồng độ enzym cholinesterase trong huyết tương bị ức chế tới mức gần như hoàn toàn và trong hồng cầu bị ức chế tới 80%.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Atropin được dùng để làm giảm nhẹ các tác dụng không mong muốn mà không ảnh hưởng gì đến tác dụng diệt sán của metrifonat.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn và trẻ em: Một liều 7,5 - 10 mg/kg x 3 đợt, mỗi đợt cách nhau 2 tuần. Người bệnh khó tuân thủ phác đồ này. Một liều đơn độc 10 mg/kg, cho cách nhau 3, 6 hoặc 12 tháng đã được dùng. Dùng liều 5 mg/kg x 3 lần trong 1 ngày cũng cho kết quả tương tự. Suy thận: Không cần điều chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Metrifonat kéo dài tác dụng gián cơ của succinylcholin.

Bệnh nhân điều trị metrifonat không nên cho dùng thuốc khử cực chẹn thần kinh cơ như suxamethonium trong ít nhất 48 giờ.

Tránh dùng metrifonat trong thời gian dùng thuốc diệt côn trùng hoặc các hóa chất nông nghiệp có hoạt tính kháng cholinesterase khác.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 25 °C, tốt nhất là trong tủ lạnh.

Quá liều và xử trí

Ngộ độc cấp: Phải xử trí ngay lập tức.

Nếu mới chỉ uống trong vòng 1 - 2 giờ: Gây nôn ngay.

Atropin sulfat (đối với người lớn: 1 mg, cứ 6 giờ 1 lần) được xem là chất giải độc đặc hiệu làm giảm nhẹ các triệu chứng của hoạt tính cholinergic.

Thông tin qui chế

Metrifonat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

METRONIDAZOL

Tên chung quốc tế: Metronidazole.

Mã ATC: A01AB17, D06BX01, G01AF01, J01XD01, P01AB01.

Loại thuốc: Thuốc kháng khuẩn, thuốc chống động vật nguyên sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 250 mg, 500 mg; thuốc đạn trực tràng 500 mg, 1 000 mg; thuốc trứng 500 mg.

Hỗn dịch: 40 mg/ml; Dạng gel dùng tại chỗ: Tuýp 30 g (750 mg/100 g gel).

Dung dịch truyền tĩnh mạch: Lọ 500 mg metronidazol/100 ml, pha trong dung dịch đệm đẳng trương hoặc có thêm manitol.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Metronidazol là một dẫn chất 5-nitroimidazol, có phổ hoạt tính rộng trên động vật nguyên sinh như amip, *Giardia* và vi khuẩn kị khí.

Cơ chế tác dụng của metronidazol còn chưa thật rõ. Trong tế bào vi khuẩn hoặc động vật nguyên sinh, nhóm 5-nitro của thuốc bị khử bởi nitroreductase của vi khuẩn thành các chất trung gian độc với tế bào. Các chất này liên kết với cấu trúc xoắn của phân tử DNA làm ngừng quá trình sao chép, cuối cùng làm tế bào bị chết. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy một vài yếu tố ảnh hưởng tương đối tới độ nhạy cảm của vi khuẩn với thuốc đặc biệt là điều kiện yếm khí của môi trường nuôi cấy. Sự tương tác giữa các vi khuẩn và metronidazol cũng đã thấy mô tả, như metronidazol có thể ức chế *E. coli* khi có mặt *B. fragilis* và tăng tỷ lệ diệt khuẩn với *B. fragilis* khi môi trường có *E. coli*.

Metronidazol có tác dụng chống viêm với cơ chế hiện chưa rõ.

Phổ tác dụng: Nói chung, metronidazol có tác dụng với hầu hết các vi khuẩn kị khí và nhiều loại động vật nguyên sinh. Thuốc cũng có độc với cả các tế bào thiếu oxy hoặc giảm tiêu thụ oxy. Metronidazol không có tác dụng với nấm, virus và hầu hết các vi khuẩn hiếu khí và vi khuẩn kị khí không bắt buộc (tùy ý).

Với vi khuẩn: *In vitro*, metronidazol có tác dụng với nhiều loại vi khuẩn gram âm kị khí như *Bacteroides fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. oreolyticus*, *B. vulgaris*, *Porphyromonas asaccharolytic*, *P. gingivalis*, *Prevotella bivia*, *P. disiens*, *P. intermedia*, *Fusobacterium* và *Veillonella*; Một số chủng *Mobiluncus*; Thuốc cũng có tác dụng trên một số chủng kị khí gram dương như *Clostridium*, *C. difficile*, *C. perfringens*, *Eubacterium*, *Peptococcus*, và *Peptostreptococcus*.

Hầu hết các chủng *Gardnerella vaginalis* chỉ nhạy cảm với metronidazol ở nồng độ cao. Tuy nhiên, chất chuyển hóa 2-hydroxy của metronidazol có tác dụng trên vi khuẩn này gấp khoảng 4 - 8 lần so với metronidazol, và do vậy thuốc có tác dụng *in vivo*. Metronidazol có tác dụng hạn chế trên *Lactobacillus* hoặc các vi khuẩn hiếu khí khác phân lập từ âm đạo.

In vitro, Nồng độ tối thiểu ức chế 90% (MIC_{90}) các chủng vi khuẩn kị khí Gram âm và dương nhạy cảm khoảng 0,125 - 6,25 microgam/ml. Nghiên cứu cho thấy nếu nồng độ ức chế tối thiểu của thuốc vào khoảng ≤ 8 microgam/ml, thì được coi là nhạy cảm với metronidazol, và nếu nồng độ đó ≥ 32 microgam/ml thì xem như vi khuẩn đã kháng thuốc.

Với động vật nguyên sinh: Metronidazol có tác dụng với *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia* và *Balantidium coli*. *In vitro*, hầu hết các chủng *E. histolytica* và *T. vaginalis* bị ức chế ở nồng độ thấp hơn 3 microgam/ml và hầu hết các chủng *G. lamblia* bị ức chế ở nồng độ khoảng từ 0,8 - 32 microgam/ml.

Kháng thuốc: Đã có báo cáo có tới 70 - 75% chủng *Actinomyces* spp. và *Propionibacterium*, *Lactobacillus* kháng metronidazol. Kháng chéo với các nitroimidazol khác như tinidazol cũng đã xảy ra. Kháng thuốc tự nhiên và mắc phải ở một số chủng *Trichomonas vaginalis* cũng đã thấy thông báo. Mặc dù chưa rõ về mức độ quan trọng trên lâm sàng, nhưng nghiên cứu *in vitro* cho thấy một số chủng phân lập *T. vaginalis* giảm nhạy cảm với metronidazol cũng giảm nhạy cảm với tinidazol. Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MLC) của tinidazol với chủng này thấp hơn so với của metronidazol. Một số trường hợp kháng thuốc hiếm gặp hơn đã thấy báo cáo với *Bacteroides fragilis* và các vi khuẩn kị khí khi điều trị dài ngày. Nghiên cứu cho thấy các chủng kháng metronidazol chứa ít

ferredoxin, một protein có tác dụng xúc tác khử hóa metronidazol có trong các chủng này. Có lẽ vì ferredoxin giảm nhung không mất hoàn toàn nên trường hợp các chủng vi khuẩn kháng thuốc vẫn có thể đáp ứng khi dùng metronidazol liều cao và kéo dài.

Khi dùng metronidazol đơn độc để điều trị *Campylobacter* hoặc *Helicobacter pylori* thì kháng thuốc phát triển khá nhanh. Do vậy, khi bị nhiễm cả vi khuẩn ura khí và ky khí, phải phối hợp metronidazol với các thuốc kháng khuẩn khác.

Dược động học

Metronidazol thường hấp thu nhanh và hoàn toàn sau khi uống. Khoảng 80% liều được hấp thu từ đường tiêu hóa. Sau khi uống liều đơn 500 mg dạng thuốc qui ước, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 11,5 - 13 microgam/ml trong vòng 1 - 3 giờ. Có sự tương quan tuyến tính giữa liều dùng và nồng độ trong huyết tương trong khoảng liều từ 200 - 2 000 mg. Dùng liều 750 mg dạng kéo dài trong 7 ngày liên tiếp, nồng độ đỉnh trung bình ở trạng thái cân bằng đạt được khoảng 12,5 microgam/ml và duy trì trong khoảng 6 - 8 giờ sau khi uống thuốc trong tình trạng đói, và đạt nồng độ cao hơn 19,4 microgam/ml, duy trì khoảng 4,6 giờ sau khi uống thuốc trong tình trạng không đói. Khi dùng liều khởi đầu 15 mg/kg tiêm truyền trong 1 giờ, sau đó truyền 7,5 mg/kg, 6 giờ một liều thì nồng độ đỉnh huyết tương đạt được ở trạng thái cân bằng khoảng 26 microgam/ml. Dược động học của metronidazol khi dùng tại chỗ (dưới dạng đặt) khác nhiều so với khi dùng toàn thân (đường tiêm hoặc uống). Liều đơn 5 g gel (37,5 mg metronidazol) đặt vào âm đạo, nồng độ metronidazol trung bình trong huyết tương đạt được 237 nanogam/ml (từ 152 - 368 nanogam/ml) trong khoảng 6 - 12 giờ sau khi đặt, bằng khoảng 2% nồng độ đỉnh huyết tương khi uống liều đơn 500 mg. Diện tích dưới đường cong (AUC) khi dùng dạng thuốc đặt xấp xỉ bằng 50% khi dùng đường uống sau khi cân bằng liều.

Metronidazol phân bố tốt vào các mô và dịch cơ thể, kể cả xương, mật, nước bọt, dịch ối, dịch màng bụng, dịch tiết sinh dục, dịch não tuy và hông cầu. Nồng độ thuốc trong dịch não tuy đạt được xấp xỉ 43% nồng độ trong huyết tương trong trường hợp màng não không bị viêm, và tương đương khi bị viêm. Thuốc có thể qua nhau thai và vào sữa với nồng độ xấp xỉ nồng độ trong huyết tương. Khoảng dưới 20 % thuốc liên kết với protein huyết tương.

Khoảng 30 - 60% liều metronidazol dùng đường uống hoặc tiêm chuyển hóa ở gan thành các chất chuyển hóa dạng hydroxy và glucuronid. Chất chuyển hóa 2-hydroxy cũng có tác dụng được lý trên vi khuẩn và động vật nguyên sinh.

Ở người có chức năng gan, thận bình thường, nửa đời thải trừ trung bình của metronidazol trong huyết tương khoảng 6 - 8 giờ và chất chuyển hóa hydroxy khoảng 9,5 - 19,2 giờ. Nửa đời thải trừ không bị ảnh hưởng khi suy giảm chức năng thận, có thể bị kéo dài khi bị suy giảm chức năng gan (có thể tới 10,3 - 29,5 giờ). Trên 90% liều uống được thải trừ qua thận trong vòng 24 giờ, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa và dưới 10% dưới dạng chưa chuyển hóa. Khoảng 14% liều dùng thải trừ qua phân. Có thể loại metronidazol ra khỏi cơ thể bằng thẩm tách máu, nhưng kém hiệu quả khi thẩm phân màng bụng.

Chỉ định

Điều trị nhiễm amip: Metronidazol dùng đường uống để điều trị các thể nhiễm amip cấp ở đường ruột và áp xe gan do amip gây ra bởi *Entamoeba histolytica*. Thuốc không được khuyên dùng cho trường hợp người bệnh có kén amip không có triệu chứng bệnh do tác dụng của metronidazol hạn chế với *E. histolytica* ở trong kén. Với trường hợp này, phải điều trị với các thuốc có khả năng diệt amip trong kén như iodoquinol, paromomycin hoặc diloxanid furoat. Điều trị các trường hợp nhiễm vi khuẩn kị khí và vi khuẩn hiếu

khí - ky khí hỗn hợp: Dùng đường uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch điều trị các nhiễm khuẩn nặng như nhiễm khuẩn trong ổ bụng (viêm màng bụng, áp xe ổ bụng, viêm màng trong tử cung, viêm vòi buồng trứng và nhiễm khuẩn âm đạo sau phẫu thuật), nhiễm khuẩn da và cấu trúc da, nhiễm khuẩn ở xương, khớp, đường hô hấp dưới (bao gồm viêm phổi, viêm màng phổi mủ, áp xe phổi); nhiễm khuẩn hệ não tuy (bao gồm viêm màng não và áp xe não), nhiễm khuẩn huyết, viêm màng trong tim gây ra bởi các chủng vi khuẩn nhạy cảm. Metronidazol có hiệu quả trong trường hợp nhiễm *B. fragilis* mà không đáp ứng với clindamycin, cloramphenicol hoặc penicillin. Vì metronidazol không có tác dụng với hầu hết các vi khuẩn hiếu khí, nên trước và trong khi điều trị, cần nuôi cấy để xác định độ nhạy cảm. Cần thiết phải phối hợp với các kháng sinh khác để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn hỗn hợp, ví dụ phối hợp cefepim trong điều trị nhiễm khuẩn ổ bụng do *Escherichia coli*, các *Streptococci viridans*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* hoặc *Bacteroides fragilis*; phối hợp ciprofloxacin trong nhiễm khuẩn ổ bụng gây ra bởi *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* hoặc *B. fragilis*.

Viêm cổ tử cung, âm đạo do nhiễm khuẩn: Dùng dạng thuốc uống hoặc dạng đặt âm đạo khi viêm âm đạo do *Haemophilus*, *Gardnerella*, *Corynebacterium*, viêm âm đạo không xác định hoặc do các vi khuẩn kỵ khí.

Bệnh trùng roi do nhiễm *Trichomonas vaginalis* cho cả phụ nữ và nam giới. Dùng dạng thuốc uống, đặt tại chỗ hoặc kết hợp cả hai. Tuy nhiên đã có hiện tượng kháng thuốc, nên có thể phải điều trị với liều cao hơn và trong thời gian dài hơn.

Viêm ruột, ỉa chảy do *Clostridium difficile*. Chỉ nên dùng vancomycin cho những trường hợp bệnh nặng.

Nhiễm *Giardia* ở người lớn và trẻ em.

Viêm lợi hoại tử loét cấp, viêm lợi quanh chân răng và các nhiễm khuẩn khác ở răng do vi khuẩn kị khí.

Nhiễm *Dientamoeba fragilis*, có thể phối hợp với một số thuốc khác. Nhiễm *Blastocystis hominis*. Tuy nhiên, ý nghĩa lâm sàng của *B. hominis* trong các bệnh lý đường tiêu hóa chưa được rõ ràng, cần phải xem xét thêm với các nguyên nhân gây bệnh khác, và metronidazol có thể bị kháng.

Bệnh do giun ròng gây ra bởi *Dracunculus medinensis*.

Bệnh Crohn thể hoạt động ở kết tràng, trực tràng.

Viêm loét dạ dày - tá tràng do *Helicobacter pylori* (phối hợp với một số thuốc khác).

Viêm tiết niệu không do lâu đài: Phối hợp với azithromycin điều trị khi bệnh nhân bị viêm kéo dài hoặc tái phát, hoặc không được điều trị ngay từ đầu với azithromycin.

Phối hợp trong điều trị viêm chậu hông, dạng thuốc uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với metronidazol hoặc các dẫn chất nitroimidazol khác.

Thận trọng

Metronidazol có tác dụng ức chế alcol dehydrogenase và các enzym oxy hóa alcol khác. Thuốc có phản ứng nhẹ kiểu disulfiram như nóng bừng mặt, nhức đầu, buồn nôn, nôn, co cứng bụng và ra mồ hôi. Cần theo dõi và không dùng rượu và các chế phẩm có cồn khi uống thuốc.

Dùng liều cao điều trị các nhiễm khuẩn kỵ khí và điều trị bệnh do amip và do *Giardia* có thể gây rối loạn máu và các bệnh thần kinh thể hoạt động.

An toàn khi sử dụng metronidazol dạng tiêm trên trẻ em chưa được xác định cho bất kỳ chỉ định nào; dùng thuốc dạng uống (trừ trường hợp điều trị amip) cho trẻ em cũng cần thận trọng.

Thận trọng khi dùng thuốc cho người cao tuổi vì chức năng gan đã bị suy giảm.

Nghiên cứu cho thấy metronidazol gây đột biến gen *in vitro* và và tăng đáng kể tỷ lệ khối u ở gan trên chuột nhắt trắng khi dùng liều cao dài ngày. Do vậy, cần thận trọng và chỉ nên dùng metronidazol liều cao, điều trị dài ngày khi cần thiết điều trị những bệnh nghiêm trọng, cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra.

Uống metronidazol có thể bị nhiễm nấm *Candida* ở miệng, âm đạo hoặc ruột. Nếu có bội nhiễm, phải điều trị thích hợp.

Metronidazol có hấp thụ từ ngoại cao ở khoáng bước sóng xác định nicotinamid-adenin-dinucleotid (NADH). Do vậy, kết quả xét nghiệm men gan (ALT, AST, hexokinase glucose, lactat dehydrogenase, triglycerid) có thể bị ảnh hưởng nên cần lưu ý và xem xét.

Thời kỳ mang thai

Metronidazol qua hàng rào nhau thai khá nhanh, nồng độ thuốc ở cuống nhau thai và huyết tương mẹ tương tự nhau. Mặc dù hàng nghìn người mang thai đã dùng thuốc, nhưng chưa thấy có thông báo về việc gây quái thai. Tuy nhiên cũng có một số nghiên cứu đã thông báo nguy cơ sinh quái thai tăng khi dùng thuốc vào 3 tháng đầu của thai kỳ. Do đó không nên dùng trong thời gian đầu khi mang thai, trừ khi bắt buộc phải dùng và cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ có hại.

Thời kỳ cho con bú

Metronidazol bài tiết vào sữa mẹ khá nhanh, nồng độ thuốc trong huyết tương của trẻ bú sữa có thể bằng khoảng 15% nồng độ ở huyết tương người mẹ. Nên ngừng cho trẻ bú khi điều trị bằng metronidazol.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn thường phụ thuộc vào liều dùng. Khi dùng liều cao và lâu dài sẽ làm tăng tác dụng bất lợi. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất khi uống metronidazol là buồn nôn, nhức đầu, chán ăn, khô miệng, có vị kim loại rất khó chịu; một số phản ứng khác như nôn, ỉa chảy, đau thượng vị, đau bụng, táo bón. Các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa xảy ra khoảng 5 - 25%.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng, ỉa chảy, có vị kim loại khó chịu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Giảm bạch cầu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Mất bạch cầu hạt.

TKTW: Cơn động kinh, bệnh đa dây thần kinh ngoại vi, nhức đầu.

Da: Phồng rộp da, ban da, ngứa.

Tiết niệu: Nước tiểu sẫm màu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị khi bị chóng mặt, lú lẫn, mất điều hòa.

Kiểm tra công thức bạch cầu ở người bị rối loạn tạo máu hoặc điều trị liều cao và kéo dài.

Giảm liều ở người suy gan nặng.

Điều trị triệu chứng nếu các phản ứng không thể kiểm soát.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Metronidazol có thể dùng uống dạng viên nén (cùng bữa hoặc sau lúc ăn) hoặc dạng dịch treo metronidazol benzoat (uống ít nhất 1 giờ trước khi ăn); dùng tại chỗ đặt âm đạo hoặc hậu môn; Tiêm truyền (dung dịch 5 mg/ml), tốc độ truyền 5 ml/phút.

Nếu thuốc tiêm ở dạng bột, pha theo hướng dẫn ghi trên nhãn. Nếu không có chi dẫn, pha với nước pha tiêm hoặc thuốc tiêm natri clorid 0,9% (4,4 ml cho 500 mg thuốc bột) để được dung dịch có

chứa 100 mg/ml. Pha loãng tiếp với dịch truyền natri clorid 0,9%, dextrose 5% hoặc Ringer lactat để được dung dịch có chứa khoảng ≤ 8 mg/ml.

Liều dùng:

Liều metronidazol được tính qui đổi theo dạng base.

Liều uống thường dùng cho người lớn 250 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày hoặc 500 mg/lần, 2 lần/ngày. Thời gian điều trị theo tình trạng và từng trường hợp bệnh, thường từ 5 - 10 ngày.

Liều tiêm: Người lớn: Truyền tĩnh mạch 1,0 - 1,5 g/ngày chia làm 2 - 3 lần.

Trẻ em: Truyền tĩnh mạch 20 - 30 mg/kg/ngày chia làm 2 - 3 lần.

Chỉ nên dùng dạng tiêm truyền khi người bệnh không thể uống được thuốc. Khi người bệnh có thể uống được thuốc thì chuyển sang dùng dạng uống.

Cần dùng thuốc theo đúng liều và thời gian chỉ định để đảm bảo hiệu quả điều trị.

Điều trị nhiễm động vật nguyên sinh:

Bệnh do *Trichomonas*: Uống một liều duy nhất 2 g; hoặc 250 mg/lần, 3 lần/ngày, dùng 7 ngày. Điều trị đồng thời cho cả đối tượng có quan hệ tình dục. Nếu bệnh chưa khỏi, cần thiết điều trị tiếp một đợt, liều 500 mg/lần, 2 lần/ngày trong 7 - 14 ngày hoặc dùng một liều đơn 2 g tinidazol.

Bệnh do amip:

Ly amip cấp do *E. histolytica*: Có thể dùng đơn độc hoặc tốt hơn là phối hợp với iodoquinol hoặc với diloxanid furoat. Liều thường dùng cho người lớn là 750 mg/lần, 3 lần/ngày dùng trong 5 - 10 ngày (thường phải dùng 10 ngày).

Áp xe gan do amip: Người lớn 500 - 750 mg/lần, 3 lần/ngày, trong 5 - 10 ngày.

Đối với trẻ em liều thường dùng là 35 - 40 mg/kg/24 giờ, chia làm 3 lần, uống liền 5 - 10 ngày.

Bệnh do *Giardia*: Người lớn: Uống 250 mg/lần, 3 lần/ngày trong 5 - 7 ngày hoặc uống một liều 2 g/ngày, dùng trong 3 ngày liên tiếp.

Trẻ em: Uống 15 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần, trong 5 - 10 ngày.

Bệnh do giun ròng *Dracunculus*: Người lớn và trẻ em 25 mg/kg/ngày, uống trong 10 ngày; liều cho trẻ em không được quá 750 mg/ngày (dù trẻ trên 30 kg).

Nhiễm *Blastocystic hominis*: 750 mg/lần, 3 lần/ngày, dùng trong 10 ngày.

Điều trị nhiễm vi khuẩn ký khí:

Với hầu hết các nhiễm khuẩn ký khí, dùng liều khởi đầu 800 mg, sau đó là 400 mg/lần, 8 giờ một lần, dùng trong khoảng 7 ngày; Hoặc dùng liều 500 mg/lần, 8 giờ một lần. Trường hợp không thể dùng đường uống, tiêm truyền tĩnh mạch 500 mg (dung dịch 5 mg/ml) với tốc độ 5 ml/phút, 8 giờ một lần; Hoặc đặt trực tràng 1 g dạng thuốc đạn, 8 giờ một lần trong ít nhất 3 ngày, sau đó giảm 12 giờ đặt một lần.

Hoặc dùng liều theo cân nặng: Uống 7,5 mg/kg/lần, 6 - 8 giờ một lần; Hoặc tiêm truyền tĩnh mạch 15 mg/kg sau đó 7,5 mg/kg/lần, 6 giờ truyền một liều.

Tổng liều tối đa theo bất kỳ đường dùng nào cũng không nên vượt quá 4 g trong 24 giờ. Đợt điều trị 7 - 10 ngày.

Viêm loét dạ dày tá tràng do *H. pylori*:

Uống 500 mg/lần, 3 lần mỗi ngày, có bismuth subsalicylat hoặc bismuth subcitrat keo và các kháng sinh khác như amoxicilin hoặc tetracyclin kết hợp với 1 thuốc ức chế bơm proton, đợt điều trị kéo dài 1 - 2 tuần.

Phòng nhiễm khuẩn ký khí sau phẫu thuật:

20 - 30 mg/kg/ngày chia làm 3 lần.

10 - 15 mg/kg, tiêm truyền trong 30 - 60 phút, hoàn thành 1 giờ trước khi phẫu thuật. Sau đó dùng 2 liều tiêm truyền tĩnh mạch

5 - 7,5 mg/kg vào khoảng 6 và 12 giờ sau liều đầu tiên.

Điều chỉnh liều:

Điều chỉnh liều dùng cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc người già khi cần thiết.

Tương tác thuốc

Với các thuốc chống đông coumarin: Metronidazol dùng đường uống hoặc tiêm có thể gây tăng tác dụng các thuốc chống đông máu dạng uống, đặc biệt warfarin làm kéo dài thời gian prothrombin, vì vậy tránh dùng đồng thời hoặc phải theo dõi thời gian prothrombin hoặc điều chỉnh liều các thuốc chống đông nếu cần.

Rượu và thuốc có chứa alcol: Metronidazol ức chế các enzym oxy hóa rượu và alcol dehydrogenase gây phản ứng kiểu disulfiram. Vì vậy không uống rượu hoặc dùng đồng thời các thuốc có chứa cồn trong khi điều trị với metronidazol. Không dùng đồng thời metronidazol với disulfiram hoặc phải dùng thuốc ở những thời điểm cách khoảng xa.

Phenobarbital: Dùng đồng thời metronidazol và phenobarbital làm tăng chuyển hóa metronidazol nên thuốc thải trừ nhanh hơn.

Lithi: Đã thấy báo cáo một số dấu hiệu độc của lithi khi dùng metronidazol cho những bệnh nhân đang điều trị lithi liều cao vì có thể gây tăng nồng độ lithi huyết thanh, do vậy cần thận trọng và theo dõi nồng độ lithi khi dùng đồng thời.

Terfenadin và astemisol: Metronidazol có thể tương tác với terfenadin và astemisol khi dùng đồng thời làm tăng phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên tim mạch của các thuốc này như kéo dài QT, loạn nhịp, nhịp nhanh... Do vậy phải rất thận trọng và không nên dùng đồng thời các thuốc kháng histamin này cho bệnh nhân đang dùng các thuốc có cấu trúc nhóm itraconazol, ketoconazol, bao gồm cả metronidazol.

Cimetidin ức chế sự chuyển hóa tại gan của metronidazol, làm tăng nửa đời thải trừ của metronidazol, dẫn đến tăng ADR, vì vậy cần cẩn nhắc khi sử dụng đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, dưới 30 °C. Tránh ánh sáng.

Thuốc tiêm ở dạng dung dịch không để đông băng.

Tương ky

Dung dịch tiêm metronidazol có pH thấp, nên có thể dễ bị ánh hướng hoặc tương ky. Không pha trộn dung dịch tiêm với bất kỳ thuốc nào khác.

Dung dịch tiêm chưa pha loãng có thể tương ky với nhôm làm biến màu dung dịch thuốc (đỏ nâu) hoặc kết tủa. Do vậy không nên dùng các loại kim tiêm truyền hoặc dụng cụ pha loãng có chứa nhôm.

Quá liều và xử trí

Đã thấy báo cáo trường hợp ngộ độc quá liều metronidazol khi uống một liều duy nhất 15 g. Triệu chứng bao gồm buồn nôn, nôn và mắt đỏ, đau, bệnh lý thần kinh ngoại biên, động kinh. Ánh hướng độc trên thần kinh như co giật, bệnh lý thần kinh ngoại biên đã được báo cáo sau 5 tới 7 ngày dùng liều 6 - 10,4 g cách 2 ngày/lần.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Metronidazol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Amgyl; Atimetrol; Belocat; Cadifagyn; Elnizol; élogeMetro; Entizol; Fanlazyl; Fawagyl; Flagyl; Flametro; Gelacmeigel; Mediclion; Medigyno; Meflux; Meseptic; Metonid; Metrogyl-250;

Metrozol; Metzolife; Microstun; Monizol; Novamet; SABS; Sanosat Inj.; Scodazol; Sipi-Metro; Siptrogyl; Tadagyl; Tanaflatyl; Tarvizone; Trichogyl; Trichopol; Tridagem; Trimetro; Viamazin; Vinakion; Zoicide; Zuperon.

MEXILETIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Mexiletine hydrochloride.

Mã ATC: C01BB02.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp tim (nhóm IB).

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang: 50 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg.

Dung dịch để tiêm: Ống tiêm 250 mg/10 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mexiletin có cấu trúc tương tự như lidocain nhưng lại có tác dụng khi uống và đó là lợi điểm lớn của mexiletin so với lidocain (xylocain). Thuốc có tác dụng gây tê tại chỗ và chống loạn nhịp tim. Ở người bệnh có rối loạn dẫn truyền, thuốc tác động đến dẫn truyền nhĩ - thất và khoảng cách từ lúc khử cực của bó His đến lúc xuất hiện hoạt động khử cực của tâm thất (H - V) và kéo dài thời kỳ tro hiệu quả. Mexiletin có tác dụng chặn kênh natri. Với liều bình thường, mexiletin không ảnh hưởng lên điện thế hoạt động. Mexiletin làm giảm tốc độ khử cực tối đa mà lại ít hoặc không làm thay đổi điện thế nghỉ hay thời gian điện thế hoạt động. Tác dụng điện sinh lý cũng giống như của lidocain (thuốc chống loạn nhịp nhóm IB) và chủ yếu là làm giảm tốc độ khử cực tối đa (pha 0). Thuốc không ảnh hưởng lên hệ giao cảm, không tác động lên tần số tim, kéo dài thời gian dẫn truyền dưới nút. Tác dụng điện sinh lý thấy rõ nhất ở tâm thất. Tính tự động của nút xoang thường không bị ảnh hưởng nhưng cũng có thể bị giảm trong hội chứng suy nút xoang. Cũng giống như lidocain, mexiletin có thể làm giảm nhẹ co cơ tim. Tiêm thuốc quá nhanh vào tĩnh mạch có nguy cơ gây nhịp tim chậm và hạ huyết áp. Thuốc dùng theo đường uống hoặc tĩnh mạch để điều trị loạn nhịp thất; song không được dùng thuốc này trong 3 tháng đầu sau nhồi máu cơ tim.

Dược động học

Khác với lidocain, mexiletin ít bị chuyển hóa bước đầu khi qua gan, do vậy thích hợp với đường uống. Mexiletin được hấp thu dễ dàng và gần như toàn bộ ở đường tiêu hóa. Sau cơn nhồi máu cơ tim, sự hấp thu này có thể bị chậm lại. Khả dụng sinh học của thuốc theo đường uống khoảng 90%. Mexiletin phân bố rộng khắp cơ thể. Thể tích phân bố từ 5,5 đến 9,5 lít/kg. Khoảng 50 - 70% thuốc gắn với protein huyết tương. Thuốc đi vào sữa mẹ dễ dàng và đạt nồng độ trong sữa cao hơn nồng độ trong huyết tương của mẹ. Ở người khoẻ mạnh, nửa đời thải trừ của mexiletin trong huyết tương khoảng 10 - 12 giờ nhưng có thể dài hơn ở người bị suy tim hoặc suy gan, suy thận. Khoảng 90% thuốc đào thải nhờ qua chuyển hóa ở gan. Ở gan, mexiletin chuyển hóa thông qua CYP1A2, CYP2D6 và CYP3A4 thành một số chất và đào thải theo nước tiểu chủ yếu dưới dạng những chất chuyển hóa này (90%); chỉ có 10% đào thải dưới dạng nguyên vẹn. Nếu nước tiểu acid, hệ số thanh thải của thuốc tăng. Sự chuyển hóa của mexiletin qua CYP2D6 có tính di truyền.

Tác dụng điều trị của mexiletin tương quan với nồng độ thuốc trong huyết tương trong khoảng từ 0,5 đến 2 microgam/ml. Ranh giới giữa nồng độ có tác dụng điều trị và nồng độ gây độc rất hẹp; bởi thế, ngộ độc nặng vẫn có thể xảy ra trong phạm vi nồng độ này.

Chỉ định

Loạn nhịp thất (chủ yếu nhịp nhanh thất).

Đau thầm kinh do tái tháo đường.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với mexiletin hoặc với các thành phần của thuốc.

Loạn nhịp thất trong ba tháng đầu tiên sau nhồi máu cơ tim.

Nhip tim chậm (trừ người bệnh có đặt máy tạo nhịp).

Sốc tim.

Blôc nhĩ - thất độ 2 hoặc độ 3.

Suy tim nặng.

Suy gan hoặc suy thận nặng.

Thận trọng

Thuốc có thể gây ra loạn nhịp. Vì vậy cần đặc biệt thận trọng khi dùng mexiletin cho người bệnh suy giảm chức năng nút xoang, rối loạn dẫn truyền tim, nhịp tim chậm, huyết áp thấp, sôc tim, suy tim, suy gan. Cần theo dõi chặt chẽ điện tâm đồ và huyết áp trong thời gian điều trị. Tránh dùng thức ăn hoặc thuốc làm thay đổi pH nước tiểu.

Thời kỳ mang thai

Thuốc đi qua rau thai nhưng chưa có đủ dữ liệu nghiên cứu ở người mang thai, phải cân nhắc nguy cơ/lợi ích khi chỉ định.

Thời kỳ cho con bú

Mexiletin bài tiết trong sữa mẹ, nồng độ thuốc trong sữa cao hơn nồng độ trong huyết tương người mẹ. Nếu người mẹ dùng mexiletin thì không được cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là chóng mặt (18%) và run đầu chi (10 - 15%). Các tác dụng không mong muốn phụ thuộc vào liều; thường nặng khi nồng độ thuốc trong huyết thanh cao hơn 9 micromol/lít (2 microgam/ml). Có thể làm giảm các tác dụng không mong muốn bằng cách giảm liều hoặc kéo dài thời gian giữa các lần dùng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, vã mồ hôi.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau vùng dạ dày.

Thần kinh: Run đầu chi, dị cảm, lú lẫn, chóng mặt, rối loạn giấc ngủ, khó phát âm.

Da: Ngoại ban.

Mắt: Hoa mắt, nhìn mờ, nhìn đôi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Giảm tiểu cầu.

Tiêu hóa: Mất vị giác.

Tuần hoàn: Rung nhĩ, hạ huyết áp, nhịp tim chậm, rối loạn dẫn truyền trong tim.

Thần kinh trung ương: Ảo giác, co giật, mất ngủ, mất điều hòa cơ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Giảm bạch cầu.

Tuần hoàn: Rung nhĩ, xoắn đinh.

Mắt: Rung giật nhãn cầu.

Da: Hội chứng Stevens - Johnson, nổi mẩn da.

Gan: Tăng các transaminase huyết thanh, tổn thương gan nặng.

Khác: Vàng da, đau khớp, giảm ham muốn tình dục, liệt dương, xơ hóa phổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chi số điều trị của mexiletin rất hẹp và nhiều tác dụng không mong muốn của thuốc liên quan đến liều dùng. Nếu giảm liều thì các tác dụng này sẽ giảm; tuy nhiên một số tác dụng không mong muốn vẫn nặng, đòi hỏi phải ngừng thuốc và điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ.

Liều lượng và cách dùng

Nên bắt đầu điều trị bằng mexiletin cho người bị rối loạn nhịp thất tại bệnh viện và được theo dõi điện tim, thậm chí Holter điện tim.

Liều lượng thuốc phải được chỉnh theo tình trạng chung, mức độ bệnh cũng như đáp ứng của người bệnh.

Lọc máu và thẩm tách phúc mạc không có tác dụng lên độ thanh thải mexiletin. Phải giảm liều duy trì từ 30 đến 50% ở người bệnh bị bệnh gan nặng hay bị suy tim sung huyết nặng.

Dùng theo đường uống: Để tránh kích thích đường tiêu hóa, thuốc được uống vào lúc no hoặc kèm với thuốc kháng acid.

Người lớn: Liều mexiletin hydrochlorid ban đầu là 400 mg, 2 - 8 giờ sau liều nạp này cho uống tiếp từ 200 đến 250 mg/lần, 3 đến 4 lần một ngày. Liều duy trì thông thường từ 400 đến 800 mg mỗi ngày, chia làm 3 đến 4 lần. Để khắc phục thuốc được hấp thu chậm ở người bệnh, có thể dùng liều cao hơn. Không được dùng quá 1200 mg mỗi ngày. Có thể dùng chế phẩm giải phóng kéo dài để uống thuốc cách nhau 12 giờ một lần.

Ở những người bệnh đang dùng quinidin, procainamid, disopyramid hoặc tocainid chuyển sang dùng mexiletin cần phải ngừng sử dụng các thuốc đã sử dụng với thời gian thích hợp. Khởi đầu uống mexiletin 200 mg sau khi dùng liều cuối cùng quinidin, disopyramid 6 - 12 giờ, procainamid 3 - 6 giờ và tocainid 8 - 12 giờ. Sau đó chỉnh liều và khoảng cách giữa các lần dùng tùy theo đáp ứng của người bệnh.

Trường hợp người bệnh đang được truyền tĩnh mạch lidocain cần phải ngừng truyền khi dùng liều uống mexiletin đầu tiên. Tuy nhiên, trong trường hợp này cần phải lưu giữ đường truyền cho đến khi loại bỏ được loạn nhịp theo yêu cầu. Vì có tác dụng hiệp đồng cộng giữa lidocain và mexiletin nên người bệnh cần phải được theo dõi cẩn thận.

Dùng theo đường tĩnh mạch: Không được tiêm nhanh mexiletin vào tĩnh mạch. Thuốc có thể tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch.

Pha 1 ống thuốc (250 mg/10 ml) vào 250 hoặc 500 ml dung dịch tiêm glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền tĩnh mạch. Truyền tĩnh mạch chậm 125 - 250 mg trong 5 - 15 phút (0,1 - 0,5 mg/kg/phút); tiếp theo đó truyền 250 mg trong 60 - 120 phút; sau đó truyền liều duy trì 50 - 100 mg/giờ (0,01 - 0,02 mg/kg/phút) tùy theo đáp ứng của người bệnh. Khi đã có kết quả khả quan, có thể chuyển sang uống với liều từ 200 đến 250 mg mexiletin hydrochlorid, 3 đến 4 lần/ngày. Một cách dùng khác là tiêm tĩnh mạch chậm liều ban đầu 200 mg (tốc độ tiêm là 25 mg/phút), sau đó uống một liều 400 mg để bổ sung cho liều tiêm và tiếp tục uống để điều trị như nêu ở phần trên. Liều uống để duy trì là cứ cách 8 giờ lại uống 100 - 400 mg.

Trẻ em: Khởi đầu dùng liều thấp, sau đó chỉnh dần liều tùy theo đáp ứng và nồng độ thuốc trong huyết tương. Liều thông thường 1,4 - 5 mg/kg, trung bình 3,3 mg/kg, cách 8 giờ dùng một lần.

Người suy thận: Người suy giảm chức năng thận không cần thiết phải chỉnh liều lượng thuốc. Tuy nhiên, ở người bệnh có hệ số thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút, nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định trong huyết tương và nửa đời của thuốc tăng lên. Do vậy, đối với những người bệnh này, cần phải điều chỉnh liều lượng mexiletin dựa theo nồng độ thuốc trong huyết tương và liều dùng khoảng 50 - 75% liều của người bình thường.

Người suy giảm chức năng gan: Liều dùng khoảng 25 - 30% liều của người bình thường.

Tác dụng điều trị đau trong tổn thương thần kinh do đái tháo đường của mexiletin còn có ý kiến trái ngược. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy mexiletin có tác dụng làm giảm đau thần kinh trong bệnh đái tháo đường và đau trong một số bệnh khác. Liều khởi đầu 200 mg/ngày sau đó tăng dần, liều trung bình 450 - 750 mg/ngày và có thể tăng liều sau 2 ngày, nhưng không vượt quá 1,2 g/ngày.

Tương tác thuốc

Mexiletin chuyển hóa thông qua CYP1A2, CYP2D6 và CYP3A4, nên khi phối hợp với các thuốc ức chế hoặc kích thích các isoenzym này sẽ làm thay đổi nồng độ thuốc trong huyết tương. Rifampicin, phenytoin làm giảm nồng độ mexiletin trong huyết tương. Thận trọng khi kết hợp cimetidine với mexiletin.

Dùng mexiletin đồng thời với các thuốc chống loạn nhịp khác có thể gây tăng nguy cơ loạn nhịp tim và suy tim.

Mexiletin (nhóm IB) phối hợp với quinidin (nhóm IA) có tác dụng mạnh hơn khi dùng riêng rẽ với liều cao.

Tác dụng của mexiletin bị đổi kháng khi kali huyết giảm do thuốc lợi tiểu gây ra.

Mexiletin làm tăng nồng độ theophyllin trong huyết tương, cần điều chỉnh liều theophyllin trong thời gian điều trị bằng mexiletin.

Không nên tiêm vào tĩnh mạch đồng thời với lidocain hay procainamid.

Phối hợp mexiletin với thuốc chẹn beta giao cảm, quinidin hoặc amiodaron sẽ làm tăng tác dụng chống loạn nhịp, do đó có thể dùng liều thấp hơn và các tác dụng phụ cũng ít hơn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong đồ đựng, nơi khô ráo, nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Ngừng dùng thuốc. Điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

MICONAZOL

Tên chung quốc tế: Miconazole.

Mã ATC: A01AB09, A07AC01, D01AC02, G01AF04, J02AB01, S02AA13.

Loại thuốc: Nhóm imidazol chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Miconazol thường được dùng dưới dạng miconazol nitrat.

Kem, mỡ 2% (9 g, 15 g, 30 g, 45 g);

Kem bôi âm đạo 2% (35 g, 45 g tương đương với 7 liều);

Dung dịch bôi 2% (30 ml, 60 ml);

Thuốc xịt tại chỗ 2% (105 ml);

Bột 2% (45 g, 90 g, 113 g);

Cồn 2% có rượu (7,39 ml, 29,57 ml);

Gói kép: Thuốc đặt (200 mg, 3 viên) và kem bôi ngoài 2% (9 g);

Viên đặt âm đạo: 100 mg (7 viên), 200 mg (3 viên), 400 mg (3 viên);

Thuốc tiêm: 1% (10 mg/ml, 20 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Miconazol là một imidazol tổng hợp có tác dụng chống nấm và chống vi khuẩn bằng cách làm thay đổi tính thấm và chức năng của màng tế bào nấm, vi khuẩn. Vị trí tác dụng trên màng tế bào chưa rõ. Do thay đổi tính thấm, màng tế bào không còn khả năng hoạt động như một hàng rào ngăn chặn thoát, làm cho kali và các thành phần thiết yếu khác của tế bào bị cạn kiệt. Miconazol có tác dụng đối với các loại nấm như: *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Pseudallescheria boydii*. Thuốc cũng có tác dụng với một số vi khuẩn Gram dương gồm *Staphylococci* và *Streptococci*.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi bôi thuốc miconazol nitrat trên da lành, chưa có báo cáo nào cho thấy thuốc hấp thu toàn thân. Một lượng nhỏ thuốc đã được hấp thu toàn thân khi cho thuốc vào trong âm đạo. Sau 6 lần bôi hàng ngày, điều trị nấm *Candida* ở âm hộ - âm đạo trong 1 phác đồ điều trị 14 ngày, nồng độ đỉnh trung bình đạt

4,2 nanogam/ml, nồng độ trong huyết thanh không tăng thêm trong thời gian điều trị còn lại. Sau khi điều trị một liều duy nhất (kem hay viên đạn) đặt âm đạo cho phụ nữ khỏe mạnh, khoảng 1% liều thay trong nước tiểu và phân. Miconazol hấp thu không hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Khoảng 4 giờ sau khi uống liều 1 g hàng ngày, nồng độ đỉnh trong huyết tương là 1 microgam/ml. Trên 90% gắn vào protein huyết tương.

Chuyển hóa: Miconazol chuyển hóa ở gan thành các chất chuyển hóa không hoạt tính. Từ 10 - 20% liều uống bài tiết vào nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa trong vòng 6 ngày. Khoảng 50% liều uống được đào thải theo phân dưới dạng không đổi. Nếu truyền tĩnh mạch, miconazol chuyển hóa nhanh ở gan và khoảng 14 - 22% liều dùng bài tiết vào nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính. Miconazol đào thải qua 3 pha với nửa đời sinh học như sau: 0,4 giờ, 2,1 giờ và 24,1 giờ cho mỗi pha theo thứ tự. Dược động học của miconazol không thay đổi ở người bệnh bị suy thận, bao gồm cả người bệnh chạy thận nhân tạo. Thảm phân máu chỉ loại bỏ một lượng rất nhỏ miconazol.

Truyền tĩnh mạch với liều cao trên 9 mg/kg thể trọng, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt cao hơn 1 microgam/ml trong đa số các trường hợp.

Thuốc không khuếch tán tốt vào dịch não tủy, nhưng vào được dịch bao hoạt dịch và dịch thủy tinh thể.

Dược động học của miconazol không thay đổi ở người bị bệnh suy thận, bao gồm cả người bệnh chạy thận nhân tạo. Thảm phân máu chỉ loại bỏ được một lượng rất nhỏ miconazol.

Chỉ định

Nhiễm nấm ngoài da (chân, bụng, thân), nấm da do *Candida albicans*.

Lang ben.

Nhiễm nấm *Candida* âm hộ, âm đạo.

Nhiễm nấm *Candida* ở miệng và đường tiêu hóa.

Nhiễm nấm toàn thân, nhưng hiện nay một số azol khác được dùng phổ biến hơn.

Chống chỉ định

Không dùng dạng gel bôi miệng cho trẻ nhỏ dưới 6 tháng tuổi hoặc người bệnh có phản ứng quá mẫn chưa phát triển (nguy cơ bị ngạt thở).

Quá mẫn với miconazol hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc. Người có tổn thương gan.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Phối hợp với warfarin, astemizole, cisaprid.

Thận trọng

Dùng miconazol bôi tại chỗ cho trẻ em dưới 2 tuổi nên có sự chỉ định và theo dõi trực tiếp của bác sĩ, trẻ em từ 2 - 11 tuổi phải có sự giám sát của người lớn. Tự điều trị miconazol dạng viên đặt âm đạo hoặc kem bôi âm đạo chỉ nên dùng cho trẻ em trên 12 tuổi. Nếu các tác dụng phụ như khó chịu, ngứa, đau bụng, đau lưng, đau vai, nôn, buồn nôn không đỡ sau 3 ngày hoặc kéo dài quá 7 ngày, nên hỏi ý kiến của nhân viên y tế.

Gel bôi miệng: Phải bôi cách xa bữa ăn hoặc ít nhất 10 phút sau ăn. Trong trường hợp có thể, phải giữ thuốc trong miệng 2 - 3 phút trước khi nuốt. Phải thận trọng dùng dạng thuốc này cho trẻ nhỏ trên 6 tháng tuổi. Không được bôi sâu vào họng và phải bôi mỗi lần một lượng nhỏ để tránh nguy cơ bị ngạt thở. Thuốc chứa alcohol, không nên dùng cho người bị bệnh gan, nghiện rượu, động kinh, ngay cả người mang thai.

Dùng miconazol toàn thân nên tránh ở những bệnh nhân bị bệnh gan.

Tránh tiếp xúc với mắt.

Dùng tai chổ có thể bị kích ứng nhẹ, nổi mẩn. Nếu kích ứng tăng nhẹ ngừng thuốc.

Khi tiêm truyền: Mỗi liều phải pha loãng với ít nhất 200 ml dịch truyền để có nồng độ khoảng 1 mg/ml, tốc độ truyền chậm 100 mg mỗi giờ để giảm thiểu độc tính đối với tim phổi. Cần kiểm tra đều đặn hematocrit, huyết sắc tố, điện giải huyết, lipid huyết.

Kem bôi âm đạo và viên đặt âm đạo chứa miconazol có thể làm hỏng với các sản phẩm latex (màng ngăn tránh thụ thai và túi cao su).

Thận trọng với người bị rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng với người bệnh dị ứng với các thuốc chống nấm dẫn xuất của imidazol (clotrimazole, econazole, ketoconazole).

Thời kỳ mang thai

Ở động vật, miconazol không thể hiện tác dụng sinh quái thai nhưng độc với thai khi cho uống liều cao. Ở người tác dụng này chưa rõ. Tuy nhiên, cũng như với các imidazol khác, nên tránh sử dụng cho người mang thai đặc biệt là trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Nếu cần thiết phải dùng thuốc, phải có sự chỉ dẫn của thầy thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết miconazol có vào trong sữa người mẹ hay không, nên thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ trong thời kỳ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng ngoài được coi là dung nạp tốt, nhưng đôi khi có thể gây kích ứng hoặc rát bông.

Dùng đường âm đạo gây co thắt ở bụng, nóng rát, dị ứng, ngứa.

Dùng uống có thể gây rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn hoặc đôi khi ia chảy.

Dùng đường tiêm gây tác dụng phụ chiếm tỷ lệ cao nhất.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đôi khi ia chảy.

Gan: Cảm ứng enzym gan, phải tăng liều để duy trì hiệu lực của thuốc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Có thể gây viêm tĩnh mạch tại chỗ khi tiêm truyền. Tiêm tĩnh mạch nhanh có thể xảy ra trụy mạch, một số trường hợp bị nhịp nhanh thất, kể cả ngừng tim, ngừng thở mà người ta cho là do tác dụng giải phóng histamin của cremophor (chất mang). Ở trẻ nhỏ, trọng lượng thấp dùng liều cao 150 mg/kg/ngày trong vòng 2 ngày có thể gây nhịp tim chậm và rối loạn dẫn truyền trong thất.

Cân bằng nước điện giải: Giảm natri huyết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Viêm màng nhện sau khi tiêm tùy sống. Một số trường hợp bị tăng cảm giác lâng lâng, lơ mơ, loạn thần cấp.

Tuần hoàn: Kết tụ hồng cầu khi tiêm tĩnh mạch. Một vài trường hợp tăng tiêu cầu. Nhiều trường hợp có tăng lipid huyết có lẽ do dung môi đem dùng.

Ngoài da: Ngứa, ban đỏ.

Tiêu hóa: ĩa chảy (thường xảy ra khi điều trị trong thời gian dài).

Dùng đường tiêm gây ĩa chảy nhiều hơn.

Bệnh gan và hội chứng Stevens-Johnson.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Miconazol dùng tại chỗ dưới dạng kem, mỡ, gel, bột, thuốc xịt hoặc cồn thuốc. Dạng bột hoặc bột để phun xịt không dùng cho da dầu hoặc móng tay, chân.

Miconazol dùng đặt âm đạo dưới dạng kem hoặc viên đạn.

Hiện nay, rất ít dùng miconazol đường truyền tĩnh mạch để điều trị nhiễm nấm lan tỏa, các azol khác hiện nay được dùng phổ biến hơn.

Liều dùng:

Gel bôi miệng 2%:

Trẻ em từ 6 tháng tuổi trở lên: 2,5 ml để bôi, ngày 4 lần. Mỗi liều phải chia thành nhiều phần nhỏ để bôi vào vùng bị tổn thương.

Người lớn: 5 ml, ngày bôi 4 lần.

Thời gian điều trị thông thường: 7 - 15 ngày. Phải tiếp tục điều trị ít nhất 1 tuần sau khi hết các triệu chứng. Nếu có hàm răng giả phải tháo ra ban đêm và chải bằng gel.

Bột miconazol 2%:

Điều trị nấm da và nấm *Candida* trên da như nấm ben, chân hoặc thân: Rắc bột đều đặn ngày 2 lần cho đến khi hết tổn thương. Các triệu chứng có thể đỡ sau vài ngày tới 1 tuần điều trị, đỡ rõ ràng vào tuần thứ 2. Phải điều trị nấm *Candida* ở da, nấm ben và thân trong 2 tuần, nấm chân trong 1 tháng để giảm tái phát. Nếu sau 1 tháng không đỡ, phải xem lại chẩn đoán.

Điều trị lang ben: Bôi kem ngày 1 lần, thường khởi sau 2 tuần điều trị.

Vien dính niêm mạc lợi:

Điều trị nhiễm nấm *Candida* miệng, họng ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Đặt 1 viên vào buổi sáng, sau khi đánh răng, viên thuốc đặt ở lợi trên, ngay trên răng cửa, giữ viên thuốc tại chỗ trong 30 giây bằng cách ấn nhẹ ngón tay đặt ngoài môi trên, nếu viên thuốc không dính phải đặt lại. Điều trị trong 7 ngày, nếu không đỡ, có thể đặt thêm 7 ngày nữa. Nếu đáp ứng tốt sau 7 ngày điều trị có thể ngừng điều trị.

Vien đặt âm đạo:

Điều trị nhiễm nấm *Candida* âm hộ, âm đạo. Viên 400 mg, 200 mg: ngày 1 lần, điều trị trong 3 ngày, có thể kéo dài tới 6 ngày. Viên 100 mg hoặc 5 g kem 2%: ngày 1 lần, trong 7 ngày. Phác đồ 7 ngày nên dùng cho người mang thai. Nếu ngứa âm hộ, bôi kem 2%, ngày 2 lần sáng và chiều cho tới 7 ngày.

Đường uống

Người lớn: Dùng viên nén, liều 125 - 250 mg, 4 lần/ngày, trong 10 ngày để điều trị nhiễm nấm *Candida* đường tiêu hóa.

Đường truyền tĩnh mạch:

Điều trị nhiễm nấm toàn thân nặng do các nấm nhạy cảm, nhưng thuốc không khuyếch tán vào dịch não tủy, hiện nay có nhiều thuốc azol khác được dùng phổ biến hơn.

Người lớn: Liều hàng ngày 200 - 1 200 mg, truyền tĩnh mạch tùy theo mức độ nặng nhẹ và độ nhạy cảm của nấm. Đối với liều hàng ngày cho tới 2 400 mg, phải pha loãng ít nhất với 200 ml dung môi cho mỗi ống và phải tiêm với tốc độ 2 giờ một ống. Đối với liều cao hơn 2 400mg, điều chỉnh tốc độ truyền và dung môi dựa theo dung nạp thuốc. Nên pha loãng với dung dịch natri clorid 0,9% để tránh giảm natri huyết.

Tương tác thuốc

Kích hoạt tác dụng của thuốc chống đông máu đường uống (coumarin và warfarin), cụ thể dùng miconazol đường tĩnh mạch, đường uống, gel thoa miệng đều có thể gây xuất huyết trầm trọng do làm tăng dạng tự do tuần hoàn trong máu và ức chế chuyển hóa warfarin.

Với astemizol, cisaprid hoặc terfenadin: Tăng nguy cơ gây nhịp nhanh thất, rung thất.

Với phenytoin: Tăng hàm lượng phenytoin trong huyết tương đến mức gây độc do ức chế chuyển hóa phenytoin ở gan.

Với sulfamid hạ đường huyết: Tăng tác dụng hạ đường huyết, gây hạ đường huyết trầm trọng thậm chí hôn mê.

Carbamazepin: Dùng đồng thời với miconazol có thể gây tác dụng phụ.

Tránh dùng đồng thời miconazol với các thuốc sau: Alfuzosin, cisaprid, conivaptan, dofetilid, eplerenone, everolimus, halofantrin, nilotinib, nisoldipin, pimozid, quinidin, ranolazin, rivaroxaban, salmeterol, silodosin, tamoxifen, thioridazin, tolvaptan.

Miconazol có thể làm tăng tác dụng của: Alfentanil, alfuzosin, almotriptan, alosetron, aprepitant, atomoxetine, benzodiazepin, bosentan, buspiron, busulfan, thuốc chẹn kênh calci, carbamazepin, carvedilol, cilostazol, cinacalcet, cisaprid, conivaptan, corticosteroid,

docetaxel, dofetilid, eletriptan, eplerenone, erlotinib, eszopiclone, everolimus, fentanyl, fesoterodine, fosaprepitant, gefitinib, halofantrin, chất ức chế HMG-CoA reductase, imatinib, irinotecan, ixabepilone, losartan, kháng sinh nhóm macrolid, maraviroc, methadol, nebivolol, nilotinib, nisoldipin, chất ức chế 5-phosphodiesterase, pimecrolimus, pimozid, quinidin, ramelteon, ranolazin, repaglinide, rivaroxaban, salmeterol, silodosin, sirolimus, solifenacin, sorafenib, sunitinib, tamoxifen, tetrabenazine, thioridazin, tolterodine, tolvaptan, trimetrexate, kháng vitamin K, ziprasidone.

Tác dụng của miconazol có thể tăng bởi kháng sinh nhóm macrolid. Miconazol có thể làm giảm tác dụng của: Amphotericin B, codein, tramadol.

Độ ổn định và bảo quản

Tránh ánh sáng, bảo quản trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liêu và xử trí

Rửa dạ dày, sau đó điều trị các triệu chứng.

Thông tin qui chế

Miconazol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Antifungal; Axcel Miconazole; Banif; Daktarin; Dantoral; Darktarin; Mafucon; Medskin Mico; Micomedil; Miko-Penotran; Mitricort; Opemicozol; Uniderm.

MIDAZOLAM

Tên chung quốc tế: Midazolam.

Mã ATC: N05CD08.

Loại thuốc: Thuốc an thần nhóm benzodiazepin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 15 mg.

Thuốc tiêm: Ống 5 mg/1 ml; 5 mg/5 ml; 50 mg/10 ml.

Thuốc dùng dưới dạng midazolam hydrochloride. Hàm lượng và liều lượng tính theo midazolam.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Midazolam là một benzodiazepin tác dụng ngắn, hòa tan trong nước ở pH < 4. Midazolam là một imidazobenzodiazepin, khi ở dạng kiềm thuốc có tính ura mờ và kém hòa tan trong nước. Nitơ kiềm ở vị trí 2 của vòng imidazobenzodiazepin có khả năng làm midazolam dễ tạo muối với acid hydrochloric, maleic hoặc lactic. Các muối này tạo ra một dung dịch tiêm ổn định và dung nạp tốt. VỚI cùng một lượng, trên lâm sàng midazolam có tác dụng mạnh hơn diazepam từ 3 - 4 lần, nhưng tác dụng ngắn hơn diazepam do thuốc chuyển hóa nhanh (1,5 - 3,5 giờ). Tác dụng của midazolam thông qua cơ chế gắn vào các thụ thể GABA (gamma-aminobutyric acid) và thụ thể benzodiazepin trong hệ thần kinh trung ương, làm tăng cường tác dụng của GABA, một chất dẫn truyền thần kinh ức chế chính của não. Midazolam được dùng như một thuốc gây ngủ ngắn, dùng trong tiền mê và để giảm đau trong một số trường hợp can thiệp gây khó chịu nhưng cần người bệnh thức tinh và tiếp xúc được (nội soi ruột non, soi phế quản...). Do thuốc ít độc nên có nhiều ứng dụng điều trị. Thuốc còn được dùng để điều trị mất ngủ nặng. Midazolam hydrochloride được dùng theo đường tiêm hoặc đặt vào trực tràng còn midazolam maleate dùng để uống. Tác dụng của thuốc khi tiêm tĩnh mạch phụ thuộc vào liều dùng, từ an thần nhẹ đến mê hoàn toàn. Nếu dùng thuốc thường xuyên có thể dẫn đến phụ thuộc vào thuốc và xuất hiện hội chứng cai thuốc.

Midazolam là thuốc có tác dụng an thần và gây ngủ nhanh, mạnh và ngắn do thuốc bị chuyển hóa nhanh và mất hoạt tính. Thuốc cũng còn có tác dụng chống co giật, chống lo âu và làm giãn cơ. Sau khi dùng midazolam có thể bị quên trong một thời gian ngắn: Người bệnh không nhớ lại các sự kiện xảy ra trong lúc thuốc có tác dụng mạnh nhất.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi tiêm bắp, thuốc được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Khả dụng sinh học trên 90%. Hiệu quả tác dụng xuất hiện sau 5 - 15 phút tiêm và kéo dài trong khoảng 2 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống là 45 phút. Nồng độ thuốc trong máu do hấp thu từ trực tràng, thấp hơn so với đường uống. Midazolam hấp thu rất nhanh ở dạng đường uống, sinh khả dụng khoảng 40 - 50%; có hiệu quả tác dụng sau 10 - 20 phút và nồng độ đỉnh xuất hiện sau 1 - 2 giờ. Midazolam cũng hấp thu nhanh khi đặt trực tràng, sinh khả dụng khoảng 50% và nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau 30 phút. Khi dùng theo đường tĩnh mạch với liều thích hợp có tác dụng an thần, giải lo âu thì thời gian tác dụng rất nhanh khoảng 1 - 5 phút và kéo dài khoảng 2 giờ.

Phân bố: Sau khi tiêm tĩnh mạch, midazolam phân bố nhanh và rộng khắp các mô cơ thể. Ở pH sinh lý, midazolam tan được trong mỡ nên có thể phân bố vào nhau thai, nước ối và sữa mẹ. 95% thuốc gắn vào protein huyết tương. Thể tích phân bố tính ở người khỏe mạnh là 0,8 - 2,5 lít/kg. Thể tích phân bố cao tăng 1,5 - 2 lần ở người lớn bị suy thận mạn và gấp 2 - 3 lần ở người bị suy tim sung huyết. Ở trẻ em từ 6 tháng tuổi đến 16 tuổi, thể tích phân bố dao động từ 1,24 - 2,02 lít/kg.

Chuyển hóa: Midazolam được chuyển hóa ở gan qua hệ cytochrom P₄₅₀, isoenzym 3A4 thành 1-hydroxymidazolam (α -hydroxymidazolam) vẫn còn hoạt tính dược lý; chất này bị khử hoạt do liên hợp glucuronic và 60 - 70% liều đào thải qua thận.

Thải trừ: Nồng độ midazolam trong huyết tương giảm theo 2 pha sau khi tiêm tĩnh mạch. Ở người khỏe mạnh, nửa đời giai đoạn đầu ($t_{1/2}\alpha$): 6 - 20 phút và nửa đời cuối ($t_{1/2}\beta$): 1 - 4 giờ. Midazolam được đào thải hoàn toàn qua thận dưới các dạng chất chuyển hóa, khoảng dưới 1% đào thải trong nước tiểu dưới dạng còn nguyên vẹn. Độ thanh thải huyết tương của midazolam tiêm tĩnh mạch là 2,5 - 12,8 ml/phút/kg. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 1,5 đến 2,5 giờ và có thể bị kéo dài trên trẻ sơ sinh, người béo phì, người già, người suy giảm chức năng gan và suy tim. Ở trẻ từ 6 tháng tuổi đến 16 tuổi, nửa đời thải trừ sau khi uống 2,2 - 6,8 giờ; sau khi tiêm tĩnh mạch 2,9 - 4,5 giờ. Trẻ sơ sinh ồm nặng, nửa đời thải trừ kéo dài nhiều 6,5 - 12 giờ.

Chỉ định

An thần còn ý thức trước và trong khi làm thủ thuật để chẩn đoán hoặc điều trị kèm gây mê hoặc không.

Gây mê: Tiên mê trong gây mê theo đường thở hoặc để gây ngủ trong gây mê phối hợp.

Để duy trì mê.

An thần trong đơn vị chăm sóc tăng cường.

Chống chỉ định

Quá mẫn với benzodiazepin.

Sốc, hoặc hôn mê hoặc nhiễm độc rượu cấp, kèm theo các dấu hiệu nặng đe dọa tính mạng.

Glôcôm cấp góc đóng.

Suy hô hấp nặng

Chống chỉ định tiêm vào trong khoang màng não - tuy hoặc tiêm ngoài màng cứng (trong ống sống).

Thận trọng

Chỉ nên dùng midazolam trong bệnh viện hoặc phòng khám có trang bị đầy đủ phương tiện hồi sức cấp cứu (hô hấp) và phải có sẵn flumazenil.

Cần rất thận trọng khi dùng cho người cao tuổi (> 70 tuổi), cho người bị tổn thương thực thể ở não hoặc bị suy tim và suy hô hấp. Cần phải xem xét và cân nhắc tình trạng riêng của từng người bệnh. Cần đặc biệt theo dõi khi dùng midazolam cho người bị bệnh nhược cơ.

Dùng midazolam cho người bệnh bị tổn thương thần kinh cấp thường gặp nguy cơ làm tăng áp lực nội sọ.

Không được dùng thuốc theo đường tĩnh mạch nếu không có oxy và các phương tiện hồi sức cấp cứu sẵn sàng trong tay.

Người bệnh chỉ ra khỏi viện hoặc phòng khám sau khi được tiêm midazolam ít nhất là 3 giờ và phải có người đi kèm để theo dõi.

Nếu dùng midazolam cùng với các thuốc giảm đau mạnh thì phải dùng thuốc giảm đau trước để có thể đánh giá được tác dụng gây ngủ của midazolam một cách an toàn trên nền tác dụng an thần của thuốc giảm đau.

Người bệnh không được lái xe hoặc vận hành máy móc ít nhất 12 giờ sau khi được tiêm midazolam.

Người bệnh không được dùng đồ uống có rượu ít nhất 12 giờ sau khi tiêm midazolam.

Giống diazepam và các benzodiazepin khác, dùng thường xuyên midazolam có thể gây phụ thuộc thuốc.

Thời kỳ mang thai

Midazolam và chất chuyển hóa qua được nhau thai và có thể gây độc cho thai nhi khi dùng cho người mang thai (tăng nguy cơ dị dạng bẩm sinh). Chỉ dùng midazolam cho người mẹ mang thai khi bệnh nặng mà các thuốc an toàn hơn không thể dùng được hoặc không có hiệu quả. Không khuyến cáo dùng midazolam trước khi làm các thủ thuật sản khoa (mổ lấy thai) hoặc khi chuyển dạ vì chưa xác định được độ an toàn của midazolam trong các thủ thuật này.

Thời kỳ cho con bú

Midazolam được bài tiết theo sữa mẹ nhưng chỉ vài giờ sau khi dùng thuốc thì nồng độ midazolam và chất chuyển hóa có trong sữa rất thấp (không định lượng được). Nhà sản xuất không khuyến cáo dùng thuốc này với các bà mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng phụ do midazolam tương tự như các tác dụng phụ của các benzodiazepin khác, thường gặp nhất là buồn nôn (khoảng 9% số người dùng thuốc), thay đổi tần số thở, huyết áp, tần số mạch do tiêm midazolam. Đã có trường hợp gặp tác dụng phụ nặng là suy hô hấp có thể gây tử vong. Cần có sẵn flumazenil, một chất đối kháng benzodiazepin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tuần hoàn: Hạ huyết áp động mạch.

Khác: Phản ứng tại chỗ bao gồm viêm tắc tĩnh mạch, đau, buồn nôn và nôn sau phẫu thuật, náu, ngừng thở.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Chóng mặt.

Tuần hoàn: Mạch nhanh.

TKTW: Lú lẫn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Úc chế hô hấp, quá mẫn bao gồm cả phản vệ và nổi mẩn da (mày đay).

TKTW: Động kinh cơn lớn, run cơ.

Tâm thần: Hung cảm, tăng hoạt động, hung hăn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều thuốc hoặc ngừng thuốc. Nếu cần, dùng flumazenil.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: thuốc có thể uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, truyền tĩnh mạch, vào mũi và đặt trực tràng. Dung dịch midazolam uống

chỉ dùng ở bệnh viện hay ở các phòng khám. Không dùng để điều trị lâu dài ở nhà.

Liều lượng: Liều midazolam hydroclorid tính theo midazolam.

An thần vẫn thức tỉnh:

Người lớn < 60 tuổi: Tiêm chậm 2 - 2,5 mg vào tĩnh mạch trong vòng 30 giây. Nếu chưa đạt kết quả mong muốn thì cứ sau 2 phút lại tiêm thêm 0,5 - 1 mg; phạm vi liều thường dùng là từ 2,5 đến 7,5 mg (khoảng 70 microgam/kg).

Người lớn ≥ 60 tuổi hoặc thể trạng chung kém hoặc có bệnh mạn tính: tiêm tĩnh mạch ban đầu 0,5 - 1 mg; tổng liều < 3,5 mg.

Trẻ em: 6 tháng tuổi đến 5 tuổi, tiêm tĩnh mạch liều ban đầu: 0,05 - 0,1 mg/kg, tổng liều < 6 mg; trẻ 6 - 12 tuổi, tiêm tĩnh mạch liều ban đầu: 0,025 - 0,05 mg/kg, tổng liều < 10 mg. Nếu dùng đường đặt trực tràng, trẻ > 6 tháng tuổi: 0,3 - 0,5 mg/kg. Nếu dùng đường tiêm bắp, trẻ từ 1 - 15 tuổi: 0,05 - 0,15 mg/kg.

Tiền mê:

Người lớn < 60 tuổi: Tiêm tĩnh mạch 1 - 2 mg, nhắc lại nếu cần; tiêm bắp 0,07 - 0,1 mg/kg 30 - 60 phút trước khi mổ; liều thường dùng là 5 mg.

Người lớn ≥ 60 tuổi hoặc thể trạng chung kém hoặc có bệnh mạn tính: Tiêm tĩnh mạch 0,5 mg, điều chỉnh liều chậm nếu cần; tiêm bắp 0,025 - 0,05 mg/kg 30 - 60 phút trước khi mổ; liều thường dùng là 2,5 mg.

Trẻ em: Đặt trực tràng: trẻ > 6 tháng tuổi: 0,3 - 0,5 mg/kg; tiêm bắp, trẻ từ 1 - 15 tuổi: 0,08 - 0,2 mg/kg.

Khởi mê:

Tiêm tĩnh mạch chậm 0,2 - 0,3 mg/kg (người lớn ≥ 60 tuổi: 0,1 - 0,2 mg/kg); trẻ > 7 tuổi: 0,15 mg/kg. Thường thì 2 - 3 phút sau khi người bệnh đã ngủ say. Ở trẻ em nên phối hợp với tiêm bắp ketamin. Tác dụng xuất hiện sau 2 - 3 phút.

Midazolam kết hợp với các thuốc gây mê hoặc giảm đau khác:

Người lớn < 60 tuổi: Tiêm tĩnh mạch liều ngắn quãng từ 0,03 - 0,1 mg/kg hoặc truyền liên tục từ 0,03 - 0,1 mg/kg/giờ.

Người lớn ≥ 60 tuổi hoặc thể trạng chung kém hoặc có bệnh mạn tính: Tiêm tĩnh mạch liều thấp hơn liều khuyến cáo cho người lớn < 60 tuổi.

An thần cho người bệnh đang được chăm sóc tăng cường:

Người lớn: Truyền tĩnh mạch, thoạt tiên là truyền 0,03 - 0,3 mg/kg trong 5 phút; sau đó truyền tiếp 0,03 - 0,2 mg/kg/giờ. Giảm liều (hoặc bỏ qua, không dùng liều ban đầu) trong trường hợp người bệnh bị giảm thể tích tuần hoàn, bị co mạch hoặc bị giảm thân nhiệt. Nếu có dùng thuốc dạng opioid để giảm đau thì nên dùng midazolam với liều thấp. Tránh ngừng thuốc đột ngột sau khi đã dùng thuốc dài ngày (vẫn chưa xác định được độ an toàn sau 14 ngày).

Trẻ em: Truyền tĩnh mạch trẻ sơ sinh < 32 tuần tuổi thai: 0,03 mg/kg/giờ; trẻ sơ sinh > 32 tuần tuổi thai đến 6 tháng tuổi: 0,06 mg/kg/giờ; trẻ em > 6 tháng tuổi: liều tấn công 0,05 - 0,2 mg/kg, liều duy trì 0,06 - 0,12 mg/kg/giờ.

Tương tác thuốc

Midazolam chuyển hóa qua isoenzym CYP3A4 của cytochrome P₄₅₀, nên nếu phối hợp thuốc với các thuốc ức chế CYP3A4 (như một số thuốc kháng nấm azol, thuốc ức chế HIV protease, một số thuốc chẹn kênh calci, một số kháng sinh macrolid) có thể làm tăng nồng độ midazolam trong huyết tương, dẫn đến tăng tác dụng và kéo dài tác dụng an thần. Ngược lại, nếu phối hợp midazolam với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 (như rifampicin, carbamazepin, phenytoin) có thể làm giảm nồng độ midazolam trong huyết tương sau một vài ngày phối hợp do quá trình cảm ứng isoenzym CYP3A4 thường chậm.

Thuốc ức chế TKTW: Midazolam làm tăng tác dụng của các thuốc ức chế thần kinh trung ương (chủ vận opiat, các thuốc giảm đau, barbiturat, các thuốc an thần, thuốc gây mê hoặc rượu) có thể gây ức chế hô hấp.

Nước bưởi ép: Midazolam uống cùng với nước bưởi ép làm tăng sinh khả dụng của thuốc. Tuy nhiên không ảnh hưởng đến thuốc midazolam dạng tiêm tĩnh mạch. Nhà sản xuất cản khuyến cáo uống midazolam không được dùng nước bưởi ép.

Midazolam có thể làm giảm nhẹ lidocain.

Midazolam và fentanyl: Có thể gây hạ huyết áp nặng, đặc biệt ở trẻ sơ sinh. Cần người có kinh nghiệm theo dõi người bệnh, do midazolam thường hay được dùng kết hợp với fentanyl hoặc opioid liều thấp.

Midazolam và diltiazem hoặc verapamil: Có thể làm tăng diện tích dưới đường cong của midazolam (275%) và kéo dài nửa đời thải trừ midazolam từ 5 đến 7 giờ. Phối hợp midazolam uống với nitrendipin hoặc nifedipin không làm thay đổi được động học của thuốc.

Quá liều và xử trí

Tuy midazolam được dung nạp tốt, vẫn có một số tai biến nặng có thể xảy ra ở người cao tuổi và ở người bệnh vốn bị suy hô hấp, đặc biệt nếu tiêm thuốc quá nhanh hoặc dùng thuốc với liều cao. Cần phải có phương tiện cấp cứu sẵn sàng. Có thể dùng flumazenil. Tuy nhiên, thuốc này không tuyệt đối an toàn và có thể gây ra tác dụng không mong muốn như buồn nôn, nôn, và giải phóng các catecholamin làm huyết áp tăng và nhịp tim nhanh gây nguy hiểm cho người bị bệnh tim - mạch.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc tiêm midazolam hydroclorid phải được bảo quản ở 15 - 30 °C, tránh ánh sáng. Khi bảo quản như khuyến cáo, có thể để được trong 2 năm kể từ ngày sản xuất. Thuốc tiêm vẫn có thể ổn định khi để đông lạnh trong 3 ngày, sau đó để tan ở nhiệt độ phòng. Dung dịch uống phải tránh ánh sáng và bảo quản ở 25 °C, nhưng có thể để ở nhiệt phòng từ 15 - 30 °C.

Thông tin qui chế

Thuốc hướng tâm thần.

Midazolam có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Dormicum; Fulsed; Hospizoll; Hypnovel; Midanium; Paciflam.

MILRINON

Tên chung quốc tế: Milrinone.

Mã ATC: C01CE02.

Loại thuốc: Thuốc ức chế chọn lọc phosphodiesterase typ 3.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm tĩnh mạch: 1 mg/ml (10 ml, 20 ml, 50 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Milrinon là một thuốc trợ tim có cấu trúc tương tự inamrinon. Cấu trúc khác với các thuốc trợ tim kinh điển như glycosid tim, các catecholamin. Cơ chế tác dụng của milrinon là ức chế phosphodiesterase chọn lọc, tác dụng tăng sức bơp cơ tim và tác dụng giãn mạch trực tiếp.

Cơ chế tác dụng của milrinon lên sức bơp cơ tim khác với các thuốc trợ tim khác (như glycosid tim, các catecholamin, các thuốc chẹn beta-adrenergic). Cho đến nay cơ chế tác dụng của milrinon chưa được biết thật đầy đủ, milrinon ức chế chọn lọc hoạt tính của phosphodiesterase đối với AMP vòng trên cơ tim và cơ thành

mạch, dẫn tới làm tăng nồng độ AMP vòng nội bào. Tăng AMP vòng làm tăng ion hóa calci nội bào, dẫn tới tăng cường calci vào nội bào làm tính co bóp của cơ tim tăng lên. Ngoài tác dụng trợ tim và tác dụng giãn mạch, milrinon còn có tác dụng yếu lên tần số tim. Milrinon tác dụng trực tiếp lên cơ trơn mạch máu đã được chứng minh bằng liều - nồng độ thuốc trong huyết tương liên quan đến tăng lưu lượng máu ở cẳng tay ở những người bệnh suy tim sung huyết. Không giống như glycosid tim, milrinon không ức chế tác dụng adenosin triphosphatase hoạt hóa natri - kali, tác dụng trợ tim không đi kèm với kích thích beta-adrenergic.

Tác dụng tăng co bóp cơ tim và giãn mạch xuất hiện khi người bệnh được điều trị milrinon ở nồng độ 100 - 300 nanogram/ml. Nghiên cứu trên người khỏe mạnh và trên người bệnh suy tim xung huyết cho thấy milrinon làm cải thiện cung lượng tim, áp lực mao mạch và tính đối kháng mạch máu, trong khi thuốc làm thay đổi ít nhịp tim và mức tiêu thụ oxy cơ tim. Milrinon có tác dụng trợ tim tốt mà không gây ra độc tính cho tim ở những người bệnh đã dùng đầy đủ digitalis. Những người bệnh suy tim sung huyết, khi tiêm tĩnh mạch milrinon làm tăng tính co bóp cơ tim theo liều, cải thiện chức năng tâm trương như đã được chứng minh bằng tăng giãn thất trái trong kỳ tâm trương. Cải thiện chức năng thất trái không gây ra các biểu hiện thiếu máu cơ tim trên điện tâm đồ. Milrinon có tác dụng trực tiếp làm tăng co bóp cơ tim ở người khỏe mạnh.

Ở liều kê đơn thông thường milrinon làm tăng cung lượng tim khoảng 25 - 40% mà không làm tăng đáng kể tần số tim, áp lực mao mạch động mạch phổi giảm cùng tỷ lệ và sức cản ngoại vi giảm khoảng 15 - 30%.

Tác dụng trên huyết động thường xuất hiện khoảng 5 - 15 phút sau khi tiêm tĩnh mạch. Nồng độ milrinon trong huyết tương liên quan với tác dụng trên tim mạch. Đáp ứng huyết động của milrinon duy trì trong thời gian truyền tĩnh mạch liên tục khoảng 48 - 72 giờ. Không có bằng chứng về việc nhòn thuốc nhanh trong thời gian ngắn (< 48 giờ).

Dược động học

Mặc dù milrinon có thể hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa, nhưng thuốc chỉ dùng dưới dạng tiêm tĩnh mạch. Khoảng 70% thuốc gắn vào protein huyết tương.

Thuốc được thải trừ chủ yếu qua đường nước tiểu, một lượng nhỏ được bài tiết qua phân. 83% liều thuốc được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi, 12% bài tiết qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa O-glucuronid. Thuốc được thải trừ nhanh, sau uống khoảng 2 giờ có tới 60%, sau 8 giờ có tới 90% thuốc được bài tiết vào nước tiểu.

Nửa đời thải trừ khoảng 2,3 giờ. Những bệnh nhân suy thận, nửa đời thải trừ tăng lên và cần hiệu chỉnh liều.

Nghiên cứu dược động học của milrinon ở trẻ em cho thấy nồng độ milrinon huyết tương trạng thái cân bằng ở trẻ em thấp hơn ở người lớn khi dùng cùng liều, thanh thải milrinon ở trẻ em nhanh hơn người lớn.

Sau khi tiêm tĩnh mạch cả liều cùng một lúc 12,5 - 125 microgram/kg cho người bị suy tim sung huyết, thể tích phân bố milrinon là 0,38 lít/kg, nửa đời thải trừ 2,3 giờ và độ thanh thải 0,13 lít/kg/giờ.

Chỉ định

Điều trị ngắn hạn suy tim sung huyết mắt bù.

Điều trị trợ tim cho những người bệnh suy tim nặng không đáp ứng với các liệu pháp khác;

Điều trị giảm triệu chứng ở những người bệnh suy tim giai đoạn cuối không thể ghép tim.

Điều trị suy tim cấp do sốc nhiễm khuẩn, suy tim sau phẫu thuật tim ở trẻ em.

Chống chỉ định

Điều trị dài hạn suy tim mạn tính.

Quá mẫn với milrinon, inamrinon hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Người bệnh hẹp van tim có cung lượng tim hạn chế.

Người bệnh đang sử dụng inamrinon.

Thận trọng

Do sử dụng milrinon kéo dài (quá 48 giờ để điều trị suy tim sung huyết, kể cả uống lẫn tiêm truyền tĩnh mạch liên tục hay ngắt quãng) đã làm tăng tỷ lệ tử vong, do đó hiện nay chỉ sử dụng dạng tiêm tĩnh mạch trong thời gian ngắn.

Sử dụng thận trọng ở những người bệnh hẹp van động mạch chủ hoặc van động mạch phổi, tránh sử dụng ở người bệnh có hẹp nặng vì có thể gây ra phì đại dưới chỗ tắc van động mạch. Liệu pháp milrinon không thể thay thế phẫu thuật cần thiết để giải phóng tắc ở những người bị hẹp van động mạch chủ hoặc van động mạch phổi. Thận trọng khi sử dụng milrinon cho người bệnh có bệnh cơ tim phì đại.

Milrinon có thể gây rối loạn nhịp thất (ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất) hoặc rối loạn nhịp trên thất (rung nhĩ, cuồng nhĩ) ở những đối tượng có nguy cơ cao. Phải thận trọng khi dùng milrinon, vì có khả năng gây tụt huyết áp, nhịp tim nhanh, loạn nhịp thất và trên thất nên phải giám sát liên tục huyết áp, nhịp tim và điện tâm đồ, đặc biệt trong các tình huống sau:

Nếu huyết áp giảm nhiều trong khi điều trị milrinon: Ngừng truyền cho đến khi huyết áp ổn định, sau đó cho truyền lại với tốc độ thấp hơn. Nếu trước khi dùng milrinon đã bị giảm huyết áp thì không điều trị bằng milrinon.

Trong trường hợp rung nhĩ, cuồng động nhĩ, milrinon có khuynh hướng tạo thuận lợi cho dẫn truyền nhĩ thất, có thể dùng glucosid trợ tim.

Người bệnh đã điều trị lợi tiểu mạnh từ trước, nếu có nghi ngờ mất cân bằng nước - điện giải, phải theo dõi điện giải đòng.

Không khuyến cáo sử dụng điều trị nhồi máu cơ tim cấp.

Thời kỳ mang thai

Chưa có thông tin về sử dụng milrinon cho phụ nữ mang thai. Thực nghiệm trên động vật cho thấy milrinon có gây hại cho thai nhi. Nhà sản xuất khuyến cáo chỉ sử dụng cho phụ nữ có thai khi đã cân nhắc lợi ích và nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin thuốc có vào trong sữa mẹ hay không. Sử dụng thận trọng ở những người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Tim mạch: Nhịp nhanh trên thất và nhịp nhanh thất. Rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất.

Thường gặp 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Giảm huyết áp (3%), đau ngực kiểu co thắt mạch vành (1%)

Thần kinh trung ương: Đau đầu (3%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Giảm kali huyết, run tay, xuất huyết giảm tiểu cầu, co thắt phế quản, phản vệ, rung nhĩ, sưng chỗ tiêm, rối loạn chức năng gan, nhồi máu cơ tim, xoắn đỉnh,

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nhịp nhanh thất và trên thất hay xảy ra trên những người bệnh suy tim sung huyết, vì vậy phải theo dõi chặt chẽ nhịp tim trong quá trình truyền milrinon. Tần suất rối loạn nhịp thất và trên thất không liên quan đến liều hoặc nồng độ milrinon trong huyết tương. Các rối loạn nhịp tim nặng thường có liên quan đến các yếu tố nguy cơ như loạn nhịp tim có từ trước điều trị, rối loạn chuyển hóa (ví

dụ giảm kali huyết), nồng độ digoxin huyết tương bất thường, hoặt đặt cathete tĩnh mạch. Nguy cơ loạn nhịp tim tăng lên ở người bệnh suy tim sung huyết nặng hoặc người bệnh có phối hợp nhiều thuốc. Khi có rung nhĩ, cuồng động nhĩ, milrinon có khuynh hướng tạo thuận lợi cho dẫn truyền nhĩ - thất, nhà sản xuất khuyến cáo nên dùng glucosid trợ tim trước khi điều trị milrinon ở những người bệnh này.

Do có thể xuất hiện giảm huyết áp, loạn nhịp thất hoặt trên thất nên phải dùng milrinon thận trọng dưới sự giám sát chặt chẽ huyết áp, nhịp tim và điện tâm đồ.

Rối loạn huyết động (giảm huyết áp) hay xảy ra khi điều trị milrinon cho người bệnh suy tim sung huyết có thể làm giảm huyết áp do giảm áp lực tổng máu tim liên quan tới điều trị lợi tiểu mạnh trước đó. Những trường hợp này đáp ứng huyết động, huyết áp, nhịp tim, triệu chứng lâm sàng cần được theo dõi chặt chẽ. Nếu có biểu hiện rối loạn huyết động cần giảm tốc độ truyền hoặc ngừng truyền nếu huyết áp giảm nhiều cho tới khi huyết áp trở về bình thường. Nếu cần truyền lại, phải truyền với tốc độ chậm hơn.

Rối loạn cân bằng nước và điện giải: Khi điều trị bằng milrinon cần theo dõi chặt chẽ về cân bằng nước và điện giải, chức năng thận. Tăng cung lượng tim do milrinon làm tăng lợi tiểu, vì vậy cần giảm liều thuốc lợi tiểu để đề phòng mất kali huyết quá mức. Bổ sung kali trước và trong thời gian dùng milrinon nếu thấy người bệnh có biểu hiện hoặc có nguy cơ giảm kali huyết.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Milrinon bắt đầu được tiêm chậm trực tiếp tĩnh mạch trong vòng 10 phút, sau đó cho truyền tĩnh mạch liên tục.

Tiêm tĩnh mạch trực tiếp: Milrinon lactat có thể không cần pha loãng, nhưng thường được pha loãng với dung dịch tiêm glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để được tổng thể tích 10 - 20 ml.

Truyền tĩnh mạch liên tục: Pha lọ chứa 10 mg, 20 mg hoặc 50 mg milrinon với dung dịch tiêm glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% với các thể tích lần lượt 40 ml, 80 ml, hoặc 200 ml để được dung dịch có nồng độ 200 microgram/ml.

Đọc kỹ hướng dẫn của nhà sản xuất.

Milrinon chỉ được dùng cho người bệnh nằm điều trị tại phòng hồi sức tích cực vì cần giám sát chặt chẽ huyết động.

Liều lượng

Thuốc thường dùng dưới dạng milrinon lactat, liều lượng được tính theo milrinon (1,43 mg milrinon lactat tương đương 1 mg milrinon).

Liều điều trị suy tim mệt bù ở người lớn:

Liều ban đầu: 50 microgram/kg, tiêm tĩnh mạch chậm trong khoảng thời gian ít nhất là 10 phút, sau đó truyền tĩnh mạch liều duy trì điều chỉnh theo đáp ứng huyết động.

Liều duy trì: Truyền tĩnh mạch 0,375 - 0,75 microgram/kg/phút. Tốc độ truyền được điều chỉnh phụ thuộc vào đáp ứng huyết động và lâm sàng, bao gồm đánh giá cung lượng tim và áp lực mạn mao mạch phổi.

Tổng liều milrinon bao gồm liều ban đầu và liều duy trì không quá 1,13 mg/kg/ngày. Khoảng thời gian điều trị tùy thuộc đáp ứng lâm sàng của người bệnh (trong thử nghiệm lâm sàng khoảng < 48 giờ).

Liều điều trị cho những trường hợp suy tim khác ở người lớn: Suy tim nặng đe dọa tính mạng, sốc do tim và các loại sốc khác khi liệu pháp catecholamin không hiệu quả: Milrinon phối hợp với catecholamin.

Liều ban đầu: 50 microgram/kg, tiêm tĩnh mạch chậm trong khoảng thời gian ít nhất là 10 phút, sau đó duy trì điều chỉnh theo đáp ứng huyết động.

Liều duy trì: Truyền tĩnh mạch 0,375 - 0,75 microgram/kg/phút, trong 2 - 3 ngày. Điều chỉnh liều dựa trên huyết áp, các chỉ số tim.

Liều dùng điều trị ở trẻ em: Điều trị suy tim cấp, sốc nhiễm khuẩn, giảm cung lượng tim sau phẫu thuật

Liều ban đầu: 50 - 75 microgram/kg truyền tĩnh mạch chậm trong khoảng thời gian 30 - 60 phút. Giảm liều nếu thấy nguy cơ hạ huyết áp.

Liều duy trì: Truyền tĩnh mạch liên tục 30 - 45 microgram/kg/giờ, thời gian điều trị 2 - 3 ngày (thường sử dụng 12 giờ đối với người bệnh sau phẫu thuật tim).

Liều dùng ở người bệnh suy thận:

Người bệnh suy thận cần được giảm liều milrinon truyền tĩnh mạch tùy theo độ thanh thải creatinin. Hiệu chỉnh liều ở người bệnh có $\text{Cl}_{\text{cr}} \leq 50 \text{ ml/phút}$ dựa trên chỉ số Cl_{cr} như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút/1,73 m ²)	Liều dùng (microgram/kg/phút)
50	0,43
40	0,38
30	0,33
20	0,28
10	0,23
5	0,20

Tương tác thuốc

Những kinh nghiệm sử dụng phối hợp milrinon còn hạn chế, milrinon đã được sử dụng phối hợp với các thuốc sau nhưng chưa thấy có những tác dụng bất lợi bất thường nào: Glycosid tim, lidocain, quinidin, hydralazin, prazosin, isosorbide dinitrat, nitroglycerin, clorthalidon, furosemid, hydrochlorothiazid, spironolactone, captopril, heparin, warfarin, diazepam, insulin, kali bổ sung.

Tương kỵ

Thuốc tiêm milrinon lactat tương kỵ với furosemid và bumetanid; thuốc không được pha với dung dịch natri bicarbonat. Tương kỵ vật lý với imipenem - natri cilastatin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, ở nhiệt độ 15 - 30 °C, không để đông băng.

Ôn định ở nồng độ 0,2 mg/ml trong dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5% trong vòng 72 giờ ở nhiệt độ phòng, ánh sáng bình thường.

Quá liều và xử trí

Liều cao milrinon có thể gây tụt huyết áp và loạn nhịp tim, trong trường hợp này phải ngừng milrinon. Không có thuốc giải độc, phải sẵn sàng phương tiện cấp cứu.

Thông tin qui chế

Milrinon có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

MINOCYCLIN

Tên chung quốc tế: Minocycline.

Mã ATC: A01AB23, J01AA08.

Loại thuốc: Kháng sinh bán tổng hợp dẫn chất tetracyclin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 50 mg, 75 mg, 100 mg.

Viên nang pellet: 50 mg.

Viên nén bao phim: 50 mg, 75 mg, 100 mg.

Gel giải phóng chậm: 2%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Minocyclin là một kháng sinh có phổ tác dụng và cơ chế tác dụng tương tự tetracyclin, nhưng minocyclin còn có tác dụng với

nhiều chủng vi khuẩn bao gồm *Staphylococcus aureus*, các chủng *Streptococci*, *Neisseria meningitidis*, *Acinetobacter*, *Bacteroides*, *Heamophylus*, *Nocardia*, nhiều trực khuẩn ruột, một vài loại *Mycobacteria*, trong đó có *M. leprae*.

Cơ chế tác dụng giống như tetracyclin: Gắn vào vị trí 30S của ribosom và ức chế chức năng ribosom của vi khuẩn, do đó ức chế quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn theo cơ chế ngăn cản quá trình gắn aminoacyl t-RNA.

Minocyclin có tính thân mỡ hơn doxycyclin và các tetracyclin khác; có ái lực cao hơn đối với các mô mỡ do đó làm tăng cường hiệu quả và thay đổi các phản ứng bất lợi. Các kích ứng dạ dày ruột và rối loạn khuẩn ruột ít hơn so với các thuốc thân nước.

Có sự kháng chéo từng phần giữa minocyclin và các tetracyclin khác, nhưng có một số chủng mặc dù có kháng với các tetracyclin khác nhưng vẫn nhạy cảm với minocyclin. Cơ chế là do minocyclin có tính thẩm qua màng tế bào tốt hơn.

Tác dụng đôi với viêm khớp dạng thấp: Cơ chế tác dụng của minocyclin trong bệnh viêm khớp dạng thấp chưa được hiểu rõ. Giả thiết cho rằng minocyclin có tác dụng kháng khuẩn, chống viêm, điều hòa miễn dịch và bảo vệ ti thể. Hơn nữa minocyclin được cho rằng có khả năng ức chế metalloproteinase, chất có tác dụng phá huỷ khớp trong viêm khớp dạng thấp.

Được động học

Minocyclin được hấp thu nhanh qua đường uống, khoảng 90 - 100% liều uống được hấp thu khi uống lúc đói. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được sau khi uống từ 1 - 4 giờ, trung bình 2,4 giờ. Sau khi uống lúc đói liều đơn minocyclin 200 mg dạng viên nang ở người lớn có chức năng thận bình thường, nồng độ minocyclin cao nhất trong huyết thanh là 2,1 - 5,1 microgram/ml (trung bình 3,5 microgram/ml). Sau khi uống liều ban đầu minocyclin 200 mg, các liều tiếp theo là 100 mg cho mỗi 12 giờ, nồng độ minocyclin huyết thanh ổn định là 2,3 - 3,5 microgram/ml. Do minocyclin dễ bị chelat hóa bởi các cation hóa trị hai và hóa trị ba như calci, sắt, nhôm, magnesi cho nên các thuốc kháng acid dạng uống phối hợp có chứa các cation này có thể làm giảm hấp thu minocyclin.

Khi uống minocyclin cùng bữa ăn hoặc một lượng sữa mức độ trung bình, sự hấp thu minocyclin bị ảnh hưởng về tốc độ và mức độ hấp thu. Ở người lớn khi uống minocyclin dạng viên nén hoặc viên nang cùng với bữa ăn có sản phẩm từ sữa sẽ làm giảm nồng độ C_{max} 11 - 12% và thời gian đạt được C_{max} chậm hơn 1 giờ so với uống lúc đói với nước. Nếu uống minocyclin cùng với sữa, AUC sẽ giảm đi khoảng 27%. Khi uống minocyclin dạng viên nang pellet ngay sau khi dùng bữa ăn có sản phẩm từ sữa AUC không bị ảnh hưởng, nhưng nếu uống dạng viên nén AUC giảm đi khoảng 6%. Minocyclin gắn với protein huyết tương khoảng 70 - 75%, khuếch tán tốt vào các mô và dịch trong cơ thể như: Amidan, phế quản, phổi, tuyến tiền liệt, mật, đường mật, gan, đường sinh dục nữ, cơ, thận - đường tiết niệu cũng như trong nước bọt, nước mắt và đờm với nồng độ cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu các vi khuẩn thường gặp gây nhiễm trùng các cơ quan này. Minocyclin tích luỹ trong mô mỡ, các cơ quan và nửa đời thải trừ kéo dài dẫn tới tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn khi điều trị kéo dài, ngay cả khi điều trị liều thấp. Thuốc thẩm vào dịch não tủy tương đối kém tuy tỷ số nồng độ minocyclin trong dịch não tủy trên nồng độ trong máu cao hơn so với doxycyclin, thuốc qua được nhau thai và sữa mẹ. V_d 0,14 - 0,70 lít/kg.

Thuốc được chuyển hóa một phần ở gan thành khoảng 6 chất chuyển hóa không hoạt tính, nhưng chất chuyển hóa chính là 9-hydroxyminocyclin.

Ở người lớn có chức năng thận bình thường, khoảng 4 - 19% liều uống được thải trừ qua nước tiểu và 20 - 34% được thải trừ qua

phân trong vòng 72 giờ ở dạng thuốc còn hoạt tính. Nửa đời thải trừ minocyclin là 11 - 26 giờ ở người có chức năng thận bình thường. Bệnh nhân có rối loạn chức năng gan, chỉ số này là 11 - 16 giờ. Kết quả nhận xét về sử dụng minocyclin ở những bệnh nhân có suy thận khác nhau giữa các nghiên cứu. Những bệnh nhân suy thận nặng có nửa đời thải trừ của minocyclin kéo dài hơn (12 - 30 giờ), dẫn tới nguy cơ tích lũy. Lọc máu ngoài thận ít có tác dụng loại trừ minocyclin.

Chỉ định

Điều trị các nhiễm trùng do các vi khuẩn Gram dương hoặc Gram âm nhạy cảm.

Điều trị bổ trợ bệnh trứng cá có nhiễm trùng không đáp ứng với tetracyclin, erythromycin;

Viêm niệu đạo không do lâu cầu (*Chlamydia trachomatis* hoặc *Ureaplasma urealyticum*);

Người lành mang *Neisseria meningitidis* không triệu chứng, nhưng hiện nay có nhiều kháng sinh khác được khuyến cáo như rifampicin, ceftriaxon, ciprofloxacin.

Bệnh lậu và nhiễm trùng phổi hợp;

Giang mai: Minocyclin là liệu pháp điều trị thay thế penicilin ở người lớn, trẻ > 8 tuổi, phụ nữ không mang thai bị dị ứng penicilin;

Các bệnh do trực khuẩn họ *Mycobacteria*: Bệnh phong ở người lớn thể nhiều vi khuẩn không dùng được rifampicin do dị ứng hoặc nhiễm vi khuẩn kháng rifampicin, hoặc không dung nạp clofazimin. Bệnh phong ở trẻ em thể ít vi khuẩn đơn tồn thương. Minocyclin còn điều trị bệnh nhiễm trùng da do *M. marinum*;

Bệnh tã;

Nhiễm trùng do các vi khuẩn họ *Nocardia*;

Ngoài ra, minocyclin còn được dùng điều trị viêm khớp dạng thấp và borm vào màng phổi làm xơ màng phổi trong trường hợp tràn dịch màng phổi do khối u di căn;

Minocyclin dạng bào chế giải phóng kéo dài chỉ dùng điều trị bệnh trứng cá không có mụn bọc mức độ trung bình và nặng.

Minocyclin dạng gel 2% giải phóng chậm dùng borm vào túi lợi để điều trị nhiễm trùng quanh răng.

Chống chỉ định

Dị ứng với minocyclin, các tetracyclin khác hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ mang thai: do minocyclin độc với thai và gây xin màu men răng ở trẻ.

Không sử dụng cho trẻ em < 8 tuổi vì gây xin màu men răng (màu răng vàng - xám hoặc nâu) và làm chậm phát triển hệ xương, chậm lớn. Đặc biệt nguy cơ này tăng cao nếu trẻ < 4 tuổi điều trị liều cao.

Thận trọng

Thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Cần xem xét việc hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận. Theo dõi các thông số về nitơ phi protein trong máu và Cl_{cr} trong quá trình điều trị. Có thể hiệu chỉnh liều bằng giảm liều hoặc tăng khoảng cách giữa các liều.

Minocyclin giống như các tetracyclin khác có thể gây xin màu men răng ở những người răng đang trong thời kỳ phát triển.

Các ADR ở hệ TKTW do minocyclin có tần suất cao hơn so với các tetracyclin khác. Đặc biệt rối loạn tiền đình ở 21 - 90% bệnh nhân điều trị bằng minocyclin liều thông thường.

Thời kỳ mang thai

Minocyclin và các tetracyclin khác qua được nhau thai, vào được trong tuần hoàn thai nhi và có thể gây ra xin màu men răng nếu sử dụng trong thai kỳ thứ hai và thai kỳ thứ ba. Nói chung minocyclin độc với thai nhi, không dùng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Minocyclin vào sữa mẹ, hấp thu minocyclin từ sữa mẹ cao hơn so với các tetracyclin khác. Nhà sản xuất khuyến cáo không cho trẻ bú khi người mẹ điều trị bằng minocyclin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chưa có thông tin về tần xuất của các ADR, thường gặp các ADR sau đây:

Tim mạch: Viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim, viêm mao mạch
TKTW: Tăng áp lực nội so lành tính (hội chứng giả u não), chóng mặt, mệt mỏi, đau đầu, giảm cảm giác, thay đổi tâm trạng, co giật, buồn ngủ, mất thăng bằng.

Da và tóc: Rụng tóc, phù mạch, hồng ban đa dạng nhiễm sắc, mày đay, mẩn đỏ, mẩn ngứa, viêm da bong vảy, móng sậm màu, nhạy cảm với ánh sáng, sạm da và niêm mạc, hội chứng Stevens - Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc.

Nội tiết và chuyển hóa: Suy giáp.

Tiêu hóa: Chán ăn, ăn không ngon, thiếu sản men răng, ia chảy, nôn, viêm ruột, loét thực quản, viêm thực quản, viêm niêm mạc miệng, nôn, viêm tụy, viêm đại tràng giả mạc do tăng sinh *Clostridium difficile*.

Tiết niệu: Viêm quy đầu, viêm niệu đạo.

Huyết học: Giảm bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ura acid, giảm số lượng bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiêu cầu, giảm các dòng tế bào máu.

Gan: Tăng transaminase, viêm gan, suy gan, tăng bilirubin huyết, tắc mật, vàng da.

Thần kinh cơ và xương: Viêm khớp, đau khớp, cứng khớp, giảm cảm giác, rối loạn phát triển xương và răng.

Mắt: Nhìn mờ.

Thận: Suy thận cấp, tăng nitrogen phi protein huyết, viêm thận kẽ.

Hô hấp: Hen, co thắt phế quản, ho, khó thở, viêm phổi kẽ thâm nhiễm bạch cầu ura eosin.

Hội chứng tự miễn: Điều trị dài ngày minocyclin có thể dẫn tới hội chứng lupus ban đỏ hệ thống do thuốc, viêm gan tự miễn, viêm mao mạch, bệnh huyết thanh.

Khác: Phản vệ, thiếu sản men răng, răng nhiễm sắc tố vàng hoặc nâu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Viêm đại tràng giả mạc: Trường hợp nhẹ có thể hết khi ngừng thuốc, những trường hợp trung bình và nặng phải bù nước và điện giải, bổ sung protein, điều trị kháng sinh có hiệu lực với *Clostridium difficile*.

Hội chứng tự miễn: Trước khi điều trị thử nghiệm bằng test kháng thể kháng nhân, theo dõi test này trong quá trình điều trị để phát hiện sớm, ngừng minocyclin ngay khi chẩn đoán bệnh tự miễn do minocyclin.

Nhạy cảm với ánh sáng: Hạn chế tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và ánh sáng nhân tạo có UVA/UVB trong thời gian điều trị bằng minocyclin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Uống minocyclin với nhiều nước ở tư thế đứng hoặc ngồi để làm giảm nguy cơ kích ứng hoặc loét thực quản. Viên nén minocyclin cần uống xa bữa ăn (1 giờ trước bữa ăn hoặc 2 giờ sau bữa ăn); dạng viên nang, viên nang pellet và viên nén giải phóng kéo dài có thể uống được cùng bữa ăn. Viên nang pellet và viên nén giải phóng kéo dài phải nuốt cả viên, không được nhai, cắn hoặc bẻ viên thuốc. Các thuốc kháng acid, thuốc bổ sung calci, sắt, thuốc nhuận tràng có chứa magnesi và cholestyramin phải uống xa thời điểm uống minocyclin 2 giờ.

Liều lượng:

Người lớn: Điều trị các nhiễm trùng liều ban đầu 200 mg, sau đó 100 mg/12 giờ. Có thể chia nhỏ liều: Ban đầu 100 - 200 mg, sau đó 50 mg/lần, 4 lần/ngày.

Trẻ em > 8 tuổi: Liều ban đầu 4 mg/kg, sau đó 2 mg/kg/12 giờ.

Liều điều trị trong một số trường hợp cụ thể:

Điều trị trứng cá: 50 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày. Có thể dùng dạng minocyclin giải phóng kéo dài 1 lần/ngày: 45 mg/ngày (cho bệnh nhân cân nặng 45 - 49 kg); 90 mg/ngày (cho bệnh nhân cân nặng 60 - 90 kg) hoặc 135 mg/ngày (cho bệnh nhân cân nặng > 90 kg).
Nhiễm Chlamydia hoặc Ureaplasma urealyticum: 100 mg/12 giờ trong thời gian ít nhất là 7 ngày.

Nhiễm lậu cầu không biến chứng: Liều ban đầu 200 mg, sau đó 100 mg/12 giờ trong ít nhất 5 ngày.

Viêm niệu đạo do lậu cầu: 100 mg/12 giờ trong 5 ngày.

Nhiễm Neisseria meningitidis không triệu chứng: 100 mg/12 giờ trong 5 ngày.

Nhiễm trùng do các vi khuẩn họ Nocardia: Liều thông thường minocyclin phối hợp với sulfonamid trong vòng 12 - 18 tháng.

Điều trị làm xơ màng phổi: Pha 300 mg minocyclin với 50 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% và bơm nhỏ giọt qua ống thông vào khoang màng phổi, sau đó kẹp ống lại và cuối cùng tháo dịch ra.

Viêm khớp dạng thấp: 100 mg/12 giờ trong 1 - 3 tháng.

Giang mai: 100 mg/12 giờ trong 10 - 15 ngày.

Nhiễm phẩy khuẩn tá: Liều ban đầu 200 mg, sau đó 100 mg/12 giờ trong thời gian 48 - 72 giờ.

Bệnh phong: Thể phong nhiều vi khuẩn không điều trị được bằng rifampicin: Minocyclin 100 mg/ngày phối hợp với các thuốc điều trị phong khác (clofazimin 50 mg/ngày, ofloxacin 400 mg/ngày) trong 6 tháng tấn công, tiếp theo 18 tháng duy trì bằng minocyclin 100 mg/ngày và clofazimin 50 mg/ngày. Đối với thể phong nhiều vi khuẩn không điều trị được bằng clofazimin: minocyclin 100 mg/lần/tháng phối hợp với ofloxacin 400 mg/lần/tháng và rifampicin 600 mg/lần/tháng trong 24 tháng. Thể phong ít vi khuẩn đơn tồn thương: 1 liều duy nhất rifampicin 60 mg, ofloxacin 400 mg và minocyclin 100 mg.

Điều trị nhiễm trùng quanh răng: Bơm minocyclin dạng gel giải phóng chậm 2% vào túi lợi.

Tương tác thuốc

Tránh sử dụng: Cùng với dẫn chất acid retinoic vì làm tăng áp lực nội sọ.

Tương tác được lực học: Minocyclin làm ức chế hoạt động của prothrombin huyết tương, cần giảm liều các thuốc chống đông ở bệnh nhân đang dùng minocyclin.

Tương tự như các tetracyclin nói chung, tác dụng kìm khuẩn của monacycline làm giảm tác dụng diệt khuẩn của penicillin, do đó tránh phối hợp 2 thuốc này.

Tương tác được động học: Hấp thu minocyclin giảm do các thuốc kháng acid chứa calci, magnesi, kẽm và các chế phẩm chứa sắt, didanosin.

Tăng tác dụng/độc tính: Minocyclin có thể làm tăng tác dụng/độc tính của các chất ức chế thần kinh cơ, methoxyfluran, dẫn chất acid retinoic, các thuốc kháng vitamin K.

Giảm tác dụng: Minocyclin có thể làm giảm tác dụng của penicillin, vắc xin thương hàn, làm thất bại phương pháp tránh thai bằng thuốc. Các thuốc có thể làm giảm tác dụng của minocyclin là antacid, bismuth, sắt, quinacrin, muối kẽm.

Tương tác thức ăn: Uống thuốc cùng với sữa hoặc sản phẩm từ sữa, sản phẩm chứa sắt, calci có thể làm giảm hấp thu minocyclin. Minocyclin cũng làm giảm hấp thu calci, sắt, magnesi và kẽm trong thức ăn.

Tương tác về xét nghiệm: Điều trị bằng minocyclin có thể gây nhiễu kết quả định lượng catecholamin trong nước tiểu bằng phương pháp huỳnh quang.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, từ 20 - 25 °C, tránh ánh sáng và ẩm.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Biểu hiện của nhiễm độc gan.

Xử trí: Chưa có điều trị đặc hiệu. Ngừng thuốc và điều trị triệu chứng. Lọc máu ngoài thận không có hiệu quả.

Thông tin qui chế

Minocyclin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Borymycin; Minolox-50; Zalenka.

MIRTAZAPIN

Tên chung quốc tế: Mirtazapine.

Mã ATC: N06AX11

Loại thuốc: Thuốc chống trầm cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim 15 mg, 30 mg và 45 mg.

Viên nén phân tán 15 mg, 30 mg và 45 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mirtazapin là thuốc chống trầm cảm 4 vòng và là dẫn chất của piperazinoazepin có cấu trúc hóa học khác với các thuốc chống trầm cảm ba vòng, các thuốc ức chế monoamin oxidase và các thuốc ức chế chọn lọc tái thu hồi serotonin. Cơ chế tác dụng của mirtazapin hiện chưa được biết rõ. Có những bằng chứng từ thực nghiệm cho thấy mirtazapin làm tăng cường hoạt tính noradrenergic và serotonergic trung ương có thể do tác dụng đối kháng thụ thể alpha₂ adrenergic tiền synap ở thần kinh trung ương. Mirtazapin không có ái lực với thụ thể 5HT-1_A và 5HT-1_B của serotonin.

Ngoài ra, mirtazapin còn đối kháng mạnh thụ thể 5HT-2 và 5HT-3 của serotonin đồng thời đối kháng ở mức độ trung bình với thụ thể muscarinic. Mirtazapin có tác dụng gây ngủ do đối kháng mạnh thụ thể H₁ của histamin và có tác dụng gây hạ huyết áp tư thế do đối kháng thụ thể alpha₁-adrenergic ở ngoại vi.

Dược động học

Mirtazapin hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng đường uống khoảng 50%. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt được khoảng 2 giờ sau khi dùng thuốc. Thức ăn ảnh hưởng không đáng kể đến hấp thu thuốc. Nồng độ ổn định trong huyết tương đạt được sau 3 - 4 ngày dùng thuốc. Dược động học của mirtazapin tuyển tính trong khoảng điều trị của thuốc. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của mirtazapin khoảng 85%. Mirtazapin được chuyển hóa mạnh bước đầu ở gan, chủ yếu theo con đường demethyl hóa và hydroxyl hóa sau đó được liên hợp với acid glucuronic. CYP2D6, CYP1A2 và CYP3A4 là các isoenzym chính tham gia vào quá trình chuyển hóa mirtazapin. Trong các dẫn chất chuyển hóa, dẫn chất N-demethyl còn giữ được hoạt tính chống trầm cảm. Mirtazapin thải trừ qua nước tiểu (75%) và phân (15%). Nửa đời thải trừ trong huyết tương từ 20 đến 40 giờ. Nghiên cứu trên động vật thực nghiệm cho thấy mirtazapin qua được nhau thai. Thuốc cũng được bài xuất vào sữa mẹ. Hệ số thanh thải của mirtazapin giảm ở người suy gan và suy thận. Ở bệnh nhân suy gan khi uống liều duy nhất 15 mg, hệ số thanh thải của mirtazapin giảm khoảng 35% ở bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ và trung bình so với bệnh nhân có chức năng gan bình thường; nồng độ trung bình của mirtazapin huyết tương tăng khoảng 55%. Ở bệnh nhân suy thận, sau khi uống liều duy nhất 15 mg mirtazapin ở bệnh nhân

suy thận vừa ($Cl_{cr} < 40 \text{ ml/phút}$) và nặng ($Cl_{cr} < 10 \text{ ml/phút}$), hệ số thanh thải của mirtazapin giảm theo thứ tự khoảng 30% và 50% so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường; nồng độ trung bình của mirtazapin huyết tương tăng theo thứ tự khoảng 55% và 115%.

Chỉ định

Điều trị các đợt trầm cảm nặng.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với mirtazapin.

Đã sử dụng thuốc ức chế monoaminoxydase (MAO) trong vòng 10 ngày trước đó.

Thận trọng

Nếu có thể, không nên sử dụng mirtazapin cho bệnh nhân dưới 18 tuổi do có nguy cơ cao tự sát hoặc các hành vi chống đối. Trong trường hợp bắt buộc phải dùng, phải theo dõi chặt bệnh nhân. Nguy cơ tự sát cũng có thể xuất hiện ở người lớn bị trầm cảm điều trị bằng mirtazapin. Nguy cơ này kéo dài cho tới khi bệnh thuyên giảm và phải mất vài tuần điều trị. Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy nguy cơ tự sát tăng trong những ngày đầu điều trị do đó phải theo dõi chặt bệnh nhân (1 - 2 tháng đầu điều trị). Cần thông báo cho gia đình bệnh nhân để theo dõi những hành vi bất thường của bệnh nhân (kích động, cáu gắt, chống đối).

Phải theo dõi chặt bệnh nhân có tiền sử hung cảm hoặc bệnh lưỡng cực (hung/trầm cảm) trong khi điều trị giai đoạn trầm cảm vì bệnh có thể chuyển sang giai đoạn hung cảm. Phải ngừng mirtazapin khi hung cảm.

Thận trọng với bệnh nhân có bệnh mạch vành, bệnh mạch não hoặc các bệnh lý khác, có thể gây tụt huyết áp do nguy cơ hạ huyết áp từ thể xuất hiện trong quá trình điều trị bằng mirtazapin.

Thận trọng với bệnh nhân suy gan do khả năng tăng độc tính của mirtazapin và tổn thương gan. Cần ngừng thuốc ngay nếu xuất hiện vàng da trong quá trình điều trị.

Thận trọng với bệnh nhân suy thận trung bình và nặng do khả năng tăng độc tính của mirtazapin.

Cần nghỉ ít nhất 2 tuần kể từ khi ngừng điều trị bằng mirtazapin trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế monoamino oxidase (MAO) để tránh xuất hiện hội chứng serotonin. Tương tự cần nghỉ ít nhất 2 tuần kể từ khi ngừng điều trị bằng MAO trước khi bắt đầu điều trị bằng mirtazapin.

Thận trọng với những bệnh nhân có tiền sử hung cảm hoặc hung cảm nhẹ do nguy cơ kích hoạt các trạng thái này có thể xảy ra khi dùng mirtazapin.

Thận trọng với bệnh nhân có tiền sử động kinh.

Tuy có hoạt tính đối kháng muscarinic yếu nhưng cần thận trọng khi sử dụng mirtazapin cho bệnh nhân có rối loạn tiêu tiện, glôcôm góc mở hoặc có tăng nhãn áp.

Cần cảnh báo bệnh nhân về các dấu hiệu của ức chế tuy xương như sốt, đau họng, viêm miệng hoặc các triệu chứng khác của nhiễm khuẩn. Nếu xuất hiện các dấu hiệu này trong quá trình điều trị nên ngừng thuốc ngay và làm xét nghiệm công thức máu cho bệnh nhân. Triệu chứng chóng mặt có thể xuất hiện trong giai đoạn đầu điều trị mirtazapin, vì vậy nên tránh lái xe và vận hành máy móc trong giai đoạn này.

Cần giảm liều từ từ khi dừng điều trị bằng mirtazapin, tránh ngừng thuốc đột ngột để tránh hội chứng cai thuốc.

Thời kỳ mang thai

Số liệu còn hạn chế liên quan đến việc sử dụng mirtazapin cho phụ nữ mang thai, chưa thấy thuốc làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh. Nghiên cứu trên động vật cũng chưa thấy tác dụng gây quái thai có ý nghĩa lâm sàng nhưng có độc tính đối với sự phát triển của bào thai. Cần thận trọng khi kê đơn cho phụ nữ mang thai, đặc biệt ở

thời điểm sinh hoặc trước khi sinh một thời gian ngắn để phòng hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Mirtazapin được bài xuất với một lượng nhỏ vào sữa và có thể gây ra các tác dụng không mong muốn cho trẻ đang bú sau một thời gian dài phơi nhiễm với thuốc. Vì vậy cần hết sức thận trọng khi sử dụng mirtazapin cho phụ nữ đang cho con bú. Việc cân nhắc có sử dụng thuốc trong thời kỳ cho con bú hay không cần dựa trên cân bằng giữa lợi ích của việc trẻ được bú sữa mẹ với lợi ích của việc mẹ được điều trị bằng thuốc chống trầm cảm.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Ngủ gà, chóng mặt, ác mộng, lú lẫn, mệt mỏi, Tăng cholesterol huyết thanh, tăng triglycerid huyết thanh, Nôn, buồn nôn, chán ăn, đau thượng vị, táo bón, khô miệng, tăng cảm giác thèm ăn, tăng cân.

Tăng huyết áp, giãn mạch, phù ngoại vi, phù.

Tiểu tiện nhiều lần.

Đau cơ, đau lưng, đau khớp, run, cảm giác yếu chi.

Khó thở, hội chứng giả cúm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Mắt bạch cầu hạt, mắt nước, tăng transaminase, giảm bạch cầu trung tính, hạ huyết áp tư thế, co giật, xoắn đinh, giảm cân, giảm natri huyết, hội chứng ngoại tháp.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Mirtazapin được dùng qua đường uống dưới dạng viên nén qui ước hoặc viên nén phân tán trong miệng, liều dùng trong ngày thường được sử dụng 1 lần trước khi đi ngủ hoặc chia làm 2 lần (1 lần buổi sáng, 1 lần liều cao buổi tối trước khi đi ngủ).

Có thể dùng thuốc cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Khi sử dụng viên nén phân tán trong miệng, cần hướng dẫn bệnh nhân chỉ lấy viên thuốc ra khỏi bao bì ngay trước khi dùng thuốc.

Khi đã bóc vỏ, viên nén phân tán trong miệng không thể bảo quản cất giữ lại được. Dùng tay khô lấy viên nén ra khỏi bao bì, sau đó đặt nhẹ nhàng trên lưỡi để hòa tan rồi nuốt cùng với nước bọt, không cần dùng thêm nước hay chất lỏng nào khác để uống thuốc.

Lưu ý không bẻ vỡ viên trước khi dùng.

Liều dùng cho người lớn: Điều trị bệnh trầm cảm nặng. Liều khởi đầu 15 mg/ngày, nếu không có đáp ứng lâm sàng rõ có thể tăng tới liều tối đa 45 mg, với khoảng cách ít nhất 1 - 2 tuần giữa các lần thay đổi liều do nửa đời thải trừ của thuốc dài. Thời gian tối ưu điều trị duy trì thuốc chống trầm cảm chưa được xác định rõ. Cần duy trì điều trị ít nhất 6 tháng đối với một đợt trầm cảm cấp. Cần giảm liều từ mirtazapin trước khi ngừng thuốc để tránh hội chứng cai thuốc.

Người cao tuổi: Không cần hiệu chỉnh liều, tuy vậy cần thận trọng khi sử dụng thuốc.

Suy gan, suy thận: Cần cân nhắc giảm liều cho bệnh nhân suy gan (độ thanh thải của mirtazapin giảm 30%) và bệnh nhân suy thận (độ thanh thải của mirtazapin giảm từ 30 - 50%).

Tương tác thuốc

Tránh không phối hợp: Không được phối hợp mirtazapin với các thuốc ức chế monoamino oxidase (MAO) (tăng huyết áp kịch phát, trụy mạch, độc tính trên thần kinh trung ương), với linezolid (nguy cơ xuất hiện hội chứng serotonin với biểu hiện sốt cao, tăng phản xạ, giật cơ, biến đổi trạng thái tâm trí), với metoclopramide (nguy cơ phản ứng ngoại tháp). Bệnh nhân không được sử dụng thuốc ức chế monoamino oxidase trong vòng 14 ngày trước khi dùng mirtazapin.

Tăng tác dụng và độc tính của mirtazapin: VỚI venlafaxin, tramadol, olanzapin, fluoxetin, fluvoxamin, procarbazin (nguy cơ

xuất hiện hội chứng serotonin với biểu hiện sốt cao, tăng phản xạ, giật cơ, biến đổi trạng thái tâm trí), với diazepam (ức chế các kỹ năng vận động), với rượu (ức chế tâm thần - vận động), với các thuốc ức chế enzym chuyển hóa thuốc CYP3A4, CYP2D6 và CYP1A2 (cimetidin, các dẫn chất azol chống nấm, các thuốc kháng protease của virus HIV, erythromycin (làm tăng nồng độ trong máu và có thể làm tăng độc tính của mirtazapin).

Giảm tác dụng của mirtazapin hoặc của thuốc khác: VỚI clonidin (làm giảm tác dụng hạ huyết áp của clonidin), với các thuốc cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc như carbamazepin, phenytoin (làm giảm nồng độ trong máu dẫn đến giảm hiệu quả điều trị của mirtazapin).

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén có chứa mirtazapin phải được bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, tránh ẩm và ở nhiệt độ dưới 30 °C.

Quá liều và xử trí

Ít có khả năng gây độc nặng nếu chỉ sử dụng liều đơn mirtazapin.

Triệu chứng: Ức chế hệ thần kinh trung ương gây mất định hướng, buồn ngủ; nhịp tim nhanh, tăng hoặc giảm huyết áp.

Xử trí: Chưa có phương pháp giải độc đặc hiệu, chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Cần nhắc việc sử dụng than hoạt và rửa dạ dày để loại bỏ phần thuốc chưa được hấp thu trong đường tiêu hóa nếu bệnh nhân còn tỉnh táo. Chống chỉ định dùng ipecac để gây nôn. Xử trí tụt huyết áp (nếu có) bằng truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9% (10 - 20 ml/kg), dùng thuốc vận mạch (dopamin hoặc noradrenalin). Theo dõi tim, huyết áp, chức năng hệ thần kinh trung ương, enzym gan. Theo dõi tình trạng mất nước, điện giải nếu có nôn, tiêu chảy nhiều.

Thông tin qui chế

Mirtazapin có trong Danh mục thuốc chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh được quỹ bảo hiểm y tế thanh toán, năm 2011.

Tên thương mại

Anxipill; Aurozapine 15; Daneron 15; Futaton; Jewell; Menelat; Mirastad 15; Mirazep-30; Mirtaz 15; Mirteva; Mitrazin; Noxibel 30; Remeron 30; Shakes; Tazimed; Tzap-15.

MISOPROSTOL

Tên chung quốc tế: Misoprostol.

Mã ATC: A02BB01, G02AD06

Loại thuốc: Thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày và ức chế bài tiết acid, các chất tương tự prostaglandin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 100 microgam, 200 microgam.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Misoprostol là chất tổng hợp tương tự prostaglandin E₁.

Tác dụng trên đường tiêu hóa:

Misoprostol có tác dụng ức chế bài tiết acid dạ dày, bảo vệ niêm mạc dạ dày - tá tràng, làm tăng liền vết loét dạ dày - tá tràng. Thuốc ức chế bài tiết acid dạ dày và bảo vệ niêm mạc không bị kích ứng do một số thuốc, như thuốc chống viêm không steroid (NSAID), và có thể có tác dụng trên bệnh nhân loét dạ dày hoặc tá tràng.

Misoprostol làm giảm bài tiết acid dạ dày do tác động trực tiếp tại các tế bào thành dạ dày, ức chế tiết lượng acid cơ bản và cả khi bị kích thích bởi thức ăn, histamin, pentagastrin, tetragastrin, betazol, NSAID, rượu hoặc cafein. Misoprostol cũng ức chế tiết acid dạ dày vào ban đêm, nhưng không làm giảm thể tích bài tiết. Mức độ ức chế tiết acid của misoprostol liên quan trực tiếp đến liều.

Liều uống 200 microgam, misoprostol có tác dụng úc chế rõ ràng bài tiết acid dạ dày, mức độ tương tự như uống cimetidin 300 mg. Sau khi uống 100 hoặc 200 microgam misoprostol ở người khỏe mạnh, bài tiết acid dạ dày bị giảm 83 hoặc 85 - 98%. Sau khi uống 200 microgam thuốc, bài tiết acid dạ dày do kích thích bởi bữa ăn bị úc chế 85 hoặc 75% trong vòng 60 hoặc 90 phút, sự úc chế kéo dài ít nhất 3 giờ. Misoprostol được dùng để điều trị ngắn hạn loét dạ dày - tá tràng lành tính thể hoạt động. Tuy nhiên, misoprostol không thể hiện bất kỳ ưu điểm nào hơn các trị liệu chống loét đang dùng, trong khi ít có hiệu quả giảm đau do loét và gây nhiều tác dụng không mong muốn. Vì vậy, misoprostol không phải là thuốc được lựa chọn chính cho chỉ định này. Misoprostol liều thấp cũng đã được dùng với số lượng bệnh nhân hạn chế để điều trị duy trì sau khi vết loét dạ dày đã lành để giảm tái phát, nhưng cần có những nghiên cứu hơn nữa để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của trị liệu duy trì này. Hiện nay, misoprostol được dùng chủ yếu để dự phòng loét dạ dày xảy ra khi điều trị dài hạn NSAID ở những người có nguy cơ cao. NSAID úc chế tổng hợp prostaglandin, và sự thiếu hụt prostaglandin trong niêm mạc dạ dày có thể dẫn đến giảm tiết bicarbonat và dịch nhầy, do đó góp phần vào thương tổn niêm mạc do những thuốc này gây ra. Misoprostol có thể làm tăng tiết bicarbonat và dịch nhầy từ các tế bào không phải tế bào thành ở dạ dày, tăng cường hoặc duy trì dòng máu của niêm mạc (có thể do giãn mạch trực tiếp), bảo vệ sự tăng sinh tế bào dưới niêm mạc, làm vững bền hệ thống màng nhày, phòng ngừa sự phá hủy hàng rào chất nhày, úc chế hoặc làm giảm sự khuếch tán trở lại của ion hydrogen vào trong niêm mạc. Tuy nhiên, mối liên quan chính xác giữa các tác dụng này và tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày của misoprostol chưa được xác định rõ ràng. Mức độ tăng tiết bicarbonat và dịch nhày của misoprostol liên quan trực tiếp đến liều. Sau khi uống một liều 200, 400 hoặc 800 microgam misoprostol ở người khỏe mạnh, bài tiết chất nhày dạ dày đã tăng lên 37%, 82% và 95%, tương ứng.

Misoprostol gây giảm vừa phải nồng độ pepsin trong dịch dạ dày trong điều kiện cơ bản, nhưng không gây giảm khi dạ dày bị kích thích bởi histamin.

Ở các liều thường dùng, misoprostol có thể gây ra tiêu chảy, có lẽ do kích thích bài tiết dịch ruột và tác động lên nhu động ruột. Cơn đau bụng và tiêu chảy có thể làm giới hạn liều dùng của misoprostol.

Tác dụng trên thận và hệ sinh dục - tiết niệu:

Thuốc làm tăng biên độ và tần số cơn co tử cung, kích thích gây chảy máu tử cung và làm tống ra một phần hoặc toàn bộ các thành phần có trong tử cung ở phụ nữ mang thai. Do khả năng gây sảy thai, misoprostol không dùng ở phụ nữ mang thai để làm giảm nguy cơ loét dạ dày do NSAID. Misoprostol được dùng hỗ trợ mifepriston để chấm dứt thai kỳ trong tử cung.

Được động học

Misoprostol được hấp thu nhanh và gần hoàn toàn từ đường tiêu hóa, thuốc được chuyển hóa bước đầu nhanh và nhiều (khử ester) thành misoprostol acid (acid tự do) - chất chuyển hóa chủ yếu và có hoạt tính của thuốc. Thức ăn và các thuốc kháng acid làm giảm tốc độ hấp thu misoprostol, dẫn đến làm chậm và giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương của misoprostol acid. Sau khi uống một liều 200 hoặc 400 microgam misoprostol trong tình trạng đói ở người tình nguyện khỏe mạnh, nồng độ đỉnh trung bình của misoprostol acid trong huyết tương đạt khoảng 310 - 400 hoặc 500 - 1020 picogam/ml, đạt được trong vòng 14 - 20 phút.

Nồng độ ổn định trong huyết tương của misoprostol acid thường đạt được trong vòng 48 giờ, trung bình 690 picogam/ml khi dùng misoprostol 400 microgam mỗi 12 giờ. Không thấy có tích lũy misoprostol acid khi dùng misoprostol lâu dài.

Nghiên cứu được động học ở người suy thận (thanh thải creatinin 0,5 - 37 ml/ phút) cho thấy so với người bình thường, C_{max} và AUC của misoprostol acid tăng gần gấp đôi, nhưng không có sự tương quan rõ rệt giữa mức độ suy thận và AUC. Ở những người trên 64 tuổi, AUC của misoprostol acid cũng tăng lên.

Khoảng 80 - 90% misoprostol acid gắn với protein huyết tương. Chưa biết misoprostol và/hoặc misoprostol acid có qua nhau thai hay không. Misoprostol acid phân phối được vào sữa.

Nửa đời thải trừ của misoprostol acid khoảng 20 - 40 phút, có thể tăng lên gấp đôi ở người suy thận (Cl_{cr} 0,5 - 37 ml/ phút).

Sau khi uống misoprostol, misoprostol acid và các chất chuyển hóa khác được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, một lượng nhỏ hơn được thải trừ qua phân. Chỉ một lượng không đáng kể dạng thuốc chưa chuyển hóa được bài tiết trong nước tiểu.

Chỉ định

Phòng loét dạ dày - tá tràng do dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAID): Giảm nguy cơ loét ở những bệnh nhân có nguy cơ cao bị các biến chứng (ví dụ những người bị suy nhược hoặc người cao tuổi) khi không thể ngừng dùng NSAID; những bệnh nhân có nguy cơ cao bị loét dạ dày (ví dụ những người có tiền sử loét đường tiêu hóa trên).

Điều trị loét dạ dày - tá tràng lành tính, bao gồm cả loét do dùng NSAID (nên cân nhắc khi lựa chọn).

Dùng hỗ trợ mifepriston để chấm dứt thai kỳ trong tử cung (gây sảy thai) trong vòng 49 ngày đầu trong thời kỳ thai nghén.

Trước khi tiến hành thủ thuật chấm dứt thai kỳ trong 3 tháng đầu (làm "chín muồi" cổ tử cung).

Làm cổ tử cung "chín muồi" khi cần phải gây chuyển dạ ở phụ nữ đang mang thai.

Gây chuyển dạ để chấm dứt thai kỳ trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ khi thai bị dị tật hoặc bị chết trong tử cung.

Điều trị xuất huyết nghiêm trọng sau đẻ do mất trương lực tử cung khi các thuốc oxytocin, ergometrin và carboprost không có hoặc không phù hợp.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với prostaglandin.

Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Không nên dùng misoprostol cho phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, trừ khi người bệnh cần phải được điều trị với NSAID và có nguy cơ cao bị biến chứng loét dạ dày do sử dụng nhóm thuốc này. Khuyên những người có khả năng mang thai chỉ dùng misoprostol nếu đã dùng một biện pháp tránh thai có hiệu quả và cảnh báo họ về nguy cơ khi dùng misoprostol nếu có thai.

Không dùng misoprostol để điều trị loét dạ dày - tá tràng cho người có dự định mang thai vì thuốc có thể làm sảy thai.

Thận trọng khi dùng trong một số trường hợp (ví dụ bệnh mạch máu não, bệnh tim mạch) mà hạ huyết áp có thể làm xuất hiện nhanh các biến chứng nặng.

Thận trọng khi dùng ở người bệnh viêm ruột, tiêu chảy nặng vì có thể gây nguy hiểm, phải theo dõi cẩn thận nếu dùng misoprostol.

Giống như các prostaglandin khác dùng để chấm dứt thai kỳ, không dùng misoprostol ở người có tăng nguy cơ bị vỡ tử cung, như trường hợp đa thai hoặc tử cung có sẹo bởi lần mổ trước.

Chỉ dùng misoprostol một lần để chấm dứt thai kỳ, nếu không thành công thì phải dùng các phương pháp khác.

Chưa xác định được sự an toàn và hiệu lực của misoprostol ở trẻ em dưới 18 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định dùng misoprostol ở phụ nữ mang thai. Misoprostol có thể gây nguy hiểm nghiêm trọng cho thai, có thể gây sảy thai.

Misoprostol gây co tử cung, kích thích chảy máu tử cung và gây sảy thai. Sảy thai do misoprostol gây nên có thể không hoàn toàn, cần phải điều trị tại bệnh viện và có thể gây chảy máu nguy hiểm, đẻ non hoặc khuyết tật thai.

Đặt âm đạo misoprostol có thể tăng kích thích tử cung, dẫn đến co cứng cơ tử cung, giảm rõ rệt dòng máu tử cung - nhau, vỡ tử cung, nghẽn dịch màng ối. Đau chậu hông, sót nhau thai, chảy máu cơ quan sinh dục nghiêm trọng, sốc, chậm nhịp tim thai, chết mẹ và thai đã được báo cáo. Đặt âm đạo misoprostol vượt quá 25 microgam có thể làm tăng nguy cơ gây hại do tăng kích thích tử cung. Vì vậy đặt âm đạo misoprostol để làm cỗ tử cung “chín muồi” hoặc gây chuyển dạ không khuyên dùng ở những bệnh nhân có mổ đẻ hoặc phẫu thuật lớn ở tử cung trước đây.

Đã có báo cáo gây khuyết tật bẩm sinh, đôi khi gây chết thai do dùng misoprostol, gây sảy thai nhưng không thành công.

Một vài số liệu cho thấy dùng misoprostol trong 3 tháng đầu của thời kỳ thai nghén có khả năng gây quái thai (khuyết tật xương sọ, liệt thần kinh sọ, dị dạng mặt, khuyết tật chi). Để chắc chắn người bệnh không có thai, phải lấy máu làm test trong vòng 2 tuần trước khi bắt đầu trị liệu misoprostol và chỉ bắt đầu dùng thuốc vào ngày thứ 2 hoặc thứ 3 của chu kỳ kinh nguyệt bình thường lần sau.

Nếu vô tình dùng misoprostol trong thời kỳ mang thai hoặc nếu bệnh nhân bắt đầu có thai trong khi đang dùng misoprostol (để làm giảm nguy cơ loét dạ dày do NSAID), phải ngừng dùng misoprostol và báo cho người bệnh biết về mối nguy hiểm có thể có đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Misoprostol acid đã phát hiện được trong sữa của 10 phụ nữ uống một liều misoprostol trong trường hợp mất trương lực tử cung sau đẻ. Nồng độ tăng nhanh, đạt mức cao nhất sau khoảng 1 giờ và hạ xuống giới hạn phát hiện 5 giờ sau khi uống. Do đó, không dùng misoprostol cho người mẹ cho con bú vì misoprostol acid rất có thể gây tiêu chảy ở trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường gặp nhất của misoprostol là gây tiêu chảy, đó là ADR có thể gây hạn chế sử dụng thuốc này.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Nhức đầu.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, đau bụng, buồn nôn, nôn, đầy hơi, khó tiêu, táo bón.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Sinh dục - tiết niệu: Kích thích tử cung, chảy máu tử cung, chảy máu âm đạo bất thường, rối loạn kinh nguyệt, sảy thai tự nhiên.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, ngủ lịm.

Tim mạch: Hạ huyết áp.

Tiêu hóa: Viêm tụy.

Chưa rõ tỷ lệ ADR và/hoặc chưa rõ mối liên hệ nhân - quả:

Thần kinh: Suy nhược, mệt mỏi, bồn chồn lo âu, trầm cảm, ngủ gà, hoa mắt, bệnh thần kinh ngoại biên, nhầm lẫn, rối loạn thần kinh.

Tiêu hóa: Chảy máu đường tiêu hóa, viêm và/hoặc nhiễm trùng đường tiêu hóa, rối loạn ở trực tràng, viêm lợi, loạn vị giác, trào ngược, chán ăn, khó nuốt.

Tiết niệu: Đa niệu, khó tiểu, tiểu ra máu, nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Máu: Thiếu máu, té bao máu biệt hóa bất thường, giảm tiểu cầu, tăng tốc độ lắng hồng cầu.

Thị giác, thính giác: Rối loạn thị giác, viêm két mạc, ử tai, đau tai, điếc.

Da và phản ứng quá mẫn: Ban, viêm da, rụng tóc, xanh xao, ban xuất huyết, phản ứng phản vệ.

Tim mạch: Đau ngực, phù, tăng huyết áp, loạn nhịp, viêm tĩnh mạch, tăng nồng độ các enzym tim trong huyết thanh, ngất, nhồi máu cơ tim, huyết khối nghẽn mạch.

Gan: Chức năng gan bất thường, tăng nồng độ phosphatase kiềm hoặc aminotransferase huyết thanh.

Hô hấp: Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm phế quản, co thắt phế quản, khó thở, viêm phổi.

ADR khác: Sốt, rét run, thay đổi thể trọng, khát, đau ngực, liệt dương, giảm tình dục, đau khớp, đau cơ, co cứng cơ, đau lưng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tiêu chảy do misoprostol liên quan đến liều dùng, thường xảy ra khoảng 2 tuần sau dùng thuốc và thường hết sau khoảng một tuần kể từ khi bắt đầu. Có thể làm giảm thấp nhất khả năng tiêu chảy bằng cách uống misoprostol chia làm nhiều lần, cùng với thức ăn và vào lúc đi ngủ, tránh dùng đồng thời với các thuốc kháng acid chứa magnesi hoặc nhuận tràng khác. Tuy nhiên khoảng 2% người bệnh bị tiêu chảy nặng, phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Uống misoprostol phải chia nhiều lần trong ngày, uống vào các bữa ăn hoặc ngay sau khi ăn và trước lúc đi ngủ.

Loét dạ dày - tá tràng lành tính: Người lớn: Mỗi lần 100 - 200 microgam, ngày 4 lần, hoặc mỗi lần 400 microgam, ngày 2 lần. Điều trị trong ít nhất 4 tuần, ngay cả khi các triệu chứng giảm sớm hơn và có thể tiếp tục tới 8 tuần nếu cần thiết. Có thể dùng thêm các đợt sau nếu bệnh tái phát.

Phòng loét dạ dày do NSAID: Người lớn: Mỗi lần 200 microgam, ngày 4 lần. Nếu không dung nạp liều này, có thể giảm liều xuống mỗi lần 100 microgam, 4 lần/ngày, hoặc mỗi lần 200 microgam, 2 - 3 lần/ngày nhưng hiệu quả kém hơn. Chưa rõ thời gian dùng thuốc tối ưu, các nghiên cứu có đối chứng về an toàn và hiệu quả mới chỉ đánh giá trong thời gian đến 3 tháng. Tuy nhiên, hiện nay các nhà sản xuất khuyến cáo rằng nên dùng misoprostol trong suốt thời gian điều trị NSAID.

Hỗ trợ mifepriston để gây sảy thai trong vòng 49 ngày trong thời kỳ thai nghén: Uống một liều 400 microgam vào 36 - 48 giờ sau khi dùng mifepriston.

Làm cỗ tử cung “chín muồi” trước khi tiến hành thủ thuật chấm dứt thai kỳ trong 3 tháng đầu: Uống một liều 400 microgam từ 3 - 4 giờ trước khi làm thủ thuật.

Làm cỗ tử cung “chín muồi” khi cần phải gây chuyển dạ ở phụ nữ đang mang thai: Đặt âm đạo 25 microgam (1/4 viên nén uống hàm lượng 100 microgam), cách 3 - 6 giờ. Tránh dùng ở phụ nữ đã phẫu thuật tử cung trước đây hoặc mổ đẻ vì nguy cơ có thể gây vỡ tử cung.

Gây chuyển dạ trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ khi thai bị di tật hoặc chết trong tử cung: Đặt âm đạo có hiệu quả hơn uống. Chế độ liều khác nhau, bao gồm các liều tích lũy từ 400 - 3200 microgam trong 24 giờ, khoảng cách giữa các liều là 3 - 12 giờ. Misoprostol cũng có thể dùng với mifepriston trong trường hợp thai chết trong tử cung.

Điều trị xuất huyết sau đẻ (giải pháp cuối cùng): Uống 200 - 800 microgam.

Thường không cần điều chỉnh liều đối với người suy thận và người cao tuổi, nhưng nếu người bệnh không thể dung nạp liều thường dùng thì có thể giảm liều.

Tương tác thuốc

Thức ăn và thuốc kháng acid làm giảm tốc độ hấp thu misoprostol, làm chậm hoặc giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương của misoprostol acid - chất chuyển hóa có tác dụng của thuốc. Thuốc kháng acid và có thể thức ăn cũng làm giảm sinh khả dụng đường

uống của misoprostol, tuy nhiên có thể không có ý nghĩa lâm sàng quan trọng. Thuốc kháng acid chứa magnesi cũng có thể làm tăng tỷ lệ tiêu chảy do misoprostol. Do đó, nếu cần thiết dùng đồng thời với thuốc kháng acid, phải tránh thuốc kháng acid chứa magnesi hoặc nhuận tràng khác, dùng thay thế bằng thuốc kháng acid gây táo bón (chứa nhôm).

NSAID: Không có tương tác dược động học giữa misoprostol và ibuprofen, piroxicam hoặc diclofenac.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén misoprostol trong lọ kín, nơi khô ráo, nhiệt độ ≤ 25 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: An thần, run, co giật, khó thở, đau bụng, tiêu chảy, sốt, đánh trống ngực, hạ huyết áp, nhịp tim chậm.

Xử trí: Bắt đầu điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thảm tách không có lợi trong tăng thải trừ misoprostol vì thuốc được chuyển hóa thành acid béo.

Thông tin qui chế

Misoprostol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Alsoben; Misoclear; Mithoease; Pgone; Promilex 100; Promilex forte; Unigle.

MITOMYCIN

Tên chung quốc tế: Mitomycin.

Mã ATC: L01DC03.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, nhóm kháng sinh độc tế bào.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: Lọ 5 mg, 10 mg, 20 mg và 40 mg bột tinh thể màu xanh tím.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mitomycin là kháng sinh chống ung thư do nấm *Streptomyces caespitosus* tạo ra. Thuốc có tác dụng trên các vi khuẩn Gram dương và một số loại virus, nhưng do tác dụng độc tế bào, mitomycin không được dùng làm thuốc kháng khuẩn. Mitomycin có tác dụng không đặc hiệu đối với các pha của chu kỳ phân chia tế bào, tuy thuốc tác dụng mạnh nhất ở pha G và S.

Cơ chế tác dụng chống ung thư của mitomycin cũng tương tự cơ chế của thuốc alkyl hoá. Enzym trong tế bào khử mitomycin để tạo nên dẫn chất có hoạt tính chống ung thư. Mitomycin sau khi bị khử, liên kết chéo với phân tử ADN, nên ức chế tổng hợp ADN. Ở nồng độ cao, mitomycin cũng ức chế cả tổng hợp ARN và protein.

Dược động học

Sau khi tiêm tĩnh mạch 30, 20, 10 hoặc 2 mg mitomycin, nồng độ tối đa trung bình của mitomycin trong máu lần lượt là 2,4; 1,7; 0,52 và 0,27 microg/ml. Nồng độ mitomycin trong máu giảm nhanh. Trong một nghiên cứu, dùng các liều 30, 20, 10 và 2 mg, nồng độ mitomycin giảm 50% lần lượt sau 17, 10, 9 và 6 phút. Nồng độ mitomycin giảm nhanh là do thuốc phân bố vào mô, nhưng không qua được hàng rào máu - não, và do enzym làm mất hoạt tính của thuốc đã được hoạt hóa, chứ không phải nguyên nhân chính là do thải trừ. Thuốc tập trung nhiều nhất vào các mô ung thư. Thể tích phân bố là 22 lít/m², nồng độ cao được tìm thấy ở thận, lưỡi, cơ bắp, tim và các mô phổi. Mitomycin không phân bố vào hệ TKTW. Mitomycin bị mất hoạt tính nhanh ở microsom gan, thận, lách, não

và tim, vì các cơ quan này có hàm lượng cao các enzym chuyên hóa mitomycin. Có một mối tương quan có ích: Đối với loại ung thư mà mitomycin không có tác dụng thì thuốc mất hoạt tính nhanh; còn nếu mitomycin có tác dụng thì thuốc mất hoạt tính chậm. Khi đưa thuốc vào trong bàng quang, thuốc ngấm ít vào máu.

Mitomycin được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyên hóa không còn hoạt tính. Chỉ dưới 10% liều tiêm tĩnh mạch được thải trừ dưới dạng còn hoạt tính. Một lượng rất nhỏ mitomycin cũng được thải trừ qua mật. Nửa đời thải trừ của mitomycin là 23 - 78 phút. Khi liều tăng, chuyển hóa qua gan bão hòa, nhiều thuốc hơn được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Mitomycin được chỉ định phối hợp với một số thuốc khác để điều trị ung thư biểu mô tuyến dạ dày hoặc tụy không đáp ứng với phẫu thuật và/hoặc xạ trị. Mitomycin cũng được dùng để điều trị ung thư biểu mô hậu môn hoặc thực quản, ung thư biểu mô tuyến đại tràng hoặc vú; một số ung thư ở đầu và cổ; mắt; ung thư biểu mô túi mật muộn, ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ; ung thư biểu mô tế bào lát cổ tử cung, và ung thư tuyến tiền liệt.

Mitomycin được chỉ định để điều trị tại chỗ carcinom bàng quang bề mặt.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiêu cầu dưới 100 000/mm³, bạch cầu dưới 4 000/mm³, nồng độ creatinin huyết thanh trên 1,7 mg/100 ml.

Người bệnh có thời gian prothrombin và thời gian chảy máu kéo dài, có rối loạn đông máu, xuất huyết do mội nguyên nhân.

Nhiễm khuẩn cấp nặng.

Chứng vắc xin phòng sốt vàng.

Suy thận. Người mang thai.

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Mitomycin có độc tính cao, chỉ số điều trị thấp, cần phải có thày thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm sử dụng hóa trị liệu ung thư chỉ định điều trị và theo dõi trong suốt quá trình điều trị.

Phải có phòng riêng để pha thuốc và thao tác với thuốc. Người thao tác với thuốc phải được huấn luyện, phải mặc quần áo bảo hộ ống tay dài, đeo găng, đeo kính, đeo khẩu trang, đội mũ; không được để thuốc vương vãi ra vùng thao tác. Phụ nữ mang thai không được thao tác với thuốc.

Cần thông báo cho người bệnh về độc tính có thể xảy ra, đặc biệt là suy tủy, có thể tử vong do giảm bạch cầu, nhiễm khuẩn huyết.

Vì giảm tiêu cầu và/hoặc giảm bạch cầu có thể 8 tuần mới xảy ra sau khi bắt đầu điều trị mitomycin, nên phải làm huyết đồ, thời gian prothrombin, thời gian chảy máu nhiều lần trong suốt quá trình điều trị, và ít nhất 7 tuần sau khi ngừng thuốc. Phải ngừng thuốc, nếu thấy bạch cầu dưới 4 000/mm³ hoặc tiêu cầu dưới 100 000/mm³ và chỉ dùng thuốc trở lại khi huyết học phục hồi.

Phải theo dõi chức năng thận và hô hấp (ho, khó thở, ho ra máu, X-quang phổi). Nếu thấy có hiện tượng nhiễm độc phổi, phải ngừng thuốc.

Phải điều trị ở bệnh viện, thường xuyên xác định chức năng tạo máu, chức năng thận, phổi.

Các dụng cụ thao tác với thuốc (kim tiêm, bơm tiêm, lọ, ống tiêm, găng tay, bộ tiêm truyền, dụng cụ thủy tinh) phải thu gom vào một túi riêng, rồi đốt.

Thuốc làm giảm tiêu cầu, gây ra xuất huyết; vì vậy, tránh những tác động gây ra chảy máu chân răng, tránh dùng các vật sắc nhọn gây chảy máu, tránh các vận động có thể gây ra bầm tím.

Tiêm vào động mạch gan có thể làm rối loạn chức năng gan và mật như viêm túi mật và hoạt tử ống mật.

Nên kiểm tra chức năng thận trước và sau mỗi đợt điều trị.

Nên thận trọng ở bệnh nhân thở oxy dùng mitomycin, do hội chứng suy hô hấp đã được báo cáo ở 1 số bệnh nhân đang thở oxy dùng mitomycin kết hợp với các hóa trị liệu khác.

Thời kỳ mang thai

Đã thấy mitomycin gây quái thai ở động vật thí nghiệm. Vì vậy, không dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Chỉ dùng khi không còn biện pháp nào khác để cứu người bệnh và phải biết rõ là thai sẽ bị tổn hại.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa biết mitomycin có bài tiết vào sữa mẹ không, nhưng do thuốc có thể gây nhiều tai biến nặng, nên nếu mẹ sử dụng thuốc thì không được cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nhiều ADR không thể tránh được, vì là biểu hiện tác dụng dược lý của thuốc và dựa vào đó để điều chỉnh liều.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Suy tim sung huyết (3 - 15%, liều > 30 mg/m²).

Máu: Suy tụy xương, gây ra giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu.

Toàn thân: Sốt (14%), người khó chịu, dị cảm, suy nhược, mệt mỏi, giảm cân, kể cả ở người đáp ứng với thuốc.

Tiêu hoá: Buồn nôn và nôn (14%) xảy ra sau khi tiêm thuốc được 1 - 2 giờ. Buồn nôn kéo dài đến 2 - 3 ngày; nôn giảm nhanh hơn.

Ngoài ra, chán ăn, viêm dạ dày.

Da và niêm mạc: Loét miệng, rụng tóc, tróc da, ngứa, biến màu móng tay. Đau và cứng ở chỗ tiêm do thuốc kích ứng. Ban da và loét ở chỗ tiêm và cả xa chỗ tiêm, xảy ra nhiều tuần đến nhiều tháng sau khi tiêm mitomycin, có thể xảy ra cả khi thuốc không thoát ra ngoài mạch. Nếu thuốc thoát ra ngoài mạch sẽ bị viêm té bào, hoại tử mô, tróc vảy; có thể có cảm giác đau nhói và nóng bừng.

Thận: Tăng urê huyết; tăng creatinin huyết; tỷ lệ tai biến cao hơn, nếu tổng liều dùng trên 50 mg/m²; suy thận do tiêu huyết và urê huyết cao.

Hô hấp: Ho (7%), ho ra máu, khó thở; viêm phổi kẽ, có thể khá nặng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Mạch: Viêm tĩnh mạch huyết khối.

Sinh dục: Vô tinh trùng, vô kinh, dẫn đến vô sinh.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Hội chứng urê huyết - tiêu huyết: (biểu hiện bằng thiếu máu tiêu huyết ở mao mạch, giảm tiểu cầu, suy thận, tăng huyết áp) có thể nặng và tử vong. Phù phổi cũng là một biểu hiện của hội chứng này và có tiên lượng rất xấu, chủ yếu xảy ra nếu đã dùng thuốc trên 6 tháng phối hợp với thuốc chống ung thư fluorouracil hoặc tamoxifen. Tuy vậy, hội chứng này đã xảy ra ở người dùng thuốc dưới 6 tháng, hoặc ở người dùng mitomycin phối hợp với các thuốc khác.

Loét băng quang: Sau khi sinh thiết chỗ u băng quang để chẩn đoán, nếu điều trị băng bom thuốc vào băng quang, có thể bị loét ở chỗ sinh thiết, là do chỗ sinh thiết chưa lành. Đã có trường hợp bị vôi hóa niêm mạc băng quang sau khi điều trị băng bom thuốc vào băng quang.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn đã nêu ở trên. Đối với các thông số huyết học, chức năng thận, phải xác định khi bắt đầu điều trị và định kỳ trong quá trình điều trị. Nếu thấy quá nặng hoặc quá bất thường, phải ngừng điều trị.

Buồn nôn và nôn có thể giảm nhiều nếu người bệnh được dùng trước thuốc chống nôn như metoclopramid hoặc domperidon.

Nếu giảm tiểu cầu nặng, phải truyền tiểu cầu; nếu giảm bạch cầu nặng, phải truyền bạch cầu. Chỉ dùng lại mitomycin khi các thông số huyết học đã phục hồi.

Nếu bị loét và hoại tử da nặng, phải ghép da.

Khi có độc tính với phổi, phải ngừng thuốc, dùng corticosteroid có thể có ích.

Hội chứng urê huyết - tiêu huyết có thể xử trí bằng dùng corticoid, thay thế huyết tương và tiêm tĩnh mạch vincristin (xem thêm tương tác thuốc).

Liều lượng và cách dùng

Liều mitomycin phải dựa vào đáp ứng lâm sàng, các thông số huyết học và sự dung nạp thuốc của người bệnh, và tiền sử người bệnh có dùng thuốc khác cũng gây úc chế tuy xương hay không. Liều phải điều chỉnh để được đáp ứng điều trị tốt nhất, nhưng tai biến ít nhất. Nếu các thông số huyết học đã phục hồi hoàn toàn, sau khi dùng các hóa trị liệu ung thư trước đây, thường dùng liều khởi đầu tiêm tĩnh mạch duy nhất một lần là 10 - 20 mg/m². Liều lớn hơn 20 mg/m² làm tăng độc tính và cũng không có hiệu quả tốt hơn. Cứ sau khoảng 6 - 8 tuần, có thể dùng thuốc lặp lại. Chế độ liều thường dùng khác: 4 - 10 mg (60 - 150 microgam/kg), 1 - 6 tuần một lần. Thời gian ngừng thuốc phải phụ thuộc vào sự hồi phục số lượng tiểu cầu và bạch cầu. Có khoảng 25% người bệnh sau 8 tuần, tiểu cầu và bạch cầu vẫn chưa phục hồi. Liều phải giảm hơn khi dùng phối hợp với các thuốc chống ung thư khác.

Nếu sau 2 lần dùng mitomycin mà bệnh vẫn không đáp ứng với thuốc, thì không nên dùng nữa. Tổng liều mitomycin không được quá 80 mg/m².

Mitomycin được tiêm vào tĩnh mạch chậm qua một cathete. Nhưng thông thường, nên tiêm thuốc vào dây dẫn của bộ truyền tĩnh mạch đang truyền dịch để tránh thuốc ra ngoài mạch. Phải đảm bảo tiêm thuốc vào trong mạch, nếu thuốc ra ngoài mạch, sẽ bị viêm tổ chức dưới da sâu, loét, hoại tử và tróc vảy.

Ung thư băng quang: Thường đưa thuốc nhỏ giọt vào trong băng quang, dùng dung dịch 1 mg/ml. Để điều trị ung thư bàng quang, có thể dùng tuần 1 lần 40 mg, trong 8 tuần; hoặc tuần 3 lần, mỗi lần 20 mg, trong 7 tuần; hoặc 10 - 40 mg bơm nhỏ giọt vào băng quang trong 3 giờ (cứ 15 - 30 phút di chuyển bệnh nhân một lần), 1 hoặc 3 lần mỗi tuần, tổng cộng tất cả 20 liều. Nên lưu giữ dung dịch thuốc trong băng quang ít nhất 1 giờ.

Để dự phòng tái phát, sau khi cắt bỏ u qua nội soi niệu đạo - băng quang, cho nhỏ giọt vào băng quang 40 mg thuốc trong 40 ml nước cất, cách 2 tuần 1 lần trong 6 tháng, sau đó, mỗi tháng một lần. Thời gian điều trị không thể xác định chung được, mà phụ thuộc vào diễn biến của từng trường hợp. Trung bình là 18 tháng.

Cách pha thuốc

Để tiêm tĩnh mạch, thường pha nồng độ 0,5 mg/ml. Thuốc bột mitomycin trong lọ 5, 10, 20 hoặc 40 mg được pha bằng cách thêm một thê tích nước cất tiêm tương ứng 10, 20, 40 hoặc 80 ml. Lắc cho tan hết, được dung dịch trong suốt, màu xanh tím. Nếu dung dịch có vẫn đục hoặc biến màu thành màu hồng, phải vứt bỏ.

Để đưa thuốc vào băng quang, pha dung dịch 1 mg/ml.

Tương tác thuốc

Với các thuốc khác cũng gây úc chế tuy xương hoặc phối hợp với xạ trị, rất dễ xảy ra suy tuỷ, làm tăng nguy cơ giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu. Cần điều chỉnh giảm liều mitomycin.

Với doxorubicin dễ làm tăng độc tim. Khi phối hợp, tổng liều doxorubicin không được quá 450 mg/m².

Với alcaloid dừa cạn (vincristin, vinblastin): Người bệnh dùng mitomycin, sau đó dùng alcaloid dừa cạn, có thể xảy ra co thắt phế

quản cấp, có khi rất nặng, đe dọa tính mạng. Tai biến thường xuất hiện sau khi dùng alcaloid dùa cạn được vài phút đến nhiều giờ. Khi phối hợp mitomycin với chủng vắc xin virus chết, đáp ứng kháng thể của người bệnh giảm, là do mitomycin ức chế cơ chế bảo vệ bình thường của cơ thể.

Khi phối hợp với vắc xin virus sống, mitomycin làm tăng khả năng phát triển của virus vắc xin, gây ra nhiều tác dụng không mong muốn và làm giảm đáp ứng kháng thể của người bệnh với vắc xin. Với vắc xin chống sốt vàng: Nguy cơ gây ra bệnh do tiêm vắc xin, có thể dẫn đến tử vong.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc bột mitomycin tiêm trong lọ nút kín được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, không quá 40 °C, tránh ẩm và tránh ánh sáng. Trong những điều kiện như trên, thuốc ổn định được ít nhất 4 năm.

Sau khi pha với nước cất tiêm (trong bột đã có sẵn manitol hoặc natri clorid), dung dịch mitomycin 0,5 mg/ml (0,05%) có pH 6 - 8 ổn định được 1 tuần ở nhiệt độ thường và 2 tuần ở tủ lạnh 2 - 8 °C. Dung dịch mitomycin 0,05% pha loãng trong glucose 5% thành dung dịch 20 - 40 microgam/ml để truyền tĩnh mạch, ổn định được 3 giờ ở nhiệt độ thường; vì thế, ít khi dùng cách này; nếu dung môi là natri clorid 0,9% ổn định được 12 giờ; còn nếu dung môi là dung dịch tiêm natri lactat, ổn định được 24 giờ.

Dung dịch có mitomycin 5 - 15 mg và heparin 1 000 - 10 000 đơn vị trong 30 ml natri clorid 0,9% ổn định trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ

Thuốc tương kỵ với dung dịch pH quá acid (pH < 5,6) hoặc quá kiềm (pH > 10), với các chất oxy hóa hoặc chất khử, làm biến màu dung dịch từ tím sang hồng và có thể có kết tủa.

Không được phối hợp với các thuốc sau đây trước khi tiêm hoặc truyền: Dung dịch glucose 20%; dung dịch glucose có kali clorid hoặc calci clorid; các vitamin B₁, B₆, B₁₂, C, K; glutathion, cystein, cystin; ampicilin, cephalothin, gentamicin, cephaloridin, các tetracyclin; deslanosid; adriamycin, L-asparaginase, cyclophosphamid, bleomycin, vinorelbine; filgrastim.

Quá liều và xử trí

Khi dùng quá liều, thuốc gây rất nhiều tai biến (xem phần tác dụng không mong muốn, nhưng mức độ nặng hơn). Tai biến quan trọng nhất ảnh hưởng đến tính mạng là suy tủy (giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu) dẫn đến xuất huyết và nhiễm khuẩn.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu; truyền tiểu cầu, nếu giảm tiểu cầu nặng; truyền bạch cầu, nếu giảm bạch cầu nặng. Có thể phải dùng kháng sinh phổ rộng để chống nhiễm khuẩn. Xử trí quá liều gồm các biện pháp hỗ trợ chung và điều trị triệu chứng.

Chỉ dùng lại mitomycin khi các thông số huyết học đã phục hồi.

Thông tin quy chế

Mitomycin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

MITOXANTRON HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Mitoxantrone hydrochloride.

Mã ATC: L01DB07.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch đậm đặc 2 mg/ml, dùng để truyền tĩnh mạch sau khi pha loãng. Lọ 10 ml; 12,5 ml; 15 ml; 20 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mitoxantron hydrochlorid là dẫn chất anthracendion có tác dụng chống ung thư. Mặc dù cơ chế chính xác của mitoxantron chưa được xác định, mitoxantron được cho là can thiệp vào chức năng của topoisomerase II. Enzym topoisomerase liên kết với DNA qua các liên kết cộng hóa trị, hình thành phức hợp không bền enzym-DNA. Phức hợp này tham gia vào phản ứng làm thay đổi định khu DNA tạo điều kiện cho việc hình thành cấu trúc của sợi đơn và sợi kép DNA. Mitoxantron ổn định phức hợp enzym-DNA không bền, do đó ngăn cản quá trình gắn kết các sợi DNA.

Cơ chế khác của mitoxantron gây độc tế bào có thể là sự tích tụ và cố kết các sợi DNA thông qua các liên kết chéo tĩnh điện, hình thành các gốc tự do phá vỡ các sợi DNA, ức chế protein kinase C, gây cảm ứng sự chết tế bào theo chương trình của các tế bào ung thư.

Mitoxantron làm chậm sự tiến triển của chu kỳ tế bào phụ thuộc vào nồng độ và thời gian. Mặc dù thuốc không đặc hiệu cho chu kỳ tế bào nhưng rất độc với tế bào ở pha S muộn.

Sự kháng của khối u đối với mitoxantron có thể xảy ra do gia tăng P-glycoprotein, do thay đổi hàm lượng hoặc hoạt tính của topoisomerase II, tăng cơ chế sửa chữa DNA hoặc cơ chế khác. Sự kháng chéo không hoàn toàn với anthracycline khác đã được chứng minh *in vitro*, nên bệnh nhân không đáp ứng với anthracycline khác vẫn có thể có đáp ứng đối với mitoxantron trong một số trường hợp.

Dược động học:

Có sự phụ thuộc tuyến tính giữa liều lượng và diện tích dưới đường cong (AUC) khi nồng độ tiêm truyền tĩnh mạch mitoxantron từ 15 đến 90 mg/m². Mitoxantron phân bố rộng vào các mô. Ở giai đoạn ổn định, thể tích phân bố vượt quá 1 000 lít/m². Ở giai đoạn thải trừ, nồng độ mitoxantron ở các mô lớn hơn trong máu.

Khi nồng độ trong huyết tương từ 26 đến 455 nanogam/ml, tỷ lệ thuốc liên kết với protein huyết tương là 78%. Tỷ lệ liên kết protein của thuốc không phụ thuộc vào nồng độ trong máu, và không bị ảnh hưởng bởi các thuốc khác như aspirin, doxorubicin, heparin, phenytoin, prednisolon, prednison, hay methotrexat.

Mitoxantron phân bố vào sữa; nồng độ 18 nanogam/ml trong sữa đã được phát hiện ở bệnh nhân sau 28 ngày dùng liều cuối cùng.

Sau một liều tiêm tĩnh mạch, được động học của mitoxantron có thể theo mô hình 3 ngắn. Nửa đời trong huyết tương trung bình từ 6 đến 12 phút ở pha đầu tiên, 1 đến 3 giờ ở pha thứ hai, và 23 đến 215 giờ ở pha cuối (trung bình khoảng 75 giờ).

Quá trình chuyển hóa của mitoxantron vẫn chưa được xác định chính xác. Thuốc được thải trừ qua nước tiểu và phân ở dạng không đổi hoặc ở dạng chuyển hóa không hoạt tính. Trong chu kỳ 5 ngày sau khi dùng thuốc, 25% liều dùng được thải trừ qua phân ở dạng không thay đổi hoặc chuyển hóa; 11% liều được thải trừ qua nước tiểu, trong đó 65% là dạng không thay đổi và 35% còn lại là các dẫn chất monocarboxylic, dicarboxylic hoặc phức hợp glucuronid. Độ thanh thải giảm ở bệnh nhân suy gan. Cụ thể, khi sử dụng cùng một liều, AUC ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan nặng (nồng độ bilirubin huyết thanh trên 3,4 mg/dl) gấp 3 lần bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

Chỉ định

Điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy.

Ung thư tuyến tiền liệt kháng với điều trị hormon.

Bệnh xơ cứng bì rải rác giai đoạn tiền triển thứ phát hoặc tái phát.

Ung thư xương của trẻ em.

Ung thư vú giai đoạn di căn, u lympho ác tính không Hodgkin, ung thư gan và ung thư buồng trứng.

Chống chỉ định

Bệnh nhân mẫn cảm với mitoxantron hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc, bệnh xơ cứng bì hệ thống với phân suất tổng máu thất trái (LVEF) dưới 50%, hoặc suy giảm đáng kể chỉ số LVEF.

Thận trọng

Cần phải sử dụng mitoxantron dưới sự giám sát của nhân viên y tế có trình độ, có kinh nghiệm trong việc sử dụng thuốc này.

Thường xuyên kiểm tra các thông số huyết học, hóa sinh và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Nên điều trị nhiễm khuẩn trước khi bắt đầu điều trị hoặc đồng thời khi điều trị bằng mitoxantron.

Không nên sử dụng mitoxantron cho những bệnh nhân có tiền sử suy tủy thứ phát sau hóa trị liệu lần đầu, trừ khi lợi ích từ việc sử dụng lớn hơn nguy cơ suy tủy nghiêm trọng. Thông thường không sử dụng mitoxantron cho bệnh nhân có số lượng bạch cầu ít hơn $1\ 500/\text{mm}^3$. Mitoxantron gây suy tủy, đặc biệt là suy giảm bạch cầu dẫn đến nhiễm khuẩn, do đó nên thường xuyên tiến hành kiểm tra số lượng tế bào máu ngoại vi.

Mitoxantron không chỉ gây nhiễm độc máu, mà khi dùng liều cao điều trị bệnh bạch cầu có thể gây suy tủy, do đó yêu cầu kiểm soát chặt chẽ các chỉ số huyết học, chỉ số hóa sinh cũng như sẵn sàng các biện pháp điều trị hỗ trợ kèm theo.

Mitoxantron gây độc với tim mạch, do đó tất cả các bệnh nhân nên được theo dõi tiền sử bệnh, kiểm tra sức khỏe cũng như điện tâm đồ trước khi bắt đầu điều trị. Để kiểm tra tim mạch nên xác định phân suất tổng máu thất trái (LVEF) bằng chụp cộng hưởng từ (MRI), chụp phóng xạ da cổng thành mạch (MUGA), siêu âm tim (echocardiogram). Đặc biệt lưu ý khi đạt liều tích lũy trên $160\ \text{mg}/\text{m}^2$ (được tính cho cả cuộc đời người bệnh).

Bệnh nhân ung thư hoặc bệnh xơ cứng bì rải rác điều trị bằng mitoxantron có nguy cơ bị bạch cầu cấp dòng tủy thứ phát. Nguy cơ mắc bệnh tăng lên trong trường hợp sử dụng thuốc chống ung thư nhóm anthracycline phối hợp với nhóm thuốc chống ung thư khác có tác dụng phá hủy DNA, ở bệnh nhân ung thư tình trạng nặng có tiền sử sử dụng thuốc gây độc tế bào, hoặc bệnh nhân sử dụng liều cao anthracycline.

Bệnh nhân dùng mitoxantron có nước tiểu màu xanh lá cây hoặc xanh lam trong vòng 24 giờ sau khi dùng thuốc. Màng cứng giác mạc có thể đổi màu xanh.

Bệnh nhân nên thông báo ngay cho bác sĩ hoặc nhân viên y tế nếu có bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nhiễm khuẩn nào như sốt, ớn lạnh, đau họng, ho, đi tiểu buốt, đi tiểu nhiều, chảy máu hoặc thâm tím khác thường.

Mitoxantron có thể gây hội chứng ly giải u (điều trị bạch cầu cấp hay u lympho ác tính), kết quả làm tăng acid uric trong máu, do đó trước khi điều trị bằng mitoxantron, nên điều trị dự phòng tăng acid uric trong máu và kiểm tra nồng độ acid uric huyết trong suốt thời gian điều trị.

Trước khi tiêm truyền tĩnh mạch, dạng thuốc còn bao bì đóng gói và dung dịch đã pha loãng nên được kiểm tra về độ trong và màu sắc.

Thời kỳ mang thai

Mitoxantron có thể gây độc bào thai khi sử dụng cho phụ nữ đang mang thai. Tuy nhiên, có thể cân nhắc giữa lợi ích điều trị nhất định so với mức độ nguy cơ có hại cho thai nhi.

Chưa có nghiên cứu đầy đủ nào về sử dụng mitoxantron ở phụ nữ có thai. Phụ nữ điều trị xơ cứng bì rải rác nên kiểm tra tình trạng mang thai trước khi bắt đầu sử dụng mitoxantron. Chỉ sử dụng mitoxantron trong trường hợp đe dọa tính mạng hoặc các thuốc an toàn hơn không có hiệu quả hoặc các thuốc khác không thể sử dụng.

Khi sử dụng, bệnh nhân mang thai cần được thông báo đầy đủ về nguy cơ với bào thai. Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ được khuyến cáo không nên mang thai trong thời gian điều trị bằng mitoxantron.

Thời kỳ cho con bú

Mitoxantron phân bố được vào sữa mẹ. Vì những phản ứng bất lợi nặng có thể xảy ra, nên ngừng cho bú trước khi điều trị.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Tuần hoàn: Loạn nhịp tim (3 - 18%), phù (10 - 31%), thay đổi điện tâm đồ (11%).

TKTW: Đau (8 - 41%), mệt mỏi (39%), sốt (6 - 78%), đau đầu (6 - 13%).

Da: Rụng tóc (20 - 61%), thay đổi màu móng tay (11%).

Nội tiết và chuyển hóa: Mất kinh (28 - 53%), rối loạn kinh nguyệt (26 - 61%), tăng đường huyết (10 - 31%).

Tiêu hóa: Đau bụng (9 - 15%), chán ăn (22 - 25%), buồn nôn (26 - 76%), táo bón (10 - 16%), ợ chúa (14 - 47%), chảy máu đường tiêu hóa (2 - 16%), viêm niêm mạc (10 - 29%), viêm miếng (8 - 29%), khó tiêu (5 - 14%), nôn (6 - 11%), rối loạn cân nặng (13 - 17%).

Tiết niệu: Rối loạn tiêu tiện (6 - 11%), nhiễm khuẩn đường niệu (7 - 32%).

Máu: Giảm bạch cầu đa nhân trung tính (79 - 100%), giảm bạch cầu (9 - 100%), giảm bạch cầu lympho (72 - 95%), thiếu máu (5 - 75%), giảm hemoglobin (43%), giảm tiểu cầu (33 - 39%), xuất huyết hoặc thâm tím (6 - 11%), suy tủy (bắt đầu sau 7 - 10 ngày, cao nhất vào ngày 14, hồi phục sau 21 ngày).

Gan: Phosphatase kiềm tăng (37%), transaminase tăng (5 - 20%), gamma-glutaryl transpeptidase tăng (3 - 15%).

Thần kinh cơ và xương: Yếu (24%).

Thận: Tăng creatinin (13%), tiểu tiện ra máu (11%), tăng BUN (nitrogen của urê huyết) (22%).

Hô hấp: Ho (5 - 13%), khó thở (6 - 18%), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (7 - 53%).

Khác: Nám (9 - 15%), nhiễm khuẩn (5 - 18%), nhiễm trùng (31 - 34%).

Thường gặp, 10/100 > ADR > 1/100

Tuần hoàn: Thiếu máu cục bộ (5%), phân suất tổng máu thất trái giảm ($\leq 5\%$), tăng huyết áp (4%), suy tim sung huyết (2 - 5%).

TKTW: Ốn lạnh (5%), hồi hộp lo âu (5%), trầm cảm (5%), co giật (2 - 4%).

Da: Nhiễm khuẩn da.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm calci huyết (10%), giảm kali huyết (7 - 10%), giảm natri huyết (9%), rong kinh (7%).

Tiêu hóa: Bệnh áp tu miệng (10%).

Tiết niệu sinh dục: Liệt dương (7%), vô sinh (5%).

Máu: Giảm bạch cầu hạt (6%), xuất huyết (6%).

Gan: Vàng da (3 - 7%).

Thần kinh - cơ: Đau lưng (8%), đau cơ (5%), đau khớp (5%).

Mắt: Viêm kết mạc (5%), mắt thị lực (3%).

Thận: Suy thận (8%), protein niệu (6%).

Hô hấp: Viêm mũi (10%), viêm phổi (9%), viêm xoang (6%).

Khác: Nhiễm khuẩn toàn thân, toát mồ hôi (9%), ung thư bạch cầu thứ phát (1 - 2%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Chỉ đề cập đến những ADR nguy hiểm đến tính mạng: Ung thư bạch cầu cấp, dị ứng, phản ứng phản vệ, sốc phản vệ, tràn máu và viêm tĩnh mạch nơi tiêm, viêm phổi kẽ (mắc phải khi điều trị phối hợp thuốc), bứt rứt khó chịu ở da, mắt màu da, làm xanh da, nổi mẩn, tim đập nhanh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đối với bệnh nhân xuất hiện và tiến triển nhiễm khuẩn, cần tiến hành xác định số lượng tế bào máu, bao gồm cả số lượng tiểu

cầu. Không nên điều trị bằng mitoxantron cho bệnh nhân xơ cứng bì rải rác trong trường hợp số lượng bạch cầu trung tính dưới $1\ 500/\text{mm}^3$. Thường tiêm truyền mitoxantron từ 1 đến 4 giờ trong trường hợp cáy ghép tủy xương dùng liều cao.

Ngừng dùng thuốc trong trường hợp bệnh nhân có chỉ số phân suất tổng máu thất trái (LVEF) dưới giới hạn cho phép thông thường hoặc giảm nghiêm trọng trên lâm sàng. Ngừng dùng liều điều trị cảm ứng thứ hai trong trường hợp bệnh nhân phát triển tình trạng nguy kịch, có nguy hiểm đến tính mạng, trong trường hợp nhiễm độc không liên quan đến máu. Chỉ dùng lại thuốc khi độc tính đã được xử lý.

Mức độ an toàn của thuốc trong bệnh nhân suy giảm chức năng gan chưa được nghiên cứu đầy đủ. Bệnh nhân ung thư suy giảm chức năng gan có thể giảm liều điều trị, bệnh nhân điều trị xơ cứng bì rải rác suy giảm chức năng gan không nên điều trị bằng mitoxantron. Ngừng dùng thuốc trong trường hợp bệnh nhân có kết quả kiểm tra chức năng gan bất thường. Thường xuyên tiến hành kiểm tra chức năng gan trước mỗi liều mitoxantron.

Ngừng tiêm truyền ngay nếu xuất hiện ADR tại nơi tiêm (thuốc thoát ra khỏi mạch) như đau, nóng rát, ngứa, đỏ, sưng, đổi màu xanh, loét. Tiêm lại tại một mạch khác. Sự thoát mạch của thuốc có thể xảy ra trong quá trình tiêm truyền ngay cả khi máu vẫn quay trở lại mạch, có thể kèm theo đau nhức hoặc nóng rát. Nếu phát hiện hoặc nghi ngờ thoát mạch, chườm nước đá gián đoạn vùng da thuốc xâm nhập và vùng bị ảnh hưởng nặng nhất. Khu vực tiêm nên được kiểm tra thường xuyên, phòng nguy cơ xảy ra quá mẫn nơi tiêm. Nếu có dấu hiệu dị ứng cục bộ tiến triển, cần tiến hành tư vấn phẫu thuật sớm. Để giảm nguy cơ thoát mạch, dung dịch pha loãng mitoxantron hydrochlorid được đưa chậm vào một đường truyền tĩnh mạch của dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5% trong tối thiểu 3 phút; và thường được truyền trong khoảng từ 15 - 30 phút. Đường ống tiêm truyền tĩnh mạch nên được gắn với kim bướm hoặc thiết bị khác phù hợp với việc đưa thuốc vào mạch máu lớn. Nếu có thể, nên tránh các mạch máu gần khớp, mạch máu gần khu vực tổn thương, gần mạch bạch huyết.

Liệu lượng và cách dùng

Liều dùng được tính theo mitoxantron (dạng base). 1,2 mg mitoxantron hydrochlorid tương đương với 1 mg mitoxantron.

Mitoxantron hydrochlorid được sử dụng theo đường tiêm truyền tĩnh mạch. Không được dùng mitoxantron qua đường tiêm bắp, tiêm dưới da, tiêm động mạch, tiêm vào ống tủy sống.

Mitoxantron hydrochlorid cần phải được pha loãng trước khi truyền tĩnh mạch. Liều mitoxantron hydrochlorid nên pha loãng với ít nhất 50 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5%. Những dung dịch này sau đó có thể được pha loãng hơn nữa với natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5% và được sử dụng ngay lập tức. Dung dịch đã pha loãng nên được tiêm truyền từ từ trong ít nhất 3 phút, thông thường từ 15 đến 30 phút.

Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy

Người lớn:

Điều trị tấn công làn đầu ở bệnh nhân bị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (bệnh dòng tủy: AML, không phải dòng lympho: ANLL), tiêm truyền tĩnh mạch mitoxantron 12 mg/ $\text{m}^2/\text{ngày}$ trong 3 ngày (ngày 1 - 3), phối hợp với cytarabin (truyền tĩnh mạch liên tục trong 24 giờ, liều 100 mg/ $\text{m}^2/\text{ngày}$ trong 7 ngày (ngày 1 - 7). Nếu bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn có thể nhắc lại liều mitoxantron 12 mg/ m^2 , ngày 1 lần trong 2 ngày và 5 ngày cytarabin.

Nếu xảy ra độc tính nặng đe dọa đến tính mạng không phải độc tính trên hệ tao huyết trong đợt điều trị đầu thì ngừng dùng 2 ngày cho đến khi hết độc.

Điều trị cùng cố bao gồm mitoxantron 12 mg/ $\text{m}^2/\text{ngày}$ tiêm truyền tĩnh mạch trong 2 ngày đầu tiên, phối hợp với cytarabin 100 mg/ $\text{m}^2/\text{ngày}$ truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ trong 5 ngày đầu tiên. Đợt điều trị cùng cố đầu tiên được tiến hành khoảng 6 tuần sau đợt điều trị cuối cùng, đợt điều trị cùng cố thứ hai tiến hành 4 tuần sau đợt điều trị cùng cố thứ nhất.

Trẻ em:

Nhỏ hơn 2 tuổi: 0,4 mg/kg/ngày, ngày 1 lần trong 3 - 5 ngày

Lớn hơn 2 tuổi: 8 - 12 mg/ $\text{m}^2/\text{ngày}$, ngày 1 lần trong 4 - 5 ngày.

Ung thư tuyến tiền liệt

Điều trị ung thư tuyến tiền liệt tiến kháng với điều trị nội tiết, mức liều khuyên cáo là 12 - 14 mg/ m^2 , tiêm truyền tĩnh mạch nhanh, 21 ngày 1 lần; mitoxantron được dùng như là thuốc hỗ trợ cho liệu pháp corticosteroid (ví dụ, uống prednisolon 5 mg/lần, 2 lần/ngày, hydrocortison 40 mg/ngày).

Do nguy cơ có độc tim, mitoxantron chỉ dùng đến tổng liều 140 mg/ m^2 , còn liệu pháp corticosteroid vẫn tiếp tục.

Xơ cứng bì rải rác:

Trước khi dùng lần đầu và mỗi lần dùng tiếp theo phải đánh giá tình trạng tim như trong mục “Thận trọng” đã nêu. Để giảm tình trạng mất chức năng thần kinh, giảm tần số tái phát ở bệnh nhân tiến triển thứ phát (mạn tính), bệnh nhân có tái phát tiến triển, hoặc tiến triển xấu ở bệnh nhân đã giảm tái phát, liều khuyên cáo là 12 mg/ m^2 mitoxantron, tiêm truyền tĩnh mạch nhanh (5 - 15 phút), 3 tháng/lần.

Tổng liều tích lũy có thể tăng lên đến 140 mg/ m^2 đạt được sau khoảng 8 đến 12 lần dùng thuốc trong 2 đến 3 năm.

U lympho không Hodgkin: Mitoxantron 6 mg/ m^2 tiêm tĩnh mạch, ngày thứ nhất, chu kỳ 28 ngày, phối hợp với fludarabin 25 mg/ m^2 và cyclophosphamid 200 mg/ m^2 từ ngày 1 đến ngày 3. Điều trị trong 6 chu kỳ.

Tương tác thuốc

Cho đến nay, chưa có nghiên cứu đầy đủ nào về tương tác thuốc. Tránh sử dụng đồng thời mitoxantron với natalizumab, vắc xin sống vì làm tăng tác dụng của những thuốc này.

Trastuzumab làm tăng tác dụng của mitoxantron.

Mitoxantron làm giảm hoạt tính của vắc xin bất hoạt.

Mitoxantron có thể bị giảm tác dụng do một số cây thuộc chi *Echinacea*.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch đậm đặc mitoxantron hydrochlorid bảo quản ở 15 - 25 °C, không để đông lạnh. Theo nhà sản xuất, sau khi mở lọ thuốc, phần dung dịch đậm đặc chưa sử dụng không được giữ quá 7 ngày ở nhiệt độ phòng từ 15 đến 25 °C, và không quá 14 ngày trong tủ lạnh (2 - 8 °C). Phần không sử dụng nên bỏ đi ngay lập tức.

Mitoxantron hydrochlorid đã pha để tiêm truyền cần sử dụng trong ngày.

Tương kỵ

Không nên phối hợp, trộn đồng thời mitoxantron với heparin vì có khả năng tạo kết tủa. Mặt khác, vì các dữ liệu nghiên cứu cụ thể về tương kỵ chưa đầy đủ, nhà sản xuất khuyến cáo mitoxantron hydrochlorid không nên trộn để tiêm truyền đồng thời với bất kỳ thuốc nào khác.

Quá liều và xử trí

Có rất ít thông tin về độc tính cấp của mitoxantron, tuy nhiên cũng có những báo cáo về nhiều trường hợp quá liều một cách bất ngờ. 4 bệnh nhân tiêm tĩnh mạch 1 lần mitoxantron 140 - 180 mg/ m^2 từ một lần tiêm thể tích lớn gây giảm bạch cầu nghiêm trọng, kết hợp với nhiễm trùng dẫn đến tử vong.

Xử lý độc tính cần được duy trì trong suốt quá trình nhiễm khuẩn bao gồm hỗ trợ về xử lý huyết học, biện pháp phòng chống nhiễm khuẩn.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho mitoxantron.

Thông tin quy chế

Mitoxantron có trong Danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Mitoxantron "Ebewe"; Mitoxgen.

MOLGRAMOSTIM

Tên chung quốc tế: Molgramostim.

Mã ATC: L03AA03.

Loại thuốc: Thuốc kích thích dòng bạch cầu hạt - đại thực bào.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ bột đóng khô đã tiệt trùng 150 microgam ($1,67 \times 10^6$ đvqt), 300 microgam ($3,33 \times 10^6$ đvqt), 400 microgam ($4,44 \times 10^6$ đvqt) kèm ống nước cát 1 ml để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Molgramostim, yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt-đại thực bào người tái tổ hợp (rHu GM-CSF: recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor), là một glycoprotein tan được trong nước, không glycosyl hóa, có 127 acid amin với khối lượng phân tử là 14.477 dalton.

Molgramostim có tác dụng như một yếu tố tăng trưởng tạo máu, kích thích sự phát triển bạch cầu, đặc biệt là bạch cầu hạt, đại thực bào và bạch cầu đơn nhân to, và cũng làm tăng chức năng của bạch cầu trung tính và bạch cầu đơn nhân to đã trưởng thành, bao gồm làm tăng khả năng thực bào các vi khuẩn, làm tăng tác dụng độc trên các tế bào ác tính. Molgramostim đã được chứng minh là không kích thích và cũng không ức chế tăng trưởng tế bào ung thư. Molgramostim được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa giảm bạch cầu trung tính ở người bệnh dùng hóa trị liệu chống ung thư gây ức chế tuy xương; người bệnh ghép tuy xương đang trong thời kỳ bị giảm bạch cầu trung tính, và để chống giảm bạch cầu trung tính do dùng ganciclovir hoặc các thuốc gây giảm bạch cầu trung tính khác như cyclophosphamid. Tiêm dưới da GM-CSF cho thấy hiệu quả cao hơn tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da liều 3 microgam/kg/ngày cho kết quả là lượng bạch cầu tăng gấp 3 lần sau 10 ngày điều trị. Trong một nghiên cứu động học về mặt đáp ứng, dùng một liều duy nhất molgramostim, tác dụng tăng bạch cầu xuất hiện sau 1 - 4 giờ, và đạt mức tối đa 6 - 18 giờ sau khi tiêm. Nghiên cứu về liều lượng - đáp ứng ở khi, thấy tiêm tĩnh mạch molgramostim 5 ngày liên tiếp, đáp ứng tăng bạch cầu tối đa thu được với liều 15 microgam/kg mỗi ngày; nhưng trên người, thường dùng liều thấp hơn.

Dược động học

Dùng đồng vị ^{125}I đánh dấu phóng xạ, thấy sau khi tiêm tĩnh mạch cho người tình nguyên khỏe mạnh và cả người bệnh, thuốc phân bố khắp cơ thể, sau đó chuyển hóa nhanh, rồi bị thải trừ qua nước tiểu. Sau khi tiêm dưới da các liều 1 - 30 microgam/kg, cũng như sau khi tiêm tĩnh mạch các liều từ 3 đến 30 microgam/kg, AUC nằm trong khoảng 2,9 đến 266 nanogam/giờ/ml phụ thuộc vào liều dùng.

Sau khi tiêm dưới da 1 đến 15 microgam/kg, C_{\max} nằm trong khoảng 0,71 đến 15 nanogam/ml đạt được sau 4 - 6 giờ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch từ 0,3 đến 3,0 microgam/kg, nồng độ đỉnh nằm trong khoảng 6,9 đến 95,7 nanogam/ml. Còn sau khi tiêm truyền tĩnh mạch từ 3 đến 20 microgam/kg, nồng độ đỉnh nằm trong khoảng 18,19 đến 235 nanogam/ml.

Nửa đời thải trừ ($t_{1/2}$) của molgramostim sau khi tiêm tĩnh mạch là 1 - 2 giờ, sau khi tiêm dưới da là 2 - 3 giờ.

Khi tiêm dưới da, $t_{1/2}$ ngắn hơn thời gian đạt được C_{\max} là do trong khi thải trừ, lúc đầu vẫn có một lượng thuốc hấp thu từ chỗ tiêm vào tuần hoàn lớn hơn lượng thuốc thải trừ, nên nồng độ thuốc trong huyết tương vẫn tăng; còn $t_{1/2}$ khi tiêm dưới da dài hơn khi tiêm tĩnh mạch là do sự hấp thu chậm ở vị trí tiêm.

Khi dùng trong 1 năm sau khi ghép tế bào gốc, molgramostim tăng đáp ứng kháng thể với vắc xin cúm.

Molgramostim tăng đáp ứng kháng thể với vắc xin viêm gan B ở những bệnh nhân thâm tách máu.

Chỉ định

Giảm nguy cơ nhiễm khuẩn do giảm bạch cầu đa nhân trung tính ở người bệnh dùng hóa trị liệu độc tố bào.

Rút ngắn thời gian giảm bạch cầu đa nhân trung tính sau khi ghép tủy.

Điều trị giảm bạch cầu đa nhân trung tính do dùng zidovudin, gancyclovir, cyclophosphamid và các hội chứng có liên quan đến giảm bạch cầu đa nhân trung tính.

Chống chỉ định

Các bệnh ung thư dòng tủy như bệnh bạch cầu mạn dòng tủy, hội chứng loạn sản tủy, bệnh bạch cầu cấp dòng tủy.

Không được phối hợp khi dùng liệu pháp tia xạ diện rộng, vì dễ làm tăng độc với phổi.

Tiền sử có một bệnh tự miễn.

Mẫn cảm với molgramostim hoặc các thành phần khác có trong thuốc.

Thận trọng

Molgramostim hay gây tai biến. Do đó, chỉ dùng thuốc khi có thầy thuốc chuyên khoa ung thư chỉ định điều trị và theo dõi trong quá trình điều trị.

Không được dùng molgramostim từ 24 giờ trước, cho đến 24 giờ sau khi dùng hóa trị liệu độc tố bào hoặc liệu pháp tia xạ, do molgramostim kích thích làm cho tế bào tủy tăng sinh nhanh.

Cần thận trọng khi dùng cho người bệnh bị bệnh phổi, vì có thể gây ra khó thở, tràn dịch màng phổi, thâm nhiễm phổi, có thể dẫn đến tử vong.

Người bệnh ở trạng thái giữ nước và suy tim hoặc người bệnh bị bệnh tự miễn, khi dùng molgramostim để làm cho bệnh nặng thêm; do đó, cần hết sức thận trọng.

Thuốc có khả năng giảm độc tính trên tuy xương, nhưng không làm giảm độc tính của hóa trị liệu nói chung, vì vậy không nên dùng thuốc để tăng liều hóa trị liệu.

Với trẻ em, mới thử nghiệm lâm sàng trên một số ít trẻ em dưới 18 tuổi. Bước đầu thấy hiệu quả và tính an toàn không khác so với người lớn. Với người cao tuổi cũng vậy.

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ số liệu về dùng molgramostim cho người mang thai. Nghiên cứu trên động vật, molgramostim gây độc với thai và chức năng sinh sản. Dùng molgramostim cho khỉ với liều 6 và 10 microgam/kg mỗi ngày làm chết thai và sảy thai tự nhiên. Do đó, dùng molgramostim cho người mang thai cần cân nhắc, chỉ dùng khi bệnh quá nặng và không có phương pháp nào an toàn hơn thay thế.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa biết molgramostim có bài tiết vào sữa mẹ không. Nhưng do thuốc có thể gây nhiều tai biến vì vậy, cần xem xét để quyết định, hoặc là mẹ không dùng thuốc, hoặc nếu dùng thuốc thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tai biến của molgramostim thường từ nhẹ đến vừa. Những tai biến nặng có ảnh hưởng đến tính mạng hiếm khi xảy ra.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Sốt, nhức đầu, mệt mỏi, ớn lạnh.

Xương - cơ: Đau cơ, đau xương.

Máu: Giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ura eosin.

Tiêu hoá: Buồn nôn, nôn (8%), ỉa chảy, chán ăn.

Da: Ban da, ngứa, phản ứng viêm và đau ở chỗ tiêm, ban đỏ rải rác.

Chuyển hoá: Giảm albumin huyết, phù, tăng cân (14%).

Gan: Nhiễm độc gan, tăng bilirubin huyết.

Tim mạch: Hội chứng rò rỉ mao mạch với bệnh nhân ghép tủy xương (15%), viêm màng ngoài tim (2%), tràn dịch màng tim (1,5%).

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, hôn mê, mệt mỏi.

Thận: Thiếu năng thận (3%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Phản ứng dị ứng, phù mạch, co thắt phế quản.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp thoáng qua, nóng bừng đỏ mặt.

Hô hấp: Khó thở, đau ngực không đặc hiệu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Phổi: Co thắt phế quản, tràn dịch màng phổi, thâm nhiễm phổi.

Thần kinh: Co giật, dị cảm, lú lẫn.

Mắt: Viêm giác mạc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong điều trị, nếu thấy có biểu hiện khó thở, viêm màng phổi, tràn dịch màng phổi, thâm nhiễm phổi, hoặc viêm màng ngoài tim, tràn dịch màng ngoài tim, phải ngừng molgramostim ngay, vì có thể dẫn đến tử vong.

Khi bị quá mẫn cảm và nặng, như phản ứng kiêu phản vệ, phù mạch, co thắt phế quản, phải ngừng thuốc ngay và điều trị cấp cứu. Phải xét nghiệm máu, xác định công thức máu, số lượng tiểu cầu, hàm lượng albumin; nếu có thay đổi lớn thì phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách pha thuốc

Pha dung dịch để tiêm dưới da

Lấy 1 ml nước cát tiêm vô trùng cho vào lọ đựng thuốc bột molgramostim. Lắc nhẹ cho đến khi bột tan hoàn toàn sẽ được dung dịch đằng trương để tiêm dưới da.

Pha dung dịch để truyền tĩnh mạch

Để truyền tĩnh mạch, dung dịch molgramostim đã pha để tiêm dưới da như trên, được hòa loãng trong một túi hoặc lọ đã có sẵn một thể tích (đã tính toán theo yêu cầu) của dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% cho đến nồng độ ít nhất là 7 microgam/ml. Nếu pha nồng độ loãng hơn, thuốc bám vào vỏ túi hoặc vỏ lọ làm thuốc hao hụt nhiều.

Phải kiểm tra bằng mắt thường, độ trong và màu của dung dịch thuốc pha ra, trước khi tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch. Dung dịch thuốc phải không màu hoặc màu vàng nhạt.

Để truyền tĩnh mạch, cần có một bộ lọc và dây truyền tĩnh mạch không hấp phụ molgramostim và có lỗ lọc 0,20 - 0,22 micromet trên đường truyền.

Liều lượng

Điều trị hỗ trợ cho hóa trị liệu ung thư

Tiêm dưới da molgramostim bắt đầu vào lúc 24 giờ sau liều cuối cùng thuốc chữa ung thư, với liều 5 - 10 microgam/kg (60 000 - 110 000 dvqt/kg) mỗi ngày, trong 7 - 10 ngày. Không nên bắt đầu hóa trị liệu ung thư tiếp theo trong vòng 24 giờ sau khi sử dụng molgramostim.

Cây ghép tủy xương

Truyền tĩnh mạch molgramostim trong 4 - 6 giờ, với liều 10 microgam/kg (110 000 dvqt/kg) mỗi ngày, bắt đầu từ ngày sau khi ghép tủy xương và tiếp tục cho đến khi bạch cầu trung tính đạt được từ 1 000/mm³ trở lên, nhưng tối đa không quá 30 ngày. Không dùng cathete bằng silicon vì molgramostim hấp phụ nhiều vào silicon, thuốc sẽ bị hao hụt.

Điều trị giảm bạch cầu do ganciclovir

Để phòng và điều trị giảm bạch cầu trung tính do ganciclovir, tiêm dưới da molgramostim với liều 5 microgam/kg (60 000 dvqt/kg) mỗi ngày. Sau 5 ngày, cần điều chỉnh liều molgramostim tùy theo số bạch cầu trung tính.

Liều tối đa mỗi ngày cho bắt cứ chỉ định nào là 10 microgam/kg (110 000 dvqt/kg).

Tương tác thuốc

Khi phối hợp với liệu pháp tia xạ điện rộng, molgramostim dễ gây tràn dịch màng phổi, thâm nhiễm phổi, khó thở dẫn đến tử vong. Không được coi molgramostim là thuốc bổ trợ, làm giảm độc tính của hóa trị liệu ung thư để tăng liều dùng của thuốc chữa ung thư, vì như vậy sẽ gây ra nhiều tai biến rất nặng.

Molgramostim làm giảm albumin trong huyết tương. Nếu phối hợp với thuốc liên kết mạnh với albumin huyết tương sẽ làm tăng nồng độ ở dạng tự do của thuốc này, có thể gây độc cho cơ thể. Cần điều chỉnh liều các thuốc này.

Độ ổn định và bảo quản

Lọ bột đông khô molgramostim đã tiệt khuẩn phải bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8 °C, tránh ánh sáng. Sau khi pha với nước cát tiêm vô khuẩn, dung dịch molgramostim giữ được tác dụng trong 24 giờ, nếu để ở 2 - 8 °C. Dung dịch sau khi đã pha loãng với natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% phải tiêm truyền ngay. Thuốc đã pha ra không dùng đến phải vứt bỏ.

Tương kỵ

Molgramostim có thể hấp phụ vào thủy tinh hoặc chất dẻo. Do đó, không được hòa loãng nồng độ dưới 7 microgam/ml. Không được dùng cathete bằng silicon, vì silicon cũng hấp phụ thuốc.

Quá liều và xử trí

Trên người, liều gây độc của molgramostim là từ 16 microgam/kg mỗi ngày trở lên. Các biểu hiện thường thấy là nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, khó thở và có triệu chứng như bị cúm.

Khi bị ngộ độc, cần theo dõi chặt chẽ người bệnh, chăm sóc y tế và điều trị triệu chứng.

Phản ứng đầu tiên xảy ra trong khoảng 15 đến 180 phút sau khi dùng thuốc: Triệu chứng thường là hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, sốt, ra mồ hôi, nôn, buồn nôn, đau lưng, co thắt cơ chân, và khó thở. Thường xảy ra với tiêm truyền tĩnh mạch hơn là tiêm dưới da. Xử lý bằng cách bù dịch, thở oxy và cố định các cơ, kết hợp sử dụng các thuốc như acetaminophen, các NSAID và các thuốc giảm đau gây nghiện.

MOMETASON FUROAT

Tên chung quốc tế: Mometasone furoate.

Mã ATC: D07AC13; D07XC03, R01AD09; R03BA07.

Loại thuốc: Corticosteroid (xịt qua miệng, xịt vào mũi, dùng tại chỗ).

Dạng thuốc và hàm lượng

Dùng tại chỗ: Kem 0,1%; thuốc xịt 0,1%; thuốc mỡ 0,1% mometasone furoat.

Thuốc xịt qua miệng: Bột chiết xịt qua miệng 110 microgam (cung cấp 100 microgam mỗi lần xịt); 220 microgam (cung cấp 200 microgam mometason furoat mỗi lần xịt)

Thuốc xịt vào mũi: Dịch treo xịt vào mũi 0,05% (tương đương 50 microgam mometason furoat monohydrat mỗi lần xịt).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mometason furoat là một glucocorticoid tổng hợp có hoạt tính chống viêm. Các corticosteroid có tác dụng ức chế nhiều loại tế bào (dưỡng bào, bạch cầu ura eosin, bạch cầu trung tính, đại thực bào, tế bào lympho) và các chất trung gian (histamin, eicosanoid, leucotriene và cytokin) có liên quan tới viêm và hen. Các bạch cầu và đại thực bào giúp cho sự khởi đầu các đáp ứng qua trung gian các chất neutrôn trên. Mometason furoat ức chế sự bám của bạch cầu vào thành mạch bị tổn thương, sau đó ngăn cản các tế bào viêm không di chuyển đến vùng bị tổn thương, làm co mạch và giảm tính thấm của mạch máu, dẫn đến các tế bào viêm không đến được vị trí tổn thương.

Dược động học

Hấp thu:

Khi xịt vào mũi, không phát hiện thấy thuốc trong huyết tương.

Thuốc mỡ hoặc kem bôi: Hấp thu toàn thân của mometason furoat là 0,7%; hấp thu tăng lên khi dùng băng kín.

Dạng xịt qua miệng: Hấp thu toàn thân < 1%.

Phân bố: Mometason furoat gắn với protein 98 - 99%. Nửa đời thải trừ khi xịt qua miệng là 5 giờ.

Chuyển hóa: Mometason furoat được chuyển hóa ở gan qua CYP3A4 và tạo thành chất chuyển hóa.

Thái trù: Mometason furoat và chất chuyển hóa được thái trù trong phân, mật và nước tiểu.

Chỉ định

Làm giảm bớt các biểu hiện viêm và ngứa của các bệnh da đáp ứng với corticosteroid (mometason furoat là corticosteroid dùng tại chỗ có hiệu lực trung bình).

Điều trị triệu chứng bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa và quanh năm.

Dự phòng bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa.

Điều trị bệnh polip mũi ở người lớn

Điều trị duy trì bệnh hen để dự phòng hoặc bổ sung cho bệnh nhân hen cần dùng corticosteroid uống để giảm hoặc loại bỏ nhu cầu về corticosteroid uống.

Chống chỉ định

Không dùng mometason furoat cho người có quá mẫn với thuốc hoặc với bất cứ thành phần nào của chế phẩm. Không dùng thuốc này để điều trị con co thắt phế quản cấp tính trạng thái hen hoặc ở trẻ em dưới 4 tuổi (thuốc dùng xịt qua miệng).

Thận trọng

Mometason furoat xịt qua miệng có thể gây nhiễm *Candida albicans* ở miệng và họng. Bệnh nhân cần súc miệng sau khi xịt.

Corticosteroid có thể gây tăng nồng độ tuyến thượng thận hoặc ức chế trực tiếp dưới đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận (HPA), đặc biệt ở trẻ nhỏ hoặc bệnh nhân dùng liều cao trong thời gian kéo dài. Sự ức chế trực HPA có thể dẫn đến suy tuyến thượng thận.

Sự ức chế tuyến thượng thận có thể xảy ra ở một số bệnh nhân điều trị với liều cao mometason furoat xịt trong thời gian kéo dài để điều trị bệnh hen. Sự hấp thu toàn thân có thể xảy ra sau khi xịt vào mũi, đặc biệt sau khi dùng liều cao hoặc trong thời gian kéo dài.

Khi dùng toàn thân, đặc biệt trên diện rộng, khi da bị trầy xước, hoặc bị băng kín, corticosteroid có thể bị hấp thu với lượng đủ để gây tác dụng toàn thân.

Việc ngừng dùng một corticosteroid phải thực hiện chậm và cẩn thận. Phải đặc biệt thận trọng khi chuyển từ corticosteroid dùng

toàn thân sang chế phẩm dùng xịt do có thể xảy ra thiếu năng tuyến thượng thận hoặc hội chứng cai corticosteroid, trong đó có sự tăng các triệu chứng dị ứng. Từ vong đã xảy ra do thiếu năng tuyến thượng thận ở bệnh nhân hen trong và sau khi chuyển từ corticosteroid dùng toàn thân sang corticosteroid dạng khí dung; corticosteroid dạng khí dung không cung cấp corticosteroid toàn thân cần thiết để điều trị bệnh nhân bị chấn thương, phẫu thuật, hoặc nhiễm khuẩn.

Khi chuyển sang dạng thuốc xịt qua miệng, các bệnh dị ứng trước đây đã ổn định (viêm mũi, viêm kết mạc, eczema), nay có thể trở lại. Sau khi xịt, nếu thở khò khè, có thể do co thắt phế quản, phải ngừng corticosteroid và cho dùng ngay một thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh. Khi bị stress hoặc cơn hen nặng, cần phải bổ sung corticosteroid bằng đường uống hoặc tiêm. Dùng corticosteroid thận trọng ở bệnh nhân suy gan, suy thận.

Thuốc xịt mometason furoat có thể làm nặng thêm các bệnh đang có như bệnh lao, các bệnh nhiễm vi khuẩn, siêu vi khuẩn, nấm hoặc ký sinh trùng, hoặc herpes mắt. Các bệnh thùy đậu hoặc sởi có thể tiến triển nặng hơn hoặc thậm chí gây tử vong ở bệnh nhân nhạy cảm.

Tránh dùng corticosteroid xịt vào mũi ở bệnh nhân mới bị loét vách mũi, hoặc mới phẫu thuật mũi hoặc chấn thương mũi.

Corticosteroid xịt qua miệng và xịt vào mũi thời gian dài có thể gây giảm tỷ trọng chất khoáng của xương và gây giảm tốc độ lớn ở bệnh nhi. Các liệu pháp này cũng có thể gây tăng nhãn áp và/hoặc đục thể thủy tinh dưới bao. Để giảm thiểu tác dụng toàn thân của corticosteroid xịt qua miệng hoặc xịt vào mũi, mỗi bệnh nhân phải được chuẩn độ tối liều thấp nhất có hiệu quả. Theo dõi mức độ lớn của bệnh nhi theo thường lệ. Nói chung, dùng liều nhỏ nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất để giảm thiểu tác dụng không mong muốn. Cần phải giảm dần liều trước khi ngừng điều trị. Có báo cáo về triệu chứng cai corticosteroid toàn thân khi ngừng liệu pháp xịt (đau khớp/cơ, mỏi mệt, trầm cảm).

Thời kỳ mang thai

Không có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng tốt về sử dụng mometason furoat tại chỗ hoặc xịt trong thời kỳ mang thai. Tránh dùng thuốc với lượng lớn kéo dài trong thời kỳ mang thai. Suy tuyến thượng thận có thể xảy ra ở trẻ sơ sinh có mẹ dùng corticosteroid trong thời kỳ mang thai. Theo dõi chặt chẽ các trẻ nhỏ này sau khi sinh. Sau khi xịt qua miệng, dưới 1% của một liều đơn 400 microgam được hấp thu toàn thân ở người mẹ. Chỉ dùng thuốc xịt mometason furoat trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích đạt được có thể biện minh cho nguy cơ có thể xảy ra với thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết mometason furoat có bài tiết trong sữa người hay không, các corticosteroid khác được bài tiết trong sữa người. Phải sử dụng cẩn thận mometason furoat trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Xịt vào mũi/xịt qua miệng:

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Nhức đầu, mệt mỏi, trầm cảm, đau.

Thần kinh - cơ và xương: Đau cơ - xương, đau khớp, đau lưng, đau cơ.

Hô hấp: Viêm mũi, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm họng, ho, chảy máu cam.

Tim mạch: Đau ngực.

Tiêu hóa: Đau bụng, chán ăn, họng khô, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, viêm dạ dày - ruột, buồn nôn, nôn.

Sinh dục - niệu: Đau kinh.

Mắt: Viêm kết mạc.

Tai: Đau tai, viêm tai giữa.

Khác: Nhiễm siêu vi khuẩn, bệnh nấm *Candida* miệng, hội chứng giống cúm.

Ít gấp, ADR < 1/100 (giới hạn ở ADR quan trọng hoặc đe doạ sự sống)

Phản vệ, phù mạch, chàm lót, bệnh nấm *Candida* mũi, cảm giác rát bỏng và kích thích mũi, thủng vách mũi, loét mũi, bệnh nấm *Candida* miệng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Rối loạn khứu giác, rối loạn vị giác.

Dùng tại chỗ:

Thường gặp, ADR > 1/100

Da: Nhiễm khuẩn da, bỏng, nhọt, ngứa, teo da, đau nhói, buốt.

Ít gặp, ADR < 1/100 (giới hạn ở ADR quan trọng hoặc đe doạ sự sống)

Viêm nang lông, ức ché trực HPA (bệnh nhĩ), bệnh nám, dị cảm, trúng cá đố, mắt sặc tố da, teo da.

Liều lượng và cách dùng

Mometason furoat xịt qua miệng:

Cách dùng:

Mometason furoat bột khô được dùng xịt qua miệng bằng một dụng cụ xịt thuốc. Trước khi xịt thuốc, bệnh nhân phải thở ra hết sức; không được thở ra vào dụng cụ xịt. Sau đó bệnh nhân đặt ống ngâm dụng cụ xịt vào giữa hai môi và hít vào nhanh và sâu qua bình xịt. Không được phủ kín lỗ thông hơi ở 2 bên dụng cụ. Bệnh nhân bỏ dụng cụ xịt ra khỏi miệng, nín thở trong vài giây (khoảng 10 giây), rồi thở ra chậm. Súc miệng sau khi xịt mometason để giảm thiểu ADR toàn thân hoặc tại chỗ. Khi mometason được dùng ngày 1 lần, dùng vào buổi tối để có hiệu lực tối ưu.

Liều lượng:

Bệnh hen: Ở trẻ em 4 - 11 tuổi, liều ban đầu và tối đa của mometason furoat là 110 microgam, ngày một lần vào buổi tối, không kể đến tri liệu trước đó.

Liều ban đầu của mometason furoat đối với người lớn và thiếu niên ≥ 12 tuổi đã dùng hoặc đang dùng đơn trị liệu với thuốc giãn phế quản hoặc corticosteroid xịt là 220 microgam ngày 1 lần vào buổi tối. Nếu hen không đỡ sau 2 tuần điều trị với liều ban đầu ở người lớn và thiếu niên, dùng liều cao hơn để kiểm soát bệnh tốt hơn; liều tối đa khuyến cáo dùng cho các bệnh nhân này là 440 microgam mỗi ngày, dùng một lần mỗi ngày vào buổi tối, hoặc chia làm 2 liều.

Ở người lớn và thiếu niên ≥ 12 tuổi đang dùng corticosteroid uống, liều ban đầu và tối đa được khuyến cáo là 440 microgam 2 lần mỗi ngày.

Chuyển sang liệu pháp xịt qua miệng ở bệnh nhân đang dùng corticosteroid toàn thân: Bệnh nhân hen phải tương đối ổn định trước khi bắt đầu dùng liệu pháp xịt qua miệng. Đầu tiên, dùng mometason furoat xịt đồng thời với liều duy trì của corticosteroid toàn thân. Thực hiện việc giảm liều corticosteroid toàn thân ít nhất 1 tuần sau khi bắt đầu dùng mometason furoat xịt qua miệng, và không giảm liều hàng ngày quá 2,5 mg prednison (hoặc chất tương đương) trong mỗi tuần.

Mometason furoat xịt vào mũi:

Cách dùng: Dịch treo được dùng để xịt qua mũi bằng một dụng cụ xịt qua mũi đặc biệt. Trước khi dùng lần đầu dụng cụ xịt, bорм khởi động 10 lần hoặc tới khi một bụi nước nhỏ li ti xuất hiện. Liều lượng của mometason furoat monohydrat được tính theo thuốc dạng khan. Mỗi lần xịt cung cấp 50 microgam mometason furoat.

Viêm mũi dị ứng: Để điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm, liều mometason furoat thường dùng ở người lớn và trẻ em 12 tuổi trở lên là 100 microgam (2 lần xịt) vào mỗi lỗ mũi

mỗi ngày (tổng liều mỗi ngày 200 microgam). Trẻ em 2 - 11 tuổi, liều mometason furoat thường dùng là 50 microgam (1 lần xịt) vào mỗi lỗ mũi mỗi ngày (tổng liều mỗi ngày 100 microgam).

Để dự phòng viêm mũi dị ứng theo mùa ở người lớn và trẻ em 12 tuổi trở lên có dị ứng nguyên theo mùa được biết rõ, liều mometason furoat là 200 microgam mỗi ngày (2 lần xịt vào mỗi lỗ mũi mỗi ngày) bắt đầu 2 - 4 tuần trước lúc dự kiến bắt đầu mùa phấn hoa.

Bệnh polip mũi: Để điều trị bệnh polip mũi, liều mometason furoat thường dùng ở bệnh nhân 18 tuổi trở lên là 100 microgam (2 lần xịt) vào mỗi lỗ mũi 2 lần mỗi ngày (tổng liều mỗi ngày 400 microgam). Liều mometason furoat 100 microgam (2 lần xịt) vào mỗi lỗ mũi ngày 1 lần (tổng liều mỗi ngày 200 microgam) có thể có hiệu quả ở một số bệnh nhân.

Mometason furoat dùng tại chỗ:

Kem và thuốc mỡ dùng tại chỗ được bôi thành một màng mỏng và được xoa vào vùng bị bệnh, thường mỗi ngày một lần. Kem và thuốc mỡ cũng được bôi ngày 2 lần.

Dạng thuốc xịc: Nhỏ vài giọt thuốc xịc mometason furoat vào vùng bị bệnh ngày một lần bằng cách giữ miệng lợn gần vùng này và bóp nhẹ nhàng. Không dùng các chế phẩm mometason furoat với băng kín. Báo trước cho bệnh nhân biết không được băng, phủ lên trên hoặc bọc kín các vùng da được điều trị trừ khi có sự chỉ dẫn của bác sĩ.

Tương tác thuốc

Các thuốc ức ché isoenzym CYP3A4: Vì mometason furoat được chuyển hóa chủ yếu ở gan bởi isoenzym cytochrom P₄₅₀ (CYP) 3A4, việc dùng đồng thời với các thuốc là chất ức ché mạnh isoenzym CYP3A4 (như ketoconazol) có thể dẫn đến sự tăng nồng độ trong huyết tương của mometason.

Độ ổn định và bảo quản

Các chế phẩm của mometason furoat được bảo quản ở nhiệt độ sau: Kem: 2 - 25 °C; thuốc xịc: 2 - 30 °C; thuốc mỡ: 15 - 30 °C; thuốc xịt mũi: 15 - 30 °C; thuốc xịt qua miệng: 25 °C.

Vứt bỏ khi ống đếm liều chỉ “00” (hoặc 45 ngày sau khi mở ống, lợ đựng thuốc).

Thông tin quy chế

Mometason furoat có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Elomet; Mometate; Mome-Air; Momesone; Motaneal; Nasonex; Nazoster; Sagamome.

MORPHIN SULFAT

Tên chung quốc tế: Morphine sulfate.

Mã ATC: N02AA01.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau gây nghiện, opioid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc uống (morphin sulfat):

Viên nang giải phóng chậm chứa chuỗi hạt: 30 mg (27 mg giải phóng chậm và 3 mg giải phóng tức thời)/24 giờ; 60 mg (54 mg giải phóng chậm và 6 mg giải phóng tức thời)/24 giờ; 90 mg (81 mg giải phóng chậm và 9 mg giải phóng tức thời)/24 giờ; 120 mg (108 mg giải phóng chậm và 12 mg giải phóng tức thời)/24 giờ.

Viên nang giải phóng chậm chứa vi cầu (pellet): 20 mg/24 giờ; 30 mg/24 giờ; 50 mg/24 giờ; 60 mg/24 giờ; 80 mg/24 giờ; 100 mg/24 giờ; 200 mg/24 giờ.

Viên nén: 15 mg; 30 mg.

Dung dịch: 10 mg/5 ml; 20 mg/5 ml; 100 mg/5 ml.

Viên nén giải phóng chậm: 15 mg/12 giờ; 30 mg/12 giờ; 60 mg/12 giờ; 100 mg/12 giờ.

Viên nén bao phim giải phóng chậm: 30 mg/12 giờ; 60 mg/12 giờ; 100 mg/12 giờ; 200 mg/12 giờ.

Viên nén hòa tan: 10 mg; 15 mg; 30 mg.

Thuốc tiêm (morphin sulfat):

Thuốc tiêm bắp thịt, tĩnh mạch, dưới da: 0,5 mg/ml; 1 mg/ml; 2 mg/ml; 4 mg/ml; 5 mg/ml; 8 mg/ml; 10 mg/ml; 15 mg/ml.

Dung dịch (không có chất bảo quản) để tiêm ngoài màng cứng, tiêm dưới khoang màng nhèn hoặc tiêm tĩnh mạch: 0,5 mg/ml; 1 mg/ml.

Dung dịch (không có chất bảo quản) để tiêm ngoài màng cứng, tiêm dưới khoang màng nhèn chỉ dùng qua bộ vi truyền liên tục: 10 mg/ml; 25 mg/ml.

Dung dịch để truyền tĩnh mạch qua bộ truyền được kiểm soát phù hợp với bệnh nhân: 1 mg/ml; 5 mg/ml.

Dung dịch truyền tĩnh mạch: 25 mg/ml.

Dung dịch để pha truyền tĩnh mạch: 25 mg/ml; 50 mg/ml

Thuốc đạn: 5 mg; 10 mg; 20 mg; 30 mg.

Dung dịch treo: Dạng liposom giải phóng chậm (không có chất bảo quản) để tiêm ngoài màng cứng: 10 mg/ml; 15 mg/ml; 20 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Morphin là alkaloid chính của thuốc phiện, được sử dụng làm thuốc giảm đau. Morphin tác dụng chủ yếu trên hệ TKTW và trên cơ trơn qua thụ thể μ (muy) ở sừng sau tủy sống và ở liều cao có thể qua các thụ thể δ (delta) và κ (kappa). Tác dụng của morphin rất đa dạng. Tuy tác dụng chủ yếu là ức chế hệ TKTW, morphin cũng có một số tác dụng kích thích như gây buồn nôn, nôn và co đồng tử. Morphin làm tăng trương lực cơ trơn, nhất là cơ thắt vòng của ống tiêu hóa và đường mật nên không thích hợp trong đau đường mật và tiết niệu. Tác dụng của morphin trên hệ TKTW còn biểu hiện ở ức chế hô hấp mạnh, gây ra các triệu chứng tâm thần, làm giảm phóng hormon chống bài niệu.

Morphin có thể gây nghiện cả về thể chất và về tâm lý và do đó phải thận trọng khi dùng. Morphin cũng có thể gây hiện tượng quen thuốc.

Tác dụng giảm đau của morphin là do làm thay đổi cảm nhận đau và một phần do làm tăng ngưỡng đau. Hoạt tính giảm đau qua nhiều trung gian là do tác dụng khác nhau trên hệ TKTW. Tiêm 10 mg morphin làm giảm đau tốt ở 2/3 trường hợp. Sau khi tiêm bắp, nồng độ đỉnh trong máu đạt được trong vòng 10 - 20 phút và phân bố nhanh vào các cơ quan ngoại vi. Sau khi uống, tác dụng giảm đau tối đa đạt được sau 1 - 2 giờ và kéo dài 4 - 5 giờ. Ở người bệnh trên 40 tuổi, tác dụng giảm đau của morphin tăng lên.

Morphin ức chế hô hấp là do ức chế tác dụng kích thích của khí carbonic (CO_2) trên trung tâm hô hấp ở hành não. Ở người bệnh hô hấp bình thường, liều điều trị dưới 10 mg morphin ít tác dụng đến hô hấp. Tuy nhiên, cũng liều đó có thể gây suy hô hấp ở người suy giảm chức năng hô hấp như bị bệnh phổi hoặc dùng các thuốc khác có ảnh hưởng đến hô hấp. Cần nhớ rằng, sau khi bị viêm não, tác dụng của morphin thường tăng. Tuy gây ức chế hô hấp mạnh, morphin vẫn được chỉ định để điều trị khó thở do suy thắt trái.

Trong số các tác dụng của morphin trên tâm thần, tác dụng rõ nhất là gây sảng khoái, nhưng cũng có người bệnh trở thành trầm cảm hoặc ngủ gà, mất tập trung và giảm trí nhớ.

Morphin có thể trực tiếp gây giải phóng histamin, do đó làm giãn mạch ngoại vi đột ngột, như ở da, thậm chí gây co thắt phế quản. Tác dụng trên tim mạch thường rất yếu, nhưng đôi khi, ở một số người bệnh, có thể xảy ra hạ huyết áp rất rõ.

Morphin gây nghiện rất nghiêm trọng. Nghiện có thể phát sinh ngay sau 1 tuần tiêm lặp lại liều điều trị. Sự quen thuốc cũng phát triển, người bệnh đau nhiều, cần điều trị lâu dài, thường cần liều tăng dần mới không chế được đau.

Morphin tiêm ngoài màng cứng là phương pháp giảm đau có tác dụng kéo dài, thường tiêm ngoài màng cứng ở vùng thắt lưng hoặc vùng ngực. So với tiêm bình thường, tiêm ngoài màng cứng cho tác dụng giảm đau có hiệu quả hơn, thời gian tác dụng kéo dài hơn nếu là đau vùng ngực, vùng bụng và các chi dưới.

Morphin loại tiêm ngoài màng cứng không được có chất bảo quản. Morphin tiêm ngoài màng cứng chủ yếu có tác dụng trực tiếp trên thụ thể opiat ở tủy sống và ức chế chọn lọc sự lan truyền xung động đau tới hệ TKTW. Giảm đau chỉ tác động trên một đoạn tủy, không có tác dụng chẹn vận động, cảm giác hoặc giao cảm.

Thời gian tiêm tàng để đạt tới giảm đau khoảng 10 phút, và thời gian tác dụng đầy đủ khoảng 45 - 60 phút sau khi tiêm. Thời gian tác dụng trung bình sau khi tiêm ngoài màng cứng 4 mg morphin là khoảng 10 - 12 giờ nếu là đau sau phẫu thuật. Tác dụng điều trị cũng như thời gian giảm đau khác nhau tùy theo phương pháp phẫu thuật. Nếu là điều trị đau do ung thư, tác dụng giảm đau của 4 mg có thể kém hơn và thời gian tác dụng cũng ngắn hơn.

Tác dụng ức chế hô hấp của morphin khi tiêm ngoài màng cứng chủ yếu do sự chuyển vận trong dịch não tủy từ chỗ tiêm đến trung tâm hô hấp ở hành não.

Ở người bệnh chức năng hô hấp bình thường, tiêm ngoài màng cứng 2 - 5 mg morphin, sẽ ức chế hô hấp rất ít. Nguy cơ ức chế hô hấp tăng ở người cao tuổi, đặc biệt sau khi điều trị đồng thời với thuốc giảm đau gây ngủ khác và sau khi tiêm ngoài màng cứng liều lặp lại. Nguy cơ ức chế hô hấp cũng tăng ở người có bệnh đường hô hấp mạn tính (hen) và người bệnh tăng áp lực nội soi.

Morphin tiêm ngoài màng cứng có thể gây bí urin, do cơ bàng quang giãn làm tăng dung lượng bàng quang.

Dược động học

Morphin thường được sử dụng dưới dạng muối sulfat mặc dù dạng hydrochlorid và dạng tartrat cũng được dùng với liều tương tự. Các đường dùng là uống, tiêm dưới da, tiêm bắp thịt, tiêm tĩnh mạch, tiêm ngoài màng cứng, tiêm vào khoang dưới màng nhèn (tiêm dưới khoang màng nhèn) và trực tràng.

Morphin được hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa, chủ yếu ở tá tràng; hấp thu qua niêm mạc trực tràng cũng khá, do đó có dạng thuốc đạn đặt hậu môn. Sinh khả dụng khi uống là 17 - 33% (do tác dụng chuyển hóa bước đầu). Thức ăn làm tăng mức độ hấp thu morphin dạng thông thường; làm giảm tốc độ hấp thu morphin dạng giải phóng chậm nhưng không làm giảm mức độ hấp thu. Thời gian đạt nồng độ đỉnh huyết tương của dạng thông thường dài hơn so với dạng giảm phóng chậm và nồng độ đỉnh huyết tương thấp hơn so với của dạng giải phóng chậm. Hấp thu qua đường trực tràng cao hơn đường uống trong vòng 4,5 giờ sau khi dùng. Sau khi uống morphin dạng thông thường, tác dụng giảm đau tối đa đạt được trong vòng 60 phút; tác dụng giảm đau xuất hiện 20 - 60 phút sau khi đặt trực tràng. Tác dụng của một liều morphin (liều bằng nhau) khi uống kém hơn khi tiêm, do chuyển hóa ban đầu ở gan thay đổi có ý nghĩa. Ví dụ sinh khả dụng trung bình khi tiêm là 40% (từ 15 - 65%), còn sinh khả dụng khi uống chỉ là 25% và tăng lên nhiều khi uống thư gan.

Morphin được hấp thu nhanh sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Tác dụng giảm đau tối đa xuất hiện 50 - 90 phút sau khi tiêm dưới da, 30 - 60 phút sau tiêm bắp và 20 phút sau khi tiêm tĩnh mạch. Tác dụng giảm đau có thể kéo dài tới 7 giờ. Mức độ ức chế hô hấp tối đa xảy ra trong vòng 30 phút sau khi tiêm bắp. Tác dụng ức chế hô hấp mạnh nhất xảy ra trong vòng 7 phút sau tiêm tĩnh

mạch và 90 phút sau tiêm dưới da. Trung tâm hô hấp thoát ức chế trong vòng 2 - 3 giờ sau nhưng lưu lượng hô hấp/phút vẫn dưới mức bình thường trong 4 - 5 giờ. Do hàng rào máu - não (morphin qua hàng rào máu - não kém so với nhiều opioid tan trong mỡ như diamorphin), sau khi tiêm vào máu ngoại vi nồng độ morphin trong dịch não tuy thấp hơn nồng độ trong huyết tương.

Morphin có thể thẩm nhập tốt vào tuy sống sau khi tiêm ngoài màng cứng hoặc tiêm vào khoang dưới màng nhện. Morphin được phân bố ở khắp các mô nhưng chủ yếu ở thận, gan, phổi, lách; một ít ở não và ở cơ.

Sau khi tiêm vào khoang dưới màng nhện, thuốc vào máu chậm nên tác dụng theo con đường này kéo dài. Sau khi tiêm ngoài màng cứng morphin thông thường, thuốc vào máu nhanh, nồng độ trong máu thay đổi theo thời gian rất giống khi tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp; tuy nhiên nồng độ trong dịch não tuy sau khi tiêm liều một lần 2 mg cao hơn nồng độ trong máu trong vòng 15 phút sau tiêm và vẫn phát hiện được 20 giờ sau khi tiêm. AUC sau khi tiêm ngoài màng cứng liều tương đương morphin thông thường tương tự AUC như sau khi tiêm morphin dạng liposom giải phóng chậm nhưng nồng độ đỉnh của dạng liposom giải phóng chậm chỉ bằng khoảng 30% của dạng thông thường. Chưa xác định được sự hấp thu thuốc vào khoang dưới nhện sau khi tiêm thuốc ngoài màng cứng so với hấp thu vào máu.

Nồng độ tối thiểu có tác dụng giảm đau trong dịch não tuy sau phẫu thuật vào khoảng 150 nanogram/ml (1 - 380 nanogram/ml). Nồng độ tối thiểu trong huyết tương có tác dụng giảm đau trong thời gian đã kiểm soát được đau là 20 - 40 nanogram/ml.

Thời gian đạt nồng độ đỉnh huyết tương khi tiêm dưới khoang màng nhện hoặc tiêm ngoài màng cứng vào khoảng 5 - 10 phút. Nếu tiêm ngoài màng cứng morphin sulfat dạng liposom giải phóng chậm thì thuốc được liên tục giải phóng từ các vỉ nang liposom; thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương xấp xỉ 1 giờ. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống morphin sulfat dạng liposom giải phóng chậm 24 giờ một lần là 10,3 giờ so với 4,4 giờ khi uống viên nén giải phóng chậm 12 giờ 1 lần.

Dạng thuốc /đường dùng	Tác dụng giảm đau	
	Tác dụng tối đa xuất hiện sau	Kéo dài trong
Viên nén	1 giờ	3 - 5 giờ
Dung dịch uống	1 giờ	3 - 5 giờ
Viên đạn đặt trực tràng	20 - 60 phút	có thể tới 7 giờ
Tiêm ngoài màng cứng	1 giờ	12 - 20 giờ
Viên nén giải phóng chậm	3 - 4 giờ	8 - 12 giờ
Viên đạn	20 - 60 phút	3 - 7 giờ
Tiêm dưới da	50 - 90 phút	3 - 5 giờ
Tiêm bắp	30 - 60 phút	3 - 5 giờ
Tiêm tĩnh mạch	20 phút	3 - 5 giờ
Dạng liposom tiêm ngoài màng cứng	1 giờ	12 - 20 giờ

Thể tích phân bố sau khi tiêm tĩnh mạch là 1 - 4,7 lit/kg; tỷ lệ gắn vào protein là 36%, tỷ lệ gắn vào mô cơ là 54%. Sau khi tiêm ngoài màng cứng morphin thông thường, thời gian qua màng cứng vào khoảng 22 phút. Sau khi tiêm vào khoang dưới màng nhện, pha phân bố ban đầu nhanh dài chừng 15 - 30 phút; thời gian thuốc có trong dịch não tuy từ 12 phút tới 6 giờ cho thấy có sự kết hợp giữa các pha phân bố và thải trừ. Khoảng 4% liều morphin thông thường tiêm ngoài màng cứng được phân bố vào dịch não - tuy. Thuốc đi qua màng cứng chậm, nồng độ đỉnh xuất hiện trong dịch não tuy 60 - 90 phút sau khi tiêm 1 liều vào ngoài màng cứng. Thể tích phân bố trong khoang dưới màng nhện khoảng 22 ml (14 - 30 ml).

Nửa đời thải trừ huyết tương của morphin vào khoảng 2 giờ, của morphin 3-glucuronid là 2,4 - 6,7 giờ. Ở thanh niên, nửa đời của morphin khoảng 2 - 3 giờ, nửa đời của morphin-6-glucuronid dài hơn một chút. Ở người cao tuổi, nên dùng liều morphin thấp hơn, do thể tích phân bố nhỏ hơn và chức năng thận giảm. Nửa đời trong huyết tương và trong dịch não tuy sau khi tiêm ngoài màng cứng là 2 - 4 giờ.

Có tới 10% liều được đào thải dưới dạng các chất liên hợp qua mật rồi qua phân. Lượng còn lại được đào thải qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng các chất liên hợp. Khoảng 90% morphin toàn phần được đào thải trong 24 giờ; trong nước tiểu vẫn còn vết morphin tới 48 giờ hoặc lâu hơn. Ở trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non morphin thải trừ chậm hơn nhiều. Nửa đời thải trừ tới 6 - 30 giờ ở trẻ đẻ non, 7 giờ ở trẻ dưới 1 tháng tuổi. Người bị bệnh gan cũng có thể thải trừ morphin chậm hơn và cần phải thận trọng về liều dùng để tránh ức chế hô hấp do tích lũy thuốc.

Sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, morphin vào máu. Phần lớn liều morphin được liên hợp với acid glucuronic tại gan và ruột non, tạo thành morphin 3-glucuronid và morphin 6-glucuronid. Morphin 6-glucuronid được coi là chất gây tác dụng giảm đau của morphin, nhất là khi uống nhiều liều lặp lại. Morphin 3-glucuronid có thể đối kháng với tác dụng giảm đau và là nguyên nhân gây đau trái ngược ở một số bệnh nhân dùng morphin. Một số chất chuyển hóa khác là codein, normorphin, morphin ethereal sulfate. Thuốc có thể qua tuần hoàn gan - ruột.

Chỉ định

Dau nhiều hoặc đau không đáp ứng với các thuốc giảm đau khác:

Dau sau chấn thương.

Dau sau phẫu thuật.

Dau ở thời kỳ cuối của bệnh, đau do ung thư.

Cơn đau gan, đau thận (nhưng morphin có thể làm tăng co thắt).

Dau khi chuyển dạ, trừ trường hợp nghỉ đẻ non.

Phổi hợp khi gây mê và tiền mê.

Dau do nhồi máu cơ tim cấp.

Phù phổi cấp do suy thất trái.

Ho dai dẳng ở giai đoạn cuối của ung thư phổi.

Chống chỉ định

Dị ứng với morphin hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm. Suy hô hấp.

Phù phổi cấp do chất hóa học.

Triệu chứng đau bụng cấp không rõ nguyên nhân.

Suy gan nặng.

Chấn thương não hoặc tăng áp lực nội sọ.

Trạng thái co giật.

Nhiễm độc rượu cấp hoặc mê sảng rượu cấp.

Trẻ sơ sinh đẻ non.

Đang dùng các chất ức chế monoamin oxidase (MAO).

Thận trọng

Morphin phải dùng với liều nhỏ nhất có tác dụng và càng ít thường xuyên nếu có thể, để tránh nghiện. Cho thuốc kéo dài sẽ gây nghiện. Ngừng thuốc đột ngột sau khi dùng thuốc một đợt lâu, sẽ xuất hiện hội chứng cai thuốc.

Người cao tuổi, người suy gan, suy thận, giảm năng tuyến giáp, suy thượng thận, sốc, người rối loạn tiết niệu - tiền liệt (nguy cơ bí đái), hen, tăng áp lực nội sọ (chấn thương đầu), bệnh nhược cơ.

Thuốc làm giảm sự tinh túng, vì vậy không nên lái xe hoặc vận hành máy.

Thuốc gây phản ứng dương tính khi xét nghiệm doping trong thể thao. Để giảm đau trong sản khoa, phải điều chỉnh liều để tránh ức chế hô hấp cho trẻ sơ sinh.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc giảm đau kiêng morphin gây ức chế hô hấp ở trẻ sơ sinh, do thuốc qua được nhau thai và tác động vào trẻ. Thái trừ morphin ở trẻ sơ sinh rất chậm. Không được dùng morphin cho người mẹ 3 - 4 giờ trước khi đẻ.

Nếu mẹ bị nghiện hoặc dùng morphin kéo dài trong khi mang thai, trẻ đẻ ra sẽ xuất hiện hội chứng cai nghiện như co giật, kích thích, nôn và thậm chí tử vong.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ morphin được bài tiết vào sữa mẹ. Những nghiên cứu mới đây cho biết em nhận được khoảng 0,8 - 12% liều thuốc dùng cho mẹ. Do đó, nên ngừng cho con bú, nếu mẹ dùng morphin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khoảng 20% người bệnh buồn nôn và nôn. Phần lớn ADR phụ thuộc vào liều dùng.

Nguy cơ các phản ứng kiêng phản vệ là do morphin có tác dụng giải phóng trực tiếp histamin.

Nghiên thuốc có thể xuất hiện sau khi dùng liều điều trị 1 - 2 tuần. Có những trường hợp nghiên chỉ sau khi dùng 2 - 3 ngày.

Hội chứng cai thuốc: Xảy ra trong vòng vài giờ sau khi ngừng một đợt điều trị dài và đạt tới đỉnh điểm trong vòng 36 - 72 giờ.

Thường gặp, ADR > 10/100 (với các dạng morphin sulfat thông thường)

Tim - mạch: Tim chậm, huyết áp giảm.

TKTW: Buồn ngủ, chóng mặt, sốt, lú lẫn, nhức đầu (sau tiêm ngoài màng cứng, tiêm dưới khoang màng nhện).

Da: Ngứa (có thể phụ thuộc liều).

Tiêu hóa: Khô miệng, táo bón, buồn nôn, nôn.

Niệu - dục: Bí đái (có thể kéo dài tới 20 giờ sau tiêm ngoài màng cứng, tiêm dưới khoang màng nhện).

Máu: Thiếu máu.

Tai chổ: Đau chổ tiêm.

Cơ - xương: Yếu cơ.

Hô hấp: Giảm bão hòa oxy máu.

Mắt: Co đồng tử.

Khác: Làm giải phóng histamin.

Ít gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Rung nhĩ, đau ngực, phù, huyết áp tăng, trống ngực, phù ngoại biên, ngất, tim nhanh, giãn mạch.

TKTW: Quên, bồn chồn, lo âu, sợ hãi, rối loạn điều hòa vận động, rét run, hôn mê, sảng, trầm cảm, ác mộng, cơn sảng khoái, hoang tưởng, giảm cảm giác, mắt ngủ, ngủ vùi, khó chịu, hung phấn, co giật, buồn ngủ, chóng mặt, nói khó.

Da: Da khô, ngứa, nổi mẩn.

Nội tiết - sinh dục: Vú to, kali huyết giảm, natri huyết giảm, giảm ham muốn tính dục, tăng bài tiết hormon chống bài niệu (ADH).

Tiêu hóa: Chướng bụng, đau bụng, chán ăn, đau đường mật, ỉa chảy, khó tiêu, khó nuốt, viêm dạ dày - ruột, kích ứng ống tiêu hóa, liệt ruột, rối loạn vị giác, sút cân.

Niệu - dục: Co thắt túi mật, Co thắt cơ thắt vòng bàng quang, xuất tinh không bình thường, liệt dương, giảm bài niệu.

Máu: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm hematocrit.

Gan: Tăng các enzym gan, co thắt đường mật.

Cơ - xương: Đau khớp, đau lưng, nhức xương, loạn cảm, cứng cơ vận, run đầu chi, bàn chân rơi.

Mắt: Quáng gà, viêm kết mạc, rối loạn nhìn.

Thận: Thiếu niệu.

Hô hấp: Co thắt phế quản, co hen, xẹp phổi, khó thở, nắc, CO₂ huyết tăng, O₂ huyết giảm, phù phổi (không do tim), suy hô hấp, viêm mũi.

Khác: Hội chứng giả cúm, nhiễm khuẩn, giọng khàn, vã mồ hôi, hội chứng cai thuốc.

Chú ý: Morphin tiêm ngoài màng cứng không có khuynh hướng gây buồn nôn, nôn, co thắt đường mật, hoặc đường niệu như khi tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc uống.

Tác dụng phụ khi dùng morphin dạng liposom (để tiêm ngoài màng cứng)

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Tim mạch: Huyết áp hạ.

TKTW: Chóng mặt, sốt, nhức đầu.

Da: Ngứa.

Tiêu hóa: Táo bón, buồn nôn, nôn.

Niệu - dục: Bí đái (có thể kéo dài).

Máu: Thiếu máu.

Tai chổ: Đau chổ tiêm.

Cơ - xương: Yếu cơ.

Hô hấp: Giảm bão hòa oxy máu.

Thường gặp, 2/100 < ADR < 10/100

Tim - mạch: Tim chậm, huyết áp tăng, tim nhanh.

TKTW: Lo âu, mất ngủ, buồn ngủ.

Tiêu hóa: Chướng bụng, đầy hơi, khó nuốt, liệt ruột.

Niệu - dục: Co thắt túi mật, thiếu niệu.

Máu: Hematocrit giảm.

Cơ - xương: Đau lưng, giảm cảm giác, loạn cảm, cứng cơ.

Hô hấp: Khó thở, CO₂ huyết tăng, O₂ huyết giảm, suy hô hấp.

Khác: Tăng tiết mồ hôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Buồn nôn và nôn, có thể khắc phục bằng cách tiêm dưới da 0,25 - 0,5 mg atropin. Tuy nhiên, đôi khi ADR này mạnh đến mức phải thay morphin bằng methadon hoặc oxycodon, người bệnh có thể dung nạp tốt hơn. Buồn nôn và nôn là các ADR thường gặp sau khi dùng morphin, do các thụ thể dopamin ở vùng sàn não thắt 4 của trung tâm nôn bị kích thích. ADR này có thể điều trị bằng phenothiazin.

Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân có dấu hiệu bị ức chế hô hấp và hô hấp hỗ trợ (thở máy) nếu cần.

Nếu đau do sỏi mật hoặc sỏi thận, không nên dùng morphin đơn độc, vì thuốc làm tăng nguy cơ co thắt. Trong trường hợp này, phải phối hợp morphin với một thuốc chống co thắt.

Táo bón khi dùng morphin, đặc biệt nếu dùng trong một thời gian dài, chủ yếu do nhu động ruột giảm. Cần dùng thuốc nhuận tràng kích thích nhu động ruột như bisacodyl hoặc natri picosulfat.

Hiện tượng ngứa da ở nhiều người dùng morphin, do histamin giải phóng từ đường bào dưới tác dụng trực tiếp của morphin trên thụ thể μ . Dùng các thuốc kháng histamin (astemizol, cetirizine) để khắc phục.

Bí đái do morphin cũng có thể khắc phục bằng naloxon, nhưng khi đó tác dụng giảm đau cũng mất. Do đó, trước hết nên dùng carbacholin để giải quyết vấn đề bí đái trước khi dùng naloxon.

Tăng cảm giác đau và giật rung cơ là các phản ứng nghịch thường, xảy ra khi dùng morphin liều cao và dùng lâu, đặc biệt khi truyền tĩnh mạch liên tục morphin cho người ung thư giai đoạn cuối. Nguyên nhân của tác dụng nghịch thường này do liều cao morphin tích lũy nhiều chất chuyển hóa, đặc biệt morphin-3-glucuronid, là chất kích thích thần kinh mạnh, so với morphin và morphin-6-glucuronid. Trường hợp này, ngừng dùng morphin và chuyển sang một chất chủ vận opioid tinh khiết khác không có chất chuyển hóa kích thích thần kinh, như fentanyl, alfentanil, methadon hoặc ketobemidon.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc uống

Với thuốc viên (viên nang hoặc viên nén): Nên nuốt cả viên, không nhai, không bẻ hoặc nghiền. Có thể uống lúc no và lúc đói. Nếu

uống viên giải phóng chậm thì không được uống rượu hoặc các thứ nước uống/thuốc có rượu. Phải rất thận trọng khi ghi đơn (phải ghi rõ liều lượng, hàm lượng/nồng độ. Phải chỉ dẫn cẩn thận cho bệnh nhân cách đóng đai để uống đúng liều), khi pha chế, khi cấp phát morphin. Dung dịch nồng độ 100 mg/5 ml chỉ dùng cho người dung nạp opiat (người đã dùng ít nhất là 60 mg morphin sulfat/ngày, 30 mg oxycodon/ngày, 12 mg hydromorphone hydrochloride/ngày hoặc một liều opiat/ngày có tác dụng giảm đau tương đương trong ít nhất 1 tuần) và đã được coi là ổn định với liều chế phẩm có nồng độ morphin sulfat thấp hơn. Nếu dùng thuốc uống, nên đóng thuốc bằng bơm tiêm có vạch chỉ thể tích.

Bao giờ cũng phải dùng morphin với liều thấp nhất có tác dụng và ít lặp lại nhất để tránh nghiện thuốc và nhòn thuốc. Phải giảm liều ở bệnh nhân bị suy gan, trẻ nhỏ hoặc người cao tuổi, bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế TKTW. Với bệnh nhân suy thận cũng cần giảm liều và nếu cần thì chọn một opiat khác không bị thải trừ qua thận. Đối với người bệnh đã tiêm morphin, liều uống phải đủ cao để bù cho tác dụng giảm đau bị giảm đi khi uống. Liều có thể tăng 50 - 100%. Cần thay đổi liều theo từng người bệnh, do có khac nhau lớn giữa các cá thể.

Thuốc tiêm

Khi tiêm morphin tĩnh mạch, tiêm ngoài màng cứng, tiêm dưới khoang màng nhèn cần phải có sẵn thuốc kháng opiat, các phương tiện hỗ trợ hô hấp, oxygen. Tiêm ngoài màng cứng, tiêm dưới khoang màng nhèn phải được thực hiện ở nơi có điều kiện thích hợp để theo dõi bệnh nhân vì suy hô hấp có thể xảy ra muộn và kéo dài, bởi vậy cần theo dõi liên tục trong một thời gian dài tùy theo tình trạng bệnh nhân và chế phẩm sử dụng (phải theo dõi ít nhất 24 giờ nếu dùng morphin thông thường, ít nhất 48 giờ nếu dùng morphin dạng liposom giải phóng chậm). Nếu dùng qua đường vi truyền liên tục có kiểm soát thì phải theo dõi 24 giờ sau mỗi liều thử và theo dõi nhiều ngày sau khi mổ đặt ống cathete, bao giờ cũng phải sẵn sàng thuốc kháng opiat và phương tiện hồi sức cấp cứu khi cho thuốc vào bình chứa của máy truyền hoặc khi vận hành máy.

Phải quan sát bằng mắt dung dịch để tiêm. Phải vứt bỏ dung dịch vẫn bị tủa ngay cả sau khi đã lắc kỹ. Phải loại bỏ dung dịch có màu vàng nhạt hoặc có màu khác.

Phải tiêm tĩnh mạch thật chậm để tránh làm xuất hiện ADR nặng và nguy hiểm (suy hô hấp nặng, ngừng thở, hạ huyết áp, ngừng tim, phản vệ). Dung dịch truyền liên tục tiêm tĩnh mạch có nồng độ 0,1 - 1 mg/ml trong dung môi dextrose 5%. Các dung dịch morphin nồng độ 25 hoặc 50 mg/ml là dùng để pha thành dung dịch truyền, bởi vậy không được truyền các dung dịch này mà không pha loãng. Cần để bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa, đầu cao khi tiêm.

Chỉ những người có kinh nghiệm tiêm ngoài màng cứng và tiêm dưới khoang màng nhèn mới được dùng morphin theo các đường này. Nên ưu tiên chọn đường tiêm ngoài màng cứng nếu có thể. Chỉ tiêm ở vùng thắt lồng ngực vì tiêm ở vùng lồng ngực dễ gây ức chế hô hấp ngay cả với liều thấp. Không tiêm dưới khoang màng nhèn quá 2 ml dung dịch nồng độ 0,5 mg/ml hoặc quá 1 ml dung dịch nồng độ 1 mg/ml. Phải kiểm tra kỹ xem mũi kim hoặc ống cathete đã vào đúng chỗ chưa bằng cách tiêm 3 ml lidocaine 1,5%: không có chất bảo quản và noradrenalin 1/200 000; sau đó rửa cathete bằng dung dịch tiêm natri clorid 0,9% rồi 15 phút sau mới tiêm morphin dạng liposom giải phóng chậm. Trong 48 giờ sau khi tiêm ngoài màng cứng morphin dạng liposom giải phóng, không được tiêm thuốc khác vào ngoài màng cứng.

Trong phẫu thuật mổ lấy thai, tiêm ngoài màng cứng morphin dạng liposom giải phóng chậm sau khi đã kẹp dây rốn.

Liều người lớn: Các liều lượng dưới đây chỉ mang tính hướng dẫn, không phải là liều áp dụng nhất thiết cho mọi trường hợp. Liều

lượng và khoảng cách giữa các liều phải căn cứ theo từng trường hợp cụ thể.

Đau do nhồi huyết cấp cơ tim: 8 - 15 mg tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da hoặc tiêm bắp; nếu đau nặng thì cứ sau 3 - 4 giờ lại dùng một liều thấp hơn.

Bệnh nhân thở máy ở khoa cấp cứu hồi sức: Truyền tĩnh mạch liên tục 0,07 - 0,5 mg/kg/giờ; hoặc tiêm tĩnh mạch 0,01 - 0,15 mg/kg cứ 1 - 2 giờ tiêm tĩnh mạch 1 lần.

Gây mê: Tiêm 10 mg tĩnh mạch chậm, 4 giờ một lần. Liều thường dùng là 5 - 15 mg (liều một ngày là 12 - 120 mg).

Gây mê trong mổ tim hở: 0,5 - 3 mg/kg tiêm tĩnh mạch.

Đau trong sản khoa (tiêm ngoài màng cứng, thuốc không có chất bảo quản): 5 mg tiêm vào vùng thắt lồng ngực, tăng theo nấc 1 - 2 mg mỗi lần theo khoảng thời gian thích hợp giữa các lần. Tối đa 10 mg/24 giờ.

Đau trong sản khoa: 10 mg tiêm tĩnh mạch chậm, 4 giờ một lần. Liều thường dùng 12 - 120 mg/ngày.

Đau trong sản khoa: 10 mg tiêm dưới da hoặc tiêm bắp.

Đau mạn tính (viên giải phóng tức thì): 10 - 30 mg, uống 4 giờ một lần.

Đau mạn tính (thuốc đạn): 10 - 20 mg đặt trực tràng, 4 giờ một lần.

Đau mạn tính (tiêm tĩnh mạch): Liều ban đầu 2 - 10 mg/70 kg thể trọng.

Đau mạn tính (tiêm cách quãng): 5 - 10 mg tiêm bắp hoặc dưới da, 4 giờ một lần.

Đau mạn tính (truyền tĩnh mạch liên tục): Tiêm tĩnh mạch 15 mg hoặc hơn; sau đó 0,8 mg/giờ đến 144 mg/giờ qua bơm truyền tĩnh mạch.

Đau mạn tính (tiêm ngoài màng cứng, thuốc không có chất bảo quản): 5 mg tiêm vào vùng thắt lồng ngực, có thể tăng lên mỗi lần 1 - 2 mg theo khoảng cách thích hợp nếu cần. Tối đa 10 mg/24 giờ.

Đau mạn tính (tiêm ngoài màng cứng, truyền liên tục, thuốc không có chất bảo quản): 2 - 4 mg/24 giờ, truyền vào vùng thắt lồng ngực, có thể cần liều bổ sung 1 - 2 mg.

Đau mạn tính (giảm đau có kiểm soát): Tiêm tĩnh mạch 1 lần 1 mg, tăng liều mỗi lần 0,2 - 3 mg trong 6 phút.

Đau mạn tính (tiêm dưới khoang màng nhèn, thuốc không có chất bảo quản): 0,2 - 1 mg vào vùng thắt lồng ngực. Không nên nhắc lại.

Đau mạn tính (truyền ngoài màng cứng, bệnh nhân chưa dùng opioid): Vi truyền liên tục dung dịch đậm đặc (10 và 25 mg/ml) 3,5 - 7,5 mg/ngày ngoài màng cứng.

Đau mạn tính (truyền ngoài màng cứng, bệnh nhân dung nạp opioid): Vi truyền liên tục dung dịch đậm đặc (10 và 25 mg/ml) 4,5 - 10 mg/ngày.

Đau mạn tính (truyền túy sống, bệnh nhân chưa dùng opioid): Vi truyền liên tục dung dịch đậm đặc (10 và 25 mg/ml) 0,2 - 1 mg/ngày.

Đau mạn tính (truyền túy sống, bệnh nhân dung nạp opioid): Vi truyền liên tục dung dịch đậm đặc (10 và 25 mg/ml) 1 - 10 mg/ngày. Đau vừa đến nặng man tính, bệnh nhân cần thuốc giảm đau opioid liên tục trong ngày và trong thời gian dài: liều tùy trường hợp cụ thể, có xét đến trị liệu đau đã dùng. Không nên ngừng thuốc đột ngột.

Đau vừa đến nặng: Uống 10 - 30 mg thuốc giải phóng tức thì, 4 giờ một lần tùy theo trường hợp cụ thể.

Đau vừa đến nặng: Đặt thuốc đạn 10 - 20 mg, 4 giờ một lần.

Đau vừa đến nặng: Tiêm tĩnh mạch (liều ban đầu) 2 - 10 mg/70 kg thể trọng.

Đau vừa đến nặng: Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da 5 - 10 mg, 4 giờ một lần nếu cần.

Đau vừa đến nặng: Tiêm ngoài màng cứng thuốc không có chất bảo quản: 5 mg vào vùng thắt lồng ngực; có thể tăng theo từng nấc 1 - 2 mg. Tối đa 10 mg/24 giờ.

Dau vừa đến nặng (truyền liên tục ngoài màng cứng) 2 - 4 mg/24 giờ vào vùng thắt lưng, có thể bổ sung thêm liều 1 - 2 mg.

Dau vừa đến nặng (giảm đau có kiểm soát) tiêm tĩnh mạch một lần 1 mg sau đó tăng mỗi nắc 0,2 - 3 mg, thời gian tiêm 6 phút.

Dau vừa đến nặng (tiêm dưới khoang màng nhèn thuốc không có chất bảo quản): 0,2 - 1 mg tiêm dưới khoang màng nhèn vùng thắt lưng. Không nên tiêm nhắc lại.

Dau sau phẫu thuật: Uống 10 - 30 mg thuốc giải phóng tức thời, 4 giờ một lần.

Dau sau phẫu thuật: Đặt thuốc đạn 10 - 20 mg, 4 giờ một lần.

Dau sau phẫu thuật: Tiêm bắp hoặc dưới da 5 - 10 mg, 4 giờ một lần.

Dau sau phẫu thuật: Tiêm tĩnh mạch liều ban đầu 2 - 10 mg/70 kg thể trọng.

Dau sau phẫu thuật: Tiêm ngoài màng cứng thuốc không có chất bảo quản: 4 mg vào vùng thắt lưng, có thể tăng theo nắc 1 - 2 mg theo các khoảng cách thích hợp nếu cần. Tối đa 10 mg/24 giờ.

Dau sau phẫu thuật: Truyền liên tục ngoài màng cứng vùng thắt lưng thuốc không có chất bảo quản: 2 - 4 mg/24 giờ, có thể phải dùng các liều bổ sung 1 - 2 mg nếu cần.

Dau sau phẫu thuật (tiêm dưới khoang màng nhèn thuốc không có chất bảo quản: 0,2 - 1 mg vào vùng thắt lưng. Không nên tiêm nhắc lại.

Dau sau phẫu thuật (giảm đau có kiểm soát): Tiêm tĩnh mạch liều 1 mg, liều sau tăng mỗi nắc 0,2 - 3 mg; tiêm trong 6 phút.

Tiền mê: Tiêm tĩnh mạch chậm 5 - 15 mg; liều thường dùng 12 mg/ngày - 120 mg/ngày.

Phù phổi cấp: Tiêm tĩnh mạch chậm 10 mg, 4 giờ một lần; liều thường dùng 5 - 15 mg (liều mỗi ngày 12 - 120 mg/ngày)

Phù phổi cấp: 5 - 20 mg tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, 4 giờ một lần tùy theo trường hợp cụ thể.

Liều trẻ em: Liều lượng dưới đây chỉ mang tính hướng dẫn, không phải là liều nhất thiết dùng cho mọi trường hợp. Liều lượng và khoảng cách giữa các liều phải căn cứ theo từng trường hợp cụ thể. Không nên dùng một cách rộng rãi morphin nói riêng và opioid nói chung cho trẻ em. Chỉ nên sử dụng morphin và opioid cho trẻ em ở các cơ sở chuyên khoa và dưới sự theo dõi đặc biệt.

Giảm đau ở bệnh nhi thở máy ở khoa cấp cứu hồi sức: Truyền liên tục 0,01 - 0,03 mg/kg/giờ.

Dau mạn tính: 0,1 - 0,2 mg/kg tiêm dưới da. Tối đa 15 mg/lần.

Dau mạn tính: 0,05 - 0,1 mg/kg tiêm tĩnh mạch. Tối đa 10 mg/lần.

Dau vừa hoặc đau nặng: 0,1 - 0,2 mg/kg tiêm dưới da, tối đa 15 mg/lần.

Dau vừa hoặc đau nặng: 0,05 - 0,1 mg/kg tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da. Tối đa 10 mg/lần.

Dau vừa hoặc đau nặng (sơ sinh): 0,1 mg/kg tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da, 4 - 6 giờ một lần.

Dau sau mổ: 0,1 - 0,2 mg/kg tiêm dưới da, 4 giờ một lần. Tối đa 15 mg/lần.

Dau sau mổ: 0,05 - 0,1 mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm. Tối đa 10 mg/lần.

Dau sau mổ (sơ sinh): 0,1 mg/kg tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da 4 - 6 giờ một lần.

Tiền mê: 0,05 - 0,1 mg/kg tiêm tĩnh mạch thật chậm. Tối đa 10 mg/lần.

Điều chỉnh liều:

Suy thận: Cl_{cr} 10 - 50 ml/phút: dùng 75% liều bình thường; $Cl_{cr} < 10$ ml/phút: Dùng 50% liều bình thường.

Suy gan: Thận trọng khi dùng. Hệ số thanh thải morphin giảm ở người bị xơ gan. Phải giãn cách gấp rưỡi hoặc gấp đôi thời gian giữa các liều so với người không bị suy gan.

Người cao tuổi, nên giảm liều khởi đầu dùng liều morphin thấp hơn, do thể tích phân bố nhỏ hơn và chức năng thận giảm.

Chuyển từ đường uống sang đường tiêm: Liều thuốc tiêm mỗi ngày bằng 1/3 liều thuốc uống mỗi ngày; liều ban đầu bằng ½ liều thuốc uống.

Chuyển từ đường tiêm sang đường uống: Liều thuốc uống mỗi ngày gấp 3 lần liều thuốc tiêm (để điều trị đau mạn tính).

Chuyển từ thuốc giảm đau không phải opioid uống hoặc tiêm sang morphin uống: Dùng một nửa liều morphin tương đương mỗi ngày được tính làm liều khởi đầu và bổ sung bằng morphin giải phóng tức thời.

Tương tác thuốc

Cácm phối hợp với thuốc ức chế monoamin oxidase, vì nếu phối hợp có thể gây trụy tim mạch, tăng huyết áp, tăng thân nhiệt, dẫn đến hôn mê và tử vong. Morphin chỉ được dùng sau khi đã ngừng thuốc ức chế monoamin oxidase ít nhất 15 ngày.

Các chất vừa chủ vận vừa đối kháng morphin (như buprenorphin, nalbuphin, pentazocin) làm giảm tác dụng giảm đau của morphin do chọn cạnh tranh với thụ thể.

Rượu làm tăng tác dụng an thần của morphin.

Các dẫn chất khác của morphin, các thuốc chống trầm cảm cấu trúc 3 vòng (amitriptylin, clomipramin), các kháng histamin H₁ có tác dụng an thần, các barbiturat, benzodiazepin, thuốc liệt thần (neuroleptic), clonidin cùng dẫn chất, làm tăng tác dụng ức chế TKTW của morphin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén và viên nang trong lọ kín, màu (tránh ánh sáng), ở nhiệt độ trong phòng (15 - 30 °C) và nơi khô ráo.

Không được làm đông lạnh đang dung dịch để uống.

Các dạng dung dịch để tiêm phải bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng, không được đông lạnh.

Các dạng thuốc không chứa chất bảo quản chỉ được dùng 1 lần. Phải loại bỏ phần không dùng hết.

Phải bảo quản thuốc dạng liposom giải phóng chậm trong tủ lạnh, ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Lọ kín, chưa mở, có thể được bảo quản ở 15 - 30 °C trong 7 ngày. Thuốc không chứa chất bảo quản nên phải dùng trong vòng 4 giờ sau khi rút thuốc khỏi lọ và phải vứt bỏ phần còn thừa. Không được để đông lạnh; nếu bị đông lạnh thì phải vứt bỏ. Không được vô khuẩn bằng nhiệt hoặc khí (ethylen oxyd).

Tương kỵ

Các dung dịch muối morphin nhạy với sự thay đổi pH và dễ bị kết tủa trong môi trường kiềm. Morphin tương kỵ về mặt lý hóa (gây tủa, làm vẩn đục) với natri bicarbonat, natri iodid, aciclovir natri, clorpromazin hydrochlorid, doxorubicin, fluorouracil, furosemid, haloperidol, heparin natri, pethidin hydrochlorid, proclorperazin edisilat, promethazin hydrochlorid, ranitidin hydrochlorid, phenytoin natri, mepiridin hydrochlorid, methicilin natri, nitrofurantoin natri, pentobarbital natri, thiopental natri, các tetracyclin, aminophylin, clorothiazid, các muối của methicilin và nitrofurantoin.

Quá liều và xử trí

Lọc máu, thẩm phân không có tác dụng vì thể tích phân bố lớn.

Điều trị triệu chứng và hồi sức tăng cường ở đơn vị cấp cứu chuyên khoa, hỗ trợ hô hấp.

Điều trị bằng thuốc kháng morphin đặc hiệu. Naloxon: Có thể tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm dưới da, bơm vào mũi hoặc khí quản.

Liều thường dùng là 0,4 - 2 mg tiêm tĩnh mạch (tăng thêm mỗi lần 0,2 mg ở bệnh nhân nghiện morphin). Có thể tiêm 2 - 4 phút/1 lần tới tổng liều là 20 mg. Thời gian tác dụng của naloxon kéo dài 1 - 2 giờ. Vì morphin có tác dụng kéo dài hơn nên phải theo dõi bệnh nhân ít nhất 4 giờ sau liều naloxon cuối cùng để đảm bảo không

tái phát các triệu chứng ngộ độc. Naloxon có thể gây hội chứng cai thuốc.

Co giật có thể do thiếu oxy. Điều trị: Cho thở oxy, tiêm tĩnh mạch benzodiazepin và nếu vẫn còn co giật thì có thể dùng barbiturat hoặc propofol. Theo dõi điện tim liên tục.

Tổn thương phổi cấp: Theo dõi bệnh nhân, đánh giá tình trạng thiếu oxy, cho thở oxy, thở máy (áp suất dương ở cuối kỳ thở ra PEEP). Hạ huyết áp: Naloxon, thuốc co mạch.

Tiêm dưới khoang màng nhèn quá liều: Đã bệnh nhân ngồi thẳng, lấy ra ngay ít nhất 20 ml dịch não tủy (có thể tới 70 ml ở người lớn), thay thế bằng thể tích tương đương dung dịch natri clorid 0,9% ấm, không có chất bảo quản hoặc dung dịch Ringer lactat. Liên hệ Ngoại khoa thản kinh đặt cathete vào não thất và truyền dung dịch natri clorid 0,9% ấm qua não thất, rút dịch qua cathete thất lung. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân về các dấu hiệu sinh tồn.

Thông tin về qui chế

Morphin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Thuốc gây nghiện.

Tên thương mại

Morphin; Opiphine; Osaphine C30; Osaphine T10.

MOXIFLOXACIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Moxifloxacin hydrochloride.

Mã ATC: J01MA14, S01AE07.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 400 mg.

Thuốc tiêm truyền: 400 mg (250 ml), pha trong dung dịch natri clorid 0,8%.

Dung dịch nhỏ mắt: 0,5%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Moxifloxacin là một kháng sinh tổng hợp nhóm fluoroquinolon với hoạt tính và tác dụng tương tự ciprofloxacin.

Giống như các fluoroquinolon khác, moxifloxacin có tác dụng diệt khuẩn với cả vi khuẩn Gram dương và Gram âm bằng cách ức chế topoisomerase II (ADN gyrase) và/hoặc topoisomerase IV. Topoisomerase là những enzym cần thiết cho sự sao chép, phiên mã và tu sửa ADN vi khuẩn. Nhân 1,8-napthyridin của moxifloxacin có các nhóm thê 8-methoxy và 7-diazabicyclononyl làm tăng tác dụng kháng sinh và giảm sự chọn lọc các thê đột biến kháng thuốc của vi khuẩn Gram dương.

So với ciprofloxacin, levofloxacin và ofloxacin, moxifloxacin có tác dụng *in vitro* tốt hơn đối với *Streptococcus pneumoniae* (bao gồm cả chủng kháng penicilin) và có tác dụng tương đương đối với các vi khuẩn Gram âm và những vi khuẩn gây viêm phổi không điển hình (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp). Moxifloxacin có tác dụng cả *in vitro* và trên lâm sàng với hầu hết các chủng *Staphylococcus aureus* (chủng nhạy cảm với methicilin), *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae* và *Mycoplasma pneumoniae*. Moxifloxacin còn có tác dụng *in vitro* với *Staphylococcus epidermidis* (chủng nhạy cảm với methicilin), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (chủng kháng penicilin) nhóm *Streptococcus viridans*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Legionella pneumophila*, *Proteus mirabilis*,

Fusobacterium spp., nhưng cho đến nay, hiệu lực và độ an toàn của moxifloxacin đối với các bệnh nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nêu trên gây ra vẫn chưa được tiến hành thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát đầy đủ.

Vì khuẩn kháng moxifloxacin:

In vitro, vi khuẩn kháng thuốc phát triển chậm thông qua nhiều bước đột biến. Đã thấy có sự kháng chéo giữa moxifloxacin và các fluoroquinolon khác đối với vi khuẩn Gram âm. Tuy nhiên, vi khuẩn Gram dương kháng với các fluoroquinolon khác có thể vẫn còn nhạy cảm với moxifloxacin.

Dược động học

Moxifloxacin hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 90%. Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu thuốc, vì vậy có thể dùng thuốc cùng hoặc không cùng với bữa ăn. Với liều moxifloxacin 400 mg ở người lớn, nồng độ moxifloxacin cao nhất trong huyết tương là 4,5 microgam/ml sau khi uống 1 - 3 giờ. Khoảng 30 - 50% moxifloxacin gắn với protein huyết tương. Thể tích phân bố đạt từ 1,7 - 2,7 lít/kg. Moxifloxacin được phân bố rộng khắp cơ thể, moxifloxacin đã được tìm thấy trong nước bọt, dịch tiết ở mũi, phế quản, niêm mạc xoang, dịch trong nốt phòng ở da, mô dưới da và cơ xương; sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch 400 mg, nồng độ trong mô thường trội hơn cả nồng độ trong huyết tương. Thuốc có nửa đời thải trừ kéo dài (khoảng 12 giờ), vì vậy dùng thuốc 1 lần/ngày. Moxifloxacin được chuyển hóa ở gan qua đường liên hợp glucuronid (14%) và sulfat (38%), không chuyển hóa qua hệ cytochrom P₄₅₀. Thuốc thải trừ qua nước tiểu và phân ở dạng không biến đổi và dạng chuyển hóa; dạng liên hợp sulfat thải trừ chính qua phân và dạng liên hợp glucuronid thải trừ qua nước tiểu. Sự phân bố vào sữa của thuốc đã tìm thấy trong động vật nghiên cứu.

Chỉ định

Điều trị nhiễm khuẩn xoang cấp do các vi khuẩn nhạy cảm: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính gây ra bởi *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*.

Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng mức độ nhẹ và vừa do các vi khuẩn *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* hoặc *Moraxella catarrhalis*.

Nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da do *Staphylococcus aureus* và *Streptococcus pyogenes*. Thuốc có hiệu quả trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn da như: Áp xe dưới da không biến chứng, định nhọt, chốc lở và viêm mô tế bào.

Moxifloxacin cũng được dùng tại chỗ dưới dạng thuốc nhỏ mắt 0,5% để điều trị viêm kết mạc nhiễm khuẩn.

Tuy nhiên liên quan đến độ an toàn, hiện nay việc sử dụng moxifloxacin đã bị hạn chế ở Châu Âu.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với moxifloxacin, hoặc các kháng sinh quinolon khác, hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Người có tiền sử QT kéo dài và đang sử dụng các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm IA (quinidin, procainamid), nhóm III (amiodaron, sotalol).

Thận trọng

Độ an toàn và hiệu quả sử dụng toàn thân chưa được xác định đối với trẻ em dưới 18 tuổi do trên thực nghiệm cho thấy thuốc có thể gây thoái hóa sụn ở khớp chịu trọng lực.

Do moxifloxacin có thể gây ra khoảng QT kéo dài trên điện tâm đồ, nên cần thận trọng khi sử dụng moxifloxacin cùng với một số thuốc

khác có thể gây ra khoảng QT kéo dài như cisaprid, erythromycin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc chống loạn thần. Cũng nên thận trọng khi sử dụng moxifloxacin ở người bệnh có rối loạn nhịp tim như nhịp chậm và thiếu máu cục bộ cơ tim cấp.

Thận trọng khi sử dụng moxifloxacin ở người bệnh có bệnh lý thần kinh trung ương như xơ vữa động mạch não nặng, động kinh, vì có thể gây co giật.

Viêm gan và/hoặc đứt gân khi dùng các kháng sinh quinolon đã được thông báo, nguy cơ này có thể tăng lên khi dùng đồng thời với corticosteroid, người cấy ghép tạng hoặc người bệnh trên 60 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Vì nguy cơ ảnh hưởng đối với thai nhi rất lớn, do đó không sử dụng moxifloxacin khi đang mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thực nghiệm trên chuột công cho thấy moxifloxacin phân bố vào trong sữa, do đó không dùng moxifloxacin cho người đang cho con bú vì thuốc có thể gây tác hại cho trẻ nhỏ. Trong những trường hợp cần thiết phải dùng moxifloxacin, sau khi đã cân nhắc lợi ích - nguy cơ, thì cần ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hoá: Nôn, ỉa chảy, giảm amylase.

Thần kinh: Chóng mặt.

Gan: Giảm/tăng bilirubin.

Thận: Tăng albumin huyết thanh.

Hô hấp: Giảm PO₂.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hoá: Đau bụng, khó miêng, khó tiêu, rối loạn vị giác thường ở mức độ nhẹ.

Thần kinh: Đau đầu, co giật, trầm cảm, lú lẫn, run rẩy, mất ngủ, bồn chồn, lo lắng, ngủ gà.

Da: Ngứa, ban đỏ.

Sinh hoá: Tăng amylase, lactat dehydrogenase.

Cơ xương: Đau khớp, đau cơ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Điện tâm đồ: Khoảng QT kéo dài.

Đứt gân Achille và các gân khác.

Ỉa chảy do *C. difficile*.

Thần kinh: Ảo giác, rối loạn tầm nhìn, suy nhược, có ý nghĩ tự sát.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần ngừng ngay moxifloxacin khi: Có bất kỳ dấu hiệu nào của phản ứng quá mẫn; có dấu hiệu ADR lên thần kinh (như co giật, trầm cảm, lú lẫn, ảo giác, run rẩy, có ý nghĩ tự sát); đau, viêm hoặc bong gân.

Các biểu hiện rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn, đau bụng, rối loạn vị giác thường ở mức độ nhẹ không cần can thiệp điều trị. Nếu có dấu hiệu viêm đại tràng màng giã, cần theo dõi mức độ ỉa chảy, nếu nặng phải điều trị bằng kháng sinh khác thích hợp.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Moxifloxacin được dùng dưới dạng moxifloxacin hydrochlorid, nhưng liều lượng và hàm lượng được tính theo moxifloxacin. 436,3 mg moxifloxacin hydrochlorid tương ứng với 400 mg moxifloxacin. Moxifloxacin được dùng uống hoặc truyền tĩnh mạch trên 60 phút. Moxifloxacin không nên tiêm bắp, tiêm trong phúc mạc hoặc tiêm dưới da.

Thời điểm uống không liên quan tới bữa ăn nhưng nên uống với nhiều nước. Điều quan trọng là phải uống moxifloxacin xa với thời điểm uống các thuốc sau (ít nhất trước 4 giờ hoặc sau 8 giờ): Các

thuốc antacid chứa magnesi, nhôm hoặc calci; thuốc có chứa sắt, kẽm, sucralfat; multivitamin, thực phẩm chức năng có chứa ion sắt hoặc magnesi và dung dịch uống hỗn hợp của didanosin với các thuốc kháng acid.

Thuốc tiêm truyền tĩnh mạch 400 mg moxifloxacin trong dung dịch tiêm natri clorid 0,8% có thể pha loãng, thuốc tiêm này không chứa chất bảo quản và phần không dùng hết phải loại bỏ. Phải kiểm tra bằng mắt sự có mặt của các tiểu phân trong thuốc tiêm moxifloxacin trước khi sử dụng và phải loại bỏ nếu thấy có tiểu phân.

Thuốc chỉ sử dụng điều trị nhiễm khuẩn, không dùng điều trị nhiễm virus.

Độ an toàn và hiệu quả trên toàn thân của thuốc chưa được xác định đối với trẻ em dưới 18 tuổi.

Liều lượng:

Liều thường dùng ở người lớn: 400 mg, ngày 1 lần.

Thời gian điều trị: 5 ngày với đợt cấp của viêm phế quản mạn tính; 10 ngày với nhiễm khuẩn xoang cấp; 7 - 14 ngày với viêm phổi mắc phải tại cộng đồng mức độ nhẹ và vừa; 7 - 21 ngày với nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da.

Điều trị viêm kết mạc nhiễm khuẩn (người lớn và trẻ trên 1 tháng tuổi): Nhỏ mắt 3 lần/ngày (thuốc nhỏ mắt 0,5%), tiếp tục nhỏ 2 - 3 ngày sau khi bệnh đã được cải thiện; cần xem xét lại phác đồ điều trị nếu bệnh không đỡ trong 5 ngày.

Liều dùng với người bệnh suy thận và suy gan: Không cần thay đổi liều với người bệnh suy thận, suy gan nhẹ hoặc vừa và người cao tuổi. Moxifloxacin chưa được nghiên cứu ở người suy thận đang chạy thận nhân tạo hoặc người bị suy gan nặng.

Tương tác thuốc

Một số thuốc làm giảm hấp thu moxifloxacin như các thuốc kháng acid, các chế phẩm có chứa sắt, kẽm, sucralfat; multivitamin, thực phẩm chức năng có chứa ion sắt hoặc magnesi và dung dịch uống hỗn hợp của didanosin với các thuốc kháng acid.

Khi dùng cùng warfarin, moxifloxacin làm tăng tác dụng chống đông máu, thời gian prothrombin kéo dài, tăng chỉ số INR; vì vậy phải theo dõi thời gian prothrombin và tình trạng đông máu khi dùng moxifloxacin đồng thời với warfarin.

Các thuốc chống viêm không steroid khi dùng cùng moxifloxacin có thể tăng nguy cơ kích thích thần kinh trung ương và co giật.

Nguy cơ cho gân có thể tăng lên khi dùng đồng thời với corticosteroid, người cấy ghép tạng hoặc người bệnh trên 60 tuổi.

Cộng hưởng tác dụng gây khoảng QT kéo dài khi dùng moxifloxacin với các thuốc: Cisaprid, erythromycin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc chống loạn thần.

Tránh dùng đồng thời moxifloxacin với các thuốc sau: Artemether, BCG, dronedaron, pimozid, lumefantrin, nilotinib, quinin, tetrabenazin, thioridazine, toremifene, vandetanib, vemurafenib, ziprosidon.

Moxifloxacin có thể làm giảm tác dụng của BCG, mycophenolate, sulfonylurê, vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 20 - 25 °C, tránh ẩm. Tránh để đông lạnh dung dịch truyền.

Tương kỵ

Do còn ít dữ liệu về tính tương hợp vật lý và hóa học của moxifloxacin với các thuốc khác, không nên trộn lẫn moxifloxacin với các thuốc khác hoặc không dùng chung cùng dây truyền với các thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Khi đã uống quá liều moxifloxacin, không có thuốc đặc hiệu để điều trị, chủ yếu là điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ: Gây nôn và rửa dạ dày để làm giảm hấp thu thuốc, lợi niệu để tăng thải

thuốc. Theo dõi điện tâm đồ ít nhất trong vòng 24 giờ vì có thể khoảng QT kéo dài hoặc loạn nhịp tim. Bù đú dịch cho người bệnh.

Thông tin quy chế

Moxifloxacin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

APDrops; Avelox; Cevirflo; Eftimoxin; Eyewise; Fipmoxo; Flomoxad; Getmoxo; Ginoxen; Isotic Moxicin; Kaciflox; Megamox; Milflox; Moflox; Moquin; Moxflo; Moxibact-400; Moxi-Bio; Moxipex 400; Opemoxif; Plenmoxi; Praxinstad; Tordol; Veloxin; Vigamox.

MUPIROCIN

Tên chung quốc tế: Mupirocin.

Mã ATC: D06AX09, R01AX06.

Loại thuốc: Kháng sinh hoạt phổ hẹp (dùng tại chỗ).

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc mỡ bôi ngoài da mupirocin 2%, tuýp 15 g, 30 g, 60 g.

Kem bôi ngoài da mupirocin calci 2,15% (tương đương với mupirocin 2%), tuýp 15 g, 30 g, 60 g.

Thuốc mỡ bôi niêm mạc mũi mupirocin calci 2,15% (tương đương với mupirocin 2%), tuýp 1 g, 3 g, 6 g.

Được lý và cơ chế tác dụng

Mupirocin là một kháng sinh (acid pseudomonic A) sản xuất bằng cách lên men *Pseudomonas fluorescens*. Thuốc úc chế sự tổng hợp protein của vi khuẩn do gắn thuận nghịch vào isoleucyl ARN synthetase của vi khuẩn là enzym xúc tác sự tạo thành isoleucyl ARN từ isoleucin và ARNt. Mupirocin ảnh hưởng không đáng kể đến sự tổng hợp ADN của vi khuẩn và tổng hợp peptidoglycan ở thành tế bào vi khuẩn; không tác động đến quá trình phosphoryl oxy hóa của vi khuẩn.

Thuốc có tác dụng kim khuẩn ở nồng độ thấp và diệt khuẩn ở nồng độ cao. Sau khi bôi kem mupirocin calci hoặc mỡ mupirocin 2%, thuốc đạt nồng độ diệt khuẩn tại da. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy mupirocin tác dụng tốt nhất ở môi trường acid yếu, vì vậy pH thông thường của da khoảng 5,5 được coi là yếu tố thuận lợi cho tác dụng của thuốc khi bôi ngoài da.

Phổ tác dụng:

Mupirocin có phổ kháng khuẩn hẹp, chủ yếu trên vi khuẩn Gram dương và khích. Hầu hết các chủng *Staphylococci* như *Staphylococcus aureus* (kể cả các chủng kháng meticilin và đa kháng), *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* đều nhạy cảm với thuốc. Nồng độ úc chế tối thiểu (MIC) của mupirocin đối với các chủng *S. aureus* nhạy cảm dao động từ 0,04 - 0,32 microgam/ml, các chủng *S. aureus* kháng meticilin là 0,03 - 2 microgam/ml. Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC) của mupirocin đối với *S. aureus* thường cao gấp 8 - 32 lần nồng độ úc chế tối thiểu.

Thuốc có tác dụng trên phân lớn các chủng *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. viridans* với nồng độ úc chế tối thiểu khoảng 0,12 - 2 microgam/ml. Các chủng *Enterococci* kể cả *E. faecalis* đã kháng với mupirocin. Mupirocin cũng có tác dụng trên *Listeria monocytogenes* (nồng độ úc chế tối thiểu khoảng 8 microgam/ml), *Erysipelothrix rhusiopathiae* (nồng độ úc chế tối thiểu 2 - 8 microgam/ml).

Nói chung các vi khuẩn Gram âm và khích ít nhạy cảm với thuốc. Tuy nhiên mupirocin tác dụng tốt trên *Haemophilus influenzae*, *Neisseria spp.*, *Branhamella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*.

Thuốc không có tác dụng đối với các vi khuẩn kị khí kể cả Gram dương và Gram âm, *Chlamydia* và nấm.

Kháng thuốc:

Có một số rất ít chủng *S. aureus* đã kháng thuốc tự nhiên, nhưng đã có một số sau khi điều trị đã kháng thuốc, nhất là sau khi điều trị lâu dài. Sự kháng thuốc này có thể xảy ra do isoleucyl transfer-RNA synthetase bị biến đổi hoặc qua trung gian plasmid. Kháng thuốc mạnh qua trung gian plasmid ($MIC > 500$ microgam/ml) của một số chủng *S. aureus* và *staphylococci coagulase* âm tính (kể cả *S. epidermidis*) đã được thông báo.

Do cơ chế tác dụng của mupirocin khác với các kháng sinh hiện có, nên ít có sự kháng chéo với các kháng sinh khác. Một nghiên cứu gần đây cho thấy không có sự kháng chéo với cloramphenicol, erythromycin, acid fusidic, gentamycin, lincomycin, methicilin, neomycin, novobiocin, penicilin, streptomycin, tetracycline.

Để giảm sự kháng thuốc, thời gian điều trị 1 đợt không quá 7 ngày. Nếu MRSA đã kháng mupirocin hoặc không đáp ứng sau 2 đợt điều trị, cần nhắc thay thuốc khác như kem clorhexidin và neomycin

Dược động học

Khi bôi ngoài da hoặc vào niêm mạc mũi, một lượng thuốc rất nhỏ được hấp thu vào vòng tuần hoàn chung. Sau khi uống hoặc tiêm, thuốc nhanh chóng chuyển hóa thành acid monic, một chất không có hoạt tính kháng khuẩn tại gan và được thải trừ hầu hết qua thận. Do đó, thuốc chỉ dành để bôi tại chỗ.

Chỉ định

Ngoài da: Chích lở do *S. aureus* và *S. pyogenes*. Viêm nang lông, đinh nhọt, loét da diện tích nhỏ, hoặc tổn thương da nhiễm khuẩn thứ phát sau chấn thương (vết thương dài tối đa 10 cm, hoặc rộng tối đa 100 cm²) do *S. aureus* hoặc *S. pyogenes*.

Mũi: Điều trị triệt để cho người lớn và cán bộ y tế nhiễm *S. aureus* kháng meticilin (MRSA) ở mũi, để làm giảm nguy cơ lây bệnh cho người bệnh có nguy cơ cao nhiễm *S. aureus* kháng meticilin trong thời gian bùng nổ nhiễm vi khuẩn này ở bệnh viện, hoặc các cơ sở nội trú khác.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với mupirocin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Tá dược polyethylen glycol (PEG) có trong thuốc mỡ bôi ngoài da có thể hấp thu khi dùng kéo dài, khi bôi thuốc trên diện tích rộng hoặc bôi vào vùng da bị tổn thương, gây độc cho người bệnh. Vì thế không dùng thuốc mỡ mupirocin bôi da cho người bệnh bị bỏng, đặc biệt là những trường hợp bỏng trên diện rộng. Cũng cần thận trọng khi dùng chế phẩm có chứa PEG cho người bệnh suy thận. Cần chú ý thuốc mỡ hoặc kem mupirocin dùng bôi ngoài da không thể dùng để thay thế thuốc mỡ bôi mũi. Các chế phẩm đều không được dùng để bôi mắt.

Mupirocin dùng ngoài kéo dài sẽ dẫn tới sự phát triển quá mức các chủng không nhạy cảm với thuốc bao gồm cả nấm. Nếu dấu hiệu của bệnh không được cải thiện rõ ràng sau 3 - 5 ngày điều trị với mupirocin, cần ngừng thuốc và đánh giá lại điều trị, có thể thay sang thuốc kháng sinh khác.

Hiệu quả và độ an toàn của thuốc mỡ hoặc kem mupirocin bôi ngoài da chưa được xác định ở trẻ dưới 2 hoặc 3 tháng tuổi tương ứng. Hiệu quả và độ an toàn của thuốc mỡ mupirocin calci bôi niêm mạc mũi cũng chưa được xác định ở trẻ dưới 12 tuổi, tuy nhiên một nghiên cứu được động học cho thấy có sự hấp thu đáng kể vào vòng tuần hoàn chung khi dùng mupirocin bôi niêm mạc mũi cho trẻ sơ sinh và trẻ sinh thiếu tháng.

Với người cao tuổi, hiệu quả và độ an toàn của thuốc cũng tương tự như với người lớn bình thường.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên chuột và thỏ, dùng mupirocin đường tiêm bắp, uống, tiêm dưới da với liều cao tới 100 lần liều thường dùng ngoài da cho người, không thấy tác dụng có hại với bào thai hoặc làm giảm khả năng sinh sản. Tuy nhiên, hiện chưa có đầy đủ các nghiên cứu có kiểm soát ở phụ nữ mang thai, vì vậy chỉ dùng mupirocin cho phụ nữ mang thai khi thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Vì chua rõ thuốc có tiết vào sữa mẹ hay không, cần thận trọng dùng mupirocin cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Cảm giác nóng rát, ngứa, ban đỏ, buốt, phù nề ở vị trí bôi thuốc, viêm mô tế bào, viêm da tiếp xúc, khô da, thay đổi vị giác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Đau tai, đau bụng, chóng mặt, viêm loét miệng, nhiễm khuẩn vết thương thứ phát.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thuốc thường dung nạp tốt khi bôi tai chổ. Đa số các ADR do bôi thuốc mỡ thường nhẹ, nhất thời. Dưới 1% người bệnh phải ngừng thuốc do phản ứng tại chổ. Ngừng thuốc ngay khi người bệnh có biểu hiện mẫn cảm với thuốc hoặc bị kích ứng tại chổ nặng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc bôi ngoài da không được bôi vào niêm mạc mũi hoặc niêm mạc mắt. Thuốc bôi niêm mạc mũi thì không được bôi vào niêm mạc mắt.

Liều dùng:

Nhiễm khuẩn da:

Trẻ em ≥ 2 tháng tuổi và người lớn bị *chốc lở* do *S. aureus* và *S. pyogenes*: Bôi thuốc mỡ lên vùng nhiễm khuẩn 3 lần/ngày, trong 5 - 10 ngày. Nếu sau 3 - 5 ngày không thấy đỡ cần phải khám để đánh giá lại.

Trẻ em ≥ 3 tháng tuổi và người lớn bị *nhiễm khuẩn da thứ phát*: Bôi kem lên vùng bị nhiễm khuẩn 3 lần/ngày, trong 10 ngày. Nếu sau 3 - 5 ngày không thấy đỡ cần phải khám để đánh giá lại.

Trong mũi (người lành mang *S. aureus*):

Trẻ em ≥ 12 tuổi và người lớn điều trị triệt để nhiễm *S. aureus* kháng methicilin: Bôi vào mỗi lỗ mũi một nửa tuýp (khoảng 0,25 g) thuốc đóng gói liều đơn dùng một lần, án 2 bên mũi để thuốc trai đều trên niêm mạc mũi, 2 lần/ngày, trong 5 ngày. Tối đa 7 ngày.

Tương tác thuốc

Mupirocin có thể làm giảm tác dụng của vắc xin thương hàn.

Các nghiên cứu *in vitro* với *Escherichia coli* cho thấy cloramphenicol đối kháng với tác dụng của mupirocin trên sự tổng hợp ARN của vi khuẩn, tuy nhiên ý nghĩa lâm sàng chưa được xác định.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc mỡ bôi ngoài da bảo quản ở 20 - 25 °C.

Kem mupirocin calci bôi ngoài da bảo quản ở nhiệt độ dưới 25 °C và không để đông lạnh.

Thuốc mỡ mupirocin calci bôi niêm mạc mũi bảo quản ở 20 - 25 °C, nhưng có thể để được ở 15 - 30 °C, không để lạnh.

Tương kỵ

Không dùng phối hợp thuốc mỡ, thuốc kem mupirocin với thuốc khác.

Không trộn thuốc mỡ, thuốc kem mupirocin với thuốc mỡ khác, vì nồng độ mupirocin giảm, tính thẩm vào niêm mạc thay đổi có thể làm mất hoặc giảm tác dụng của thuốc và mất tính ổn định của dạng thuốc.

Quá liều và xử trí

Hiện không có thông tin về quá liều mupirocin khi dùng ngoài da. Rất ít có khả năng gây quá liều, nếu có, nên rửa sạch da hoặc niêm mạc mũi. Liều uống 500 mg hoặc truyền tĩnh mạch 252 mg mupirocin được dung nạp tốt ở người trưởng thành.

Thông tin qui chế

Mupirocin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Bactroban; Bartucen; Supirocin.

NADOLOL

Tên chung quốc tế: Nadolol.

Mã ATC: C07AA12.

Loại thuốc: Thuốc chẹn beta-adrenergic không chọn lọc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén uống: 20 mg; 40 mg; 80 mg; 120 mg; 160 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nadolol là thuốc chẹn beta-adrenergic không chọn lọc, có ái lực với thụ thể beta₁ và beta₂ ngang nhau, tác dụng kéo dài khoảng 24 giờ. Thuốc không có hoạt tính ổn định màng và hoạt tính giống thần kinh giao cảm nội tại; thuốc đối kháng cạnh tranh trên thụ thể beta₁ và beta₂ với các kích thích. Các thuốc đối kháng beta-adrenergic, trong đó có nadolol, được quan tâm nhiều ở lâm sàng vì hiệu quả trong điều trị tăng huyết áp, bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim và một số thể loạn nhịp. Các tác dụng điều trị chủ yếu là trên hệ tim mạch. Thuốc làm chậm tần số tim và giảm sức co cơ tim. Khi hệ thần kinh giao cảm được hoạt hóa trong luyện tập hoặc stress, các thuốc đối kháng beta - adrenergic làm giảm bớt sự tăng tần số tim, do đó người bệnh đau thắt ngực thường chịu đựng gắng sức tốt hơn. Dùng thuốc thời gian ngắn làm giảm hiệu suất tim nhưng sức kháng ngoại biên tăng do chẹn thụ thể beta₂ ở mạch và phản xạ cường giao cảm bù trừ nên gây hoạt hóa thụ thể alpha-adrenergic ở mạch. Khi sử dụng thuốc thời gian dài, sức cản ngoại biên toàn phần trở lại trị số ban đầu.

Thuốc chẹn beta adrenergic làm giảm huyết áp ở người tăng huyết áp; ngăn chặn giải phóng renin từ các tế bào cạnh cầu thận. Dùng thuốc dài ngày cho người tăng huyết áp dẫn đến giảm sức cản mạch máu ngoại biên. Tác dụng giảm sức cản mạch ngoại biên chậm, nhưng tác dụng giảm hiệu suất tim lại kéo dài. Điều này góp phần giải thích cho phần lớn tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc. Nadolol có hiệu quả như propranolol trên người tăng huyết áp và người đau thắt ngực. Nadolol có thể làm giảm tần số con đau thắt ngực ở người có cơn thường xuyên. Do thuốc đối kháng beta-adrenergic không chọn lọc, nên gây chẹn các thụ thể beta₂ ở cơ trơn phế quản, dẫn đến co cơ trơn làm tăng nguy cơ xuất hiện cơn hen cấp tính ở người có bệnh hen hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Sự phong bế này có thể dẫn đến co thắt phế quản đe dọa tính mạng. Ở người bệnh đang được điều trị bằng thuốc chẹn beta, adrenalin không có tác dụng khi bị phản ứng phản vệ mà phải dùng salbutamol.

Nhiều thuốc đối kháng beta, trong có nadolol, có hiệu quả dự phòng chứng đau nửa đầu. Tác dụng chống chứng đau nửa đầu không tương quan với hiệu lực đối kháng ở thụ thể beta, vì không phải tất cả thuốc đối kháng thụ thể beta đều có tác dụng chống chứng đau nửa đầu. Rất có thể một số thuốc đối kháng beta trong đó có nadolol có tác dụng điều hòa hệ serotoninergic nên góp phần vào hiệu quả chống chứng đau nửa đầu.

Nadolol đã được dùng trong điều trị nhiễm độc giáp với liều 40 - 160 mg/ngày, nhưng chỉ định này chưa được chấp nhận.

Dược động học

Nadolol dễ tan trong nước và được hấp thu không hoàn toàn qua ruột; khả dụng sinh học khoảng 30 - 40%. Nồng độ tối đa trong máu đạt được sau khi uống nadolol 3 - 4 giờ. Trong máu thuốc gắn vào protein khoảng 30%. Do vậy, có thể loại trừ thuốc ra khỏi cơ thể bằng phương pháp lọc máu. Nadolol ít tan trong lipid nên có nồng độ thấp trong não. Tuy nhiên, nồng độ thuốc trong sữa mẹ lại cao 4,6 lần nồng độ trong huyết thanh. Thể tích phân bố của nadolol; $1,9 \pm 0,2$ lít/kg. Nadolol rất ít bị chuyển hóa, nên thải trừ chủ yếu ở dạng chưa bị chuyển hóa qua nước tiểu: $73 \pm 4\%$. Nửa đời trong huyết tương ở người lớn: 10 - 24 giờ; do đó thuốc chỉ cần dùng ngày một lần. Nửa đời trong huyết tương của thuốc sẽ kéo dài ở người bị suy giảm chức năng thận. Độ thanh thải: $2,9 \pm 0,6$ ml/kg/phút.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp, dùng một mình hoặc phối hợp với những loại thuốc chống tăng huyết áp khác.

Dự phòng dài hạn đau thắt ngực ổn định mạn tính.

Dùng để giảm tần số tim trong nhịp xoang nhanh, rung nhĩ, cuồng nhĩ, nhanh kích phát trên thất và cả ngoại tâm thu thất hoặc nhĩ.

Dự phòng chứng đau nửa đầu.

Chống chỉ định

Sốc do tim, nhịp xoang chậm hoặc блок tim, rối loạn chức năng nút xoang, suy tim mắt bù, quá mẫn với mọi thành phần của thuốc, hen phế quản, co thắt phế quản. Nhiễm toan chuyển hóa.

Thận trọng

Việc ngừng đột ngột liệu pháp dùng thuốc chẹn beta ở người có đau thắt ngực và/hoặc bệnh động mạch vành có thể làm bệnh nặng thêm. Do đó, phải báo trước cho người bệnh dùng nadolol là không được dùng gián đoạn hoặc ngừng dùng thuốc mà chưa hỏi ý kiến bác sĩ. Phải giảm liều dần dần trong thời gian khoảng 1 - 2 tuần và theo dõi cẩn thận người bệnh trước khi ngừng thuốc. Không dùng nadolol cho người có co thắt phế quản.

Phải theo dõi chặt chẽ người bệnh có hoặc nghi ngờ có nhiễm độc giáp vì việc ngừng đột ngột thuốc chẹn-beta có thể thúc đẩy con cưng giáp cấp. Ở người được đại phẫu thuật có gây mê, nếu có thể, ngừng dùng nadolol trước khi phẫu thuật. Giảm huyết áp nặng và khó phục hồi hoặc khó duy trì nhịp đập của tim đã xảy ra trong khi phẫu thuật ở người đang dùng thuốc chẹn beta. Nếu tiếp tục dùng nadolol trong khi phẫu thuật, phải báo cho bác sĩ gây mê biết là người bệnh đang dùng thuốc này. Ở người có suy thận hoặc suy gan, phải sử dụng thận trọng nadolol; có thể cần phải giảm liều trong suy thận. Người bị u tế bào ura crom không được dùng thuốc chẹn beta nếu không dùng liệu pháp chẹn alpha-adrenergic đồng thời. Cần thận trọng dùng nadolol ở người bị bệnh đái tháo đường vì có thể dẫn đến tình trạng tụt glucose máu.

Thời kỳ mang thai

Tránh dùng nadolol trong thời kỳ mang thai, đặc biệt trong 3 tháng cuối và chỉ dùng khi những lợi ích có thể thu được trội hơn nguy cơ có thể xảy ra với thai. Nếu người mẹ dùng nadolol khi mang thai thì trẻ sơ sinh sẽ có biểu hiện nhịp tim chậm, hạ đường máu và những triệu chứng kết hợp.

Thời kỳ cho con bú

Nadolol được phân bố trong sữa mẹ với nồng độ cao hơn nhiều lần nồng độ trong máu của mẹ nên có thể có tác dụng không mong muốn ở trẻ nhỏ bú sữa mẹ. Do đó, khi điều trị cần phải cân nhắc xem nên ngừng cho bú hay ngừng dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phần lớn ADR của nadolol đều nhẹ và nhất thời và thường gặp khi bắt đầu điều trị nhiều hơn trong khi điều trị kéo dài. ADR nghiêm trọng thường gặp nhất có liên quan với hoạt tính chẹn beta. ADR nghiêm trọng xảy ra do người ốm nặng không chịu đựng được sự giảm kích thích beta-adrenergic bình thường.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Nhịp tim chậm, thiểu năng mạch ngoại biên, suy tim, hạ huyết áp tư thế, блок dẫn truyền.

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, mệt mỏi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Dị cảm, buồn ngủ, khó chịu, thay đổi hành vi, nhức đầu.

Tim mạch: Phù.

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy, bụng khó chịu, táo bón, nôn, khó tiêu, chán ăn, chướng bụng, đầy hơi, miệng khô.

Hô hấp: Co thắt phế quản, ho, ngạt mũi.

Da: Ban, ngứa, da khô, rụng tóc có hồi phục.

Mắt: Mắt khô, nhìn mờ.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm khả năng sinh dục.

Sinh dục - tiết niệu: Liệt dương.

Thần kinh - cơ và xương: Yếu ót.

Huyết học: Giảm tiểu cầu.

Khác: Chân tay lạnh, ủ tai, ra mồ hôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể điều trị nhịp tim chậm nghiêm trọng bằng tiêm bắp hoặc tĩnh mạch atropin sulfat. Nếu hiệu quả chưa đầy đủ với atropin, tiêm tĩnh mạch isoproterenol, nhưng phải thận trọng. Ở người bệnh dùng nadolol, cần điều trị một cách thích hợp (ví dụ, với một glycosid trợ tim và/hoặc thuốc lợi tiểu) khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên về suy tim sắp xảy ra và theo dõi cẩn thận người bệnh; nếu suy tim tiếp tục, phải ngừng nadolol dần dần nếu có thể. Nếu đau thắt ngực tăng lên hoặc phát triển thiểu năng động mạch vành cấp tính sau khi ngừng điều trị bằng nadolol, phải nhanh chóng điều trị lại bằng nadolol, ít nhất là tạm thời và thực hiện biện pháp thích hợp để điều trị đau thắt ngực không ổn định. Có thể điều trị ADR của nadolol trong khi phẫu thuật, bằng tiêm tĩnh mạch thuốc chủ vận beta (ví dụ, isoproterenol, dopamin, hoặc dobutamin).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Nadolol uống ngày một lần. Khi muốn ngừng phải dùng kéo dài, phải giảm liều dần dần trong một thời gian 1 - 2 tuần.

Liều lượng:

Không có mối liên quan ổn định giữa liều lượng nadolol và hiệu quả điều trị ở các người bệnh khác nhau, nên phải xác định liều tùy theo hiệu quả trên từng cá nhân.

Điều trị tăng huyết áp: Liều nadolol bắt đầu cho người lớn là 20 - 40 mg mỗi ngày, dùng đơn độc hoặc kết hợp với thuốc lợi tiểu. Tăng dần liều, mỗi lần tăng 40 - 80 mg/ngày, cách nhau từ 2 đến 14 ngày, cho tới khi đạt được hiệu quả huyết áp tối ưu. Liều duy trì thường dùng của nadolol là 40 hoặc 80 mg một ngày, có thể cần dùng những liều tới 240 mg hoặc 320 mg mỗi ngày. Nhưng hiện nay khuyến cáo dùng liều thông thường thấp hơn (40 mg - 120 mg). Nếu phải dùng liều cao hơn, nên phối hợp với một thuốc chống huyết áp khác. Đối với người cao tuổi khởi đầu 20 mg/ngày, sau đó chỉnh liều tùy theo đáp ứng của người bệnh.

Điều trị đau thắt ngực: Liều nadolol bắt đầu cho người lớn là 40 mg một ngày. Tăng dần liều, mỗi lần tăng 40 - 80 mg/ngày, cách nhau từ 3 đến 7 ngày, cho tới khi đạt được sự kiểm soát tối ưu đau thắt ngực, hoặc có sự chậm rõ rệt nhịp tim như dưới 55 đập/

phút. Liều duy trì thường dùng là 40 hoặc 80 mg nadolol mỗi ngày, nhưng có sự thay đổi khá rộng về nhu cầu của từng cá nhân, nên phải dò liều cẩn thận để đạt kết quả tối ưu. Có thể cần dùng liều tới 160 hoặc 240 mg mỗi ngày.

Trong loạn nhịp nhanh trên thất: Liều duy trì là 60 - 160 mg nadolol một ngày, uống một lần hoặc chia thành một số lần.

Dự phòng chứng đau nửa đầu: Liều hiệu quả thông thường: 80 - 240 mg/ngày.

Liều lượng trong suy thận: Do thuốc thải trừ chủ yếu qua thận nên người bệnh suy thận cần phải thay đổi liều lượng hoặc khoảng cách dùng thuốc. Ở những người bệnh có độ thanh thải creatinin 10 - 50 ml/phút/1,73 m², liều dùng chỉ bằng 50% liều thông thường và ở người có độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút/1,73 m², liều dùng chỉ bằng 25% liều thông thường. Ngoài biện pháp giảm liều, khi dùng thuốc cho người suy thận còn có thể chỉnh khoảng cách dùng thuốc. Dựa vào độ thanh thải creatinin để thay đổi khoảng cách dùng thuốc. Uống liều nadolol thường dùng ở người bệnh suy giảm chức năng thận với những khoảng cách sau đây:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút/1,73 m ²)	Khoảng cách dùng thuốc
< 10	Cứ 40 - 60 giờ một lần
10 - 30	Cứ 24 - 48 giờ một lần
31 - 50	Cứ 24 - 36 giờ một lần
> 50	Cứ 24 giờ một lần

Tương tác thuốc

Muối nhôm, barbiturat, muối calci, cholestyramin, colestipol, thuốc chống viêm không steroid, penicillin hoặc ampicilin, rifampicin, salicylat, sulfapyrazon, methylphenidat, chất gây cảm ứng p-glycoprotein/ABCB1 làm giảm tác dụng của thuốc chẹn beta do giảm sinh khả dụng và nồng độ thuốc trong huyết tương.

Thuốc chẹn beta làm giảm tác dụng của sulfonylurê, dẫn xuất của theophyllin và của thuốc chủ vận beta.

Thuốc chẹn beta có thể làm tăng tác dụng/độc tính của flecainid, phenothiazin, paracetamol, clonidin (còn tăng huyết áp sau hoặc trong khi ngừng một trong hai thuốc), adrenalin (giai đoạn tăng huyết áp ban đầu kèm theo nhịp tim chậm), lidocain, nấm cưa gà (thiếu máu cục bộ ngoại biên), prazosin (hạ huyết áp tư thế), glycosid tim và chất chủ vận cholinergic.

Thuốc chẹn beta có thể ảnh hưởng tới tác dụng hoặc nồng độ của ethanol, disopyramid, thuốc giãn cơ không khử cực và theophyllin, tuy nhiên tác dụng khó tiên đoán được.

Thuốc chẹn calci (diltiazem, felodipin, nicardipin, nifedipin và verapamil), thuốc tránh thai, flecainid, thuốc ức chế MAO, quinidin, ciprofloxacin làm tăng tác dụng/độc tính của thuốc chẹn - beta.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén nadolol được bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 25 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều gồm rối loạn về tim, độc hại cho hệ TKTW, co thắt phế quản, hạ glucose huyết và tăng kali huyết. Triệu chứng tim thường gặp nhất gồm giảm huyết áp và chậm nhịp tim; блок nhĩ - thất, rối loạn dẫn truyền trong tâm thất, sốc do tim, và có thể xảy ra suy tim khi dùng quá liều nghiêm trọng. Tác dụng trên hệ TKTW gồm co giật, hôn mê và ngừng hô hấp.

Việc điều trị gồm điều trị triệu chứng con động kinh, các chứng giảm huyết áp, tăng kali huyết và giảm đường huyết. Nhịp tim chậm và giảm huyết áp khi kháng lại atropin, isoproterenol hoặc máy tạo nhịp, có thể đáp ứng với glucagon.

Dùng nhiều liều than hoạt, truyền máu, hoặc thẩm tách máu có thể giúp loại trừ nadolol.

NADROPARIN CALCI

Tên chung quốc tế: Nadroparin calcium.

Mã ATC: B01AB06.

Loại thuốc: Chống đông máu nhóm heparin trọng lượng phân tử thấp (thuốc chống huyết khối).

Dạng thuốc và hàm lượng

Borm tiêm nắp sẵn để tiêm dưới da có chứa:

9 500 IU kháng Xa/ml (1 900 IU/0,2 ml; 2 850 IU/0,3 ml);
3 800 IU/0,4 ml; 5 700 IU/0,6 ml; 7 600 IU/0,8 ml; 9 500 IU/1,0 ml);
19 000 IU kháng Xa/ml (11 400 IU/0,6 ml; 15 200 IU/0,8 ml;
19 000 IU/1,0 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nadroparin là một heparin trọng lượng phân tử thấp, gồm một hỗn hợp không đồng nhất các mạch glycosaminoglycan polysaccharid sulfat, trong đó pentasaccharid là vị trí liên kết đặc hiệu của antithrombin III, dẫn tới ức chế mạnh yếu tố X_a. Đây được coi là cơ chế tác dụng chống huyết khối chủ yếu của nadroparin.

Trên lâm sàng, đặc tính được lý của nadroparin thường được đo gián tiếp bằng hoạt tính kháng yếu tố Xa, biểu thị bằng đơn vị quốc tế kháng yếu tố Xa (IU) hoặc đơn vị viện Choay (ICU-Institute Choay Unit). 1 miligam nadroparin calci có hoạt tính kháng Xa khoảng 80 IU hoặc 240 ICU. Một đơn vị quốc tế (1 IU) tương đương với khoảng 3 ICU.

Nadroparin có tác dụng kháng Xa cao hơn kháng IIa (thrombin). Tỷ lệ giữa 2 tác dụng đó nằm trong khoảng 2,5 - 4 (so với tỉ lệ bằng 1 của heparin).

So với heparin thông thường, nadroparin có ái lực yếu hơn heparin trên cofactor II, yếu tố tiêu cầu 4 (gây ngưng tập tiểu cầu và ức chế gắn với antithrombin III) và biểu mô thành mạch, cũng như ít ái lực với yếu tố VIIIR (yếu tố von Willebrand), dẫn tới ít ảnh hưởng tới sự ngưng tập tiểu cầu do yếu tố VIIIR. Tóm lại, nadroparin ít nguy cơ gây chảy máu hơn heparin.

Khi dùng với liều điều trị, ở thời điểm có tác dụng tối đa, thời gian cephalin-kaolin (APTT) kéo dài hơn bình thường 1,4 lần. Tuy nhiên, thời gian cephalin-kaolin không thay đổi đáng kể trong khi khả năng ức chế yếu tố Xa vẫn được giữ nguyên khi dùng liều thấp hơn (liều dự phòng). Nói chung, không sử dụng APTT để theo dõi điều trị được.

Dược động học

89% nadroparin được hấp thu sau khi tiêm dưới da và phân bố nhanh vào cơ thể.

Thể tích phân bố khoảng 3,59 lít. Nồng độ cực đại trong huyết tương đạt được sau 3 giờ.

Thuốc được chuyển hóa chính tại gan và thải trừ chủ yếu qua thận theo cơ chế không bão hòa.

Hệ số thanh thải toàn thân là 1,2 lít/giờ. Với người suy thận vừa (hệ số thanh thải creatinin từ 36 đến 43 ml/phút) và nặng (hệ số thanh thải creatinin từ 10 đến 20 ml/phút), hệ số thanh thải nadroparin huyết tương trung bình giảm lần lượt 63% và 50% so với người khỏe mạnh, trong khi hệ số thanh thải huyết tương trung bình ở bệnh nhân lọc máu giảm 67%.

Nửa đời thải trừ của nadroparin dựa trên hoạt tính kháng Xa sau khi tiêm dưới da vào khoảng 2 - 5 giờ (trung bình 3,5 giờ), không phụ thuộc liều. Sau khi tiêm tĩnh mạch, nửa đời thải trừ của thuốc là 2 đến 3,5 giờ (trung bình 2,5 giờ). Với người suy thận vừa

(Cl_{cr} 36 - 43 ml/phút) và nặng (Cl_{cr} 10 - 20 ml/phút), nứa đờm thai trừ trung bình tăng lần lượt 39% và 112% so với người khỏe mạnh, trong khi nứa đờm thai trừ ở bệnh nhân lọc máu tăng 65%.

Đối với người cao tuổi, chức năng sinh lý của thận thường giảm, đào thải thuốc sẽ chậm lại. Nhưng sự thay đổi này không ảnh hưởng đến liều dùng và số lần dùng trong điều trị dự phòng khi chức năng thận còn ở trong giới hạn cho phép. Đối với người trên 75 tuổi, nhất thiết phải đánh giá chức năng thận bằng công thức Cockcroft trước khi bắt đầu điều trị bằng một heparin có trọng lượng phân tử thấp. Khi dùng kèm với thuốc co mạch, nồng độ cực đại của thuốc trong huyết tương giảm đáng kể.

Chỉ định (Cho người lớn)

Điều trị dự phòng huyết khối tắc nghẽn tĩnh mạch (đặc biệt là huyết khối tĩnh mạch sâu và nghẽn động mạch phổi) trong phẫu thuật chung và phẫu thuật chỉnh hình.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (đã chẩn đoán xác định).

Điều trị hội chứng mạch vành cấp bao gồm đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim không có sóng Q (ST không chênh lệch) phối hợp với một số thuốc chống ngưng tập tiểu cầu (aspirin, clopidogrel...).

Dự phòng đông máu trong thẩm phân máu.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với nadroparin hoặc heparin, benzyl alcohol.

Xuất huyết nặng đang hoạt động (độ quy do xuất huyết não, hoét dạ dày - tá tràng nặng, ...)

Bệnh xuất huyết do giảm tiểu cầu.

Chấn thương/mỗ sọ não, mắt, tai.

Tăng huyết áp nặng chưa kiểm soát được.

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (Osler), trừ trên van nhân tạo.

Bệnh vũng mạc xuất huyết hoặc do rái thảo đường.

Thận trọng

Trường hợp suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút theo đánh giá dựa vào công thức Cockcroft) chuyển sang dùng heparin thông thường, trừ thẩm phân máu.

Theo dõi chảy máu và những tai biến về huyết học.

Thận trọng khi dùng cho người bệnh dưới 40 kg, người cao tuổi, bị suy thận, suy gan, có tiền sử loét đường tiêu hóa, đang trong kỳ hậu phẫu thần kinh.

Chưa có thông tin chính thống, vì vậy, không nên dùng cho trẻ em. Theo dõi về chức năng thận, thử nghiệm hóa sinh và huyết học hoạt tính kháng Xa. Nếu số tiểu cầu giảm 30 - 50% thì phải ngưng thuốc ngay.

Phải ngừng thuốc ít nhất 12 giờ nếu cần phải gây tê tủy sống.

Cần cẩn nhắc sử dụng thuốc cho bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật khớp gối.

Thuốc có thể gây tăng nồng độ kali huyết.

Thời kỳ mang thai

Hiện nay, không có đủ thông tin lâm sàng về tính an toàn của thuốc và vì vậy không nên cho dùng trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Việc hấp thu thuốc ở đường tiêu hóa của trẻ sơ sinh không chắc xảy ra. Việc dùng nadroparin trên người mẹ cho con bú không phải là chống chỉ định.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các biểu hiện xuất huyết chủ yếu xảy ra khi có các yếu tố nguy cơ kèm theo (tổn thương thực thể dễ chảy máu, kết hợp với một số thuốc, cao tuổi...) hoặc do dùng không đúng liều, chỉ định.

Các tác dụng khác thường ít xảy ra, nhưng nếu có thì có thể rất nặng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Sung huyết, xuất huyết tại chỗ tiêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Bọc máu trong ống sống trong gây tê tủy sống có thể dẫn tới liệt vĩnh viễn.

Máu: Giảm tiểu cầu, có hai loại, typ I (phô biến) và typ II (hiếm nhưng nặng)

Da: Hoại tử da ở vùng tiêm, máu tụ ở vùng tiêm.

Toàn thân: Dị ứng da hoặc toàn thân.

Chuyển hoá: Tăng nhất thời transaminase.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Loãng xương, tăng kali huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trước khi tiêm, phải tôn trọng cách thức điều trị, đặc biệt thời gian điều trị và điều chỉnh liều theo cân nặng.

Để tránh gây bọc máu trong ống sống do gây tê tủy sống, cần phải ngừng thuốc 12 giờ trước khi gây tê.

Để tránh máu tụ, hoại tử da, cần thực hiện đúng kỹ thuật tiêm hoặc dùng dụng cụ tiêm thích hợp. Sau khi tiêm, có thể nổi cục rắn chắc, cục này sẽ hết trong vài ngày, không cần ngừng điều trị.

Đối khi gặp giảm tiểu cầu, có hai loại (typ). Phô biến nhất là typ I, thường tiểu cầu giảm vừa phải ($> 100\ 000/\text{mm}^3$) xuất hiện sớm (trước ngày thứ 5) và không cần ngừng điều trị. Typ II hiếm hơn nhưng nặng hơn nhiều, nguyên nhân miễn dịch di ứng, phải ngừng điều trị ngay. Phải theo dõi số lượng tiểu cầu trước khi điều trị hoặc chậm nhất 24 giờ sau khi điều trị, sau đó 2 lần mỗi tuần trong thời gian điều trị. Phải nghĩ là giảm tiểu cầu typ II khi thấy số lượng tiểu cầu $< 100\ 000/\text{mm}^3$ và/hoặc số lượng tiểu cầu tụt xuống 30 - 50% giữa hai lần thử. Giảm tiểu cầu typ II chủ yếu xuất hiện vào ngày thứ 5 đến ngày thứ 21 sau khi điều trị, thường gặp nhiều nhất vào ngày thứ 10, nhưng cũng có khi sớm hơn hoặc muộn hơn.

Phải theo dõi chức năng thận ở người cao tuổi hoặc có suy thận nhẹ hoặc vừa. Nếu thấy độ thanh thải creatinin $< 30\ \text{ml}/\text{phút}$ tính theo công thức Cockcroft thì ngừng nadroparin và thay thế bằng heparin thông thường (không phân đoạn).

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng được tính theo đơn vị (IU) kháng Xa.

Chú ý: Tuy các biệt dược của heparin trong lượng phân tử thấp đều có nồng độ biểu thị bằng đơn vị quốc tế kháng Xa, nhưng hiệu quả chỉ giới hạn vào hoạt tính kháng Xa vì các thuốc khác nhau về quá trình điều chế, phân bố khỏi lượng phân tử, hoạt tính kháng Xa và kháng IIa. Vì vậy không thể hoán đổi (đơn vị với đơn vị) giữa các heparin không phân đoạn và cả giữa các heparin khỏi lượng phân tử thấp. Cần phải đọc kỹ hướng dẫn sử dụng của mỗi biệt dược và tôn trọng cách dùng riêng của mỗi biệt dược khi thay đổi điều trị.

Cách dùng:

Tiêm dưới da (trừ khi có chỉ định thẩm tách máu), không được tiêm bắp. Dùng cho người lớn.

Kỹ thuật tiêm dưới da: Không xả bọt khí. Tiêm ngập kim thẳng đứng vào nếp da gấp bụng vùng thắt lưng trước - bên và sau - bên giữa ngón cái và ngón trỏ của người tiêm. Phải duy trì nếp gấp trong suốt thời gian tiêm. Phải thay đổi vị trí tiêm, lúc bên phải lúc bên trái.

Liều lượng:

Dự phòng bệnh huyết khối tắc tĩnh mạch trong phẫu thuật chung:

Trường hợp có nguy cơ vừa: 2 850 dv kháng Xa nadroparin calci tiêm dưới da mỗi ngày 01 lần trong ít nhất 7 ngày hoặc cho tới khi người bệnh được điều trị ngoại trú. Mũi tiêm đầu tiên được thực hiện 2 - 4 giờ trước khi phẫu thuật.

Trường hợp có nguy cơ cao (phẫu thuật khớp háng, đầu gối): Liều được điều chỉnh theo cân nặng. Liều thông thường: 38 dv/kg 12 giờ

trước khi phẫu thuật; sau đó liều được tăng lên khoảng 50% tới 57 đv/kg/ngày. Tổng thời gian điều trị phải ít nhất 10 ngày.

Cần xét nghiệm anti Xa (4 - 6 giờ sau tiêm dưới da) và duy trì từ 0,5 - 2 ICU/ml.

Điều trị huyết khối tắc mạch sâu: Nadroparin calci tiêm dưới da liều 85 đv/kg cách 12 giờ/1 lần cho tới 10 ngày, hoặc liều 171 đv/kg tiêm mỗi ngày 1 lần.

Điều trị hội chứng vònghấp (đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim không có sóng Q): Tiêm tĩnh mạch liều ban đầu 86 đv/kg, tiếp theo là tiêm dưới da 86 đv/kg sau mỗi 12 giờ cho tới khoảng 6 ngày. Phải phối hợp với aspirin liều thấp.

Dự phòng đông máu trong thẩm phân máu kéo dài dưới 4 giờ: Tiêm nadroparin calci vào đường động mạch của mạch thẩm tách lúc bắt đầu thẩm tách. Liều thông thường là 2 850 đv cho người bệnh cân nặng dưới 50 kg, 3 800 đv cho người cân nặng từ 50 - 69 kg, và 5 700 đv cho người cân nặng từ 70 kg trở lên. Phải giảm liều đối với người bệnh có nguy cơ xuất huyết (giảm một nửa liều). Khi thận suy, thải trừ nadroparin bị kéo dài. Vì vậy cần giảm liều trong trường hợp suy thận vừa và nặng.

Quá liều và xử trí

Quá liều nadroparin calci do ngẫu nhiên có thể dẫn đến xuất huyết. Trường hợp quá liều nhiều phải ngừng dùng thuốc ngay, ít nhất là ngừng tạm thời. Trong trường hợp rất nặng phải dùng protamin do tác dụng chống đông máu của nadroparin bị protamin ức chế. Tiêm tĩnh mạch chậm protamin sulfat với liều (mg) bằng liều nadroparin (mg) đã dùng. Truyền liều thứ 2, 0,5 mg protamin cho mỗi mg nadroparin, nếu 2 - 4 giờ sau khi truyền liều thứ nhất APTT vẫn kéo dài. Hoạt tính kháng Xa không bao giờ bị trung hòa hoàn toàn.

Tương tác thuốc

Tránh dùng cùng các thuốc có thể gây tăng kali huyết như thuốc lợi tiểu giữ kali, muối kali, thuốc ức chế enzym chuyển, thuốc ức chế angiotensin II, thuốc chống viêm không steroid, ciclosporin, trimethoprim, tacrolimus ...

Không nên cho dùng cùng dextran 40 vì tăng nguy cơ chảy máu do dextran 40 ức chế chức năng tiêu cầu.

Thận trọng khi cho dùng cùng thuốc uống chống đông máu, thuốc chống ngưng tập tiểu cầu, thuốc làm tan cục máu đông.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín (nguyên trong bao bì của nhà sản xuất), ở nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Thông tin quy chế

Nadroparin calci có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Fraxiparine.

NALOXON

Tên chung quốc tế: Naloxone.

Mã ATC: V03AB15.

Loại thuốc: Thuốc đối kháng opiat; thuốc giải độc opiat.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ông tiêm (dạng muối hydroclorid): 0,04 mg/2 ml; 0,4 mg/1 ml; 4 mg/10 ml.

Ông tiêm không có chất bảo quản (dạng muối hydroclorid): 0,4 mg/1 ml; 2 mg/2 ml.

Bơm tiêm đóng sẵn (dạng muối hydroclorid): 2 mg/2 ml.

Bơm tiêm dùng một lần (dạng muối hydroclorid): 0,4 mg/1 ml; 0,8 mg/2 ml; 2 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Naloxon hydroclorid là một chất bán tổng hợp, dẫn xuất từ thebain, là chất đối kháng opiat đặc hiệu có tác dụng cạnh tranh tại các thụ thể opiat trong hệ thần kinh trung ương, được coi là có ái lực cao nhất đối với thụ thể μ. Ngược lại với levalorphan hoặc nalorphin, naloxon ít hoặc không có hoạt tính chủ vận. Khi dùng với liều bình thường cho người bệnh gần đây không dùng opiat, naloxon ít hoặc không có tác dụng dược lý. Ngay cả liều rất cao (10 lần liều điều trị thường dùng) gây giảm đau không đáng kể, chỉ gây ngủ lơ mơ, và không gây những tác dụng như ức chế hô hấp, rối loạn tâm thần, thay đổi về tuần hoàn, hoặc co đồng tử.

Ở người bệnh đã dùng liều lớn morphin hoặc thuốc giảm đau khác có tác dụng giống morphin, naloxon đối kháng phần lớn những tác dụng của opiat. Tăng tần số thở và tăng thể tích thở ra trong một phút, phân áp CO₂ động mạch giảm xuống mức bình thường, và huyết áp (nếu giảm) trở về bình thường. Khác với nalorphin hoặc levalorphan, naloxon làm giảm ức chế hô hấp nhẹ gây ra do opiat liều thấp. Vì thời gian tác dụng của naloxon thường ngắn hơn của opiat, nên tác dụng của opiat có thể trở lại khi tác dụng của naloxon hết. Naloxon đối kháng với tác dụng an thần hoặc gây ngủ của opiat. Ý kiến còn chưa thống nhất về vấn đề naloxon có hoặc không làm thay đổi tác dụng kích thích hoặc co giật của opiat.

Naloxon không gây quen thuốc hoặc không gây nghiện về mặt thể chất hoặc tâm lý. Mặc dù liều 0,4 mg naloxon hydroclorid tiêm dưới da có thể thúc đẩy những triệu chứng cai thuốc nặng tiệm tàng ở người bệnh nghiện lệ thuộc về mặt thể chất với chế phẩm opiat hoặc pentazocin, uống naloxon thường không thúc đẩy những triệu chứng này, trừ khi liều uống vượt quá 10 mg. Ngay cả liều uống 30 mg naloxon cũng thường chỉ gây những triệu chứng cai thuốc rất nhẹ.

Dược động học

Hấp thu: Naloxon bị khử hoạt tính nhanh sau khi uống. Mặc dù thuốc có tác dụng khi uống, nhưng phải uống liều lớn hơn nhiều so với liều tiêm cần thiết để có đối kháng hoàn toàn. Trong một nghiên cứu, đã thấy cần uống một liều duy nhất 3 g naloxon hydroclorid mới đối kháng có hiệu quả tác dụng của 50 mg heroin trong 24 giờ. Naloxon bắt đầu có tác dụng trong vòng 1 - 2 phút sau khi tiêm tĩnh mạch, và trong vòng 2 - 5 phút sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Thời gian duy trì tác dụng phụ thuộc vào liều và đường dùng thuốc. Tiêm bắp tác dụng kéo dài hơn so với tiêm tĩnh mạch. Trong một nghiên cứu, thời gian tác dụng kéo dài 45 phút sau khi tiêm tĩnh mạch naloxon hydroclorid 0,4 mg ở một người nặng 70 kg.

Trong một nghiên cứu ở trẻ sơ sinh, sau khi tiêm vào tĩnh mạch rốn 35 hoặc 70 microgam naloxon hydroclorid, nồng độ đỉnh huyết tương của naloxon xuất hiện trong vòng 40 phút và tương ứng là 4 - 5,4 nanogam/ml và 9,2 - 20,2 nanogam/ml. Trong cùng nghiên cứu đó, sau khi tiêm bắp 0,2 mg cho trẻ sơ sinh, nồng độ đỉnh huyết tương của naloxon xuất hiện trong vòng 0,5 - 2 giờ và đạt 11,3 - 34,7 nanogam/ml.

Phân bố: Sau khi tiêm, naloxon phân bố nhanh vào các mô và dịch của cơ thể. Ở chuột cổng, thấy có nồng độ cao trong não, thận, lách, phổi, tim, cơ và xương.

Thải trừ: Nửa đời trong huyết tương của naloxon là 30 - 81 phút ở người lớn và khoảng 3 giờ ở trẻ sơ sinh.

Naloxon chuyển hóa nhanh trong gan, chủ yếu bằng cách liên hợp với acid glucuronic. Chất chuyển hóa chủ yếu là naloxon 3-glucuronid. Naloxon cũng bị khử N-alkyl và khử nhóm 6-ceto, sau đó liên hợp với acid glucuronic. Nghiên cứu với naloxon phỏng xạ cho thấy 25 - 40% liều uống hoặc tiêm tĩnh mạch được bài tiết

dưới dạng chất chuyển hóa qua nước tiểu trong 6 giờ, khoảng 50% trong 24 giờ và 60 - 70% trong 72 giờ.

Trong một nghiên cứu điều trị nghiện opiat, đã dùng naloxon hydrochlorid uống với liều từ 200 mg đến 3 g mỗi ngày và đã đạt một số kết quả.

Chỉ định

Biết hoặc nghi ngờ quá liều thuốc giảm đau opiat (opiat tự nhiên và tổng hợp), trừ trường hợp do levopropoxyphen.

Úc chế hô hấp do quá liều thuốc giảm đau và úc chế hô hấp ở trẻ sơ sinh do mẹ dùng thuốc giảm đau opiat trong khi chuyên dạ.

Úc chế hệ thần kinh trung ương do dùng thuốc giảm đau opiat trong khi phẫu thuật.

Chẩn đoán nghiện opiat hoặc chẩn đoán quá liều cấp do thuốc opiat.

Chống chỉ định

Naloxon chống chỉ định với người bệnh quá mẫn với naloxon hoặc bất cứ thành phần nào trong thuốc.

Thận trọng

Khi dùng naloxon điều trị quá liều opiat gây độc cấp, vì thời gian tác dụng của một số opiat có thể dài hơn của naloxon nên phải dùng những liều naloxon nhắc lại. Phải có sẵn biện pháp hồi sức khác (ví dụ, duy trì thông khí đầy đủ, hô hấp nhân tạo, bóp tim ngoài lồng ngực, thuốc tăng huyết áp) để sử dụng khi cần thiết.

Sau khi dùng các opiat trong khi phẫu thuật, phải tránh dùng liều naloxon quá cao, vì có thể dẫn đến kích thích, tăng huyết áp, và mất tác dụng giảm đau là tác dụng chủ yếu trong lâm sàng. Làm mất tác dụng của opiat quá nhanh có thể gây buồn nôn, nôn, ra mồ hôi, run, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, động kinh, nhịp nhanh thất và rung thất, phù phổi và ngừng tim, dẫn đến tử vong.

Phải dùng thận trọng naloxon cho người bệnh đã biết rõ hoặc nghi ngờ lệ thuộc opiat về mặt thể chất (kể cả những trẻ mới sinh từ bà mẹ nghiện opiat), đặc biệt ở những người có bệnh tim mạch, vì thuốc có thể thúc đẩy những triệu chứng nặng trong lúc cai nghiện. Phải dùng thận trọng naloxon cho người bệnh có bệnh tim mạch từ trước hoặc những người đang dùng thuốc có khả năng độc với tim, vì những tác dụng không mong muốn về tim phổi nghiêm trọng (ví dụ, nhịp nhanh thất và rung thất, phù phổi, ngừng tim) dẫn đến tử vong, hôn mê, và bệnh não đã xảy ra ở những người bệnh hậu phẫu, đã dùng naloxon sau khi phẫu thuật.

Vì thời gian tác dụng của một số opiat có thể dài hơn naloxon, nên cần theo dõi cẩn thận người bệnh đang dùng naloxon; đối với trẻ em dùng naloxon phải theo dõi cẩn thận trong thời gian tối thiểu 24 giờ. Đối với những người bệnh này khi cần thiết cần phải dùng liều naloxon nhắc lại.

Cần thận trọng khi dùng naloxon cho những người suy thận hoặc suy gan.

Thận trọng ở trẻ em: An toàn và hiệu lực của naloxon trong điều trị huyết áp thấp do sốc nhiễm khuẩn ở trẻ em chưa được xác định. Trong một nghiên cứu điều trị naloxon cho 2 trẻ sơ sinh bị sốc nhiễm khuẩn, đã cho đáp ứng dương tính về huyết áp; tuy nhiên một trẻ sơ sinh sau đó bị tử vong sau những cơn động kinh.

Thận trọng ở người cao tuổi: Chưa đủ số lượng người bệnh tuổi từ 65 trở lên được nghiên cứu, nên không xác định được sự đáp ứng khác nhau giữa người cao tuổi và người trẻ tuổi. Nhưng thông thường đối với người bệnh cao tuổi nên thăm dò cẩn thận liều lượng thuốc, thường bắt đầu điều trị với liều ở giới hạn thấp nhất. Cũng cần lưu ý đến việc người cao tuổi hay bị suy giảm chức năng gan, thận và/hoặc tim và có bệnh kèm theo, và khi dùng thuốc cần phải cân nhắc.

Thời kỳ mang thai

Ở người, thuốc qua nhau thai dễ dàng. Cho tới nay, chưa có nghiên cứu và kiểm tra đầy đủ về dùng naloxon ở người mang thai. Chỉ

nên dùng naloxon cho người mang thai khi thật cần thiết. Cần cẩn nhắc nguy cơ lợi hại trước khi dùng naloxon cho người mẹ mang thai đã biết hoặc nghi ngờ bị nghiện opiat, vì mẹ nghiện thường con cũng bị. Naloxon qua nhau thai và có thể thúc đẩy hội chứng cai thuốc ở thai nhi cũng như ở người mẹ.

Thời kỳ cho con bú

Vì không biết naloxon có bài tiết vào sữa mẹ không, cần thận trọng khi dùng naloxon cho người cho con bú. Cách xử lý an toàn nhất là không nên cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Làm mất đột ngột tác dụng úc chế của opiat có thể dẫn đến buồn nôn, nôn, ra mồ hôi, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, run, co giật, nhịp nhanh thất và rung thất, phù phổi và ngừng tim dẫn đến tử vong. Ở người bệnh sau mổ, dùng liều naloxon lớn hơn mức cần thiết có thể dẫn đến mất tác dụng giảm đau, và gây kích thích. Giảm huyết áp, tăng huyết áp, nhịp nhanh thất và rung thất, phù phổi đã xảy ra do dùng naloxon sau khi mổ.

Thường gặp, ADR > 1/100

Hô hấp: Khó thở, thở sâu nhanh.

Tim mạch: Tăng huyết áp, giảm huyết áp, nhịp tim nhanh, loạn nhịp thất.

Hệ thần kinh trung ương: Mất ngủ, đau đầu, chóng mặt, buồn ngủ, trầm cảm, đờ dãm, thiếu khả năng tập trung, lo âu, triệu chứng cai nghiện đối với opiat (những tác dụng này thường xuất hiện trong mấy ngày đầu cho uống liều cao naloxon để điều trị nghiện opiat và nhanh chóng giảm đi khi tiếp tục điều trị hoặc giảm liều).

Da: Ban.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn.

Mắt: Nhìn mờ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Tiêu chảy, khô miệng.

Thần kinh trung ương: Bối rối, dễ bị kích thích, dị cảm.

Khác: Vã mồ hôi, run.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Hệ thần kinh trung ương: Động kinh.

Da: Ban đỏ đa hình (nhanh chóng hết sau khi ngừng naloxon).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những tác dụng không mong muốn của naloxon có thể giảm bớt sau khi giảm bớt liều hoặc ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Naloxon hydrochlorid thường được tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch qua máy bơm, nhưng cũng có thể tiêm bắp, tiêm dưới da, đòn khi qua ống nội khí quản. Nên dùng đường tĩnh mạch trong trường hợp cấp cứu.

Liều lượng:

Quá liều do thuốc giảm đau opiat (biết hay nghi ngờ):

Người lớn: Dùng liều khởi đầu naloxon hydrochlorid 0,4 - 2 mg tiêm tĩnh mạch và lặp lại nếu cần, cách nhau 2 - 3 phút. Nếu không đáp ứng sau tổng liều 10 mg, phải xem lại quá liều do thuốc khác, không phải do thuốc opiat. Nếu nghi ngờ người bệnh nghiện opiat, phải thận trọng để tránh thúc đẩy triệu chứng cai thuốc: Dùng liều khởi đầu gợi ý 50 microgam. Nếu không tiêm được tĩnh mạch, có thể tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

Trẻ em:

Tiêm tĩnh mạch:

Trẻ sơ sinh: 10 microgam/kg; nếu không đáp ứng, cho thêm liều 100 microgam/kg (sau đó duyệt lại chẩn đoán). Có thể phải cho thêm liều nữa nếu chức năng hô hấp xấu đi.

Trẻ 1 tháng - 12 tuổi: Liều như trẻ sơ sinh.

Trẻ 12 - 18 tuổi: 0,4 - 2 mg; nếu không đáp ứng, lặp lại liều, cách nhau 2 - 3 phút cho tới liều tối đa 10 mg (sau đó duyệt lại chẩn đoán); có thể thêm liều nếu chức năng hô hấp xấu đi.

Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp: Liều như tiêm tĩnh mạch, nhưng chỉ khi không tiêm được tĩnh mạch (thuốc tác dụng chậm hơn).

Truyền tĩnh mạch liên tục bằng bơm truyền:

Sơ sinh: Tốc độ truyền điều chỉnh theo đáp ứng (khởi đầu, có thể để tốc độ ở 60% liều khởi đầu tiêm tĩnh mạch/giờ).

Trẻ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: Tốc độ truyền điều chỉnh theo đáp ứng (khởi đầu, có thể để tốc độ ở 60% liều khởi đầu tiêm tĩnh mạch/giờ).

Ức chế hệ thần kinh trung ương do thuốc opiat trong phẫu thuật:

Liều khởi đầu tiêm tĩnh mạch: Người lớn, cho liều 0,1 - 0,2 mg. Trẻ em, cho liều 0,005 - 0,01 mg, cho cách nhau 2 - 3 phút cho tới khi đáp ứng (nghĩa là thông khí tốt, tinh táo và không đau nhiều).

Có thể phải cho thêm liều, cách nhau 1 - 2 giờ, phụ thuộc vào đáp ứng của người bệnh và thời gian tác dụng của thuốc opiat đã dùng.

Ức chế hô hấp và hệ thần kinh trung ương ở trẻ sơ sinh do mẹ dùng thuốc giảm đau opiat trong khi chuyển dạ:

Sơ sinh: Tiêm bắp liều duy nhất 200 microgam (60 microgam/kg) lúc mới sinh. Tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da liều 10 microgam/kg, lặp lại cách nhau 2 - 3 phút nếu cần.

Chẩn đoán nghiện thuốc opiat ở người lớn:

Liều khởi đầu tiêm bắp 0,16 mg. Sau 20 - 30 phút, nếu triệu chứng cai thuốc không rõ rệt, cho liều thứ hai 0,24 mg tiêm tĩnh mạch. Test âm tính nếu triệu chứng cai thuốc không rõ ràng trong vòng 30 phút sau liều thứ hai. Triệu chứng cai thuốc do naloxon gây ra bắt đầu giảm sau khi tiêm naloxon 20 - 40 phút và hết hẳn trong vòng 1,5 giờ. Hiện nay không dùng test này.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời naloxon với những thuốc giảm đau opiat dẫn đến giảm tác dụng của các thuốc.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc tiêm naloxon hydrochlorid ở 15 - 30 °C, và tránh ánh sáng. Thuốc tiêm ổn định ở pH 2,5 - 5. Sau khi pha loãng trong dung dịch tiêm dextrose 5% hoặc natri clorid 0,9% tối nồng độ 0,004 mg/ml (4 microgam/ml), dung dịch naloxon hydrochlorid ổn định trong 24 giờ; sau 24 giờ, phải loại bỏ bất cứ dung dịch thuốc nào không dùng đến.

Tương kỵ

Không được trộn lẫn thuốc tiêm naloxon hydrochlorid với những chế phẩm chứa bisulfit, metabisulfit, những anion có mạch dài hoặc phân tử lượng cao, hoặc bất cứ dung dịch nào có pH kiềm. Không được cho thêm các thuốc hoặc các chất hóa học vào dung dịch naloxon hydrochlorid trừ khi đã xác định được tác dụng của chúng trên độ ổn định hóa học và vật lý của dung dịch naloxon.

Quá liều và xử trí

Không có kinh nghiệm lâm sàng về quá liều naloxon ở người.

Thông tin qui chế

Naloxon hydrochlorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Kemal; Nafixone; Naloxone-hameln.

NALTREXON

Tên chung quốc tế: Naltrexone.

Mã ATC: N07BB04.

Loại thuốc: Thuốc giải độc; thuốc đối kháng opiat.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 380 mg naltrexon (chứa polylactid-co-glycolid) dạng vi cầu đê pha hỗn dịch tiêm bắp, tác dụng kéo dài; kèm theo lọ dung môi đê pha hỗn dịch, bơm tiêm, 2 kim tiêm có vỏ bọc an toàn.

Viên nén 25 mg, 50 mg, 100 mg (dạng muối hydrochlorid).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Naltrexon là thuốc đối kháng đặc hiệu trên thụ thể opiat tương tự naloxon, nhưng tác dụng mạnh hơn naloxon 2 - 9 lần và thời gian tác dụng dài hơn, naltrexon mạnh hơn nalorphin 17 lần và bằng 1/10 lần cyclazocin. Khác với levalorphan và nalorphin, naltrexon thường có ít hoặc không có hoạt tính chủ vận. Trên người gần đây không dùng opiat, naltrexon với liều bình thường, không hoặc có rất ít tác dụng dược lý. Khi uống liều 30 - 50 mg/ngày, naltrexon giảm đau không đáng kể, chỉ gây ngủ nhẹ, không ức chế hô hấp, không gây loạn thần, không làm thay đổi huyết áp.

Trên người trước đó đã dùng liều cao duy nhất hoặc nhắc lại của morphin hoặc các thuốc giảm đau opiat khác, naltrexon làm giảm hoặc gây phong bế hoàn toàn nhưng thuận nghịch các tác dụng dược lý của opiat (ví dụ, phụ thuộc thể chất, giảm đau, sảng khoái, dung nạp). Thuốc đối kháng hầu hết các tác dụng của opiat như ức chế hô hấp, co đồng tử, sảng khoái và sự thèm thuốc, nhưng naltrexol có thể làm mất tác dụng chủ quan (như sảng khoái) nhiều hơn là tác dụng khách quan (như ức chế hô hấp hoặc co đồng tử) của thuốc opiat. Naltrexon không gây lệ thuộc thuốc và không gây quen thuốc. Naltrexon có thể thúc đẩy xuất hiện hội chứng cai thuốc ở mức từ nhẹ đến nặng ở người nghiện opiat hoặc pentazocin. Cũng như naloxon, naltrexon cũng đối kháng các tác dụng loạn thần của các chất chủ vận từng phần của opiat (như pentazocin). Vì thời gian tác dụng của naltrexon có thể ngắn hơn so với thuốc opiat nên tác dụng của opiat có thể trở lại khi hết tác dụng của naltrexon. Mức độ naltrexon đối kháng opiat phụ thuộc vào liều và khoảng cách thời gian kể từ liều cuối cùng dùng naltrexon và liều của opiat. Cần phải uống naloxon với liều tối đa 3 g/ngày để có được mức độ hoạt tính đối kháng do uống naltrexon với liều 30 - 50 mg/ngày.

Cơ chế: Chưa biết rõ cơ chế chính xác tác dụng đối kháng của naltrexon. Tuy nhiên cũng giống naloxon, naltrexon có lẽ đối kháng cạnh tranh trên các thụ thể μ , κ , và δ của opiat ở thần kinh trung ương. Trong đó, naltrexon có ái lực mạnh nhất trên thụ thể μ . Naltrexon cạnh tranh với thuốc opiat để gắn vào thụ thể, nhưng thuốc opiat cũng có thể đẩy naltrexon ra khỏi thụ thể.

Cơ chế điều trị nghiện rượu của naltrexon chưa rõ, tuy nhiên các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra rằng rượu có thể kích thích giải phóng các chất chủ vận opiat nội sinh, có thể làm tăng một vài tác dụng bổ ích do uống rượu qua hoạt tính chủ vận tại các thụ thể opiat (ví dụ, thụ thể μ). Các thuốc đối kháng opiat (naltrexon) ức chế tác dụng của opiat nội sinh vì vậy làm giảm sự hứng thú với rượu nên được dùng điều trị nghiện rượu. Thuốc cũng có thể làm giảm tác dụng kích thích và làm tăng tác dụng an thần của rượu mà không làm thay đổi hiệu năng tâm thần vận động trên những cá thể dùng rượu với liều gây nhiễm độc. Naltrexon không gây phản ứng giống disulfiram sau khi uống rượu.

Dược động học

Naltrexon hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa (96%). Tuy nhiên do có chuyển hóa rất nhiều qua vòng tuần hoàn đầu tại gan nên sinh khả dụng của thuốc chỉ khoảng 5 - 40%. Sự hấp thu của thuốc thay đổi đáng kể giữa các cá thể trong 24 giờ đầu sau liều duy nhất. Viên nén và dung dịch uống naltrexon hydrochlorid có sinh khả dụng tương tự. Nồng độ đỉnh huyết tương

của naltrexon và 6-beta-naltrexol (chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính của naltrexon) thường đạt được trong vòng 1 giờ sau khi uống 1 viên nén và 0,6 giờ sau khi uống dung dịch. Nồng độ huyết tương 6-beta-naltrexol thường gấp 1,5 - 10 lần nồng độ huyết tương của naltrexon, vì sau khi uống naltrexon bị chuyển hóa mạnh bước đầu tại gan.

Naltrexon và 6-beta-naltrexol không tích lũy hoặc tích lũy rất ít sau khi dùng thuốc lâu ngày. Nồng độ huyết tương của 6-beta-naltrexol sau khi dùng naltrexon lâu ngày cao hơn ít nhất 40% nồng độ huyết tương sau khi uống một liều duy nhất; tuy nhiên trên đa số người bệnh, nồng độ huyết tương của naltrexon và 6-beta-naltrexol 24 giờ sau mỗi liều khi uống dài ngày tương tự như nồng độ 24 giờ sau một liều duy nhất. Sau khi uống 15 - 30 phút thuốc bắt đầu tác dụng đối kháng ở một số ít người bệnh đang dùng morphin lâu ngày. Cho uống 1 liều duy nhất naltrexon 15 mg ngay sau khi tiêm morphin dưới da liều 30 mg, tác dụng của thuốc thấy rõ trong vòng 6 giờ, tối đa trong vòng 12 giờ và kéo dài ít nhất 24 giờ. Mức độ và thời gian tác dụng đối kháng của naltrexon liên quan trực tiếp đến nồng độ thuốc trong huyết tương và mô. Thời gian tác dụng tùy thuộc liều dùng và dài hơn thời gian tác dụng của liều tương đương naloxon. Cho uống một liều duy nhất 50 mg naltrexon hydrochlorid sau khi tiêm tĩnh mạch 25 mg heroin hoặc tiêm dưới da morphin, thuốc có tác dụng đối kháng rõ rệt trong vòng 24 giờ. Tăng liều naltrexon hydrochlorid lên 100 mg hoặc 150 mg thì thời gian đối kháng với tác dụng của 25 mg heroin tiêm tĩnh mạch là tương ứng trong vòng 48 hoặc 72 giờ.

Sinh khả dụng của thuốc uống naltrexon thay đổi ở những người bị suy gan. Ở người bệnh xơ gan có bù hoặc mất bù, giá trị AUC của naltrexon tương ứng gấp 5 hoặc 10 lần giá trị của những người có chức năng gan bình thường.

Sau khi tiêm bắp dạng tác dụng kéo dài, naltrexon được giải phóng chậm và dần dần từ những vi cầu của thuốc bằng cách khuếch tán và mòn dần khi chất trùng hợp polylactid-co-glycolid thoái biến. Sau khi tiêm bắp liều naltrexon 380 mg, nồng độ đỉnh huyết tương naltrexon đạt 12,9 ng/ml trong 2 - 3 ngày (sau khi tiêm 2 giờ có một nồng độ đỉnh đầu tiên thoáng qua); sau 14 ngày nồng độ huyết tương bắt đầu giảm nhưng vẫn còn có thể phát hiện được trong 1 tháng hoặc lâu hơn. Sau khi tiêm bắp liều naltrexon 380 mg, nồng độ đỉnh huyết tương 6-beta-naltrexol thường đạt được trong vòng 3 ngày.

Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 21% - 28%. Naltrexon hydrochlorid phân bố rộng khắp cơ thể, vào được đích não tuy, nhưng các thông số phân bố thay đổi đáng kể giữa các cá thể trong 24 giờ đầu tiên sau khi uống một liều duy nhất. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều duy nhất 1 mg thuốc vào người khỏe mạnh có chức năng gan và thận bình thường, thể tích phân bố của naltrexon là 1 350 lít. Thể tích phân bố ở người nghiện opiat có chức năng gan thận bình thường sau khi uống liều duy nhất 100 mg khoảng 16,1 lít/kg và sau khi uống liều 100 mg/ngày trong ít nhất 18 ngày là 14,2 lít/kg. Thuốc chuyển hóa ở gan tạo chất chuyển hóa chính là 6-beta-naltrexol có hoạt tính như naltrexon nhưng yếu hơn nhiều. Chưa biết naltrexon và các chất chuyển hóa của thuốc có đi qua nhau thai hay không. Naltrexon và chất chuyển hóa chủ yếu 6-beta-naltrexol có phân bố vào sữa mẹ. Nồng độ huyết tương của naltrexon và 6-beta-naltrexol giảm theo kiểu 2 pha trong 24 giờ đầu sau khi uống một liều duy nhất hoặc trong khi dùng thuốc dài ngày. Sau khi uống liều duy nhất hoặc uống đa liều naltrexon hydrochlorid, nửa đời huyết tương của naltrexon và 6-beta-naltrexol ở pha đầu ($t_{1/2}$ alpha) đạt trung bình tương ứng trong khoảng 1,1 - 3,9 và 2,3 - 3,1 giờ, và nửa đời huyết tương ở pha sau ($t_{1/2}$ beta) đạt trung bình tương ứng trong khoảng 7 - 10,3 và 11,4 - 16,8 giờ.

Naltrexon dùng đường uống (không phải tiêm bắp) bị chuyển hóa mạnh qua vòng tuần hoàn đầu tại gan, nên nồng độ 6-beta-naltrexol sau khi tiêm bắp thấp hơn nhiều so với nồng độ chất chuyển hóa đạt được sau khi uống. Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu trong vòng 48 giờ dưới dạng đã chuyển hóa, chỉ khoảng dưới 2% ở dạng chưa chuyển hóa, khoảng 5% thải trừ qua phân chủ yếu ở dạng 6-beta-naltrexol. Nửa đời thải trừ của naltrexon khoảng 4 giờ, của 6-beta-naltrexol khoảng 13 giờ không phụ thuộc vào liều.

Dược động học của naltrexon dùng đường tiêm không thay đổi nhiều ở người bệnh bị suy thận (độ thanh thải creatinin là 50 - 80 ml/phút).

Chưa biết lọc máu hoặc thẩm phân màng bụng có loại bỏ được naltrexon không.

Chỉ định

Điều trị cung cống sau cai nghiện opiat thành công với mục đích ngăn ngừa tái nghiện.

Điều trị nghiện rượu cùng với liệu pháp tâm lý cũng với mục đích chống tái nghiện, dùng cung cống sau khi đã cai nghiện thành công.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc hoặc thành phần nào trong thuốc.

Dang dùng opiat (trừ trường hợp cấp cứu), đang có hội chứng cai thuốc cấp tính, nghiện opiat chưa cai (kể cả đang dùng methadon), có hội chứng cai thuốc khi làm test thử naloxon; xét nghiệm nước tiểu dương tính với opiat.

Suy gan, viêm gan cấp.

Thận trọng

Tránh dùng naltrexon cho người đang dùng opiat vì có thể gây hội chứng cai thuốc nặng và đột ngột.

Khi cần phải giảm đau, liều dùng thuốc loại opiat phải cao hơn thông thường nên dễ gây ức chế hô hấp và các tác dụng phụ khác. Cần phải ngừng naltrexon ít nhất 48 giờ trước khi dùng thuốc giảm đau opiat.

Dùng thận trọng ở người bệnh suy gan, suy thận. Phải làm xét nghiệm trước và trong khi điều trị. Phải định kỳ theo dõi chức năng gan ở tất cả người bệnh để phát hiện thương tổn gan hoặc bệnh gan có thể phát triển sau khi dùng thuốc.

Vì thời gian tác dụng của naltrexon có thể ngắn hơn của một số opiat, nên phải giám sát chặt chẽ người bệnh, nếu cần có thể dùng naltrexon nhắc lại.

Thời kỳ mang thai

Do chưa có đầy đủ thông tin về việc dùng thuốc trên người mang thai nên thuốc chỉ dùng cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Do không biết thuốc có bài tiết vào sữa mẹ hay không, vì vậy nên dùng thuốc thận trọng cho người đang nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dưới đây là số liệu tổng hợp ADR của thuốc uống và thuốc tiêm naltrexon. Nói chung, liều uống thường dùng của naltrexon không gây ADR nghiêm trọng; ADR ở người nghiện rượu dùng naltrexon tiêm bắp thường ở mức độ từ nhẹ đến vừa. ADR thường gặp nhất khi uống naltrexon là ở đường tiêu hóa, còn khi tiêm bắp là các phản ứng tại chỗ, buồn nôn và đau đầu.

Rất thường gặp, ADR >10/100

Tim mạch: Ngất.

Thần kinh: Đau đầu, mất ngủ, chóng mặt, lo âu, ngủ gà, dễ kích động, mệt mỏi.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ăn không ngon miệng, tiêu chảy, đau bụng, co cứng cơ bụng.

Hô hấp: Viêm đường hô hấp trên, viêm họng.

Tại chỗ: Phản ứng tại chỗ tiêm (bao gồm thâm tím, đớm cứng, đau, ngứa, sưng, nhạy cảm đau).

Cơ - xương: Đau khớp, đau cơ.

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tiêu hoá: Táo bón, tăng enzym gan, khô miệng.

Thần kinh: Khó ngủ, hồi hộp, giảm hoặc tăng khả năng hoạt động, ức chế tâm thần, hội chứng cai thuốc, ý định tự tử.

Cơ - xương: Cơ cứng cơ, đau lưng, cứng lưng.

Da: Ban da.

Tiết niệu - sinh dục: Xuất tinh chậm, bất lực.

Khác: Rét run, khát dữ dội.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hoá: Đầy hơi, rối loạn tiêu hóa, đau thượng vị hoặc ợ nóng, loét dạ dày, trĩ.

Thần kinh: Chứng nầm ngồi không yên, lú lẫn, ảo giác, ác mộng, thích nói, mất định hướng, bồn chồn, mệt mỏi, ngáp, buồn ngủ, hoa chóng mặt, khó ở.

Cơ - xương: Run cơ, đau vai, đau chân, co giật cơ.

Da: Da dầu, ngứa, trứng cá, rụng tóc.

Hô hấp: Sung huyết mũi, ho, đau họng, tăng tiết nhầy.

Tim mạch: Viêm tắc tĩnh mạch, phù, tăng huyết áp, hồi hộp, nhịp nhanh

Khác: Rối loạn thị giác, đau mắt, đau tai, nhạy cảm với ánh sáng, tăng hoặc giảm cân.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Chức năng gan bất thường, ban xuất huyết giảm tiêu cầu, viêm phổi bạch cầu ura eosin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ở liều thông thường, tác dụng không mong muốn của naltrexon thường từ mức nhẹ đến trung bình và mất dần sau vài ngày.

Naltrexon có thể làm xuất hiện nhanh và nặng hội chứng cai thuốc ở người nghiện opiat. Triệu chứng cai thuốc có thể xảy ra sau dùng naltrexon 5 phút và kéo dài 48 giờ. Vì vậy, khi bắt buộc dùng opiat để giảm đau trong phẫu thuật, phải ngừng naltrexon trước ít nhất 48 giờ. Các triệu chứng cai thuốc gồm: Thèm thuốc, lú lẫn, buồn ngủ, ảo giác, đau bụng, buồn nôn, tiêu chảy. Ngoài ra, sốt, lạnh, đau cơ, đau khớp... cũng có thể gặp. Để giảm hội chứng cai thuốc, nên dùng naltrexon đúng theo hướng dẫn ở mục Liều lượng và cách dùng. Ngoài ra để giảm hội chứng cai thuốc, khởi đầu dùng naltrexon nên phối hợp với clonidin.

Độc tính với gan của naltrexon tuỳ thuộc vào liều dùng. Vì vậy cần xác định chức năng gan trước khi dùng thuốc và tránh dùng liều cao hơn thông thường (50 mg/ngày).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc uống. Để tránh tác dụng phụ về tiêu hoá, nên uống thuốc cùng với thức ăn, hoặc thuốc kháng acid dạ dày hoặc sau bữa ăn.

Trước khi bắt đầu dùng naltrexon để điều trị cai sau cai thuốc opiat, phải chắc chắn người nghiện đã được khử độc hoàn toàn, nghĩa là không còn thuốc opiat trong cơ thể. Vì nguy cơ có thể gây hội chứng cai nghiện quá nhanh nên người nghiện phải cai thuốc opiat ít nhất từ 7 - 10 ngày (đối với thuốc tác dụng ngắn như heroin, morphin, hydromorphone, meperidine...) đến ít nhất 10 - 14 ngày (đối với opiat tác dụng dài như methadone) và phải kiểm tra opiat trong nước tiểu, nếu kết quả âm tính mới bắt đầu liệu pháp naltrexon. Vì có nguy cơ tái phát lạm dụng thuốc trong thời gian này, nên ở một số người bệnh có thể duy trì thời gian cai thuốc ngắn hơn (khoảng 2 - 5 ngày) trước khi bắt đầu liệu pháp naltrexon. Một cách khác, dùng clonidin đồng thời với naltrexon trong thời gian bắt đầu trị liệu để giảm thiểu các triệu chứng của hội chứng

cai nghiện. Một số thầy thuốc đã thận trọng đẩy nhanh cai nghiện bằng cách tiêm naloxon nhắc lại và sau đó nhanh chóng bắt đầu liệu pháp naltrexon dùng liều thuốc tăng thêm. Như vậy có thể rút ngắn giai đoạn quá độ từ nghiện opiat sang duy trì naltrexon và nói chung cách này được người bệnh dễ dàng chấp nhận.

Có thể hoàn thành cai opiat cho người bệnh ở môi trường ngoại trú hoặc ở môi trường có giám sát (ví dụ ở bệnh viện). Cai trong môi trường có giám sát cho phép theo dõi người bệnh chặt chẽ hơn trong khi cai nghiện, kiềm soát được việc tìm đến ma túy trái phép, và có hoàn cảnh thuận lợi để bắt đầu liệu pháp naltrexon trong thời điểm chiêu hướng tái phát lạm dụng có thể lớn nhất. Không tính đến môi trường cai, nói chung thích hợp hơn cả là cho người bệnh được cai tất cả các thuốc mà họ bị nghiện trước khi bắt đầu liệu pháp naltrexon.

Phải làm test kiểm tra naloxon (một thuốc đối kháng morphine có tác dụng ngắn) để xác định không còn phụ thuộc vào thuốc như sau: Tiêm tĩnh mạch naloxon hydrochloride 200 microgram và theo dõi người bệnh trong 30 giây để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng cai thuốc; nếu không có gì xảy ra, cho thêm một liều 600 microgram và theo dõi người bệnh trong 30 phút. Nếu có dấu hiệu nghi ngờ, làm test kiểm tra lại bằng cách tiêm tĩnh mạch naloxon hydrochloride 1,6 mg. Một cách khác, tiêm tĩnh mạch naloxon hydrochloride 200 microgram và theo dõi người bệnh trong 15 phút để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng cai nghiện. Nếu không có dấu hiệu và triệu chứng cai thuốc xảy ra, cho thêm một liều tiêm tĩnh mạch naloxon hydrochloride 600 microgram và theo dõi người bệnh trong 20 phút nữa để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng cai thuốc. Một cách khác, có thể làm test kiểm tra naloxon với một liều duy nhất 800 microgram tiêm dưới da thay cho cách tiêm tĩnh mạch và theo dõi người bệnh trong 20 phút để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng cai thuốc.

Khi test kiểm tra âm tính, có thể bắt đầu cho uống naltrexon để duy trì cai thuốc.

Liều lượng:

Điều trị cung cấp sau cai thuốc opiat:

Liều khởi đầu: Uống 25 mg naltrexon hydrochloride, theo dõi người bệnh trong vòng 1 giờ. Nếu không có bất cứ triệu chứng nào của hội chứng cai thuốc xuất hiện, ngày hôm sau có thể bắt đầu cho liều thường dùng 50 mg/lần/ngày. Một cách khác, uống 10 mg hoặc 12,5 mg naltrexon hydrochloride, sau đó mỗi ngày tăng thêm 10 mg hoặc 12,5 mg cho đến khi đạt liều thường dùng 50 mg/ngày. Cũng có thể dùng liều khởi đầu 5 mg, sau đó cứ mỗi giờ tăng thêm 10 mg cho đến khi đạt tổng liều thường dùng 50 mg/ngày.

Liều duy trì: Liều duy trì thường dùng của naltrexon hydrochloride 350 mg mỗi tuần, uống 50 mg mỗi ngày. Để người bệnh dễ chấp nhận có thể dùng liều cao hơn và kéo dài khoảng cách thời gian theo các chế độ dùng thuốc như sau:

Uống naltrexon hydrochloride liều 50 mg từ thứ hai đến thứ sáu và liều 100 mg vào thứ bảy; uống cách nhau liều 100 mg hoặc uống cách hai ngày liều 150 mg, uống liều 100 mg vào thứ hai và thứ tư và liều 150 mg vào thứ sáu; uống liều 100 mg vào thứ hai và liều 200 mg vào thứ năm.

Hoạt tính đối kháng opiat có phần nào bị giảm nếu uống liều naltrexon hydrochloride cao hơn với khoảng cách thời gian dài hơn, nhưng người bệnh lại dễ chấp nhận với các khoảng cách thời gian 48 - 72 giờ hơn là uống hàng ngày. Đa số các thầy thuốc đều cho rằng nên theo dõi việc tiếp nhận thuốc tại các cơ sở chữa bệnh hoặc có một người trong gia đình chịu trách nhiệm theo dõi để đảm bảo sự tuân thủ của người bệnh.

Chưa xác định được thời gian kéo dài tối ưu dùng naltrexon duy trì và phải dựa vào nhu cầu và đáp ứng với thuốc của từng người bệnh. Thông thường, người nghiên cần tối thiểu 6 tháng để thay đổi ứng xử để duy trì bỏ thuốc, và liệu pháp naltrexon có thể giúp ích trong thời gian này.

Điều trị nghiện rượu cùng với liệu pháp tâm lý:

Có thể bắt đầu liệu pháp naltrexon hydrochlorid để điều trị nghiện rượu sau khi xác định người bệnh không có thuốc opiat trong cơ thể. Uống naltrexon hydrochlorid 50 mg/ngày, trong 3 tháng. Nếu có tác dụng phụ về tiêu hoá, liều khởi đầu có thể là 25 mg/ngày rồi điều chỉnh dần. Thời gian điều trị tối ưu naltrexon chưa xác định được. Có thể dùng thuốc tiêm tác dụng kéo dài naltrexon để điều trị nghiện rượu cho người bệnh không có thuốc opiat trong cơ thể.

Tiêm bắp thuốc tiêm tác dụng kéo dài naltrexon 180 mg 4 tuần một lần hoặc mỗi tháng tiêm một lần. Không được vô ý tiêm vào mô mỡ. Nếu bỏ qua một liều, phải dùng liều tiếp theo càng sớm càng tốt. Không cần điều chỉnh liều ở người bị suy gan ở mức độ từ nhẹ đến vừa hoặc suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 - 80 ml/phút). Có thể bắt đầu điều trị bằng thành phẩm thuốc tiêm, không cần thiết phải bắt đầu bằng thuốc uống rồi sau đó mới chuyển sang thuốc tiêm.

Thuốc không dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi vì chưa xác định được độ an toàn.

Tương tác thuốc

Với opiat: Naltrexon gây hội chứng cai thuốc nặng, vì vậy không dùng đồng thời naltrexon với opiat.

Với các thuốc chuyển hóa qua gan: Naltrexon chuyển hóa nhiều ở gan, nên các thuốc chuyển hóa qua gan có thể làm tăng hoặc giảm nồng độ naltrexon trong huyết tương, vì vậy khi phối hợp cần thận trọng. Trên động vật và *in vitro*, naltrexon và 6-β-naltrexol ức chế chuyển hóa của anilin và aminopyrin ở microsom gan.

Với disulfiram: Không nên dùng đồng thời trừ khi thật cần thiết vì có khả năng làm tăng độc tính với gan.

Với dẫn xuất phenothiazin (thioridazine): Khi dùng đồng thời có thể làm tăng buồn ngủ, có thể gặp ngứa gà, ngứa lịm.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén naltrexon hydrochlorid: Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trong bao bì kín.

Hộp phân liều thuốc naltrexon để pha hỗn dịch tiêm tác dụng kéo dài: Bảo quản cả hộp nguyên vẹn trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Có thể bảo quản hộp thuốc ở nhiệt độ phòng ≤ 25 °C trong 7 ngày trước khi sử dụng, không được để đông lạnh.

Quá liều và xử trí

Chưa có nhiều kinh nghiệm về quá liều và xử trí quá liều naltrexon. Vì vậy khi quá liều, ngay lập tức gây nôn, rửa dạ dày kết hợp điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Naltrexon có trong Danh mục thuốc tân dược phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Danapha-Natrex 50; Depade; Naltre-50; Nodict; Notexon.

NAPHAZOLIN

Tên chung quốc tế: Naphazoline.

Mã ATC: R01AA08, R01AB02, S01GA01.

Loại thuốc: Tán huyết, giảm sung huyết mũi, mắt. Thuốc chủ vận alpha₁.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch nhỏ mũi 0,025%; 0,05%; 0,1%, thuốc xịt mũi 0,05% (dạng muối hydroclorid hoặc nitrat).

Dung dịch nhỏ mắt 0,012%; 0,025%; 0,1 %.

Được lý và cơ chế tác dụng

Naphazolin là một dẫn chất imidazolin có tác dụng giống thần kinh giao cảm. Khi nhỏ thuốc vào niêm mạc mắt hoặc mũi, thuốc kích thích trực tiếp lên thụ thể α-adrenergic ở các tiêu động mạch của kết mạc và niêm mạc mũi, làm co mạch tại chỗ nhanh và kéo dài, giảm sung và sung huyết. Mũi hết ngạt và thở dễ tạm thời, sau đó thường bị ngạt mũi trở lại ở mức độ nhất định. Mắt hết đỏ tạm thời và cũng có thể bị đỏ trở lại. Ngoài ra, thuốc còn có tác dụng làm thông lỗ vòi nhĩ bị tắc. Thuốc có thể gây giãn đồng tử khi nhỏ mắt nhiều lần.

Thuốc không có tác dụng trong điều trị phản ứng mẫn cảm chậm như viêm da - kết mạc do tiếp xúc.

Dược động học

Sau khi nhỏ dung dịch naphazolin hydrochlorid trên niêm mạc hay kết mạc, tác dụng co mạch đạt trong vòng 10 phút và kéo dài trong khoảng 2 - 6 giờ. Đôi khi thuốc có thể hấp thu và gây tác dụng toàn thân. Chưa có thông báo về phân bố và thải trừ của thuốc.

Chỉ định

Nhỏ mũi hoặc xịt để giảm tạm thời triệu chứng sung huyết do viêm mũi cấp hoặc mạn tính, cảm lạnh, cảm mạo hoặc dị ứng.

Naphazolin cũng có thể dùng để giảm sung, dễ quan sát niêm mạc mũi và họng trước khi phẫu thuật hoặc thủ thuật chẩn đoán, làm thông lỗ vòi nhĩ bị tắc ở người bệnh viêm tai.

Dùng nhỏ vào kết mạc mắt để giảm sung huyết, ngứa và kích ứng như dị ứng phấn hoa, lạnh, bụi, khói, gió, bơi lội, hoặc đeo kính áp tròng.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với naphazolin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc. Một nhà sản xuất khuyến cáo chống chỉ định dùng dung dịch nhỏ mắt naphazolin 0,1% cho trẻ sơ sinh và trẻ em.

Người bị bệnh glôcôm, glôcôm góc đóng không dùng naphazolin nhỏ mắt.

Trước khi làm thủ thuật cắt móng mắt ở những bệnh nhân có khả năng bị glôcôm góc đóng.

Thận trọng

Không nên dùng cho trẻ em dưới 6 tuổi do tác dụng ức chế thần kinh trung ương có thể gây hôn mê và hạ thân nhiệt, đặc biệt là trẻ sơ sinh. Nếu cần thiết, có thể dùng dung dịch 0,025% nhưng phải hết sức thận trọng theo chỉ dẫn và theo dõi của thầy thuốc.

Chỉ được dùng dung dịch 0,05% cho trẻ em dưới 12 tuổi khi có chỉ dẫn và giám sát của thầy thuốc.

Không nên dùng nhiều lần và liên tục để tránh bị sung huyết nặng trở lại. Khi dùng thuốc nhỏ mũi liên tục 3 ngày không thấy đỡ, người bệnh cần ngừng thuốc và đi khám bác sĩ. Khi đang dùng naphazolin nhỏ mắt, nếu thấy mắt vẫn đau, kích ứng hoặc nhìn mờ sau 48 giờ dùng thuốc hoặc có biểu hiện hấp thu toàn thân như nhức đầu, buồn nôn, hạ thân nhiệt, cần ngừng thuốc và đi khám bác sĩ.

Thận trọng khi dùng cho những người bị cường giáp, bệnh tim, bệnh động mạch vành, chứng xơ vữa động mạch não, bệnh hen xuyễn mạn tính, bệnh tăng huyết áp hoặc đái tháo đường, người đang dùng các chất ức chế monoamin oxidase. Một số nhà sản xuất khuyến cáo không nên dùng cho các trường hợp trên.

Thời kỳ mang thai

Chưa rõ ảnh hưởng của naphazolin trên bào thai. Chỉ nên dùng thuốc này khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ naphazolin có tiết vào sữa mẹ không. Chỉ nên dùng thuốc này khi thật cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những phản ứng phụ nghiêm trọng ít xảy ra khi dùng tại chỗ naphazolin ở liều điều trị. Một số phản ứng phụ thường gặp nhưng thoáng qua như kích ứng niêm mạc nơi tiếp xúc; phản ứng sung huyết trở lại có thể xảy ra khi dùng thường xuyên hoặc trong thời gian dài. Có thể xảy ra một số phản ứng toàn thân.

Thường gặp, ADR > 1/100

Kích ứng tại chỗ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Nhỏ mũi: Cảm giác bong, rát, khô hoặc loét niêm mạc, hắt hơi; sung huyết trở lại với biểu hiện như đỏ, sưng và viêm mũi khi dùng thường xuyên, lâu ngày.

Mắt: Nhìn mờ, giãn đồng tử, tăng hoặc giảm nhăn, co quắp mi mắt.

Khác: Vã mồ hôi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Kích thích tim như hồi hộp, đánh trống ngực, xanh xao tái nhợt.

Thần kinh trung ương: Buồn nôn, đau đầu, chóng mặt, lo lắng, căng thẳng, lơ mơ, ảo giác, co giật, ức chế hệ thần kinh trung ương, bệnh về tâm lý kéo dài.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tránh dùng thuốc kéo dài, các biểu hiện nhẹ thường hết khi ngừng thuốc, chỉ cần theo dõi. Trong trường hợp thật đặc biệt, có thể tiêm tĩnh mạch phenolamin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Nhỏ mắt: Nhỏ thuốc vào túi kết mạc của mắt, đồng thời dùng ngón tay ấn vào túi tuyến lệ trong 1 - 2 phút để làm giảm sự hấp thu vào cơ thể và giảm tác dụng không mong muốn của thuốc.

Nhỏ mũi: Xịt hoặc nhỏ thuốc vào một bên lỗ mũi, đồng thời ấn nhẹ nhàng bên kia và ngược lại.

Liều dùng:

Sung huyết mũi (ngạt mũi): Thời gian dùng không nên quá 3 - 5 ngày.

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Dùng dung dịch 0,05%, nhỏ 1 - 2 giọt hoặc xịt vào mỗi lỗ mũi, 3 - 6 giờ một lần nếu cần.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: Dùng dung dịch 0,025 hoặc 0,05% (dưới sự theo dõi của thầy thuốc). Nhỏ 1 - 2 giọt hoặc xịt vào mỗi lỗ mũi, 6 giờ một lần nếu cần.

Sung huyết kết mạc:

Trẻ em trên 6 tuổi và người lớn: Dùng dung dịch 0,01% - 0,1%. Nhỏ vào kết mạc 1 - 2 giọt, 3 - 4 giờ một lần. Không dùng liên tục quá 3 - 4 ngày nếu không có chỉ dẫn của thầy thuốc chuyên khoa.

Tương tác thuốc

Sử dụng các thuốc giống thần kinh giao cảm nói chung cũng như naphazolin cho người bệnh đang dùng các thuốc ức chế monoamin oxidase, maprotilin, hoặc các thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể gây phản ứng tăng huyết áp nặng.

Naphazolin hiệp đồng tác dụng với các thuốc giống thần kinh giao cảm khác khi dùng đồng thời và làm giảm tác dụng của lobenguan I 123.

Tác dụng của naphazolin có thể tăng khi dùng đồng thời với atomoxetin, cannabinoid, các thuốc ức chế monoamin oxidase hoặc các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Độ ổn định và bảo quản

Trong lọ kín, tránh ánh sáng, để ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Tương ky

Nhôm. Không đựng thuốc trong các đồ đựng bằng nhôm vì nhôm làm hỏng thuốc.

Quá liều và xử trí

Ngộ độc do quá liều (khi dùng tại chỗ liều quá cao hoặc uống nhầm) có thể gây ức chế hệ TKTW như hạ nhiệt, tim đập chậm, ra mồ hôi, buồn ngủ, co giật, hôn mê (đặc biệt ở trẻ em).

Xử trí: Chủ yếu bằng điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Naphazolin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Euvinex; Ghi-niax; Rhinex; Rhynixsol.

NAPROXEN

Tên chung quốc tế: Naproxen.

Mã ATC: G02CC02, M01AE02, M02AA12.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Có 2 dạng: Naproxen và naproxen natri.

Viên nén: 220; 275; 412,5 và 550 mg naproxen natri, tương đương với 200; 250; 375 và 500 mg naproxen.

Viên nén bao phim: 275 và 550 mg naproxen natri, tương đương với 250 và 500 mg naproxen.

Viên bao tan trong ruột hoặc viên giải phóng chậm 412,5 mg và 550 mg naproxen natri, tương đương 375 mg và 500 mg naproxen.

Viên đặt trực tràng: 500 mg naproxen.

Hỗn dịch dùng để uống: 125 mg naproxen/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Naproxen là một thuốc chống viêm không steroid dẫn xuất từ acid propionic, có tác dụng giảm đau, hạ sốt, chống viêm và ức chế tiêu cầu kết tụ. Nhìn chung tác dụng chống viêm, giảm đau của naproxen là do ức chế tổng hợp prostaglandin trong các mô của cơ thể bằng cách ức chế cyclooxygenase (COX), một enzym xúc tác tạo thành các tiền chất prostaglandin (endoperoxid) từ acid arachidonic. Do thuốc ức chế lên cả 2 loại cyclooxygenase 1 và 2 (COX-1 và COX-2) nên có ADR giống aspirin và các thuốc chống viêm không steroid khác. Tuy nhiên, mức độ ức chế ưu tiên lên COX-2 mạnh hơn COX-1 so với aspirin, indomethacin nên một số ADR của thuốc trên đường tiêu hóa ít hơn. Để có tác dụng chống viêm, giảm đau nồng độ naproxen huyết tương cần có 30 - 90 microgam/ml. Giảm đau đạt được tối đa 2 giờ sau khi uống naproxen (viên thông thường) và trong vòng 1 giờ sau khi uống naproxen natri. Thời gian tác dụng của cả 2 loại thường là 7 - 12 giờ. Do hấp thu chậm, viên giải phóng chậm cũng giảm đau chậm hơn. Do naproxen ức chế tổng hợp prostaglandin (đặc biệt prostaglandin E2 và F2x), có thể làm giảm tần suất về cường độ co bóp tử cung, vì vậy liệu pháp naproxen có hiệu quả làm giảm đau hành kinh và làm giảm mất máu ở phụ nữ bị rong kinh. Naproxen làm giảm thân nhiệt ở người bị sốt, cơ chế có thể là do ức chế tổng hợp prostaglandin ở hệ TKTW (có thể ở hạ đồi). Naproxen còn có thể ức chế kết tập tiểu cầu và kéo dài thời gian chảy máu, nhưng không ảnh hưởng đến thời gian prothrombin hoặc thời gian đông máu toàn bộ. Dùng naproxen lâu dài không gây nhòn thuốc hoặc phụ thuộc thuốc.

Dược động học

Naproxen hấp thu nhanh và có sinh khả dụng đường uống đạt 95%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 2 - 4 giờ. Tuy nhiên, ở mỗi dạng khác nhau, naproxen có thể hấp thu khác nhau. Dưới dạng muối naproxen natri, thời gian đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương nhanh hơn (C_{max} 1 - 2 giờ). Thức ăn trong dạ dày làm chậm hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu thuốc. Khi uống naproxen một liều duy nhất với một thuốc kháng acid nồng độ đỉnh naproxen trong huyết tương không thay đổi, thời gian đạt được nồng độ đỉnh bị rút ngắn, nhưng không có ý nghĩa lâm sàng. Naproxen và naproxen natri cũng được hấp thu tốt qua đường trực tràng nhưng thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương chậm hơn nhiều so với đường uống.

Ở liều điều trị, thuốc gắn vào protein huyết tương trên 99%. Khi các vị trí gắn naproxen với protein bão hòa (liều 500 mg/lần, 2 lần/ngày) nồng độ thuốc tự do trong huyết tương tăng lên và tăng sự thanh thải thuốc qua thận. Ở người bệnh bị suy thận, thuốc gắn protein huyết tương giảm so với người bình thường. Thể tích phân bố khoảng 0,16 lít/kg. Thuốc có thể khuếch tán vào dịch ổ khớp, nhau thai. Trong sữa mẹ nồng độ thuốc xấp xỉ 1% so với nồng độ trong huyết tương mẹ. Naproxen được chuyển hóa mạnh ở gan thành 6-desmethylnaproxen, không có hoạt tính sinh học. Khoảng 95% liều dùng được đào thải qua nước tiểu dưới dạng chưa bị chuyển hóa (< 1%), 6-desmethylnaproxen (< 1%) và các dạng liên hợp glucuronid và dạng liên hợp khác (66 - 92%). Dưới 5% liều thuốc thải trừ qua phân. Nửa đời của thuốc trong huyết tương khoảng 13 giờ. Nửa đời huyết tương và sự đào thải thuốc tương tự ở trẻ em và người lớn. Độ thanh thải naproxen khoảng 0,13 ml/phút/kg.

Chỉ định

Các bệnh về xương - khớp: Viêm cột sống dính khớp, thoái hóa khớp, viêm khớp dạng thấp kể cả viêm khớp tự phát thiểu niêm.

Đau bụng kinh nguyệt.

Đau đầu, kể cả chứng đau nửa đầu.

Đau sau phẫu thuật.

Đau do tổn thương phần mềm

Bệnh gút cấp.

Sốt.

Chống chỉ định

Người có tiền sử mẫn cảm với naproxen và các thuốc chống viêm không steroid khác, những người có tiền sử viêm mũi dị ứng, hen phế quản, nổi mày đay sau khi dùng aspirin, đặc biệt người đã có dị ứng với aspirin.

Suy gan nặng.

Suy thận nặng.

Loét dạ dày - tá tràng.

Viêm trực tràng hoặc chảy máu trực tràng.

Phụ nữ có mang 3 tháng cuối thai kỳ.

Điều trị đau quanh thời gian phẫu thuật ghép nối tắt động mạch vân.

Thận trọng

Do thuốc có ADR trên đường tiêu hóa nên trong quá trình điều trị cần theo dõi các triệu chứng bất thường ở đường tiêu hóa đặc biệt với người bệnh đang dùng thuốc chống đông máu. Khi có triệu chứng chảy máu đường tiêu hóa phải ngừng thuốc ngay.

Thận trọng khi dùng naproxen để điều trị hạ sốt, giảm đau vì có thể làm lu mờ các dấu hiệu nhiễm khuẩn gây khó khăn trong chẩn đoán bệnh. Nếu người bệnh tự điều trị để giảm đau đến 10 ngày không đỡ hoặc hạ sốt đến 3 ngày không hạ được sốt thì phải đi khám bệnh ở các cơ sở y tế.

Khi dùng thuốc ở những người bệnh có tổn thương thận cần hết sức thận trọng vì 95% naproxen và chất chuyển hóa của naproxen được lọc và thải trừ qua thận, phải thường xuyên kiểm tra creatinin huyết để chọn liều thấp nhất có tác dụng. Không khuyến cáo dùng cho người bệnh có $Cl_{cr} < 20 \text{ ml/phút}$.

Naproxen ức chế COX, làm giảm sự tưới máu thận, do vậy ở những người bệnh suy tim, xơ gan, thận hư đang dùng thuốc lợi niệu, người bệnh suy thận mạn, đặc biệt ở người cao tuổi khi bắt đầu dùng naproxen cần phải kiểm tra cân thận thể tích nước tiểu và chức năng thận.

Không khuyến cáo dùng naproxen hoặc cân nhắc ngừng naproxen cho phụ nữ mang thai hoặc đang thực hiện sử dụng thuốc tránh thai. Thận trọng khi dùng naproxen trên bệnh nhân tim mạch vì có thể làm tăng tai biến về tim mạch. Để giảm thiểu các tai biến tim mạch, phải dùng liều thấp nhất có hiệu quả và trong một thời gian ngắn nhất nếu có thể. Cần hướng dẫn người bệnh về các triệu chứng và dấu hiệu tim mạch nặng (đau ngực, khó thở, nói líu nhíu).

Thận trọng khi dùng naproxen cho người bị tăng huyết áp do thuốc có thể làm tăng huyết áp nặng lên.

Khi đặt trực tràng naproxen có thể gây kích ứng trực tràng hoặc chảy máu.

Thuốc làm giảm sự tập trung tư tưởng nên phải thận trọng khi lái tàu xe, vận hành máy móc.

Thời kỳ mang thai

Cho tới nay, chưa có nghiên cứu nào thỏa đáng và được kiểm soát cho naproxen dùng cho phụ nữ có thai. Thuốc chỉ dùng trong 6 tháng đầu thai kỳ khi lợi ích trội hơn nguy cơ đối với thai nhi. Chông chỉ định dùng naproxen trong 3 tháng cuối thai kỳ vì thuốc có nguy cơ kéo dài thời gian mang thai, làm đóng ống động mạch sớm, tăng nguy cơ viêm ruột hoại tử hoặc xuất huyết nội sọ, thiếu oxy mô nghiêm trọng do tăng áp lực động mạch phổi kéo dài.

Thời kỳ cho con bú

Naproxen vào sữa mẹ với một lượng rất nhỏ, tuy nhiên nó có thể gây ADR cho trẻ, vì vậy nếu bà mẹ dùng thuốc nên ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Đau bụng vùng thượng vị, buồn nôn, nôn, trướng bụng.

TKTW: Đau đầu, ù tai, chóng mặt, mất ngủ hoặc buồn ngủ

Ngoài da: Ngứa, phát ban, chảy mồ hôi, ban xuất huyết.

Cơ quan cảm giác: Ủ tai, rối loạn thính giác, rối loạn thị giác.

Hệ tim mạch: Phì, khó thở, đánh trống ngực.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Hệ tiêu hoá: Bất thường về các xét nghiệm đánh giá chức năng gan, chảy máu đường tiêu hóa hoặc thẳng đường tiêu hoá, nôn ra máu, vàng da, đi ngoài phân đen, loét chảy máu hoặc thẳng dạ dày, nôn. Hệ tiết niệu: Viêm cầu thận, đái máu, viêm thận kẽ, hội chứng thận hư.

Huyết học: Giảm bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ái toan, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu, thiếu máu bất sản.

TKTW: Trầm cảm, có giác mơ bất thường, giảm khả năng tập trung, mất ngủ, khó chịu, đau cơ, yếu cơ.

Ngoài da: Rụng tóc, viêm da do tăng nhạy cảm với ánh sáng, ban ngoài da.

Trên tai và mắt: rối loạn thính giác, ù tai, rối loạn thị giác, viêm dây thần kinh thị giác, mờ đục giác mạc.

Hệ tim mạch: Suy tim ứ huyết.

Phản ứng kiếu phản vệ, rối loạn kinh nguyệt, sốt, viêm màng não vô khuẩn. Viêm loét miệng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi đang dùng thuốc, người bệnh thấy có ADR cần ngừng ngay việc dùng thuốc và hỏi ý kiến thầy thuốc. Trong những trường hợp

có rối loạn nhẹ ở đường tiêu hóa nên uống thuốc vào bữa ăn. Khi gặp các phản ứng bất thường nặng, cần phải đi đến trung tâm y tế gần nhất kiểm tra để có hướng xử trí kịp thời.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc được uống với 1 cốc nước đầy hoặc vào bữa ăn sẽ giảm thiểu ADR ở đường tiêu hoá. Dạng viên bao tan trong ruột phải nuốt cả viên, không được bẻ, cắn, nhai, và dạng này không dùng để điều trị cơn đau cấp.

Liều lượng:

Viên naproxen natri 220, 275 hoặc 550 mg tương đương với viên naproxen 200, 250 hoặc 500 mg, tương ứng. Liều lượng ghi dưới đây là tính theo naproxen và phải được điều chỉnh cẩn thận tùy theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bệnh, phải dùng liều thấp nhất mà có hiệu quả. Cần phải cân nhắc dùng liều thấp hơn đối với người suy thận, suy gan hoặc người cao tuổi.

Người lớn:

Viêm khớp dạng thấp, thoái hóa xương khớp, viêm cột sống dính khớp:

Liều thông thường naproxen: 250 - 500 mg/lần, ngày uống 2 lần, sáng và chiều. Một cách khác, 250 mg uống buổi sáng và 500 mg uống buổi chiều. Liều sau phải điều chỉnh tùy theo đáp ứng và dung nạp của người bệnh đối với thuốc.

Không cần thiết phải cho thuốc nhiều hơn 2 lần mỗi ngày. Liều buổi sáng và buổi chiều không cần phải bằng nhau. Nếu người bệnh dung nạp tốt với liều thấp, liều có thể tăng tối 1,5 g/ngày trong một thời gian ngắn khi cần (tối đa 6 tháng). Phải thấy lợi ích lớn hơn nguy cơ thì mới dùng liều cao. Các triệu chứng đau, viêm thường bắt đầu giảm trong vòng 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Nếu bệnh không đỡ trong vòng 2 tuần, có thể điều trị thêm 2 tuần nữa. Nếu không đỡ sau 4 tuần, cần thay thế thuốc khác và đặc biệt cần tìm nguyên nhân gây đau.

Đối với viên naproxen giải phóng chậm: Liều thông thường dùng naproxen 750 - 1 000 mg, ngày uống 1 lần. Nếu tự điều trị để giảm đau tạm thời do thoái hóa khớp ở người lớn ≤ 65 tuổi: Liều thông thường 200 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày hoặc liều đầu 400 mg và 12 giờ sau uống 200 mg naproxen (tổng liều không được quá 600 mg). Nếu bệnh nhân > 65 tuổi, liều naproxen không được quá 200 mg/lần, 2 lần/ngày, không được dùng quá 10 ngày, trừ khi có chỉ định của thầy thuốc.

Viêm khớp cấp do gút:

Liều thông thường ở người lớn: Liều đầu 750 mg/lần, tiếp theo là 250 mg/lần, uống cách nhau 8 giờ/1 lần, điều trị tiếp tục cho tới khi đỡ. Đau và sưng thường giảm trong vòng 24 - 48 giờ.

Dau cấp ở cơ xương, thống kinh:

Liều thông thường ở người lớn: 500 mg, tiếp theo là 250 mg, uống cách nhau 6 - 8 giờ/lần khi cần. Tổng liều ngày đầu không được vượt quá 1 250 mg. Sau đó, tổng liều hàng ngày không được vượt quá 1 000 mg.

Dau nửa đầu: Khi có triệu chứng đầu tiên đe dọa: 750 mg, sau đó nếu cần, có thể cho tiếp theo, ít nhất sau nửa giờ, từ 250 - 500 mg suốt ngày cho tới tổng liều tối đa hàng ngày là 1 250 mg.

Sốt: Để hạ sốt, liều dùng thông thường được khuyến cáo ở trên (tự điều trị), tự chữa sốt không được quá 3 ngày.

Trẻ em:

Viêm khớp tự phát thiếu niêm: Trẻ em 2 - 18 tuổi, liều thông thường 5 - 7,5 mg/kg naproxen, 2 lần/ngày (tối đa 1 000 mg/ngày).

Dau và viêm do các bệnh cơ xương, thống kinh: Trẻ em từ 1 tháng tuổi - 18 tuổi, liều thông dùng 5 mg/kg naproxen/lần, 2 lần/ngày (tối đa 1 000 mg/ngày).

Tương tác thuốc

Không được kết hợp naproxen với các thuốc chống viêm không steroid khác do làm tăng nguy cơ chảy máu và gây loét dạ dày - tá tràng.

Thuốc chống đông máu đường uống, heparin và ticlopidin: Tăng nguy cơ chảy máu do ức chế kết tập tiểu cầu.

Lithi: Giảm thải trừ lithi qua thận, do đó có thể gây ngộ độc.

Methotrexat: Naproxen ức chế sự thải trừ qua thận của methotrexat và làm giảm tưới máu qua thận (do ức chế sự tổng hợp prostaglandin) nên làm tăng methotrexat trong máu có thể gây độc nặng, có khi tử vong.

Thuốc chống đái tháo đường dẫn xuất sulfonylure: Naproxen không ảnh hưởng đến tác dụng của tolbutamid trên nồng độ glucose huyết.

Thuốc lợi niệu và thuốc chống tăng huyết áp: Naproxen làm giảm tác dụng do ức chế tác dụng gây giãn mạch của prostaglandin.

Probenecid: Probenecid làm tăng nồng độ trong huyết tương và nửa đời thải trừ của naproxen do ức chế tạo thành các chất liên hợp glucuronid của naproxen và làm giảm thanh thải qua thận.

Cholestyramin: Làm chậm hấp thu naproxen khi phối hợp cùng.

Sucralfat: Làm chậm hấp thu của naproxen.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Chưa có thông tin nhiễm độc đe dọa tính mạng ở người do dùng quá liều naproxen hoặc naproxen natri. Có một số trường hợp nhiễm độc cấp do quá liều ở trẻ em. Suy thận cấp và tăng kali huyết đã được báo cáo ở trẻ 2 tuổi dùng naproxen để chữa viêm khớp tự phát thiếu niêm với liều 20 mg/kg/ngày trong 1 tháng; Một trẻ khác 2 tuổi, khi dùng với liều 625 mg naproxen thấy tăng biểu hiện khó tiêu. Tử vong đã xảy ra ở một trẻ 8 tháng tuổi sau khi uống 110 - 440 mg naproxen natri do sốt trong 5 ngày.

Triệu chứng quá liều ở người lớn: Q nóng, nôn và co giật thường xảy ra, có thể có buồn ngủ và kéo dài thời gian đông máu. Đã thấy một số triệu chứng nặng như: Co giật, ngừng thở, nhiễm acid chuyển hóa, suy giảm chức năng.

Xử trí:

Trong trường hợp quá liều cấp: Ngay lập tức làm sạch dạ dày bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày. Với những người bệnh bị hôn mê hoặc co giật mất phản xạ nôn thì rửa dạ dày chỉ được tiến hành sau khi đã đặt nội khí quản để phòng người bệnh hít phải dịch dạ dày. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ, có thể uống than hoạt để giảm hấp thu của thuốc. Vì thuốc có tỉ lệ gắn vào protein rất cao nên khi quá liều lọc máu không mang lại hiệu quả.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ bao gói kín ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C và tránh ánh sáng.

Thông tin quy chế

Naproxen có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Apranax; Naporexil-275; Naprosar; Narigi-250; Naxensen; Propain.

NATAMYCIN

Tên chung quốc tế: Natamycin.

Mã ATC: A01AB10, A07AA03, D01AA02, G01AA02, S01AA10.

Loại thuốc: Thuốc chống nấm (tại chỗ).

Dạng thuốc và hàm lượng

Hỗn dịch nhỏ mắt 5%;
Thuốc mỡ tra mắt 1%;
Kem bôi trên da 2%;
Viên ngậm 10 mg; Viên nén 100 mg; Viên đặt âm đạo 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Natamycin là kháng sinh chống nấm được tạo ra trong quá trình phát triển của *Streptomyces natalensis*. Natamycin có tác dụng chống nấm liên kết với các sterol ở màng tế bào nấm, làm biến đổi tính thẩm và chức năng của màng, làm cho kali và các thành phần tế bào thiết yếu khác bị cạn kiệt. Cơ chế tác dụng này tương tự như cơ chế của amphotericin B và nystatin.

Phổ tác dụng: *In vitro*, ở nồng độ 1 - 25 microgam/ml thuốc có thể ức chế các chủng nấm *Aspergillus*, *Candida*, *Cephalosporium*, *Curvularia*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* và *Sporothrix schenckii*. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) hầu hết các nấm nhạy cảm là 1 - 10 microgam/ml. Ngoài ra, natamycin còn có một vài tác dụng lên *Trichomonas vaginalis*. Thuốc không tác dụng lên các vi khuẩn Gram dương, Gram âm và các virus.

Thuốc có tác dụng diệt nấm nhưng người bệnh vẫn có thể bị tái nhiễm nếu không giữ vệ sinh và tránh lây nhiễm từ nguồn có nấm (quần áo, khăn mặt, v.v...).

Dược động học

Thuốc hấp thu kém ở đường tiêu hóa, không hấp thu qua da lành hoặc qua niêm mạc khi dùng tại chỗ. Khi nhỏ vào mắt, thuốc có trong tổ chức đệm giác mạc với nồng độ có tác dụng điều trị, nhưng không vào được các dịch nhân cầu và không hấp thu vào trong cơ thể.

Chỉ định

Điều trị tại chỗ:

Viêm bờ mi mắt, viêm kết mạc, viêm giác mạc do các chủng nấm nhạy cảm, bao gồm cả *Fusarium solani*.

Nhiễm nấm *Candida* ở da, niêm mạc miệng, âm đạo, ruột.

Nhiễm *Trichomonas* âm đạo (nhưng ít hiệu quả hơn uống metronidazol).

Chống chỉ định

Đi ứng với natamycin hoặc với bất kỳ một trong các thành phần của chế phẩm.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Để tránh bị bội nhiễm, không được dùng natamycin đồng thời với corticosteroid tại chỗ trong điều trị nhiễm nấm ở mắt.

Thận trọng

Độc tính của natamycin có vẻ thấp khi dùng tại chỗ. Do kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế khi dùng hỗn dịch natamycin nhỏ mắt nên cần giám sát người bệnh về phản ứng có hại ít nhất 2 lần mỗi tuần. Nếu có dấu hiệu nhiễm độc hoặc dị ứng, phải ngừng thuốc ngay.

Thời kỳ mang thai

Do còn ít kinh nghiệm khi sử dụng natamycin cho phụ nữ mang thai, nên cần thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc có thể dùng được cho phụ nữ cho con bú vì thuốc rất ít có khả năng vào sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thuốc nhỏ mắt: Kích ứng mắt, mắt đỏ, sưng mi mắt.

Kem bôi da: Viêm da tiếp xúc, kích ứng da.

Thuốc uống: Rối loạn tiêu hóa.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc. Điều trị triệu chứng.

Liều lượng và cách dùng

Viêm bờ mi, viêm kết mạc do nấm nhạy cảm: Điều trị ban đầu, nhỏ 1 giọt hỗn dịch 5% hoặc bôi thuốc mỡ 1% vào túi kết mạc, 4 - 6 lần mỗi ngày.

Viêm giác mạc do nấm nhạy cảm: Điều trị ban đầu, nhỏ 1 giọt hỗn dịch 5% (hoặc bôi thuốc mỡ 1%) vào túi kết mạc mắt bị nhiễm, cứ 1 - 2 giờ/lần. Sau 3 - 4 ngày điều trị, thường có thể giảm số lần nhỏ thuốc 6 - 8 lần mỗi ngày; trong nhiều trường hợp, liều có thể giảm dần cách nhau 4 - 7 ngày/1 lần giảm. Nếu sau 7 - 10 ngày điều trị mà không có dấu hiệu cải thiện, cần thay đổi thuốc khác. Nếu có đáp ứng tốt, natamycin thường phải tiếp tục dùng trong 14 - 21 ngày, hoặc cho tới khi không còn dấu hiệu viêm giác mạc tiến triển nữa.

Nấm da và âm đạo nhiễm *Candida* và *Trichomonas*: Dùng kem 2%.

Nấm âm đạo: Dùng viên đặt âm đạo 10 mg.

Nhiễm nấm ở ruột, liều dùng có thể tới 400 mg/ngày chia làm nhiều liều nhỏ.

Nấm *Candida* ở miệng, dùng viên nén 10 mg đê ngậm, 4 - 6 giờ 1 lần.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời với corticosteroid tại chỗ, có nguy cơ thúc đẩy nhiễm khuẩn lan rộng.

Độ ổn định và bảo quản

Các dạng thuốc natamycin cần để trong đồ bao gói kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Riêng thuốc mỡ, thuốc kem cần để ở nơi mát, dưới 25 °C. Dạng hỗn dịch và kem không được để đóng băng.

Quá liều và xử trí

Không có tài liệu. Tuy nhiên ít có khả năng quá liều vì thuốc chủ yếu được dùng tại chỗ và hấp thu kém ở đường tiêu hóa.

Thông tin quy chế

Natamycin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Natacare; Natacina; Natamocin; Natasan.

NATRI BICARBONAT

Cục Quản lý Dược đã thông báo ngừng cấp số đăng ký lưu hành thuốc chứa đơn thành phần natri bicarbonat dùng đường uống với chỉ định kháng acid dịch vị (xem Thông tin quy chế) do nguy cơ và tác dụng không mong muốn của thuốc đem lại. Các thông tin về dạng uống mang tính chất tham khảo.

Tên chung quốc tế: Sodium bicarbonate.

Mã ATC: B05CB04, B05XA02.

Loại thuốc: Thuốc chống acid và thuốc kiềm hóa (điều trị nhiễm acid và kiềm hóa nước tiêu).

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm: 1,4%; 4,2%; 7,5%; 8,4%.

Lọ thủy tinh 10 ml, 50 ml, 100 ml.

Chai thủy tinh 250 ml, 500 ml.

Dung dịch natri bicarbonat còn chứa dinatri edetat, nước cất tiêm và một số chất điện giải.

1 ml dung dịch 8,4% = 1 mEq = 1 mmol.

Thuốc chống acid dạng uống

Viên nén: 325 mg, 500 mg, 650 mg, 1000 mg (1 mEq = 84 mg)

Gói: 5 g, 10 g, 20 g, 50 g, 100 g bột.

Viên phổi hợp: Có natri bicarbonat và các thuốc chống acid khác như nhôm hydroxyd, magnesi carbonat, magnesi trisilicat, bismuth subnitrat.

Dạng uống (hoặc qua ống thông mũi - dạ dày) dùng để chuẩn bị làm xét nghiệm: Chế phẩm thường phổi hợp natri bicarbonat và một số chất điện giải khác như natri sulfat, natri clorid, kali clorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dung dịch tiêm truyền

Natri bicarbonat giữ vai trò quan trọng trong hệ thống đệm của khoang ngoại bào. Tác dụng đệm diễn ra theo phương trình sau:



Tác dụng kiềm hóa xảy ra nhanh. Dung dịch natri bicarbonat dùng có hiệu quả khi đường thông khí phổi không bị tổn thương vì tác dụng đệm làm tăng sự giải phóng carbon dioxide.

Truyền natri bicarbonat gây ra tác dụng kiềm hóa nhanh trong trường hợp nhiễm acid chuyển hóa, nhiễm acid do acid lactic hoặc trong trường hợp cần kiềm hóa.

Thuốc chống acid dạng uống: Natri bicarbonat là một thuốc chống acid, làm giảm độ acid ở dạ dày. Hiện nay natri bicarbonat thường không dùng đơn độc, mà dùng phổi hợp với các thuốc khác như nhôm hydroxyd, magnesi trisilicat, magnesi carbonat, magnesi hydroxyd, calci carbonat, bismuth subnitrat, L-glutamin, acid alginic, cao scopolia, cao datura, enzym tiêu hóa...

Trong các dạng thuốc mà natri bicarbonat là thành phần đệm, tỉ lệ natri bicarbonat trong chế phẩm rất thấp nên tác dụng được lý của natri bicarbonat rất hạn chế (các dạng uống dùng cho xét nghiệm, để điều trị các bệnh và các hội chứng khác).

Dược động học

Sau khi truyền tĩnh mạch natri bicarbonat, tác dụng xảy ra tức thời. Điều trị nhiễm acid chuyển hóa không được quá nhanh. Chỉ nên bắt đầu điều trị một nửa liều đã tính và sau đó dựa vào phân tích khí máu để tiếp tục điều trị về sau.

Sau khi uống, natri bicarbonat trung hòa nhanh acid của dạ dày. Thuốc được hấp thu tốt.

Chỉ định

Thuốc để làm kiềm hóa, được chỉ định dùng trong nhiễm toan chuyển hóa, kiềm hóa nước tiểu hoặc dùng làm thuốc kháng acid (dạ dày).

Làm giảm các triệu chứng khó chịu trong nhiễm trùng tiết niệu nhẹ.

Chống chỉ định

Không dùng bicarbonat hoặc các thuốc có thành phần bicarbonat cho bệnh nhân có hạ calci, hạ clo, tăng aldosteron máu.

Giải độc do uống acid vô cơ mạnh, do khí CO₂ sinh ra trong quá trình trung tính hóa có thể gây căng phòng và thoát vị dạ dày.

Không dùng natri bicarbonat đơn độc để điều trị rối loạn tiêu hóa và khó tiêu.

Không dùng các dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch natri bicarbonat trong trường hợp nhiễm kiềm hô hấp và nhiễm kiềm chuyển hóa, giảm thông khí, tăng natri huyết và trong những trường hợp mà việc cung cấp thêm natri là chống chỉ định, như suy tim, phù, tăng huyết áp, sán giật, tổn thương thận.

Không dùng thuốc chống acid dạng uống cho người bệnh bị viêm loét đại, trực tràng, bệnh Crohn, hội chứng tắc, bán tắc ruột, hội chứng đau bụng chưa rõ nguyên nhân.

Thận trọng

Dung dịch tiêm truyền:

Cần đặc biệt chú ý đến khả năng giảm kali huyết.

Nếu việc cung cấp natri là chống chỉ định, nhưng chức năng thận không bị tổn thương, nên kiềm hóa bằng dung dịch tromethamin.

Nguy cơ tăng natri huyết và tăng độ thẩm thấu ở các người bệnh bị suy tim và suy thận, dẫn đến nguy cơ tăng khối lượng máu và phù phổi. Đặc biệt là ở bệnh nhân suy thận có tiêu ít, bí tiểu và những bệnh nhân đang sử dụng corticoid.

Trong thời gian điều trị nhiễm acid bằng natri bicarbonat cần theo dõi điện giải huyết và tình trạng cân bằng acid-base.

Thuốc chống acid dạng uống:

Tránh dùng lâu dài với liều cao hơn liều khuyến cáo ở người bệnh mờ thông đại tràng.

Không dùng thuốc cho người bệnh có chức năng thận kém hoặc người bệnh đang thâm tách (vì có thể gây ra tăng hàm lượng nhôm và/hoặc hàm lượng magnesi trong máu).

Ở bệnh nhân suy gan có út dịch không nên dùng thuốc kháng acid có thành phần natri cao.

Thời kỳ mang thai

Các dung dịch tiêm truyền: Không thể đoán trước được các tác dụng có hại khi truyền natri bicarbonat cho người mang thai. Tuy nhiên, cần tránh dùng khi bị sán giật.

Thuốc chống acid dạng uống: Chưa xác định được tính an toàn cho người mang thai. Vì vậy không nên dùng cho người mang thai, trừ khi thầy thuốc đã cân nhắc kỹ về lợi ích so với nguy cơ và không có biện pháp nào khác thay thế.

Thời kỳ cho con bú

Dung dịch tiêm truyền: Không thể đoán trước được các tác dụng có hại khi tiêm truyền natri bicarbonat cho người đang cho con bú.

Thuốc chống acid dạng uống: Chưa có đầy đủ số liệu, nhưng không chống chỉ định khi dùng liều bình thường cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng quá nhiều natri bicarbonat có thể gây nhiễm kiềm chuyển hóa, phù, đặc biệt là trên bệnh nhân suy thận. Triệu chứng bao gồm: thay đổi cảm xúc, mệt mỏi, thở chậm, yếu cơ và tim đập bất thường. Có thể gây tăng trương lực cơ, co giật cơ, co cứng cơ (tetani), đặc biệt ở bệnh nhân hạ calci huyết.

Cần chú ý đặc biệt đến khả năng gây giảm kali huyết và tăng natri huyết, tăng áp lực thẩm thấu. Kiềm hóa máu có thể làm giảm thời gian giữa các cơn động kinh, đã có báo cáo về các cơn động kinh vắng ý thức khi sử dụng natri bicarbonat ở một trẻ có pH máu bình thường.

Ở bệnh nhân nhiễm toan keton, kiềm hóa quá nhanh bằng natri bicarbonat có thể làm giảm nhận thức, rối loạn chức năng não, co giật và giảm oxy và nhiễm acid lactic ở mô ngoại vi.

Khi dùng uống ADR chủ yếu là ở đường tiêu hóa. Đã thấy gây ợ chảy nhẹ nhưng rất hiếm. Có thể gây co cứng cơ dạ dày, ợ hơi, đầy hơi, natri bicarbonat được cho là tạo ra nhanh và đủ lượng CO₂ gây thoát vị dạ dày và nặng hơn khi có mặt thức ăn, chất lỏng và khí. Có thể gây hoại tử tại vị trí tiêm do thoát mạch, kích ứng tăng trương lực cơ sau khi tiêm truyền tĩnh mạch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các dung dịch tiêm truyền:

Natri bicarbonat chỉ được tiêm truyền tĩnh mạch vì nếu tiêm ra ngoài tĩnh mạch có thể gây hoại tử mô.

Tất cả các cách điều trị với dung dịch đệm pH đều có nguy cơ gây quá liều. Nếu bị nhiễm kiềm sẽ gây nguy cơ giảm kali huyết và tăng độ thẩm thấu trong huyết thanh. Trong trường hợp nhiễm kiềm, hoạt tính phân hủy các ose tăng lên, gây ra nguy cơ giảm glucose huyết, đặc biệt là nếu người bệnh không còn dự trữ glycogen ở gan. Để tính toán mức độ natri bicarbonat cần dùng tiếp và cũng để tránh dùng quá liều, cần phải định lượng độ kiềm toan sau khi đã dùng được 100 - 300 ml dung dịch natri bicarbonat.

Trường hợp nhiễm acid trong đái tháo đường điều trị bằng insulin, nguy cơ dùng quá liều natri bicarbonat càng phải quan tâm đặc biệt. *Thuốc chống acid dạng uống:* Natri bicarbonat là thuốc chống acid trực tiếp và khá mạnh. Cần tránh dùng đơn độc, kéo dài với liều cao.

Liệu lượng và cách dùng

Cách dùng:

Nếu nhiễm toan chuyển hóa mạn (nhiễm toan do tăng urê máu hoặc nhiễm toan ống thận): Nên dùng đường uống. Dạng uống: Nhai nhẹ viên thuốc trước khi nuốt.

Natri bicarbonat tiêm tĩnh mạch hiện nay thường chỉ dành cho người bệnh bị nhiễm acid nặng (pH máu $< 7,0$) với mục đích để nâng pH máu tới 7,1.

Nhiễm toan chuyển hóa kèm theo giảm oxygen - mô, đặc biệt nhiễm acid lactic, ý kiến còn tranh luận.

Chú ý: Chỉ được tiêm truyền tĩnh mạch với tốc độ như sau:

Dung dịch tiêm natri bicarbonat 4,2%: Tới 40 giọt/phút = 120 ml/giờ.

Dung dịch tiêm natri bicarbonat 7,5% hoặc 8,4%: Khoảng 20 - 40 giọt/phút = 60 - 120 ml/giờ.

Khi tiêm truyền dung dịch có nồng độ cao không pha loãng, chỉ được truyền qua ống thông vào tĩnh mạch trung tâm và tốt nhất là vào tĩnh mạch chủ.

Khi truyền cho trẻ em, dùng dung dịch 0,5 mEq/ml hoặc pha loãng dung dịch 1 mEq/ml theo tỉ lệ 1:1 với nước cất vô khuẩn. Ở trẻ sơ sinh và trẻ dưới 2 tuổi, natri bicarbonat ưu trương phải tiêm truyền tĩnh mạch chậm dung dịch 4,2 % đến 8 mEq/kg/ngày. Vì natri bicarbonat gây bắt hoạt catecholamine và calci bị kết tủa khi trộn với bicarbonat nên đường truyền phải được tráng rửa bằng 5 đến 10 ml natri clorid 0,9% trước khi truyền natri bicarbonat và việc tráng rửa này phải làm thường xuyên giữa các lần truyền các thuốc khác khi cấp cứu hồi sức bệnh nhân ngừng tim.

Liệu dùng:

Các dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch

Điều trị đệm dùng natri bicarbonat mà không xét nghiệm trước độ kiềm - toan chỉ được tiến hành trong tình huống có đe dọa tính mạng. Lượng dung dịch tiêm natri bicarbonat được dùng cần xác định dựa vào trị số khí máu động mạch, tuổi, cân nặng, tình trạng bệnh và tính toán theo công thức sau:

Nếu không xét nghiệm được khí máu động mạch (ABGs), thì theo cách điều trị kinh nghiệm, tiêm chậm vào tĩnh mạch lúc đầu 1 mEq/kg (1 mmol/kg); rồi sau 10 phút dùng không quá 0,5 mEq/kg (0,5 mmol/kg).

Nếu xác định được ABGs, liều natri bicarbonat có thể tính dựa vào mức thiếu kiềm như sau:

Liều natri bicarbonat (mmol) = mức thiếu kiềm (mmol/l) \times 0,3 \times thể trọng (kg). (Hệ số 0,3 tương ứng với dịch ngoài tế bào so với dịch toàn cơ thể).

1 g natri bicarbonat tương đương với 11,9 mmol natri và 11,9 mmol bicarbonat

Việc điều chỉnh nhiễm acid chuyển hóa không nên tiến hành quá nhanh. Vì vậy, bắt đầu chỉ nên dùng liều bằng 1/2 liều tính toán được. Sau đó cần xét nghiệm lại khí trong máu rồi mới tiếp tục điều trị.

Thuốc chống acid dạng uống

Người lớn: 500 mg/lần, 3 lần/ngày, sau khi ăn.

Trẻ em 11 - 14 tuổi: 1 000 mg, chia làm 2 - 3 lần/ngày.

Trẻ em 8 - 10 tuổi: 250 mg/lần, 3 lần/ngày.

Kiềm hóa nước tiểu, làm giảm triệu chứng khó chịu của viêm đường tiết niệu nhẹ: 10 g/ngày, uống chia thành nhiều liều cùng với nhiều nước.

Tương tác thuốc

Natri bicarbonat làm kiềm hóa nước tiểu, nên có thể làm giảm sự thải trừ quinidin, amphetamin, pseudoephedrin, các thuốc cường giao cảm khác; vì vậy làm tăng độc tính các thuốc này.

Natri bicarbonat có thể tương tác với lithi, làm tăng sự thải trừ lithi. Tránh dùng natri bicarbonat với rượu.

Khi dùng phối hợp natri bicarbonat với sucralfat, cần chú ý là sucralfat có hiệu quả nhất trong môi trường acid. Do đó, hiệu quả sẽ giảm nếu dùng với thuốc chống acid.

Sự hấp thu của một số lớn các thuốc giảm đi hoặc chậm lại khi phối hợp với uống thuốc chống acid. Có thể kể một số thuốc sau: Digoxin, các tetracyclin, ciprofloxacin, rifampicin, clorpromazine, diflunisal, penicilamin, warfarin, quinidin và các thuốc kháng cholinergic.

Thuốc kháng acid có thể phá vỡ lớp vỏ của các viên bao tan ở ruột.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch tiêm truyền: Các dung dịch natri bicarbonat tiêm truyền tĩnh mạch không được để thấp hơn nhiệt độ phòng (15 - 30 °C). Thời hạn sử dụng là 2 năm nếu để ở nhiệt độ trên 25 °C. Cần kiểm tra dung dịch bằng mắt trước khi dùng. Nếu thấy thuốc kết tinh lại, có thể làm ấm để dung dịch được phục hồi. Nếu dung dịch không trong suốt, phải loại bỏ.

Thuốc chống acid dạng uống: Đem trong bình, lọ kín. Tránh nóng và ẩm quá mức.

Thời hạn sử dụng của viên nén là 2 năm.

Thời hạn sử dụng của gói thuốc là 1 năm.

Tương kỵ

Natri bicarbonat tương kỵ với rất nhiều loại thuốc. Vì vậy, không nên thêm các thuốc khác vào dung dịch natri bicarbonat. Có thể xảy ra kết tủa các carbonat không tan. Có thể sinh ra carbon dioxyd khi ion bicarbonat phản ứng với acid trong dung dịch.

Không được truyền natri bicarbonat đồng thời với các dung dịch có chứa các ion calci hoặc magnesi.

Natri bicarbonat có thể phối hợp với các thuốc chống acid khác để tạo ra các biệt dược khác nhau.

Natri bicarbonat có thể phối hợp với aspirin để làm giảm độ acid của aspirin trong một số biệt dược.

Natri bicarbonat thường có trong các dung dịch thẩm tách máu hoặc các dung dịch điện giải.

Trong các dung dịch tiêm truyền natri bicarbonat, không được thêm bất cứ thuốc nào vào, trừ khi đã biết rõ là tương hợp với nhau.

Quá liều và xử trí

Quá liều do tiêm truyền natri bicarbonat có thể gây ra nhiễm kiềm chuyển hóa và sau đó có thể làm giảm kali huyết hoặc gây co cứng cơ (tetani) do giảm calci huyết.

Khi quá liều, cần ngừng tiêm truyền. Để không chế các triệu chứng nhiễm kiềm, người bệnh nên thở bằng cách hít lại không khí thở ra, hoặc nếu nặng hơn có thể phải tiêm truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%.

Trường hợp giảm kali huyết, có thể dùng kali clorid. Nếu ở người bệnh xuất hiện co cứng cơ mà không thể không chế được bằng cách hít lại không khí thở ra, có thể cần dùng calci gluconat.

Thông tin qui chế

Natri bicarbonat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Cục Quản lý Dược đã có công văn số 13708/QLD-DK ngày 13/9/2012 thông báo về việc ngừng cấp số đăng ký cho các chế phẩm chỉ chứa đơn thành phần natri bicarbonat dùng đường uống với chỉ định kháng acid dịch vị.

Tên thương mại

Bidihaemo 1B; Kydheamo - 1B; Nabifar.

NATRI CLORID

Tên chung quốc tế: Sodium chloride.

Mã ATC: A12CA01, B05CB01, B05XA03.

Loại thuốc: Cung cấp chất điện giải.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: 0,2% (3 ml); 0,45% (5 ml, 500 ml, 1 000 ml); 0,9% (10 ml, 50 ml, 100 ml, 500 ml); 3% (500 ml, 1 000 ml); 20% (250 ml).

Dung dịch: Để tưới 0,9% (100 ml, 2 000 ml); dùng cho mũi: 0,4% (15 ml, 50 ml) và 0,6% (15 ml, 30 ml).

Viên nén: 650 mg, 1 g; viên bao tan trong ruột: 1 g; viên tan chậm: 600 mg.

Chế phẩm phổi hợp dùng để bù nước và điện giải.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Khi tiêm tĩnh mạch, dung dịch natri clorid là nguồn cung cấp bổ sung nước và chất điện giải. Dung dịch natri clorid 0,9% (đẳng trương) có áp suất thẩm thấu xấp xỉ với dịch trong cơ thể. Natri là cation chính của dịch ngoại bào và có chức năng chủ yếu trong điều hoà sự phân bố nước, cân bằng nước, điện giải và áp suất thẩm thấu của dịch cơ thể. Natri kết hợp với clorid và bicarbonat trong điều hoà cân bằng acid-base, được thể hiện bằng sự thay đổi nồng độ clorid trong huyết thanh. Clorid là anion chính của dịch ngoại bào. Dung dịch tiêm natri clorid có khả năng gây bài niệu phụ thuộc vào thể tích tiêm truyền và điều kiện lâm sàng của người bệnh. Dung dịch 0,9% natri clorid không gây tan hồng cầu.

Dược động học

Natri clorid được hấp thu qua đường tiêu hóa và có thể được hấp thu rất nhanh bằng đường tiêm truyền tĩnh mạch. Thuốc được phân bố rộng rãi trong cơ thể. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, nhưng cũng được thải trừ qua mồ hôi, nước mắt và nước bọt.

Chỉ định

Bổ sung natri clorid và nước trong trường hợp mất nước: Tiêu chảy, sốt cao, sau phẫu thuật, mất máu. Phòng và điều trị thiếu hụt natri và clorid do bài niệu quá mức hoặc hạn chế muối quá mức; phòng co cơ (chuột rút) và mệt lá do ra mồ hôi quá nhiều vì nhiệt độ cao. Dung dịch tiêm natri clorid nhược trương (0,45%) được dùng chủ yếu làm dung dịch bồi phụ nước, và có thể sử dụng để đánh giá chức năng thận, để điều trị đái tháo đường tăng áp lực thẩm thấu. Dung dịch natri clorid đẳng trương (0,9%) được dùng rộng rãi để thay thế dịch ngoại bào và trong xử lý nhiễm kiềm chuyển hóa có mất dịch và giảm natri nhẹ; và là dịch dùng trong thẩm tách máu, dùng khi bắt đầu và kết thúc truyền máu.

Dung dịch natri ưu trương (3%, 5%) dùng cho trường hợp thiếu hụt natri clorid nghiêm trọng cần phục hồi điện giải nhanh; (thiếu hụt natri clorid nghiêm trọng có thể xảy ra khi có suy tim hoặc giảm chức năng thận, hoặc trong khi phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật). Còn được dùng khi giảm natri và clor huyêt do dùng dịch không có natri trong nước và điện giải trị liệu, và khi xử lý trường hợp dịch ngoại bào pha loãng quá mức sau khi dùng quá nhiều nước (thụt hoặc truyền dịch tưới rửa nhiều lần vào trong các xoang tĩnh mạch mở khi cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo).

Dung dịch tiêm natri clorid 20% được truyền nhỏ giọt qua thành bọng vào trong buồng ối để gây sảy thai muộn trong 3 tháng giữa của thai kỳ (thai ngoài 16 tuần). Sau khi truyền nhỏ giọt qua thành bọng vào trong buồng ối dung dịch này với liều được khuyến dùng, sảy thai thường xảy ra trong vòng 72 giờ ở khoảng 97% người bệnh. Thuốc tiêm natri clorid 0,9% cũng được dùng làm dung môi pha tiêm truyền một số thuốc tương hợp.

Chống chỉ định

Người bệnh trong tình trạng dùng natri và clorid sẽ có hại: Người bệnh bị tăng natri huyết, bị út dịch. Dung dịch natri clorid 20%: Chống chỉ định khi đau đẻ, tử cung tăng trương lực, rối loạn đông máu.

Dung dịch ưu trương (3%, 5%): Chống chỉ định khi nồng độ điện giải huyết thanh tăng, bình thường hoặc chỉ giảm nhẹ.

Thận trọng

Hết sức thận trọng với người bệnh suy tim sung huyết hoặc các tình trạng giữ natri hoặc phù khác. Người bệnh suy thận nặng, xơ gan, đang dùng các thuốc corticosteroid hoặc corticotropin.

Đặc biệt thận trọng với người bệnh cao tuổi và sau phẫu thuật.

Không được dùng các dung dịch natri clorid có chất bảo quản alcol benzyllic để pha thuốc cho trẻ sơ sinh vì đã có nhiều trường hợp tử vong ở trẻ sơ sinh dưới 2,5 kg thể trọng khi dùng các dung dịch natri clorid có chứa 0,9% alcol benzyllic để pha thuốc.

Truyền nhỏ giọt dung dịch natri clorid 20% vào buồng ối chỉ được tiến hành do các thầy thuốc được đào tạo về chọc màng ối qua bụng, làm tại bệnh viện có đủ phương tiện ngoại khoa và chăm sóc tăng cường.

Thời kỳ mang thai

Thuốc an toàn cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc không ảnh hưởng tới việc cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết các phản ứng phụ có thể xảy ra sau khi tiêm do dung dịch nhiễm khuẩn hoặc do kỹ thuật tiêm. Khi dùng các chế phẩm không tinh khiết có thể gây sốt, nhiễm khuẩn ở chỗ tiêm và thoát mạch. Tăng thể tích máu hoặc triệu chứng do quá thừa hoặc thiếu hụt một hoặc nhiều ion trong dung dịch cũng có thể xảy ra.

Dùng quá nhiều natri clorid có thể làm tăng natri huyết và lượng clorid nhiều có thể gây mất bicarbonat kèm theo tác dụng acid hóa.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu có một phản ứng có hại nào xảy ra, phải ngừng truyền thuốc ngay. Kiểm tra tình trạng người bệnh và điều trị thích hợp nếu cần.

Liều lượng và cách dùng

Natri clorid có thể uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Khi có chỉ định dùng dung dịch natri clorid 3% hoặc 5%, các dung dịch này phải được tiêm vào một tĩnh mạch lớn, không được để thuốc thoát mạch. Natri clorid còn được dùng bằng đường khí dung qua miệng. Liều dùng natri clorid tùy thuộc vào tuổi, cân nặng, tình trạng mất nước, cân bằng acid-base và điện giải của người bệnh.

Nhu cầu natri và clorid ở người lớn thường có thể được bù đú bằng tiêm truyền tĩnh mạch 1 lít dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hàng ngày hoặc 1 - 2 lít dung dịch tiêm natri clorid 0,45%.

Liều thông thường ban đầu tiêm tĩnh mạch dung dịch natri clorid 3 hoặc 5% là 100 ml tiêm trong 1 giờ, trước khi tiêm thêm, cần phải định lượng nồng độ điện giải trong huyết thanh bao gồm cả clorid và bicarbonat. Tiêm truyền tĩnh mạch dung dịch 3 hoặc 5% natri clorid không được vượt quá 100 ml/giờ.

Liều uống thay thế thông thường natri clorid là 1 - 2 g, 3 lần mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Thừa natri làm tăng bài tiết lithi; thiếu natri có thể thúc đẩy lithi bị giữ lại và tăng nguy cơ gây độc; người bệnh dùng lithi không được ăn nhạt.

Nước muối ưu trương dùng đồng thời với oxytocin có thể gây tăng trương lực tử cung, có thể gây vỡ tử cung hoặc rách cổ tử cung. Cần theo dõi khi dùng đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản các thuốc tiêm ở nhiệt độ phòng, tránh nóng và đông lạnh; chỉ dùng dung dịch không có chất gây sốt.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, co cứng bụng, khát, giảm nước mắt và nước bọt, hạ kali huyết, tăng natri huyết, vã mồ hôi, sốt cao, tim nhanh, tăng huyết áp, suy thận, phù ngoại biên và phù phổi, ngừng thở, nhức đầu, hoa mắt, co giật, hôn mê và tử vong.

Điều trị: Trong trường hợp mới dùng natri clorid, gây nôn hoặc rửa dạ dày kèm theo điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Khi có tăng natri huyết, nồng độ natri phải được điều chỉnh từ từ với tốc độ không vượt quá 10 - 12 mmol/lít hàng ngày: Tiêm truyền tĩnh mạch các dung dịch natri clorid như sau: trung và đẳng trương (nhược trương đối với người bệnh ưu trương); khi thận bị thương tổn nặng, nếu cần thiết, có thể thiam phân.

Thông tin qui chế

Natri clorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Efticol; Eskar; Eyethepharm; Ivis Salty; Medi Eftikol Eye; Musily; Nacofar; Ophstar; Optamix; Optihata; Osla; Oxxol; Tiotic.

NATRI NITRIT

Tên chung quốc tế: Sodium nitrite.

Mã ATC: V03AB08.

Loại thuốc: Thuốc giải độc cyanid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm 150 mg/5 ml (cung cấp trong bộ thuốc giải độc cyanid).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Natri nitrit được dùng cùng với natri thiosulfat để điều trị ngộ độc cyanid. Ngộ độc cyanid có thể xảy ra nếu truyền nitroprussiat quá nhanh. Cyanid là một chất độc tác dụng rất nhanh, ức chế hô hấp tế bào do kết hợp với cytochrome oxidase. Natri nitrit chuyển hemoglobin thành methemoglobin. Methemoglobin kết hợp với cyanid và tạo thành cyanmethemoglobin, vì vậy cytochrome oxydase được bảo vệ không bị kết hợp với các ion cyanid; tuy có thể còn những cơ chế khác tham gia đáng kể vào phản ứng này. Vì cyanmethemoglobin phân ly chậm nên cyanid được chuyển thành thiocyanat tương đối ít độc hơn và bài tiết theo nước tiểu. Bình thường cyanid được enzym thiosulfat cyanid sulfurtransferase (rhodanase) ở gan và thận chuyển thành thiocyanat tương đối ít độc, nhưng tốc độ chuyển đổi quá chậm khi bị ngộ độc cấp. Do đó cần cho natri thiosulfat cùng natri nitrit để bổ sung lưu huỳnh cho phản ứng này và thúc đẩy phản ứng khi bị ngộ độc cấp. Thiocyanat đào thải qua thận. Khi suy thận, thiocyanat có thể tích tụ lại trong cơ thể.

Natri nitrit đào thải theo nước tiểu (90%) và theo mồ hôi (10%).

Natri nitrit còn dùng để bảo quản thực phẩm, như dùng để ướp thịt. Kali nitrit cũng được dùng để bảo quản thực phẩm. Một số nước cấm bán thức ăn được xử lý bằng natri nitrit cho trẻ nhỏ và trẻ em.

Chỉ định

Điều trị ngộ độc cyanid (do tiêm nitroprussiat quá nhanh, ngộ độc sắn...).

Chống chỉ định

Methemoglobin huyết do nhiễm độc nitrat, nitrit.

Thận trọng

Natri nitrit là tiền chất của các nitrosamin, nhiều chất trong số này có khả năng gây ung thư, nhất là ung thư vùng đáy dạ dày ở người. Natri nitrit gây methemoglobin huyết nên phải dùng thận trọng cho trẻ em, vì ít có khả năng chịu đựng được methemoglobin huyết. Phải giám sát mức methemoglobin huyết và không được để vượt quá 30 - 40%.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phản ứng phụ thuộc vào liều dùng. Natri nitrit có thể gây buồn nôn và nôn, đau bụng, chóng mặt, nhức đầu, đỏ bừng, xanh tím, thở nhanh và khó thở; giãn mạch dẫn đến ngất, hạ huyết áp và tim đập nhanh. Quá liều có thể dẫn đến thừa natri, trụy tim mạch, hôn mê, co giật và tử vong. Các ion nitrit dễ dàng oxy hóa hemoglobin thành methemoglobin, gây ra methemoglobin huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị ngộ độc khi uống phải các nitrit chỉ là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Có thể dùng oxygen và xanh methylen để đối phó với tăng methemoglobin huyết, nhưng không nên dùng xanh methylen khi nghi ngờ là ngộ độc cyanid vì cyanid có thể bị đổi chở. Để điều trị methemoglobin huyết quá cao (trên 40%): Truyền xanh methylen 1 - 2 mg/kg trong thời gian 10 phút.

Nếu bị methemoglobin huyết nặng thì có thể phải truyền thay máu.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn: Truyền tĩnh mạch 300 mg natri nitrit (10 ml dung dịch 3%) trong 5 - 20 phút, tiếp theo đó truyền tĩnh mạch 12,5 g natri thiosulfat (50 ml dung dịch 25% hay 25 ml dung dịch 50%) trong thời gian 10 phút. Nếu triệu chứng nhiễm độc tái lại, có thể lặp lại nửa liều đầu tiên natri nitrit và natri thiosulfat sau 30 phút. Tuy nhiên theo Cục Thông tin Ngô độc Quốc gia của Vương quốc Anh thì nguy cơ methemoglobin huyết là quá cao với liều tiêm natri nitrit lần thứ hai và khuyên chỉ dùng nhắc lại natri thiosulfat nếu cần thiết. Liều và cách dùng cho trẻ em: Liều thường dùng cho trẻ em từ 1 tháng đến 18 tuổi là tiêm tĩnh mạch 4 - 10 mg cho 1 kg thể trọng đến tối đa 300 mg (0,13 đến 0,33 ml dung dịch natri nitrit 3% cho 1 kg thể trọng, tối đa là 10 ml) trong 5 - 20 phút, sau đó tiêm natri thiosulfat với liều 400 mg cho 1 kg thể trọng đến tối đa 12,5 g (dung dịch 25 - 50%) trong 10 phút.

Nồng độ methemoglobin trong máu không được vượt quá 30 - 40%.

Với người bệnh có rối loạn chức năng gan, truyền tĩnh mạch liên tục hydroxocobalamin (25 mg/giờ) có thể làm tăng sự tạo thành cyanocobalamin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín.

Thông tin qui chế

Natri nitrit có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

NATRI NITROPRUSIAT

Tên chung quốc tế: Sodium nitroprusside.

Mã ATC: C02DD01.

Loại thuốc: Thuốc giãn mạch, chống tăng huyết áp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm: 25 mg/ml (2 ml).

Thuốc bột để pha tiêm: 50 mg/lọ.

Dung môi để pha: Dung dịch glucose 5%, 2 ml/ống; nước vô khuẩn để tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Natri nitroprusiat là thuốc hạ huyết áp tác dụng nhanh, chỉ kéo dài từ 1 đến 10 phút, cho phép điều chỉnh huyết áp nhanh và hiệu quả. Thuốc gây giãn mạch ngoại vi mạnh nên làm giảm sức cản ngoại vi do giải phóng ra oxyd nitơ nội sinh tác động trực tiếp lên tĩnh mạch và tiêu động mạch. Thuốc được sử dụng để điều trị cơn tăng huyết áp. Tác dụng của thuốc phụ thuộc vào liều và xuất hiện chỉ vài giây sau khi truyền vào tĩnh mạch và tác dụng cũng hết nhanh, do đó cần theo dõi chặt chẽ huyết áp sau khi dùng thuốc. Thuốc còn được dùng để chủ động gây giảm huyết áp khi gây mê toàn thân. Trong suy tim ứ máu nặng, thuốc được sử dụng để làm giảm tiền gánh và hậu gánh. Thuốc không có tác dụng trên hệ thần kinh thực vật. Trong hồng cầu, cơ trơn và ở các mô, natri nitroprusiat được chuyển thành cyanid và tại gan, với sự có mặt của thiosulfat, chất này lại được chuyển hóa thành thiocyanat nhờ enzym rhodanase rồi thải từ từ theo nước tiểu. Nửa đời trong huyết tương của thiocyanat khoảng 3 ngày, có thể tăng gấp đôi hoặc gấp ba khi suy thận. Thiocyanat có thể tích luỹ trong máu người bệnh dùng natri nitroprusiat, đặc biệt người bệnh có chức năng thận kém hoặc bị giảm natri huyết hoặc người bệnh dùng natri thiosulfat đơn độc hoặc cùng với natri nitroprusiat để làm tăng nhanh chuyển hóa cyanid. Có thể làm giảm nhanh nồng độ thiocyanat bằng thẩm phân phúc mạc hay lọc máu thận nhân tạo.

Một số tác dụng không mong muốn của thuốc là do các chất chuyển hóa gây ra như nhiễm toan chuyển hóa, lú lẫn, nhìn mờ, buồn nôn, mất điều hòa, nhức đầu, hoa mắt, chóng mặt, hồi hộp, đau bụng. Độ tính của cyanid tăng khi dùng thuốc kéo dài và khi truyền thuốc nhanh trên 2 microgam/kg/phút.

Khi chuyển hóa, natri nitroprusiat giải phóng cyanid và do đó có thể làm tăng cao nồng độ cyanid trong máu, thậm chí tới mức gây ngộ độc lâm sàng. Ít có tương quan giữa nồng độ cyanid trong máu với triệu chứng ngộ độc cyanid do dùng natri nitroprusiat; bởi vậy phải dựa vào các dấu hiệu lâm sàng (toan huyết do acid lactic và các triệu chứng ngộ độc cyanid) để quyết định việc sử dụng thuốc giải độc. Tuy vậy, các triệu chứng lâm sàng cũng có thể do tích tụ thiocyanat gây ra, nhất là ở người bệnh suy thận. Ở người bình thường lượng thiosulfat nội sinh đủ để giải độc khoảng 50 mg natri nitroprusiat. Người bệnh có dự trữ thiosulfat ít do bị suy dinh dưỡng hoặc do dùng thuốc lợi niệu có nguy cơ cao dễ bị ngộ độc cyanid khi được điều trị bằng natri nitroprusiat.

Chỉ định

Cơn tăng huyết áp kịch phát. Nitroprusiat được dùng để điều trị tăng huyết áp trước và trong khi phẫu thuật u tế bào vú crôm.

Kiểm soát huyết áp trước khi phẫu thuật phình tách động mạch chủ.

Suy tim sung huyết cấp hoặc mạn tính.

Điều chỉnh huyết áp chỉ huy trong phẫu thuật để làm giảm xuất huyết trong vùng phẫu thuật.

Nhồi máu cơ tim cấp có tăng huyết áp và vẫn còn đau ngực dai dẳng hoặc suy thất trái.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với natri nitroprusiat hoặc với các thành phần của thuốc. Suy gan, suy thận nặng.

Tăng huyết áp mức độ nhẹ và vừa

Nhược năng giáp chưa được điều trị ổn định (vì chất chuyển hóa thiocyanat ức chế sự hấp thu và gắn iod).

Người bị bệnh teo dây thị bẩm sinh Leber hoặc người bệnh thiếu thiosulfat sulfuryltransferase (rhodanase).

Người bị giảm thị lực do thuốc lá.

Trong phẫu thuật ở người có suy tuần hoàn não hoặc tình trạng quá nặng.

Suy tim có cung lượng tim cao kèm theo giảm sức cản mạch toàn thân trong sốc nhiễm khuẩn.

Thận trọng

Thuốc chỉ được dùng khi được theo dõi sát, có phương tiện sẵn sàng để theo dõi sát huyết áp, hạ huyết áp có thể xảy ra nhanh và cho hậu quả nghiêm trọng.

Người bệnh bị suy giảm chức năng gan, thận.

Khi sử dụng natri nitroprusiat qua 3 ngày cần phải theo dõi nồng độ thiocyanat trong huyết tương và không được cao quá 100 µg/ml. Do nồng độ thiocyanat không phản ánh tình trạng ngộ độc cyanid nên trong quá trình điều trị cần phải thường xuyên theo dõi nồng độ cyanid trong máu và thăng bằng kiềm toan. Nồng độ cyanid trong máu không vượt quá 1 µg/ml và trong huyết thanh không được vượt qua 80 nanogam/ml.

Người bệnh cao tuổi thường nhạy cảm với thuốc hơn.

Người bệnh có nồng độ cobalamin trong huyết tương thấp.

Người bệnh suy hô hấp.

Người bệnh suy giảm tuần hoàn não hay suy mạch vành. Bệnh não hoặc bệnh khác có tăng áp lực nội sọ. Những người bệnh này đặc biệt nhạy cảm với tác dụng hạ huyết áp của nitroprussiat nên phải truyền với tốc độ chậm và theo dõi sát để tránh giảm lưu lượng máu cho mạch vành và não.

Thời kỳ mang thai

Ở động vật, natri nitroprussiat đi qua nhau thai làm cho nồng độ cyanid trong máu thai cao hơn trong máu mẹ. Tuy nhiên, nghiên cứu sự ảnh hưởng của thuốc trên sự sinh sản ở súc vật chưa được thực hiện. Cho đến nay chưa biết khi dùng natri nitroprussiat liệu có làm tổn hại đến thai nhi ở phụ nữ mang thai hay không, nhưng nitroprussiat đã và vẫn đang được sử dụng để điều trị tăng huyết áp nặng ở người mang thai hoặc chủ động làm hạ huyết áp khi bị mõm. Tác dụng phụ duy nhất được nhận thấy là nhịp tim chậm thoáng qua ở thai. Trong khi sử dụng cần tránh dùng kéo dài và nên theo dõi pH máu, nồng độ cyanid trong huyết tương, trong hồng cầu và nồng độ methemoglobin ở người mẹ. Liều nitroprussiat thường dùng không gây ra nguy cơ tích tụ quá nhiều cyanid trong gan của thai nhi. Nhưng nitroprussiat lại làm giảm 25% đến 35% lưu lượng máu đến tử cung. Vì vậy, chỉ nên dùng để hạ huyết áp cho người mang thai khi thuốc khác không có tác dụng.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu xác định liệu thuốc có đi qua sữa mẹ hay không nên các Nhà sản xuất thuốc này khuyến cáo cần cân nhắc quyết định ngừng cho bú hoặc ngừng thuốc, cẩn cứ vào tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Buồn nôn, nôn, nhức đầu, vã mồ hôi.

Tuần hoàn: Đánh trống ngực, đau thắt ngực.

Tiêu hóa: Đau bụng.

Cơ: Chuột rút.

Tai: Ù tai.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Tích tụ cyanid, nhiễm toan chuyển hóa.

Máu: Methemoglobin huyết kèm xanh tím.

Thần kinh: Nhìn mờ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Nội tiết: Nhược năng giáp (khi dùng kéo dài).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Một số tác dụng phụ như nhức đầu, ủ tai, hồi hộp, đau bụng có thể kiểm soát bằng cách giảm tốc độ truyền (tốc độ tối đa là dưới 2 microgam/kg/phút).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Không được tiêm trực tiếp dung dịch thuốc vào tĩnh mạch. Dung dịch thuốc vào được tĩnh mạch bằng bơm tiêm tự động có thể điều chỉnh được hoặc dùng dụng cụ truyền đặc biệt và cần phải theo dõi chặt chẽ huyết áp người bệnh trong khi truyền thuốc. Trong phòng điều trị cần có sẵn phuơng tiện theo dõi liên tục huyết áp, phuơng tiện hồi sức, phuơng tiện để điều trị ngộ độc cyanid.

Chuẩn bị dung dịch truyền: Pha loãng 50 mg (bột đông khô) natri nitroprusiat với 2 - 3 ml dung dịch tiêm dextrose 5% và lắc nhẹ để hòa tan và để có được “dung dịch mẹ”. Pha loãng “dung dịch mẹ” vào dung dịch dextrose 5% (1 000 ml; 500 ml; 250 ml để truyền dịch; 20 hoặc 50 ml cho bơm tiêm tự động, nhằm đạt nồng độ cần thiết. Dung dịch thuốc phải dùng ngay sau khi pha và phải tránh ánh sáng khi tiêm truyền.

Liều dùng

Tùy theo từng trường hợp. Liều khuyên dùng:

Con tăng huyết áp: Người lớn và trẻ em chưa dùng thuốc hạ huyết áp nào khác, liều khởi đầu là 0,3 - 1,5 microgam/kg/phút. Tốc độ truyền tăng dần và thường xuyên được điều chỉnh cho đến khi đạt kết quả mong muốn trên huyết động. Liều trung bình để duy trì huyết áp dưới 30 - 40% so với huyết áp tâm trương trước khi điều trị là 3 microgam/kg/phút. Tốc độ tối đa khuyên dùng khoảng 8 microgam/kg/phút và sau 10 phút nếu không có đáp ứng phải ngừng tiêm truyền từ từ để tránh gây tăng huyết áp đột ngột. Người bệnh đang dùng các thuốc điều trị tăng huyết áp khác thì liều lượng cần phải giảm xuống.

Để tránh tích lũy thiocyanat gây ngộ độc và nguy cơ tụt huyết áp không nên truyền dung dịch thuốc quá 72 giờ và tốc độ truyền không vượt quá 10 microgam/kg/phút. Chuyển sang dùng thuốc hạ huyết áp theo đường uống khi có thể được, nhằm giảm thời gian phải truyền natri nitroprusiat. Trường hợp phải truyền thuốc kéo dài cần phải theo dõi nồng độ thiocyanat hàng ngày.

Để gây hạ huyết áp khi gây mê: Tổng liều tối đa là 1,5 microgam/kg/phút. Chú ý là các thuốc liệt hạch có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của natri nitroprusiat.

Đối với điều trị suy tim mệt bù, liều khởi đầu khuyên dùng là 5 - 15 microgam/phút, cách 5 - 10 phút có thể tăng từ 10 - 15 microgam/phút cho tới khi đạt được kết quả. Liều thông thường dao động từ 10 đến 200 microgam/phút và không được vượt qua liều 400 microgam/phút hoặc 4 microgam/kg/phút.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời natri nitroprusiat có thể làm giảm nồng độ digoxin. Tác dụng làm hạ huyết áp của captopril với minoxidil hoặc natri nitroprusiat hiệp đồng với nhau; nên giảm liều các thuốc này nếu dùng đồng thời để tránh huyết áp bị giảm quá mức.

Các thuốc liệt hạch làm tăng tác dụng hạ huyết áp của nitroprusiat. Các thuốc gây mê toàn thân như halothan, enfluran có thể làm cho huyết áp không ổn định.

Natri nitroprusiat có thể làm tăng nồng độ hoặc tăng tác dụng của amifostin, các thuốc chẹn kênh calci, diazoxid, ức chế MAO, pentoxifyllin, các chất ức chế phosphodiesterase 5, đồng đẳng của prostacyclin.

Nồng độ hoặc tác dụng của natri nitroprusiat có thể bị giảm khi dùng đồng thời với methylphenidat, yohimbin.

Độ ổn định và bảo quản

Natri nitroprusiat bị ánh sáng phá hủy. Phải bảo quản tránh ánh sáng bằng cách bọc ngay các chai chứa các dung dịch nitroprusiat truyền tĩnh mạch bằng giấy màu, giấy mờ để ngăn ánh sáng.

Sau khi pha, dung dịch truyền tĩnh mạch ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ 4 - 25°C, sau 24 giờ không được sử dụng dung dịch pha

đó. Bình thường, dung dịch có màu hơi nâu; khi dung dịch chuyển sang màu lam, màu lục hoặc màu da thì không được dùng nữa.

Tương kỵ

Chỉ pha natri nitroprusiat trong dung dịch glucose 5%.

Không cho thêm bất cứ thuốc nào vào dung dịch natri nitroprusiat.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Khi lượng cyanid trong huyết tương vượt quá 80 nanogam/ml sẽ xuất hiện dấu hiệu của quá liều hoặc do thiếu hụt thiosulfat nội sinh. Những dấu hiệu đầu tiên là nhịp tim nhanh, vã mồ hôi, thở nhanh - sâu, tụt huyết áp nặng và có thể có nhiễm toan chuyển hóa. Những triệu chứng đi kèm hoặc tiếp theo là: Khó thở, nhức đầu, nôn, chóng mặt, mất điều hòa và hôn mê.

Quá liều nặng có thể gây triệu chứng ngộ độc cyanid, kèm rối loạn tâm thần, co giật, hôn mê, mạch rất yếu, mất phản xạ, giãn đồng tử, tụt huyết áp, tiếng tim rất mờ, da vân đá, thở yếu. Chỉ cho thở oxygen không đủ để khắc phục các rối loạn trên.

Chất gây ngộ độc	Nồng độ tối thiểu trong huyết tương gây ngộ độc	Dấu hiệu lâm sàng
Ngộ độc cấp do thiocyanat	> 80 mg/lít	Mất định hướng, suy nhược, co thắt, co giật, lú lẫn, rối loạn tâm thần.
Ngộ độc cấp do cyanid	> 3,4 mg/lít	Chóng mặt, nhức đầu, buồn ngủ, tim đập nhanh, nhịp thở nhanh, co giật, hôn mê

Xử trí:

Phải ngừng truyền ngay lập tức. Điều trị như điều trị ngộ độc cyanid. Có hai phương pháp nên dùng:

Điều trị bằng hydroxocobalamin: Hydroxocobalamin kết hợp với cyanid để tạo thành cyanocobalamin và do đó bắt hoạt ion cyanid. Tiêm hydroxocobalamin vào tĩnh mạch với liều 30 - 60 mg/kg cân nặng. Trên thực tế, do tác dụng hiệp đồng giữa hydroxocobalamin và natri thiosulfat, cho 4 g hydroxocobalamin vào trong 500 ml dung dịch có chứa 10% natri thiosulfat rồi truyền cho người bệnh. Điều trị bằng nitrit và natri thiosulfat: Trong khi chờ đợi pha dung dịch tiêm natri nitrit 3% thì cứ mỗi phút lại cho người bệnh hit amyl nitrit 15 - 30 giây.

Truyền tĩnh mạch 10 - 15 ml dung dịch natri nitrit 3% với tốc độ 2,5 - 5 ml/phút và phải theo dõi chặt chẽ huyết áp (có sự tạo thành methemoglobin).

Truyền chậm tĩnh mạch (trong 10 phút) 12,5 g natri thiosulfat trong 50 ml dung dịch glucose 5%. Tuy truyền thiosulfat vào tĩnh mạch theo tỷ lệ 10:1 (thiosulfat: nitroprusiat) có tác dụng tốt làm giảm nồng độ cyanid trong huyết thanh và trong tế bào, nhưng phải nhớ rằng chính bản thân thiocyanat cũng độc ở nồng độ cao và người bệnh suy thận dễ có nguy cơ bị ngộ độc thiocyanat.

Phải theo dõi sát sao người bệnh trong nhiều giờ. Nếu các triệu chứng quá liều xuất hiện lại thì phải điều trị lại bằng natri nitrit và natri thiosulfat với liều bằng một nửa lần trước. Trong khi truyền natri nitrit và khi thiocyanat được tạo thành thì huyết áp có thể hạ thấp. Có thể điều trị huyết áp thấp bằng các thuốc gây co mạch.

NATRI PICOSULFAT

Tên chung quốc tế: Sodium picosulfate.

Mã ATC: A06AB08.

Loại thuốc: Thuốc nhuận tràng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Elixir (còn ngọt) 5 mg/5 ml, lọ 100 ml.

Viên nang 2,5 mg.

Viên nén 5 mg.

Dung dịch làm sạch ruột: Bột uống natri picosulfat 10 mg/gói cùng với magnesi citrat (không dùng để điều trị táo bón).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Natri picosulfat là thuốc nhuận tràng kích thích (còn gọi là thuốc nhuận tràng tiếp xúc) giống như bisacodyl, dùng để điều trị táo bón và để làm sạch đại tràng trước khi chụp chiết hay phẫu thuật đại tràng. Sau khi uống, thuốc kích thích trực tiếp lên các dây thần kinh tận cùng trên niêm mạc đại tràng, do đó làm tăng nhu động ruột sau khi đã được vi khuẩn đường ruột chuyển hóa. Các sản phẩm chuyển hóa tác động lên các thụ thể hóa học của các nơron thần kinh trong thành ruột, gây ứ chẽ hấp thu nước từ lòng ruột do đó làm tăng phân泌 và kích thích nhu động ruột. Tác dụng thường xuất hiện sau 10 đến 12 giờ. Nếu dùng cùng với magnesi citrat để làm sạch đại tràng thì tác dụng có thể xuất hiện chỉ sau 3 giờ. Natri picosulfat cùng với magnesi citrat được coi là thuốc làm sạch ruột an toàn và có hiệu quả ở người lớn và trẻ em bị bệnh viêm đại tràng, trừ trường hợp nghi là bị giãn đại tràng nhiễm độc.

Natri picosulfat được các vi khuẩn đường ruột chuyển hóa thành một chất vẫn còn hoạt tính là bis (p-hydroxyphenyl)-piridyl-2-methan và được đào thải qua phân.

Chỉ định

Điều trị táo bón; chuẩn bị cho chụp hay phẫu thuật đại tràng.

Chống chỉ định

Tắc ruột hoặc bán tắc ruột.

Đau bụng chưa rõ nguyên nhân.

Thận trọng

Điều trị táo bón bằng thuốc chỉ là một điều trị bổ trợ cho chẽ độ vệ sinh ăn uống: Thức ăn giàu chất xơ thực vật, uống nhiều nước, hoạt động thể lực, phục hồi chức năng đại tiện. Tránh dùng kéo dài, không quá 8 - 10 ngày điều trị. Kéo dài điều trị có thể gây 2 loại rối loạn:

“Bệnh do thuốc nhuận tràng” với triệu chứng của bệnh đại tràng chức năng nặng, nhiễm melanin trực - đại tràng, rối loạn nước và điện giải kèm giảm kali huyết. Bệnh hiếm xảy ra.

“Phụ thuộc vào thuốc” phải dùng thuốc nhuận tràng thường xuyên mới đi đại tiện được, cần thiết phải tăng liều và táo bón nặng khi không dùng thuốc.

Cần thận trọng đối với người cao tuổi, suy nhược, trẻ nhỏ để tránh nguy cơ bị mất nước.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ về sử dụng natri picosulfat cho người mang thai. Không nên dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Natri picosulfat có bài tiết vào sữa mẹ. Người mẹ nên ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Đau bụng (đau thắt đại tràng), tiêu chảy, hạ kali huyết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Ngoại ban.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Bồi phụ nước và điện giải bằng cách truyền dịch đường tĩnh mạch, tùy theo kết quả điện giải đồ.

Liều lượng và cách dùng

Để điều trị táo bón:

Người lớn: Uống một liều từ 5 đến 10 mg, trước khi đi ngủ.

Trẻ em 2 - 5 tuổi: Uống một liều 2,5 mg, trước khi đi ngủ.

Trẻ em 5 - 10 tuổi: Uống một liều 2,5 đến 5 mg, trước khi đi ngủ.

Để làm sạch ruột: Người lớn và trẻ em trên 9 tuổi: 1 gói pha vào nước để uống vào buổi sáng (trước 1 giờ sáng) và 1 gói vào buổi chiều (khoảng từ 2 đến 4 giờ chiều) hôm trước ngày làm thủ thuật. Trẻ em từ 1 - 2 tuổi: 1/4 gói uống vào buổi sáng và chiều. Từ 2 - 4 tuổi: 1/2 gói uống vào buổi sáng và chiều. Từ 4 - 9 tuổi: 1 gói uống vào buổi sáng và 1/2 gói uống vào buổi chiều. Thuốc tác dụng trong vòng 3 giờ kể từ liều đầu tiên.

Ghi chú: 2 ngày trước khi làm thủ thuật, nên ăn chẽ độ ít bã và uống nhiều nước trong thời gian điều trị. Đầu tiên nên pha bột vào 30 ml nước. Chờ khoảng 5 phút, khi phản ứng sinh nhiệt hết, lúc đó cho thêm 150 ml nước.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp với các thuốc chống loạn nhịp có thể gây nhịp xoắn đinh: Bepridil, sotalol, amiodaron (giảm kali huyết là một yếu tố thuận lợi cũng như nhịp tim chậm và QT kéo dài trước khi dùng thuốc).

Vincamin: Có khả năng gây nhịp xoắn đinh (giảm kali huyết là một yếu tố thuận lợi cũng như nhịp tim chậm và QT kéo dài có trước khi điều trị).

Thận trọng khi dùng các thuốc sau đây cùng với natri picosulfat: Digitalis (hạ kali huyết có thể gây tăng độc tính của digitalis); corticoid; thuốc lợi tiểu thải kali (tăng nguy cơ hạ kali huyết do tác dụng hiệp đồng); amphotericin B (tiêm tĩnh mạch). Những trường hợp này nên dùng thuốc nhuận tràng khác.

Tên thương mại

Uphatin.

NATRI THIOSULFAT

Tên chung quốc tế: Sodium thiosulfate.

Mã ATC: V03AB06.

Loại thuốc: Thuốc giải độc. Chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm 50% (500 mg/ml), 25% (250 mg/ml).

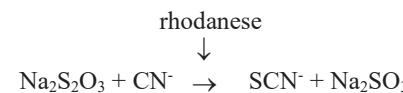
Kem 15%: lọ 8 g, 20 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Natri thiosulfat dùng toàn thân được dùng để điều trị nhiễm độc cyanid (cyanid có ái lực rất cao với sắt hoá trị 3 của cytochrome oxidase ở ty lạp thể, nên làm hô hấp tế bào bị ứ chẽ gây thiếu oxy mô). Natri thiosulfat có hiệu quả khi dùng đơn độc trong ngộ độc cyanid nhẹ, nhưng thường được dùng tiếp theo natri nitrit, vì có tính chất giải độc hiệp đồng của 2 chất:

1) Natri nitrit oxy - hoá hemoglobin tạo thành methemoglobin, sau đó methemoglobin cạnh tranh với cytochrome oxidase để kết hợp với ion cyanid thành cyanmethemoglobin không độc và cytochrome oxidase được phục hồi.

2) Natri thiosulfat tác động như một cơ chất cung cấp S cho enzym rhodanese (transsulfurase) trong ty lạp thể. Enzym này xúc tác sự chuyển cyanid thành thiocyanat tương đối không độc và được đào thải ngay vào nước tiểu, như vậy thúc đẩy nhanh khử độc cyanid:



Natri thiosulfat trước đây cũng đã được dùng trong nhiễm độc arsen.

Natri thiosulfat cũng được nghiên cứu để dùng làm giảm độc tính một số thuốc chống ung thư. Natri thiosulfat có thể dùng dưới dạng

dung dịch đẳng trương 4% để điều trị thoát mạch do clormethin và đang thử nghiệm với một số thuốc chống ung thư khác. Thuốc cũng được dùng để làm bất hoạt một số thuốc chống ung thư trước khi loại bỏ. Qua nghiên cứu, truyền tĩnh mạch natri thiosulfat làm giảm độc tính trên thận khi tiêm cisplatin vào màng bụng. Khi tiêm màng bụng cisplatin 90 mg/m², creatinin máu tăng trung bình 55% so với trị số trước điều trị; nếu dùng natri thiosulfat chỉ tăng 9%. Nhờ tác dụng bảo vệ của thiosulfat, liều cisplatin có thể tăng đến 270 mg/m² mà không thấy độc tính trên thận.

Natri thiosulfat dùng tại chỗ được dùng để điều trị một số bệnh nấm, đặc biệt là *Pityriasis versicolor* (lang ben).

Dược động học

Natri thiosulfat hấp thu kém qua đường tiêu hoá. Sau khi tiêm tĩnh mạch, phân bố khắp dịch ngoài tế bào. Thể tích phân bố khoảng 0,15 lít/kg. Natri thiosulfat bị oxy hóa thành sulfat và thải trừ nhanh qua nước tiểu. Sau khi ngừng truyền, 95% liều dùng sẽ thải trừ trong vòng 4 giờ. Trung bình chỉ 28,5% liều dùng ở dạng không biến đổi thấy trong nước tiểu. Nửa đời thải trừ trung bình trong huyết tương khoảng 80 phút.

Chỉ định

Dạng tiêm (tiêm tĩnh mạch liều cao): Dùng trong nhiễm độc các cyanid (ngô độc sắn), arsen, kim loại nặng (chì, thủy ngân), làm giảm độc tính trên thận của cisplatin.

Dùng ngoài: Trị lang ben.

Natri thiosulfat còn là một thành phần kháng khuẩn, kháng nấm trong thuốc nhô mắt, thuốc nhô mũi.

Thận trọng

Không được tiêm bắp hoặc dưới da dung dịch natri thiosulfat với liều cao trong điều trị nhiễm độc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tiêm tĩnh mạch liều cao natri thiosulfat có thể gây quá thừa natri. Thiocyanat hình thành do phản ứng của natri thiosulfat với cyanid có thể làm giảm sự thu gom iod vào tuyến giáp. Nồng độ thiocyanat vượt quá 10 mg/ml có thể gây ban da, đau bụng, ủ tai, nôn và yếu mệt.

Liều lượng và cách dùng

Khử độc: Đeutong dùng toàn thân.

Ngô độc cyanid: Nồng độ methemoglobin không được quá 30 - 40%. Người lớn: 300 mg natri nitrit (10 ml dung dịch 3%) tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 phút, sau đó tiêm tĩnh mạch 12,5 g natri thiosulfat (50 ml dung dịch 25%) trong thời gian khoảng 10 phút.

Trẻ em: 4 - 10 mg natri nitrit/kg thể trọng (tương ứng khoảng 0,13 - 0,33 ml dung dịch natri nitrit 3%/kg thể trọng), sau đó 400 mg natri thiosulfat/kg thể trọng (tương ứng khoảng 1,65 ml dung dịch natri nitrit 25%/kg thể trọng), dùng dung dịch 25% hoặc 50%. Nếu triệu chứng nhiễm độc cyanid trở lại, có thể lặp lại natri nitrit và natri thiosulfat sau 30 phút với nửa liều trước.

Natri thiosulfat được dùng dưới dạng dung dịch đẳng trương 4% để điều trị thoát mạch clormethin và đã được thử với thoát mạch của một vài thuốc chống ung thư khác.

Ngô độc arsen: Tiêm tĩnh mạch 2 - 3 g natri thiosulfat.

Giảm độc tính trên thận do cisplatin: Tiêm tĩnh mạch 7,5 g/m² diện tích cơ thể, sau đó truyền tĩnh mạch 2,13 g/m²/giờ trong 12 giờ.

Lang ben: Dùng tại chỗ:

Dùng dung dịch 25% hoặc kem 15% ngày 1 - 2 lần. Để tránh tái phát, việc điều trị phải tiếp tục trong nhiều tuần hoặc nhiều tháng sau khi không còn bệnh nữa.

Độ ổn định và bảo quản

Để ở nơi mát. Tránh nóng.

Thông tin qui chế

Natri thiosulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Aginsulen; Sagofene; Vacosulfene SC.

NELFINAVIR MESILAT

Tên chung quốc tế: Nelfinavir mesilate.

Mã ATC: J05AE04.

Loại thuốc: Thuốc kháng retrovirus; thuốc ức chế protease của HIV.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 250 mg; 625 mg.

Thuốc bột để pha hỗn dịch uống: 50 mg/g (có thia đong 50 mg kèm theo).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nelfinavir là thuốc tổng hợp có tác dụng ức chế protease của HIV-1 và HIV-2. Protease HIV đóng vai trò thiết yếu trong chu trình sao chép virus và tạo thành các virus lây nhiễm. Trong khi sao chép, protease HIV phân cắt các sản phẩm polypeptid của virus để tạo thành các protein cấu trúc của nhân virion. Bằng cách ngăn cản tạo thành protein và các enzym thiết yếu đó, nelfinavir ngăn chặn sự trưởng thành của virus và tạo ra các virion không hoạt động, không lây nhiễm. Nelfinavir có tác dụng lên các tế bào bị lây nhiễm cấp và cả các tế bào bị nhiễm慢 như monocyt, đại thực bào mà các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược như abacavir, didanosin, lamivudin, stavudin, zidovudin thường không có tác dụng. Nelfinavir không có tác dụng lên các giai đoạn đầu của chu trình sao chép HIV. Tuy vậy, thuốc ngăn chặn HIV lây nhiễm và hạn chế sự lan truyền virus. Nelfinavir và các thuốc ức chế protease HIV khác tác động lên một giai đoạn khác của chu trình sao chép HIV so với các thuốc nucleosid hoặc không nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược. Nelfinavir được sử dụng kết hợp với nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược để điều trị nhiễm HIV do có tác dụng cộng (didanosin, stavudin) hoặc hiệp đồng (abacavir, emtricitabin, lamivudin, tenofovir, disoproxil fumarate, zidovudin) mà không làm tăng độc tính tế bào. Nelfinavir cũng có tác dụng hiệp đồng với thuốc không nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược (delavirdine, efavirenz, nevirapine). Nelfinavir phối hợp với các thuốc khác ức chế protease (amprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir) cho kết quả khác, từ đối kháng đến hợp đồng.

Kháng thuốc xảy ra rất nhanh nếu chỉ dùng nelfinavir một mình. Các chủng HIV kháng nelfinavir có đột biến ở codon D30N làm giảm nhẹ cảm thuốc tới 7 lần. Bởi vậy bao giờ cũng phải kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Ribavirin không đối kháng tác dụng kháng HIV của nelfinavir.

Cơ chế kháng nelfinavir của HIV khác cơ chế kháng các thuốc ức chế protease HIV khác. Kháng chéo với các thuốc kháng virus khác: Ít có khả năng có kháng chéo giữa nelfinavir và các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược vì cơ chế tác dụng khác nhau. *In vitro*, các phân lập virus HIV kháng với các thuốc tương tự nucleosid và các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược vẫn nhạy cảm với nelfinavir. Nguy cơ kháng chéo giữa nelfinavir và các thuốc ức chế protease cũng đã được nghiên cứu và chưa thấy có kháng chéo: Virus kháng nelfinavir vẫn nhạy cảm với các thuốc ức chế protease khác và ngược lại.

Dược động học

Nelfinavir được hấp thu ở óng tiêu hóa. Hấp thu tăng 2 - 5 lần nếu uống thuốc cùng với thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương khi uống liều 500 - 700 mg nelfinavir lúc no đạt trong vòng 2 - 4 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương ở giai đoạn ổn định là 3 - 4 microgam/ml với liều 750 mg, 3 lần/ngày, sau 28 ngày. Thể tích phân bố là 2 - 7 lít/kg chứng tỏ thuốc ngâm nhiều tới các mô. Thuốc gắn nhiều vào protein huyết tương (trên 98%). Nelfinavir được các isoenzym của cytochrom P₄₅₀ (trong đó có CYP3A, CYP2C19/C9 và CYP2D6) oxy hoá. *In vitro*, chất chuyển hóa chính có tác dụng kháng virus bằng tác dụng của nelfinavir. Nồng độ chất này trong huyết tương chiếm khoảng 25% nồng độ nelfinavir toàn phần gắn với protein. Sinh khả dụng ở người lớn là 20 - 80% (viên 250 và viên 625 mg có tương đương sinh học như nhau ở người có HIV). Nửa đời của thuốc trong huyết tương là 3,5 - 5 giờ. Tốc độ thanh thải thuốc ở trẻ 2 - 13 tuổi nhanh gấp 2 - 3 lần ở người lớn. Đối với người cao tuổi, hiện nay chưa có số liệu. Đối với người suy gan, diện tích dưới đường cong (AUC) tăng từ 49 - 69% so với người bình thường. Nelfinavir được đào thải chủ yếu theo phân (98 - 99%), 78% dưới dạng các chất chuyển hóa, 22% dưới dạng không thay đổi. Chỉ có khoảng 1 - 2% được đào thải theo nước tiểu chủ yếu dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Điều trị nhiễm HIV (phối hợp với các thuốc tương tự nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược khác).

Phòng ngừa nhiễm HIV sau phơi nhiễm nghề nghiệp.

Phòng ngừa nhiễm HIV sau phơi nhiễm không do nghề nghiệp.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với nelfinavir hoặc với một thành phần của thuốc.

Suy gan nặng.

Phụ nữ đang cho con bú.

Thận trọng

Không dùng nelfinavir một mình mà phải kết hợp với thuốc chống virus khác.

Nelfinavir có thể làm bệnh đái tháo đường xuất hiện hoặc làm bệnh nặng lên. Trước khi điều trị cần phải theo dõi glucose huyết. Nếu đã có đái tháo đường, cần theo dõi biến chứng nhiễm acid - ceton. Cần thận trọng dùng nelfinavir ở người bệnh bị bệnh ura chảy máu A và B vì có thể làm tăng chảy máu.

Nelfinavir dạng bột có chứa phenylalanin nên không được dùng cho người bệnh mắc phenylketon niệu.

Phải rất thận trọng khi dùng nelfinavir đồng thời với các thuốc cũng được chuyển hóa nhờ enzym CYP3A vì ức chế cạnh tranh giữa các thuốc này có thể dẫn đến các tai biến nguy hiểm đến tính mạng (loạn nhịp tim, ngủ kéo dài, ức chế hô hấp...). Xem phần Tương tác thuốc. Nelfinavir không có tác dụng chống lây nhiễm virus HIV từ người sang người. Bởi vậy người bệnh được điều trị bằng nelfinavir vẫn phải áp dụng các biện pháp thích hợp để tránh lây nhiễm virus sang người khác (không cho máu, dùng bao cao su...).

Thời kỳ mang thai

Chưa có số liệu đầy đủ về ảnh hưởng của thuốc trên phụ nữ mang thai. Phụ nữ có HIV khi mang thai vẫn phải tiếp tục dùng thuốc kháng retrovirus (trừ efavirenz); do đó không được ngừng dùng thuốc kháng protease (trong đó có nelfinavir) vì lợi ích cho mẹ lớn hơn nguy cơ còn chừa rõ cho thai. Để tránh sự lây truyền từ mẹ sang con, nên dùng thêm zidovudin trong thời kỳ mang thai, không kể đang theo phác đồ điều trị nào.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có vào được sữa mẹ ở người không. Phụ nữ có HIV không nên cho con bú để phòng lây nhiễm từ mẹ sang con theo đường sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, sốt, nhức đầu, khó chịu, đau lưng, phản ứng dị ứng, rối loạn phân bổ mỡ.

Tiêu hoá: Ỉa chảy, đau bụng, trướng bụng, buồn nôn, chán ăn, loét miệng.

Da: Nổi mẩn, ngứa.

Cơ - xương: Đau khớp, viêm khớp, chuột rút, đau cơ, yếu cơ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Sốt, đau, hội chứng giả cúm, hội chứng phục hồi miễn dịch.

Tiêu hoá: Chảy máu dạ dày - ruột.

Hô hấp: Khó thở, co thắt phế quản, viêm xoang, viêm mũi họng.

Thần kinh: Lo âu, rối loạn giấc ngủ, rối loạn tình dục, hoạt động quá mức, loạn cảm.

Da: Viêm da, viêm nang lông.

Rối loạn hóa sinh: Tăng phosphatase kiềm, amylase, creatin phosphokinase, lactic dehydrogenase, SGOT, SGPT, gama glutamyl transpeptidase, lipid huyết, uric huyết; glucose huyết, LDH tăng.

Tiết niệu - sinh dục: Sỏi thận, rối loạn tình dục, protein niệu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phù, nhiều mồ hôi, vàng da, phản ứng dị ứng (co thắt phế quản, phù, sốt cao).

Tiêu hoá: Viêm tuy, viêm gan.

Thần kinh - tâm thần: Co giật, rối loạn cảm xúc, đau nửa đầu, trầm cảm, ý tưởng tự sát.

Tim mạch: Thời gian QT kéo dài, loạn nhịp thất kịch phát.

Mắt: Viêm mống mắt, rối loạn thị giác.

Tiết niệu: Sỏi thận.

Cơ - xương: Nhược cơ, bệnh cơ vân.

Huyết học: Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Chuyển hoá: Bilirubin huyết tăng, nhiễm acid chuyển hoá, mất nước, làm bệnh đái tháo đường tăng lên hoặc xuất hiện đái tháo đường, làm tăng glucose huyết, gây kháng insulin, cholesterol tăng, triglycerid tăng, rối loạn phân bổ mỡ (tích mỡ ở thận và cỗ, tiêu mỡ ở tủy chi).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi dùng với liều điều trị được khuyến cáo, nelfinavir thường có ADR nhẹ, chủ yếu là ỉa chảy. Ỉa chảy thường hết sau 1 - 2 tuần dùng thuốc. Có thể dùng thuốc chống ỉa chảy. Uống calci carbonat 500 - 1 000 mg, ngày 1 - 2 lần có thể làm giảm ỉa chảy. Theo dõi glucose huyết và lipid huyết.

Ngừng thuốc nếu bị tác dụng phụ nặng. Nếu bị hội chứng Stevens-Johnson phải hồi sức tăng cường và có thể phải dùng corticosteroid và truyền globulin miễn dịch. Nếu có giảm bạch cầu trung tính do nhiễm khuẩn thì dùng yếu tố kích thích tạo bạch cầu hạt.

Liều lượng và cách dùng**Cách dùng:**

Nelfinavir được dùng theo đường uống. Uống thuốc lúc no hoặc sau bữa ăn nhẹ.

Thuốc bột: Mỗi lọ thuốc dạng bột thìa đóng kèm theo đế đóng 50 mg thuốc. Khi đóng thuốc, gạt ngang miệng thìa đóng thuốc để gạt lượng bột thừa trên thìa. Không pha thuốc dạng bột với nước hoa quả (cam, chanh, táo...) hoặc nước uống có vị chua, mứt trái cây vì làm cho thuốc có vị rất đắng. Có thể trộn thuốc bột với một ít nước, sữa, sữa mẹ, sữa đậu nành, chất bổ sung dinh dưỡng. Thuốc đã pha trộn phải được uống trong vòng 6 giờ sau khi pha và phải uống hết. Không được pha trực tiếp vào lọ đựng thuốc.

Viên nén bao phim: Nuốt viên thuốc cùng với nước. Nếu nuốt khó thì có thể bẻ hoặc nghiền viên thuốc rồi trộn vào thức ăn (cháo) hoặc hòa vào sữa rồi ăn/uống cho hết trong vòng 6 giờ.

Nếu kết hợp nelfinavir (uống lúc no) với didanosin (uống lúc đói) thì cần uống nelfinavir ít nhất là 1 giờ sau khi uống didanosin hoặc ít nhất 2 giờ trước khi uống didanosin.

Nếu quên uống thuốc đúng giờ: Phải uống ngay khi nhớ. Nếu đã sát với giờ uống bình thường thì bỏ qua liều bị quên. Không uống bù 2 liều một lần.

Liều lượng:

Thuốc uống là nelfinavir mesilat nhưng liều được biểu thị bằng nelfinavir base.

292 mg nelfinavir mesilat tương đương với 250 mg nelfinavir base.
Điều trị nhiễm HIV:

Người lớn và trẻ em trên 13 tuổi: Uống 1 250 mg/lần (5 viên 250 mg hoặc 2 viên 625 mg), ngày 2 lần hoặc 750 mg/lần (3 viên 250 mg), ngày 3 lần. Nếu người bệnh không uống được thuốc viên thì dùng dạng thuốc bột: 1 250 mg/lần (5 thia đóng 5 g bột), ngày 2 lần hoặc 750 mg/lần (3 thia đóng 50 g bột), ngày 3 lần. Thia đóng được gạt ngang miệng thia để gạt bỏ lượng thuốc thừa.

Trẻ em từ 2 - 13 tuổi: Liều ban đầu là 25 - 35 mg/kg /lần, ngày 3 lần (tối đa 1,25 g x 2 lần/ngày) hoặc 45 - 55 mg/kg/lần, ngày 2 lần (tối đa là 2,5 g/ngày).

Liều thuốc viên cho trẻ trên 2 tuổi như sau:

Cân nặng (kg)	Số viên nén 250 mg, ngày 2 lần (45 - 55 mg/kg, ngày 2 lần)	Số viên nén 250 mg, ngày 3 lần (25 - 35 mg/kg, ngày 3 lần)
10 - 12	2	1
13 - 18	3	2
19 - 20	4	2
≥ 21	4 - 5	3

Nếu trẻ không uống được thuốc viên thì cho uống dạng thuốc bột, mỗi ngày uống 3 lần như sau:

Liều thuốc bột cho trẻ trên 2 tuổi như sau:

Cân nặng (kg)	45 - 55 mg/kg, ngày 2 lần		25 - 35 mg/kg, ngày 3 lần	
	Số thia đóng (50 mg/thia)	Số thia cà phê* (200 mg/thia)	Số thia đóng (50 mg/thia)	Số thia cà phê* (200 mg/thia)
9 - < 10,5	10	2 ½	6	1 ½
10,5 - < 12	11	2 ½	7	1 ¾
12 - < 14	13	3 ¼	8	2
14 - < 16	15	3 ¾	9	2 ¼
16 - < 18	Dùng thuốc viên	Dùng thuốc viên	10	2 ½
18 < 23	Dùng thuốc viên	Dùng thuốc viên	12	3
≥ 23	Dùng thuốc viên	Dùng thuốc viên	15	3 ¾

* Mỗi thia cà phê đóng được 200 mg thuốc, tương đương với 4 thia đóng được cung cấp cùng với lọ thuốc bột.

Phòng nhiễm HIV sau khi bị phơi nhiễm nghề nghiệp: 1,25 g, ngày 2 lần kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Thường nelfinavir được kết hợp với 2 nucleosid úc chế enzym phiên mã ngược. Cần uống thuốc sớm nhất sau khi bị phơi nhiễm (trong vòng vài giờ) và dùng thuốc liên tục trong 4 tuần nếu dung nạp tốt.

Phòng phơi nhiễm HIV sau phơi nhiễm không do nghề nghiệp: Liều ở người lớn là 1,25 g, ngày 2 lần hoặc 750 mg, ngày 3 lần; kết hợp với ít nhất 2 thuốc kháng retrovirus khác. Cần uống thuốc sớm nhất sau khi bị phơi nhiễm (trong vòng 72 giờ) và dùng thuốc liên tục trong 28 ngày.

Liều trong suy thận và suy gan: Các chuyên gia thấy không cần phải chỉnh liều cho người bị suy thận và suy gan nhẹ; đồng thời khuyến cáo không nên dùng nelfinavir cho người bị suy gan vừa hoặc suy gan nặng.

Tương tác thuốc

Nelfinavir làm giảm đáng kể tác dụng của các thuốc tránh thai uống. Phụ nữ đang dùng nelfinavir nên lựa chọn biện pháp tránh thai có hiệu quả khác, không nên dùng thuốc tránh thai uống.

Các thuốc chống co giật như carbamazepin, phenobarbital, phenytoin làm giảm nồng độ nelfinavir trong máu. Cần tăng liều nelfinavir khi đồng thời dùng các thuốc này.

Không kết hợp nelfinavir với các thuốc chống loạn nhịp tim như amiodaron, quinidin vì có thể gây tai biến nguy hiểm đến tính mạng do gây loạn nhịp nặng.

Không kết hợp nelfinavir với các thuốc là dẫn xuất nấm cưa gà (dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylergonovin) vì có thể gây tai biến nguy hiểm như ngộ độc cấp ergotamin (co thắt mạch ngoại vi, thiếu máu đầu chi và các mô).

Không kết hợp nelfinavir với rifampicin: Rifampicin làm giảm mạnh diện tích dicrodure cong của nelfinavir (giảm tới 80%).

Không kết hợp nelfinavir với chế phẩm có Cỏ ban (cỏ St John - Hypericum perforatum) vì làm giảm nồng độ nelfinavir trong huyết tương.

Không kết hợp nelfinavir với lovastatin và simvastatin vì có thể gây tai biến nặng như bệnh về cơ, thậm chí có thể gây tiêu cơ. Nếu có chỉ định dùng thuốc úc chế HMG-CoA reductase thì nên chọn pravastatin hoặc fluvastatin.

Không kết hợp nelfinavir với thuốc an thần pimozid vì có thể gây loạn nhịp tim.

Không kết hợp nelfinavir với midazolam, triazolam vì có thể gây ngủ hoặc úc chế hô hấp.

Nelfinavir làm giảm nồng độ phenytoin trong máu. Cần điều chỉnh liều phenytoin khi kết hợp với nelfinavir.

Nelfinavir làm giảm nồng độ methadon trong máu.

Indinavir, ritonavir, saquinavir làm tăng nồng độ nelfinavir trong máu.

Delavirdin làm tăng nồng độ nelfinavir gấp hai lần, nelfinavir làm giảm nồng độ delavirdin tới 40%.

Nevirapin làm giảm nồng độ nelfinavir trong máu.

Kết hợp nelfinavir và rifabutin làm nồng độ rifabutin tăng. Vì vậy nên chia đôi liều rifabutin khi có kết hợp này.

Không kết hợp nelfinavir và omeprazol vì omeprazol làm giảm nồng độ của nelfinavir.

Không dùng đồng thời nelfinavir với salmeterol (dùng theo đường hít) vì nelfinavir làm tăng nồng độ salmeterol.

Nelfinavir làm tăng nồng độ sildenafil, gây hạ huyết áp, rối loạn thị giác, cường dương; không dùng sildenafil quá 25 mg trong 48 giờ.

Nelfinavir làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của warfarin.

Không dùng đồng thời nelfinavir và colchicin cho bệnh nhân bị suy gan, suy thận.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong lọ kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Thuốc bột đã pha thành hỗn dịch có thể được bảo quản trong tủ lạnh trong 6 giờ.

Quá liều và xử trí

Chưa có dữ liệu về quá liều ở người. Không có thuốc đặc trị quá liều.

Nếu mới uống quá liều: Gây nôn, rửa dạ dày, cho uống than hoạt.

Các dấu hiệu được cho là giống các dấu hiệu của tác dụng phụ nặng.

Điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ.

Chú ý trợ giúp về tâm lý nếu người bệnh có tình uống thuốc quá liều.

Có thể loại bỏ nelfinavir bằng thâm phân máu nhưng thâm phân

phúc mạc không có tác dụng. Tuy nhiên không thể dùng để loại bỏ thuốc khỏi cơ thể được. Cần liên hệ với trung tâm chống độc để có thông tin mới nhất về ngộ độc nelfinavir.

Tên thương mại

Viracept.

NEOMYCIN

Tên chung quốc tế: Neomycin.

Mã ATC: A01AB08, A07AA01, B05CA09, D06AX04, J01GB05, R02AB01, S01AA03, S02AA07, S03AA01.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thường dùng dạng neomycin sulfat.

Viên nén: 500 mg.

Dung dịch uống: 125 mg/5 ml.

Mỡ tra mắt: 0,5% (3 500 đv/g).

Dung dịch nhỏ mắt: 0,5% (3 500 đv/ml).

Chế phẩm phối hợp nhiều thành phần:

Neomycin thường phối hợp với một số kháng sinh khác như polymyxin B, bacitracin, colistin, gramicidin hoặc các corticoid (thí dụ: dexamethason) trong các thuốc dùng ngoài.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Neomycin là kháng sinh nhóm aminoglycosid có tác dụng diệt khuẩn qua ức chế quá trình sinh tổng hợp protein của vi khuẩn, bằng cách gắn với tiêu đơn vị 30S của ribosom vi khuẩn nhạy cảm. Neomycin chủ yếu dùng tại chỗ để điều trị nhiễm khuẩn ở da, tai, mắt do tụ cầu và các vi khuẩn nhạy cảm khác. Neomycin thường phối hợp với bacitracin, colistin, gramicidin hoặc polymixin B. Khi phối hợp với bacitracin, thuốc có tác dụng với phần lớn các vi khuẩn Gram âm và Gram dương gây nên các nhiễm khuẩn ngoài da. *Những vi khuẩn nhạy cảm với neomycin như: Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella, Enterobacter* các loại, *Neisseria* các loại.

Neomycin không có tác dụng với *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Streptococci* bao gồm cả *Streptococcus pneumoniae* hoặc *Streptococcus* tan máu.

Neomycin không được dùng đường tiêm hoặc toàn thân vì độc tính của thuốc. Thuốc thường được dùng tại chỗ trong điều trị các nhiễm khuẩn ở tai, mắt, da hoặc dùng uống để sát khuẩn đường tiêu hóa trước khi phẫu thuật. Nhưng ngay cả khi dùng các đường này (uống, nhỏ giọt vào ổ bụng, đắp tai chỗ các vết thương ở da) thuốc cũng có thể được hấp thu đủ để gây độc không hồi phục một phần hay toàn bộ. Neomycin có tác dụng ức chế dẫn truyền thần kinh - cơ tương tự như các aminoglycosid khác nhưng mạnh hơn, nên khi nhỏ giọt neomycin vào trong màng bụng có thể gây ức chế hô hấp hoặc ngừng thở.

Kháng thuốc:

Vì thuốc được dùng tại chỗ khá phổ biến nên đã có thông báo kháng thuốc tương đối rộng, trong đó điển hình là các tụ cầu *Staphylococcus*, một số dòng *Salmonella*, *Shigella* và *Escherichia coli*. Sự kháng chéo với kanamycin, framycetin và paromomycin đã xảy ra.

Dược động học

Neomycin được hấp thu kém qua đường tiêu hóa (3%), khoảng 97% liều uống được bài tiết dưới dạng không đổi qua phân. Sau khi uống 3 g, nồng độ đỉnh huyết thanh đạt được khoảng 4 microgam/ml và khi thụt thuốc sự hấp thu cũng tương tự. Hấp thu thuốc có thể tăng lên khi niêm mạc bị viêm hoặc tổn thương. Khi được hấp thu,

thuốc sẽ thải trừ nhanh qua thận dưới dạng hoạt tính. Nửa đời của thuốc khoảng 2 - 3 giờ. Khoảng 0 - 30% thuốc gắn với protein, thể tích phân bố 0,36 lít/kg.

Chỉ định

Dùng tại chỗ để điều trị các nhiễm khuẩn ngoài da, tai và mắt do tụ cầu và các vi khuẩn khác nhạy cảm.

Dùng uống để sát khuẩn đường ruột trước khi phẫu thuật, điều trị ia chảy do *E. coli* và hỗ trợ trong điều trị hôn mê gan do làm giảm vi khuẩn tạo NH₃ trong ruột.

Chống chỉ định

Quá mẫn với neomycin hoặc với các aminoglycosid, hoặc với bất cứ thành phần nào trong chế phẩm.

Tắc ruột, bệnh viêm - loét đường tiêu hóa, trẻ em dưới 1 tuổi.

Thận trọng

Vì độc tính cao, không nên dùng neomycin để tưới các vết thương hoặc các khoang thanh mạc nhu màng bụng.

Đã có hiện tượng kháng chéo nhiều giữa neomycin với kanamycin, framycetin và gentamicin. Tránh dùng tại chỗ lâu vì có thể gây mẩn cảm trên da và dễ mẫn cảm chéo với các kháng sinh aminoglycosid khác.

Có thể bị điếc sau khi dùng thuốc ở tai (nhĩ thủng) hoặc vết thương rộng.

Thận trọng vì thuốc có tác dụng chẹn thần kinh - cơ nên có thể gây ức chế hô hấp và ngừng hô hấp.

Phải rất thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh có bệnh thận hoặc gan hoặc thính lực bị giảm.

Neomycin độc hơn các aminoglycosid khác khi dùng tiêm, vì vậy không dùng tiêm và không dùng để rửa màng bụng.

Thời kỳ mang thai

Neomycin và các aminoglycosid khác có độc tính cao, nguy cơ gây hại còn lớn hơn streptomycin; có thể có hại cho bào thai khi dùng đường uống cho người mang thai. Tránh dùng neomycin trong thời kỳ mang thai trừ khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc bài tiết vào sữa hay không, không khuyến cáo dùng cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Dùng uống với liều cao: Buồn nôn, nôn, ia chảy, độc với thận, độc với thính giác ngay cả khi dùng liều điều trị. Uống kéo dài có thể gây hội chứng kém hấp thu và bội nhiễm.

Dùng tại chỗ: Phản ứng tăng mẫn cảm như viêm da, ngứa, sốt do thuốc và phản vệ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tăng enzym gan và bilirubin, loạn tạo máu, thiếu máu tan máu, lú lẫn, dị cảm, mất phương hướng, rung giật nhăn cầu, tăng tiết nước bọt, viêm miệng.

Dùng thuốc kéo dài có thể dẫn tới chóng mặt, rung giật nhăn cầu và điếc, ngay cả sau khi đã ngừng thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu thấy suy giảm chức năng thận trong lúc điều trị, cần giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Để tránh độc với thận và dây thần kinh số 8 do dùng liều cao hoặc kéo dài, trước và trong lúc điều trị phải thường xuyên theo dõi nước tiểu về: Tăng protein niệu, giảm tỷ trọng, trụ niệu và các tế bào. Thử chức năng thận như creatinin huyết thanh, urê, hoặc độ thanh thải creatinin. Thử chức năng dây thần kinh số 8. Khi điều trị dài ngày, cần theo dõi nồng độ neomycin trong huyết thanh để phát hiện hấp thu thuốc vào cơ thể. Nồng độ neomycin trong máu

thấp khoảng 0,4 - 1,2 microgam/ml đã có thông báo gây độc cho thính giác.

Kiểm tra tiền đình và đo thính lực thường xuyên (đặc biệt với người bệnh có nguy cơ cao). Do người già có thể bị giảm chức năng thận, có thể ảnh hưởng các kết quả kiểm tra thường xuyên BUN hoặc creatinin trong huyết thanh, cho nên tiến hành xác định độ thanh thải creatinin sẽ hữu ích hơn.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc uống:

Người lớn:

Dùng sát khuẩn ruột trước phẫu thuật bụng: Uống 1 g/lần, cách 1 giờ uống 1 lần, trong 4 giờ, sau đó cách 4 giờ uống một lần, trong 2 hoặc 3 ngày, trước khi phẫu thuật để hỗ trợ làm sạch ruột và kết hợp với erythromycin.

Trong hôn mê gan: Uống 4 - 12 g/ngày, chia làm 4 - 6 lần, trong 5 - 6 ngày. Có thể cho tối 4 g/ngày trong thời gian dài khi bị suy gan mạn.

Trẻ em > 1 tuổi:

Dùng sát khuẩn ruột trước phẫu thuật bụng: Uống 90 mg/kg/ngày, chia làm 6 lần, cách 4 giờ uống một lần, trong 2 ngày, trước khi phẫu thuật để hỗ trợ làm sạch ruột và kết hợp với erythromycin base.

Trong hôn mê gan: Uống 50 - 100 mg/kg/ngày, chia làm 3 - 4 lần, trong 5 - 6 ngày, dùng không quá 12 g/ngày. Uống kéo dài sẽ gây hội chứng kém hấp thu.

Thuốc nhỏ mắt: Nhỏ 1 - 2 giọt vào mắt, 3 - 4 giờ một lần tùy thuộc vào mức độ nhiễm khuẩn và tình trạng bệnh. Không tiêm thuốc vào mắt.

Tương tác thuốc

Neomycin có thể gây giảm hấp thu các thuốc khác như phenoxyethylpenicilin, digoxin, methotrexat.

Thuốc có thể làm giảm hiệu quả của thuốc uống tránh thai.

Dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu mạnh như acid ethacrynic, furosemid làm tăng khả năng gây độc với thận và thính giác.

Neomycin uống liều cao có thể gây hội chứng giảm hấp thu với nhiều chất như chất béo, nitrogen, cholesterol, caroten, glucose, xylose, lactose, natri, calci, cyanocobalamin và sắt.

Neomycin có thể làm tăng tác dụng chống đông của cumarin bằng cách giảm sự trao đổi vitamin K.

Dùng đồng thời neomycin với tác nhân ức chế thần kinh - cơ có thể làm tăng tác dụng ức chế thần kinh - cơ và dẫn đến liệt hô hấp. Do vậy, tránh dùng neomycin cho người bệnh đang dùng các thuốc này hoặc người bệnh bị nhược cơ.

Tránh dùng đồng thời neomycin với BCG, galactan nitrat.

Neomycin làm giảm tác dụng của các glycosid tim, BCG và sorafenib.

Neomycin làm tăng tác dụng của acarbose.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản nơi khô, nhiệt độ dưới 30 °C. Tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng độc với thận hoặc thính giác phải ngừng thuốc ngay. Theo dõi chức năng thận và thính giác. Nếu những chức năng này bị suy giảm, cho thiam tách máu. Cần thiết có thể cho hô hấp hỗ trợ kéo dài.

Thông tin qui chế

Neomycin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Neocin; Neomycin - Euvipharm.

NEOSTIGMIN

Tên chung quốc tế: Neostigmine (Synstigmine).

Mã ATC: N07AA01, S01EB06.

Loại thuốc: Thuốc kháng cholinesterase, thuốc tác dụng giống thần kinh đối giao cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Öng tiêm (neostigmin methylsulfat): 0,25 mg/1 ml; 0,5 mg/1 ml; 1 mg/ml ; 2,5 mg/ml ; 5 mg/10 ml; 10 mg/10 ml.

Viên nén (neostigmin bromid): 15 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Neostigmin là 1 thuốc kháng cholinesterase, ức chế thủy phân acetylcholin bằng cách cạnh tranh thuận nghịch với acetylcholin để gắn vào acetylcholinesterase. Phức hợp neostigmin-enzym bị thủy phân với 1 tốc độ chậm hơn nhiều so với phức hợp acetylcholin-enzym. Do đó, acetylcholin tích lũy ở sinap cholinergic nên tác dụng tăng và kéo dài. Neostigmin gây đáp ứng cholinergic lan tỏa, bao gồm co đồng tử, tăng trương lực cơ ruột và cơ xương, co thắt phế quản và niệu quản, tim đập chậm, kích thích tuyến nước bọt và mồ hôi. Ngoài ra, neostigmin còn có tác dụng giống acetylcholin trực tiếp trên cơ xương.

Do có cấu trúc ammoni bậc 4, neostigmin liều trung bình không qua được hàng rào máu - não để có tác dụng đối với hệ TKTW. Tuy vậy, liều cực cao gây kích thích hệ TKTW, tiếp theo là ức chế hệ TKTW, ngoài chẹn thần kinh - cơ khử cực, còn có thể dẫn đến suy hô hấp, liệt và tử vong. Neostigmin làm giảm tác dụng giống cura trên cơ xương và làm giảm tác dụng ức chế cơ hô hấp của cura. Neostigmin chỉ có tác dụng đối kháng với các thuốc “giãn cơ tác dụng ngoại vi và không khử cực” kiểu cura. Với những thuốc gây khử cực bền ở tám vận động, như suxamethonium thì neostigmin không thể đối kháng được. Nếu dùng cùng với suxamethonium, neostigmin gây tăng giãn cơ và gây tăng nguy cơ suy giảm hô hấp. Điều này cần phải được chú ý.

Tác dụng kháng cholinesterase của neostigmin có tính thuận nghịch. Neostigmin được dùng dưới dạng muối bromid (để uống hoặc dùng tại chỗ như là thuốc nhỏ mắt) và methylsulfat (tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da).

Neostigmin được sử dụng trong điều trị bệnh nhược cơ và cũng được dùng như một thuốc thay thế edrophonium trong chẩn đoán bệnh nhược cơ. Neostigmin bromid có thể rất có ích cho điều trị dài hạn bệnh nhược cơ bằng đường uống ở những bệnh nhân có thể nuốt được. Tuy nhiên, hầu hết thầy thuốc lựa chọn pyridostigmin làm thuốc uống vì thời gian tác dụng của nó dài hơn và tỷ lệ mắc triệu chứng muscarinic có hại thấp hơn. Neostigmin không có hiệu quả trong những bệnh nhân kháng với các thuốc kháng cholinesterase khác. Neostigmin methylsulfat được dùng để điều trị triệu chứng của các đợt kịch phát cấp tính của bệnh nhược cơ và bệnh nhược cơ ở trẻ sơ sinh và khi không dùng bằng đường uống được. Neostigmin còn được dùng trong gây mê để đảo ngược sự phong tỏa thần kinh - cơ gây ra bởi các thuốc chẹn thần kinh - cơ cạnh tranh ; phòng và điều trị chướng bụng sau phẫu thuật và bí tiêu (trừ khi tắc ruột và tắc đường tiết niệu do nguyên nhân cơ học), nhưng thường dùng bethanechol clorid hơn hoặc dùng cách thông nếu bị tiêu.

Neostigmin được báo cáo là gây ra nhiều tác dụng phụ muscarinic nặng ở liều điều trị hơn pyridostigmin hoặc ambenonium.

Dược động học:

Neostigmin là hợp chất amoni bậc bốn và dạng muối bromid được hấp thu kém qua đường tiêu hóa. Ở bệnh nhân bị bệnh nhược cơ, ăn kiêng, sau khi uống một liều đơn 30 mg, chỉ khoảng 1 - 2% thuốc

được hấp thu, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1 - 2 giờ sau khi uống hoặc 30 phút sau khi tiêm bắp. Neostigmin có thời gian tác dụng khác nhau ở mỗi bệnh nhân bị bệnh nhược cơ. Tuy nhiên, thuốc thường bắt đầu tác dụng nhanh hơn pyridostigmin, thời gian tác dụng ngắn hơn pyridostigmin hoặc ambenonium, nhưng lại có thời gian tác dụng dài hơn edrophonium. Khi tiêm tĩnh mạch, thuốc bắt đầu tác dụng trong 1 - 20 phút, kéo dài 1 - 2 giờ; khi tiêm bắp, thuốc tác dụng sau 20 - 30 phút và kéo dài 2,5 - 4 giờ.

Neostigmin không qua được nhau thai và không vào sữa mẹ khi dùng liều điều trị. Khoảng 15 - 25% neostigmin liên kết với protein huyết thanh.

Ở dạng muối methylsulfat để tiêm, neostigmin được thải trừ nhanh và bài xuất qua nước tiểu ở dạng không đổi và dạng chuyển hóa. Neostigmin bị thủy phân bởi acetylcholinesterase thành 3- hydroxyphenyltrimethylammonium (3 - OH PTM), chất này trong động vật có hoạt tính tương tự nhưng yếu hơn neostigmin. Neostigmin cũng được chuyển hóa ở gan. Nửa đời thải trừ của thuốc ở người có chức năng thận bình thường từ 0,5 - 2 giờ, lâu hơn ở người bị bệnh thận giai đoạn cuối.

Chỉ định

Liệt ruột và bí đái sau phẫu thuật (sau khi loại trừ tác do cơ học).

Bệnh nhược cơ.

Giải độc khi dùng quá liều thuốc giãn cơ kiêu cura (thuốc giãn cơ không khử cực như tubocurarin, metocurin, galamin hoặc pancuronium).

Chóng chỉ định

Tắc ruột và tắc đường tiết niệu nguyên nhân cơ học hoặc viêm màng bụng hoặc phình đại tràng. Có tiền sử quá mẫn với neostigmin và bromid (ion bromid từ neostigmin bromid có thể gây phản ứng dị ứng) hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Người hen, do nguy cơ gây co thắt phế quản và hen. Khi dùng neostigmin để giải độc cura, điều trị phải do bác sĩ gây mê có kinh nghiệm đảm nhiệm.

Phải hết sức thận trọng khi dùng neostigmin cho người bệnh mới phẫu thuật ruột hoặc bằng quang và ở người có bệnh tim mạch bao gồm loạn nhịp tim, nhịp tim chậm, mới bị nhồi máu cơ tim và giảm huyết áp cũng như ở người tăng trương lực thần kinh phó giao cảm, bệnh động kinh, cường giáp, Parkinson, hen phế quản hoặc loét dạ dày (vì gây tăng nguy cơ loạn nhịp tim).

Không được dùng neostigmin cho người bệnh đang gây mê bằng cyclopropan, halothan.

Cần thận trọng ở người dùng neostigmin toàn thân đối với bệnh nhược cơ, đồng thời dùng các thuốc kháng acetylcholinesterase tra mắt như ecothiopat, vì có thể tăng thêm độc tính.

Vì neostigmin được chuyển hóa ở gan và thải trừ qua thận, nên cần thận trọng khi dùng neostigmin ở người bị bệnh gan hoặc bệnh thận. Cũng dùng thận trọng ở người bệnh sau phẫu thuật, vì neostigmin có thể gây trầm trọng các vấn đề hô hấp do đau sau phẫu thuật, dùng thuốc giảm đau, giữ lại các chất tiết hoặc xép phổi. Cần cẩn thận ở người nhiễm khuẩn đường niệu, vì trương lực cơ bằng quang tăng có thể làm triệu chứng nặng thêm.

Khi dùng neostigmin dạng tiêm, phải luôn có sẵn atropin (để chống tác dụng phụ muscarinic quá mức) và epinephrin (điều trị các phản ứng quá mẫn).

Bệnh nhân phản ứng quá mức với neostigmin thường có phản ứng acetylcholin (cholinergic) nghiêm trọng với thuốc (yếu cơ, co cứng cơ cục bộ, thêm tác dụng muscarin) có thể làm giải thích nhằm như là 1 phản ứng âm tính khi neostigmin được dùng để chẩn đoán bệnh nhược cơ.

Khi neostigmin cho cùng với atropin để đảo ngược tác dụng của thuốc giãn cơ không khử cực, sự phối hợp này có thể gây loạn nhịp tim nhất thời. Nhu động ruột gây ra do neostigmin có thể phá chỗ mới nối hồi trực tràng nếu thuốc cho sau phẫu thuật. Dùng halothan để gây mê làm giảm nguy cơ này, tuy nhà sản xuất cho rằng không được dùng neostigmin khi có nồng độ cao halothan hoặc cyclopropan.

Khi dùng neostigmin để chẩn đoán hoặc điều trị bệnh nhược cơ, phải luôn luôn nhớ là các nhóm cơ có thể đáp ứng khác nhau đối với cùng liều thuốc kháng cholinesterase. Phải điều chỉnh liều thuốc kháng cholinesterase để bảo đảm hô hấp tốt. Phải sẵn có các phương tiện hồi sức tim mạch hô hấp trong khi làm test và điều chinh liều.

Thời kỳ mang thai

Chưa có tư liệu về chất ức chế cholinesterase gây tổn hại cho thai nhi. Tuy nhiên vài trường hợp trẻ sơ sinh bị yếu cơ tạm thời khi mẹ dùng neostigmin trong khi mang thai. Việc dùng neostigmin cần được cân nhắc, lợi ích điều trị phải cao hơn nguy cơ có thể xảy ra. Thuốc kháng cholinesterase có thể gây kích thích tử cung và gây đẻ non khi tiêm tĩnh mạch cho người mang thai lúc gần thời kỳ sấp sinh.

Thời kỳ cho con bú

Neostigmin bài tiết vào sữa với lượng rất nhỏ, thuốc có thể sử dụng trong thời kỳ cho con bú nhưng cần kiểm soát trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Đối với neostigmin, chưa có thông tin đầy đủ đáng tin cậy để có thể ước lượng chính xác về mức độ nguy cơ đối với các ADR khác nhau. Tuy nhiên, nhìn chung ADR có liên quan trực tiếp với tác dụng liệt thần kinh đối giao cảm của thuốc và các triệu chứng này đã xảy ra thường xuyên.

Thiểu các triệu chứng như co đồng tử, tăng tiết nước bọt và tăng chảy nước mắt coi như là dấu hiệu của liều neostigmin quá thấp, nhưng ADR nặng như co thắt phế quản, hen và chậm nhịp tim là những dấu hiệu của quá liều. Các ADR khác như блок nhĩ thất và phản ứng tại chỗ tiêm là rất hiếm.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Tăng tiết nước bọt, ra mồ hôi, buồn nôn, nôn.

Tuần hoàn: Chậm nhịp tim và hạ huyết áp.

Hô hấp trên: Co thắt phế quản, khó thở, co thắt thanh quản.

Mắt: Co đồng tử, chảy nước mắt nhiều.

TKTU: Co giật, chóng mặt, ngủ gà, đau đầu, khó phát âm, mất tinh túng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, co thắt bụng, khó nuốt, đầy hơi.

Cơ - xương - khớp: Co cứng cơ (chuột rút), đau khớp, yếu cơ.

Da: Ban đỏ, mày đay (với muối bromid).

Có thể hạn chế ADR của neostigmin bằng cách điều chỉnh liều chính xác. Có thể làm giảm hoặc loại bỏ ADR triệu chứng muscarinic bằng cách dùng đồng thời với atropin, tuy nhiên các triệu chứng này có thể là dấu hiệu đầu tiên của quá liều neostigmin và atropin che lấp dấu hiệu đó, gây khó khăn cho việc phát hiện sớm tình trạng quá liều.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Neostigmin bromid uống; neostigmin methylsulfat tiêm bắp, tĩnh mạch hay tiêm dưới da. Liều uống neostigmin bromid gấp khoảng 30 lần liều tiêm neostigmin methylsulfat.

Liều lượng:

Bệnh nhược cơ:

Chẩn đoán: Ngừng tất cả các thuốc kháng cholinesterase trước 8 giờ.

Neostigmin methylsulfat tiêm bắp: 0,022 mg/kg.

Atropin 0,011 mg/kg tiêm tĩnh mạch ngay trước (hoặc tiêm bắp trước 30 phút) và neostigmin 0,022 mg/kg tiêm bắp. Nếu có phản ứng cholinergic phải ngừng test và dùng 0,4 - 0,6 mg atropin tĩnh mạch.

Nếu kết quả không kết luận được, làm lại test 1 ngày khác với neostigmin 0,031 mg/kg tiêm bắp, tiêm bắp trước atropin 0,016 mg/kg.

Trẻ em: Neostigmin methylsulfat: 0,025 - 0,04 mg/kg tiêm bắp. Trước đó 30 phút, tiêm dưới da hoặc tiêm bắp atropin 0,011 mg/kg hoặc ngay trước khi tiêm neostigmin nếu tiêm atropin tĩnh mạch.

Điều trị: (triệu chứng): Liều thay đổi từng ngày, tùy theo bệnh đỡ hoặc nặng lên. Liều phải điều chỉnh theo nhu cầu, như liều cao cho lúc mệt nhất (như 30 phút trước khi ăn). Dùng neostigmin bromid. Người lớn: Liều thông thường duy trì: 15 - 375 mg, trung bình 150 mg; có 1 số người bệnh: 30 - 40 mg, cách 2 - 4 giờ/lần.

Trẻ em: 2 mg/kg/ngày, chia thành nhiều liều, cách 3 - 4 giờ/lần.

Nếu phải tiêm, neostigmin methylsulfat: 0,5 - 2,5 mg tĩnh mạch, tiêm bắp, dưới da. Nếu dùng liều cao hơn, phải cho thêm atropin tĩnh mạch 0,6 - 1,2 mg. Phải giảm liều hoặc loại bỏ neostigmin bromid hoặc methylsulfat nếu có thể, nếu người bệnh phải dùng máy thở hoặc dùng biện pháp corticosteroid.

Giải độc (đảo ngược) tác dụng của thuốc chẹn thần kinh - cơ không khử cực kiểu cura sau phẫu thuật:

Liều thông thường: Neostigmin methylsulfat: 0,5 - 2,5 mg tiêm tĩnh mạch chậm đối kháng với đại da số các thuốc chẹn thần kinh cơ không khử cực liều trung bình ở người lớn. Tổng liều neostigmin methylsulfat thường không vượt quá 5 mg.

Để chống lại tác dụng muscarin của neostigmin methylsulfat, cho 0,6 - 1,2 mg atropin sulfate hoặc 0,2 - 0,6 mg glycopyrolat (khoảng 0,2 mg glycopyrolat cho mỗi 1 mg neostigmin methylsulfat) phải cho tiêm tĩnh mạch cùng hoặc 1 vài phút trước neostigmin methylsulfat. Khi có tim đập chậm, phải cho tiêm tĩnh mạch thuốc kháng muscarin trước neostigmin methylsulfat để tăng tần số tim lên khoảng 80 lần/phút.

Trẻ nhỏ: 0,025 - 0,1 mg/kg neostigmin methylsulfat tiêm tĩnh mạch cùng atropin sulfate hoặc glycopyrolat.

Trẻ em: 0,025 - 0,08 mg/kg neostigmin methylsulfat (cùng atropin sulfate hoặc glycopyrolat).

Hô hấp hỗ trợ phải dùng. Luôn luôn chú ý đến suy thở. Hồi phục hoàn toàn thường xảy ra trong vòng 3 - 5 phút, nhưng có thể muộn hơn nếu có suy nhược nặng, giảm kali huyết.

Hô hấp phải phục hồi tốt mới ngừng hô hấp hỗ trợ.

Trướng bụng và bí đái sau phẫu thuật:

Phòng: Neostigmin methylsulfat: 0,25 mg tiêm dưới da hoặc tiêm bắp cho người lớn, cách 6 giờ/lần, trong 2 - 3 ngày.

Điều trị: 0,5 mg tiêm dưới da hoặc tiêm bắp khi loại trừ tắc cơ học. Nếu trong vòng 1 giờ sau liều đầu tiên mà vẫn không tiêu tiện được, phải cho thông đại.

Liều 0,5 mg/lần có thể lặp lại cách nhau 3 giờ cho 5 liều sau khi băng quang trống rỗng.

Người suy thận: Nên giảm liều theo Cl_{cr}:

Cl_{cr} từ 10 - 50 ml/phút: Dùng 50% liều thông thường.

Cl_{cr} < 10 ml/phút: Dùng 25% liều thông thường.

Tương tác thuốc

Thuốc có hoạt tính chẹn thần kinh cơ như kháng sinh aminoglycosid, clindamycin, colistin, cyclopropan và các thuốc gây mê đường hô hấp dẫn chất halogen có thể đối kháng tác dụng của neostigmin.

Neostigmin tương tác với các thuốc gây mê đường hô hấp hydrocarbon, như cloroform, cyclopropan, enfluran, halothan, methoxylfluran, trichloroethylen. Tác dụng ức chế hoạt tính

cholinesterase trong huyết tương của thuốc trị nhược cơ làm giảm sự chuyển hóa của những thuốc gây mê này, dẫn đến tăng nguy cơ độc tính.

Neostigmin, đặc biệt ở liều cao, có thể làm giảm hoạt tính chẹn thần kinh - cơ của quinin.

Thuốc chẹn thần kinh cơ: Neostigmin không đối kháng mà thực tế kéo dài pha I chẹn thần kinh - cơ của thuốc giãn cơ khử cực như succinylcholin hoặc decamethonium. Pha II chẹn thần kinh cơ được thiết lập đầy đủ có thể bị đảo ngược bằng neostigmin, nhưng thời gian chuyển tiếp giữa pha I và II thay đổi tùy theo người bệnh và khó xác định chính xác giai đoạn chẹn thần kinh - cơ khử cực ở bất cứ thời điểm nào làm cho dùng neostigmin không hiệu quả hoặc nguy hiểm trong những hoàn cảnh như vậy.

Neostigmin tiêm thuốc đối kháng hiệu quả tác dụng của các thuốc giãn cơ khử cực (như tubocuraron, metocurin, galamin hoặc pancuronium). Tương tác này được dùng có lợi trong điều trị để đảo ngược giãn cơ sau phẫu thuật.

Corticosteroid có thể làm tăng tác dụng của neostigmin.

Trong suy thận, neostigmin kéo dài tác dụng của suxamethonium 1 - 2 giờ (thuốc này đã cho vài giờ sau mổ ghép thận).

Atropin đối kháng với tác dụng muscarinic của neostigmin và tương tác này được sử dụng để làm mất các triệu chứng muscarinic trong ngộ độc neostigmin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Tránh để lạnh và tránh ánh sáng. Để tránh xa tầm với của trẻ em.

Tương kỵ

Tránh dùng neostigmin và atropin trong cùng một bơm tiêm, vì có khả năng gây phản ứng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng của quá liều và độc tính:

Tác dụng quá liều neostigmin biểu hiện bằng các triệu chứng muscarin và nicotin cùng các dấu hiệu liên quan tới hệ TKTW.

Tác dụng trên hệ TKTW: Lú lẫn, thất điểu, nói líu nhíu, lo âu, sợ sệt, mắt phản xạ, nhịp thở Cheyne - Stockes, co giật toàn thân, hôn mê và liệt hô hấp trung ương. Tác dụng trên vận mạch và các trung tâm tim mạch khác ở hành não dẫn đến hạ huyết áp.

Triệu chứng muscarinic: Mờ mắt, chảy nước mắt quá nhiều, mồ hôi quá nhiều, ỉa chảy nặng, tăng tiết dịch phế quản hoặc tăng tiết nước bọt quá mức, nôn nhiều, hơi thở nồng, rối loạn hô hấp, thở khò khè, căng ngực, nhịp tim chậm hoặc nhanh, chuột rút cơ hoặc co giật cơ.

Triệu chứng nicotinic: Tăng yếu cơ hoặc liệt, đặc biệt ở cánh tay, cổ, vai, lưỡi, chuột rút cơ hoặc co giật cơ.

Quá liều có thể gây tử vong do suy hô hấp, do phối hợp các triệu chứng muscarinic, nicotinic và TKTW hoặc ngừng tim.

Điều trị quá liều:

Trong điều trị quá liều neostigmin, duy trì hô hấp dày dỗ bằng các biện pháp thích hợp là quan trọng nhất, nếu cần có thể thở oxygen. Nếu thời gian uống chưa quá 1 giờ, có thể rửa dạ dày, uống than hoạt để giảm hấp thu.

Atropin, tiêm tĩnh mạch 1 - 4 mg, ngoài ra có thể tiêm bắp 2 mg, cứ 5 - 30 phút một lần, cho đến khi mất các triệu chứng muscarin nhưng tránh quá liều atropin. Khác với triệu chứng muscarinic, atropin không làm giảm nhẹ được triệu chứng nicotin như yếu cơ, liệt; có thể dùng một liều nhỏ chất chẹn thần kinh cơ cạnh tranh để kiềm soát co giật cơ.

Dùng thêm các biện pháp điều trị hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Neostigmin bromid và neostigmin methyl sulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh

mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Neostigmine-hameln; Pinadine Inj.

NETILMICIN

Tên chung quốc tế: Netilmicin.

Mã ATC: J01GB07, S01AA23.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm 50 mg/ml, 100 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Netilmicin là một kháng sinh aminoglycosid bán tổng hợp, có tác dụng diệt khuẩn nhanh, phổ kháng khuẩn tương tự gentamicin sulfat. Hiệu quả diệt khuẩn của aminoglycosid càng lớn khi nồng độ kháng sinh càng cao. Do có hiệu quả hậu kháng sinh nên hoạt tính diệt khuẩn vẫn còn duy trì sau khi nồng độ trong huyết tương đã giảm xuống dưới MIC (nồng độ úc chế tối thiểu); khoảng thời gian có hiệu quả này phụ thuộc nồng độ. Điều này giải thích cho việc sử dụng tincture aminoglycosid 1 lần trong ngày.

Cơ chế tác dụng: Netilmicin úc chế sinh tổng hợp protein của vi khuẩn do gắn vào thụ thể đặc hiệu trên tiểu đơn vị 30S ribosom dẫn đến dịch sai mã. Do mã di truyền bị dịch sai, vi khuẩn không tổng hợp được protein hoặc tổng hợp ra những protein không có chức năng sinh học gây chết vi khuẩn. Tương tự các kháng sinh nhóm aminoglycosid khác, netilmicin sát nhập vào vi tiểu thể phân lập được từ gan người và não, thận, gan của chuột. Sự úc chế tổng hợp protein ở vi tiểu thể xảy ra ở nồng độ netilmicin đã tích lũy ở vỏ thận và dịch ngoại bào của óc tai. Điều này giải thích một phần cho độc tính của aminoglycosid trên những cơ quan này.

Phổ tác dụng:

Trên các vi khuẩn Gram âm: Phổ tác dụng của netilmicin tương tự gentamicin. Netilmicin có tác dụng với tất cả các loài vi khuẩn thuộc họ *Enterobacteriaceae*, bao gồm *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, tất cả các chủng *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Serratia*, *Citrobacter* và *Yersinia* spp. Nhìn chung, trên các chủng vi khuẩn thuộc họ *Enterobacteriaceae* còn nhạy cảm với gentamicin, tác dụng của netilmicin tương tự gentamicin. Tuy nhiên, netilmicin ít có tác dụng hơn trên các chủng *Serratia* spp. Netilmicin không tác dụng trên *Neisseria* spp. (não mô cầu và lậu cầu) và có tác dụng trung bình trên *Haemophilus influenzae*. *Pseudomonas aeruginosa* còn nhạy cảm với netilmicin, nhưng tác dụng của netilmicin yếu hơn gentamicin khoảng 2 lần và yếu hơn tobramycin khoảng 4 lần trên hầu hết các chủng. Netilmicin cũng có tác dụng với các chủng *Acinetobacter* spp. còn nhạy cảm nhưng hiện tại đã xuất hiện những chủng kháng thuốc. Tương tự các kháng sinh aminoglycosid khác, netilmicin không có tác dụng trên *Bacteroides fragilis* và các vi khuẩn ký khí Gram âm khác.

Trên vi khuẩn Gram dương: Netilmicin có tác dụng tốt đối với *Staphylococcus aureus* và *Staphylococcus epidermidis*, kể cả các chủng kháng penicillin G và kháng methicillin. *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* và *Enterococcus faecalis* đều kháng trung bình với netilmicin. *Nocardia asteroides* và một số chủng *Nocardia* spp. khác nhạy cảm với netilmicin. Tương tự các kháng sinh aminoglycosid khác, netilmicin không có tác dụng trên tất cả các trực khuẩn ký khí như *Clostridium* spp..

MIC của netilmicin đối với hầu hết các chủng vi khuẩn nhạy cảm là 0,25 - 2 microgam/ml. Theo quy định, những vi khuẩn có MIC

≤ 4 microgam/ml được coi là nhạy cảm. Netilmicin bền vững với nhiều enzym của vi khuẩn gây bất hoạt aminoglycosid, vì vậy, thuốc vẫn có tác dụng với một số chủng kháng gentamicin hoặc tobramycin, nhưng kém hơn amikacin. Tỷ lệ vi khuẩn Gram âm kháng netilmicin dao động từ 5 - 20%.

Dược động học

Hấp thu: Netilmicin hấp thu nhanh và gần hoàn toàn sau khi tiêm bắp, tuy nhiên, tốc độ hấp thu thay đổi tùy theo vị trí tiêm. Sau khi tiêm bắp netilmicin liều 2 mg/kg, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt trong vòng 0,5 - 1 giờ là 7 microgam/ml, tương tự như sau khi truyền tĩnh mạch cùng liều trong một giờ. Khi tiêm tĩnh mạch, nồng độ đỉnh trong huyết tương có thể cao gấp 2 - 3 lần so với truyền tĩnh mạch cùng liều. Tiêm liều chuẩn ngày 1 lần có thể đạt nồng độ đỉnh khoảng 20 - 30 microgam/ml. Nếu tiêm netilmicin liều thông thường, cách 12 giờ/lần, nồng độ ổn định đạt được vào ngày thứ 2 cao hơn khoảng 20% nồng độ sau liều đầu tiên.

Phân bố: Netilmicin được phân bố chủ yếu vào dịch ngoại bào của nhiều mô và dịch trong cơ thể. Huyết tương, dịch màng bụng, dịch màng tim, dịch màng phổi, dịch viêm ổ áp xe, hoạt dịch. Nồng độ thuốc thấp trong mật, sữa, dịch tiết phế quản, đờm, dịch não tủy. Netilmicin không vượt qua hàng rào máu - não ở liều điều trị thông thường dành cho người lớn, tuy nhiên, một lượng nhỏ thuốc qua được màng não khi màng não bị viêm. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy ở trẻ sơ sinh cao hơn ở người lớn. Netilmicin cũng được phân bố ở các mô trong cơ thể; nồng độ cao trong gan, phổi và đặc biệt thận, nhưng thấp trong cơ, mỡ và xương. Netilmicin tích lũy trong cơ thể khi dùng thuốc nhiều lần trong ngày, chủ yếu trong tế bào vỏ thận. Tương tự các aminoglycosid khác, netilmicin gắn với protein huyết tương ở tỷ lệ thấp (0 - 30%). Thể tích phân bố của netilmicin khoảng 0,16 - 0,34 lít/kg. Ở trẻ sơ sinh, V_d khoảng 0,56 lít/kg.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của netilmicin là 2 - 2,5 giờ, nó không phụ thuộc vào đường dùng nhưng phụ thuộc vào liều dùng. Thuốc bài tiết qua thận dưới dạng không chuyển hóa chủ yếu bằng cơ chế lọc qua cầu thận. Tỷ lệ thuốc được tái hấp thu ở ống thận thấp. Khoảng 80% liều đưa vào được thải trừ ra nước tiểu trong vòng 24 giờ.

Ở bệnh nhân suy thận: Nửa đời thải trừ kéo dài tùy thuộc mức độ suy thận. Ở bệnh nhân có Cl_{cr} 26 - 69 ml/phút/1,73m², nửa đời thời trù khoảng 4,3 giờ. Ở bệnh nhân có Cl_{cr} 70 - 90 ml/phút/1,73m², nửa đời thải trừ khoảng 3,5 giờ. Nửa đời thải trừ khoảng 42 ± 10 giờ ở bệnh nhân vô niệu.

Ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ:

Ở trẻ sơ sinh trong tuần đầu sau khi sinh: Nửa đời của netilmicin tỷ lệ nghịch với cân nặng của cơ thể. Với trẻ nặng 1,5 - 2 kg, nửa đời thải trừ khoảng 8 giờ và với trẻ nặng 3 - 4 kg, nửa đời thải trừ khoảng 4,5 giờ. Ở trẻ em và trẻ nhỏ trên 6 tuần tuổi, nửa đời thải trừ khoảng 1,5 - 2 giờ và không phụ thuộc vào cân nặng, tuổi hoặc số lượng liều.

Ở bệnh nhân béo: Do tình trạng tăng chuyển hóa ở bệnh nhân bị béo nặng, nửa đời thải trừ của netilmicin có thể giảm rõ rệt và nồng thuốc trong huyết thanh có thể thấp hơn dự đoán.

Ở bệnh nhân sốt và thiếu máu: Nửa đời của netilmicin có thể ngắn hơn so với người bình thường, tuy nhiên, không cần hiệu chỉnh liều.

Ở bệnh nhân bị xơ nang: Nửa đời của netilmicin giảm ở trẻ em bị xơ nang. Ở trẻ không bị xơ nang, nửa đời khoảng 2,3 ± 0,9 giờ, còn ở trẻ bị xơ nang, nửa đời khoảng 1,4 ± 0,3 giờ.

Có thể loại thuốc khôi cơ thể bằng thẩm tách máu. Nồng độ thuốc trung bình trong huyết thanh giảm 63% sau khi thẩm tách máu kéo dài 8 giờ.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn da, mô mềm.

Nhiễm khuẩn ổ bụng.

Nhiễm khuẩn hô hấp dưới.

Nhiễm khuẩn tiết niệu.

Nhiễm khuẩn huyết.

Bệnh lậu.

Netilmicin được chỉ định thay thế cho amikacin trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn nhạy cảm đã kháng gentamicin và tobramycin. Trong đa số trường hợp, netilmicin nên phối hợp với các kháng sinh khác nhưng phải tiêm riêng rẽ, không pha cùng chung trong 1 xi-lanh hay chai truyền. Chỉ sử dụng netilmicin đơn độc trong trường hợp điều trị một số nhiễm trùng đường niệu (viêm thận - bể thận cấp ở người lớn và trẻ em, đặc biệt với bệnh nhân dị ứng với kháng sinh beta-lactam hoặc đã kháng cephalosporin thế hệ 3).

Chống chỉ định

Quá mẫn với netilmicin, các kháng sinh nhóm aminoglycosid hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Nhược cơ nặng.

Thuốc tiêm có chất bảo quản alcol benzylic nên chống chỉ định cho trẻ đẻ non và trẻ sơ sinh.

Dùng đồng thời với các kháng sinh aminoglycosid khác.

Thận trọng

Do độc tính của netilmicin giống như các aminoglycosid khác, thận trọng khi sử dụng netilmicin ở người cao tuổi hoặc ở bệnh nhân có suy thận mắc kèm. Độc tính trên thận thường liên quan đến sử dụng liều cao, điều trị kéo dài, đã có thay đổi chức năng thận trước đó, trên bệnh nhân rối loạn huyết động hoặc phối hợp với các thuốc khác có độc tính trên thận. Cần giảm liều netilmicin tùy theo tuổi và mức độ suy thận. Suy giảm chức năng thận ở người cao tuổi thường liên quan đến tuổi. Vì vậy không dùng liều quá cao netilmicin cho người cao tuổi và cần theo dõi chức năng thận dựa trên Cl_{cr} tính toán theo công thức Cockcroft-Gault:

$$\text{Cl}_{\text{cr}} (\text{ml/phút}) = \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng (kg)}}{(\text{x } 0,85 \text{ đối với nữ})}$$

Nồng độ creatinin huyết thanh (micromol/lít) $\times 0,81$

Cần thận trọng sử dụng netilmicin ở trẻ đẻ non và trẻ sơ sinh, vì chức năng thận ở đối tượng này chưa hoàn thiện làm kéo dài nửa đời của thuốc, tăng nguy cơ gây độc tính. Liều dùng ở trẻ em cần thay đổi cho phù hợp (xem Liều lượng và cách dùng).

Mất nước và giảm khối lượng dịch ngoại bào cũng là yếu tố làm tăng nguy cơ gây độc ở bệnh nhân.

Netilmicin nên được sử dụng thận trọng ở các bệnh nhân có rối loạn thần kinh - cơ như nhược cơ, bệnh Parkinson, vì thuốc này có thể làm yếu cơ nặng do tác dụng ức chế dẫn truyền thần kinh - cơ tương tự cura. Thận trọng khi sử dụng đồng thời netilmicin với các thuốc gây mê hoặc ức chế thần kinh - cơ.

Natri sulfat và natri metabisulfit có trong thuốc tiêm netilmicin sulfat có thể gây các phản ứng dạng dị ứng, sôc phản vệ hoặc co thắt phế quản ở một số bệnh nhân nhạy cảm.

Thận trọng sử dụng netilmicin ở bệnh nhân có bất thường thính giác hoặc rối loạn tiền đình. Độc tính trên thính giác thường xuất hiện khi sử dụng liều cao, điều trị kéo dài, đã có thay đổi chức năng thận trước đó hoặc phối hợp với các thuốc khác có độc tính trên thính giác.

Thời kỳ mang thai

Netilmicin qua được nhau thai và có thể gây độc với thận và thính giác của thai nhi. Do đó, cần nhắc chỉ dùng netilmicin cho những bệnh nặng đe dọa tính mạng mà các thuốc khác không thể sử dụng được hoặc không còn hiệu lực sau khi đã cân nhắc kỹ nguy cơ/lợi

ích. Trong trường hợp phải sử dụng kháng sinh này, cần giám sát chặt chẽ chức năng thận và thính giác của trẻ mới sinh.

Thời kỳ cho con bú

Các aminoglycosid được bài tiết vào sữa với lượng nhỏ. Nguy cơ khi sử dụng chủ yếu liên quan đến sự thay đổi vi khuẩn chí trong đường tiêu hóa của trẻ. Có thể sử dụng trong trường hợp điều trị ngắn ngày và chức năng thận của người mẹ bình thường. Trong trường hợp có rối loạn tiêu hóa ở trẻ bú mẹ (tiêu chảy, nhiễm nấm ruột), cần dừng cho trẻ bú ngay lập tức.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của netilmicin tương tự gentamicin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thận: Có thể suy thận cấp, đái nhiều hoặc đái ít, khát nước.

Thần kinh: Co thắt cơ, co giật.

Óc tai tiền đình: Nghe kém, ù tai, chóng mặt, hoa mắt, nôn, buồn nôn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Quá mẫn: Ngứa, ban da, phù.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh - cơ: Liệt cơ hô hấp, yếu cơ.

Mắt: Rối loạn thị giác.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp.

Huyết học: Tăng bạch cầu ái toan.

Chuyển hoá: Tăng đường huyết, tăng kali huyết, tăng transaminase huyết thanh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi có những dấu hiệu độc tính với óc tai, tiền đình hoặc thận như: Nghe kém, loạng choạng, chóng mặt, đái ít hoặc đái nhiều, nôn hoặc buồn nôn, ù tai, cần ngừng thuốc ngay.

Để tránh gây độc tính trên óc tai tiền đình và trên thận, cần tránh dùng liều quá cao, kéo dài hoặc phối hợp với các thuốc khác có cùng độc tính trên thận và thính giác. Kiểm tra chức năng thận trước khi sử dụng netilmicin. Nếu có dấu hiệu tổn thương thận, cần ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Netilmicin được dùng dưới dạng muối sulfat, nhưng liều được biểu thị dưới dạng netilmicin.

Người lớn:

Thuốc thường dùng tiêm bắp với liều 4 - 7,5 mg/kg/ngày, một lần duy nhất hoặc có thể chia đều cách nhau 8 hoặc 12 giờ.

Trong tất cả trường hợp bệnh nhân nặng có nguy cơ làm tăng thể tích phân bố (Vd) và/hoặc nhiễm chủng vi khuẩn có giá trị MIC tăng, cần phải dùng liều tối đa, đặc biệt khi bắt đầu đợt điều trị.

Liều dùng trên có thể tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 - 5 phút hoặc truyền tĩnh mạch trong vòng 30 phút - 2 giờ, pha trong 50 - 200 ml dịch truyền tương hợp. Không chỉ định tiêm dưới da vì có nguy cơ hoại tử da.

Thời gian điều trị của netilmicin thường không quá 5 ngày.

Trẻ em:

Trẻ đẻ non và sơ sinh dưới 1 tuần tuổi: 3 mg/kg, 12 giờ/lần.

Trẻ sơ sinh trên 1 tuần tuổi: 2,5 - 3 mg/kg, 8 giờ/lần.

Trẻ nhỏ: 2,0 - 2,5 mg/kg, 8 giờ/lần.

Giám sát điều trị bằng nồng độ thuốc trong huyết thanh: Netilmicin cũng như các kháng sinh aminoglycosid khác là thuốc có phạm vi điều trị hẹp. Tại các cơ sở khám, chữa bệnh có khả năng định lượng nồng độ thuốc trong huyết thanh, việc xác định nồng độ định trong huyết tương ngay sau khi tiêm mũi đầu tiên được khuyến cáo trên tất cả các bệnh nhân nặng, đặc biệt khi có thay đổi về thông số được động học (tăng thể tích phân bố V_d kèm theo hoặc không kèm

theo giảm khả năng phân bố thuốc vào các mô): Sốc nhiễm khuẩn, bong, sốt giảm bạch cầu trung tính, bệnh nhân thở máy ở đơn vị điều trị tích cực, bệnh nhân béo phì, chấn thương, xơ nang... Việc xác định nồng độ đỉnh phải được tiến hành trong 30 phút sau khi kết thúc truyền thuốc. Nếu kết quả thấp hơn so với nồng độ đỉnh C_{max} cần đạt tới của netilmicin (30 - 40 mg/lít) thì cần phải tăng liều thuốc ở lần tiêm truyền sau. Việc xác định nồng độ đáy của thuốc chỉ cần thiết khi độ dài đợt điều trị > 5 ngày (tiến hành đánh giá sau 48 giờ điều trị) hoặc trong trường hợp có suy giảm chức năng thận và cần phải được tiến hành 2 lần/tuần cùng với việc đánh giá chức năng thận. Nếu nồng độ đáy của thuốc đo được cao hơn nồng độ đáy C_{min} của netilmicin (< 0,5 mg/lít) thì cần phải tăng khoảng cách giữa các lần đura thuốc.

Bệnh nhân suy thận:

Cần hiệu chỉnh liều và kiểm tra định kỳ chức năng thận, chức năng thính giác và giám sát nồng độ thuốc trong huyết thanh trong trường hợp có thể thực hiện được xét nghiệm này.

* *Hiệu chỉnh liều theo nồng độ creatinin huyết thanh:* Có thể chọn 1 trong 2 cách sau:

Cách 1: Giữ nguyên liều 2 mg/kg và kéo dài khoảng cách các lần tiêm. Khoảng cách (tính theo giờ) giữa 2 lần tiêm được tính bằng cách nhân giá trị của creatinin huyết thanh (mg/dl) với 0,8. [qui đổi creatinin huyết thanh (mg/dl) = creatinin huyết thanh (micromol/lít) x 88,4]. Ví dụ một bệnh nhân nặng 60 kg, nồng độ creatinin huyết thanh là 30 mg/dl, nên tiêm một liều 120 mg (2 mg/kg) mỗi 24 giờ ($30 \times 0,8 = 24$ giờ).

Cách 2: Giữ nguyên khoảng cách tiêm là 8 giờ nhưng giảm liều. Trường hợp này, sau khi tiêm một liều nạp ban đầu 2 mg/kg, cứ 8 giờ một lần tiêm một liều đã hiệu chỉnh bằng cách chia liều nạp cho 1/10 trị số creatinin huyết thanh (tính theo đơn vị mg/dl). Ví dụ một bệnh nhân nặng 60 kg, creatinin huyết thanh là 30 mg/dl, sau khi tiêm một liều nạp 120 mg (2 mg/kg) nên tiêm liều 40 mg cứ 8 giờ 1 lần ($120 \text{ mg} : 3 = 40 \text{ mg}$). Cách hiệu chỉnh liều này cho phép đạt nồng độ netilmicin trong huyết thanh cao hơn nhưng cần kiểm tra đều đặn nồng độ netilmicin trong huyết thanh.

* *Hiệu chỉnh liều theo độ thanh thải creatinin* (tính theo công thức Cockcroft-Gault): Tiêm một liều nạp ban đầu 2 mg/kg. Sau đó, cứ 8 giờ một lần, tiêm các liều được tính theo công thức như sau:

$$2\text{mg/kg} \times \frac{\text{Giá trị } Cl_{cr} \text{ của bệnh nhân (ml/phút)}}{\text{Giá trị bình thường của } Cl_{cr} \text{ (100 ml/phút)}}$$

Giá trị bình thường của Cl_{cr} (100 ml/phút)

Ví dụ một bệnh nhân có Cl_{cr} là 30 ml/phút, liều được giảm xuống như sau:

$$2\text{mg/kg} \times 30/100 = 0,6 \text{ mg/kg, cứ 8 giờ một lần tiêm.}$$

* *Trường hợp bệnh nhân thâm tách máu định kỳ:* Tiêm tĩnh mạch chậm liều 2 mg/kg vào cuối mỗi buổi thâm tách máu.

Sử dụng tổng liều 1 lần trong ngày có thể được áp dụng cho các bệnh nhân dưới 65 tuổi, có chức năng thận bình thường, thời gian điều trị không quá 10 ngày, không có biểu hiện giảm bạch cầu, nhiễm khuẩn không ngờ do vi khuẩn Gram dương, *Pseudomonas* hoặc *Serratia* spp. Với các trường hợp này, sử dụng liều 1 lần trong ngày đem lại hiệu quả tương đương nhưng dung nạp tốt hơn so với các cách sử dụng kinh điển mỗi 8 hoặc 12 giờ.

Tương tác thuốc

Sử dụng netilmicin với kháng sinh aminoglycosid khác hoặc capreomycin sẽ làm tăng độc tính trên thính giác, trên thận và ức chế thận kinh - cơ. Hơn nữa, nếu sử dụng đồng thời hai aminoglycosid có thể làm giảm khả năng thâm tách thuốc vào trong tế bào vi khuẩn do cơ chế cạnh tranh. Vì vậy, chống chỉ định dùng đồng thời netilmicin với các kháng sinh này.

Không nên phối hợp netilmicin với kháng sinh polymyxin (đường

tiêm) do tăng nguy cơ độc tính trên thận trừ trường hợp kết quả thử độ nhạy cảm cho thấy không còn biện pháp phối hợp kháng sinh khác nào cho bệnh nhân.

Không nên dùng phối hợp netilmicin với độc tố botulinum do tăng tác dụng của độc tố này. Nên lựa chọn kháng sinh khác thay thế. Sử dụng đồng thời netilmicin và các kháng sinh nhóm beta-lactam (các kháng sinh penicilin hoặc cephalosporin) làm tăng nguy cơ độc tính trên thận. Vì vậy, cần theo dõi chức năng thận trước và trong quá trình điều trị cho bệnh nhân và hiệu chỉnh liều trong trường hợp cần thiết.

Phối hợp aminoglycosid với vancomycin trong điều trị viêm màng trong tim nhiễm khuẩn do *Streptococci*, *Corynebacteria* hoặc nhiễm tụ cầu kháng thuốc có khả năng tăng độc tính trên thận hoặc thính giác. Cần theo dõi chức năng thận, giám sát nồng độ thuốc để hiệu chỉnh liều của netilmicin.

Sử dụng đồng thời kháng sinh aminoglycosid nói chung với methoxyflurane hoặc polymyxin làm tăng độc tính trên thận hoặc ức chế dẫn truyền thần kinh - cơ. Dùng một số thuốc gây mê cấu trúc hydrocarbon halogen hóa, thuốc giảm đau opioid, các thuốc ức chế thần kinh - cơ hoặc truyền máu chống đông có citrat đồng thời với kháng sinh aminoglycosid có nguy cơ ức chế thần kinh - cơ, gây yếu hoặc liệt cơ hô hấp, dẫn đến suy hô hấp. Do đó, thận trọng sử dụng netilmicin đồng thời với các thuốc trên trong quá trình phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật, theo dõi mức độ giãn cơ cuối phẫu thuật. Thận trọng khi sử dụng netilmicin đồng thời với các thuốc lợi tiểu quai như acid ethacrinic, furosemid, bumetanid do các thuốc này làm tăng nồng độ của netilmicin trong mô và huyết thanh, dẫn đến hiệp đồng làm tăng độc tính của netilmicin.

Sử dụng đồng thời netilmicin và các thuốc chống hủy xương nhóm bisphosphonat có nguy cơ hạ calci máu nghiêm trọng do tác dụng làm giảm calci máu của hai thuốc. Thận trọng khi sử dụng kết hợp các thuốc này và theo dõi chặt chẽ nồng độ calci và magnesi huyết của bệnh nhân.

Thận trọng khi phối hợp netilmicin với amphotericin B, ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, các dẫn chất platin (cisplatin, oxaliplatin) do có khả năng tăng độc tính trên thận, đặc biệt trên các bệnh nhân đã có suy giảm chức năng thận trước đó.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C (trừ khi có hướng dẫn khác của nhà sản xuất); tránh để đông lạnh.

Tương kỵ

Khi trộn chung với các kháng sinh nhóm beta-lactam (penicilin hoặc cephalosporin), aminoglycosid bị mất hoạt tính. Không trộn chung trong cùng một borm tiêm, chai hoặc túi truyền dịch. Nếu phải dùng đồng thời aminoglycosid với kháng sinh nhóm beta-lactam, cần tiêm ở 2 vị trí khác nhau. Nếu điều này không thể thực hiện được, phải tráng sạch dây truyền bằng dung môi tương hợp giữa các lần đura thuốc.

Netilmicin cũng được ghi nhận không tương hợp với furosemid, heparin và phức hợp vitamin B.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Chỉ điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Thâm tách máu hoặc thâm phân phúc mạc để tăng loại thuốc ra khỏi máu.

Dùng thuốc kháng cholinesterase, muối calci, kết hợp với thông khí nhân tạo để điều trị tình trạng yếu hoặc liệt cơ hô hấp.

Thông tin quy chế

Netilmicin sulfate có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Aluxone Inj; Bigentil 100; Biosmicin; Huaten; Hucebo; Huftil Inj.; Medica Netilmicin; Nelticine Inj; Neltistil Inj.; Netlisan; Netromycin; Newgengenetyl; Nextin; Nextin 150; Sirona Inj.; Sultinet; Suticin; Trimetin Inj.; Uninetil; Zinfoxim Inj.

NEVIRAPIN

Tên chung quốc tế: Nevirapine

Mã ATC: J05AG01

Loại thuốc: Thuốc ức chế enzym phiên mã ngược, kháng retrovirus không thuộc nhóm nucleosid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 200 mg;

Hỗn dịch uống 10 mg/ml. Lọ 240 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nevirapin là thuốc ức chế enzym phiên mã ngược của HIV-1, không thuộc nhóm nucleosid. Thuốc có tác dụng đặc hiệu với enzym phiên mã ngược của HIV-1, làm giảm sự phát triển của virus HIV-1, không cạnh tranh với các chất ức chế phiên mã ngược. Thuốc không gắn được vào enzym phiên mã ngược của HIV-2 nên không có tác dụng trên HIV-2.

Cơ chế tác dụng của thuốc khác với các chất ức chế nucleosid là phải chuyển hóa trong tế bào thành các triphosphat có tác dụng cạnh tranh sự tổng hợp của virus. Nevirapin gắn trực tiếp vào enzym polymerase phiên mã ngược của HIV-1, ức chế tác dụng của DNA polymerase phụ thuộc RNA bằng cách làm rối loạn vị trí xúc tác của enzym này, do đó cản trở sự nhân lên của virus.

Bình thường, liên kết deoxynucleosid triphosphat với phức hợp mẫu - enzym phiên mã ngược gây thay đổi quá trình tạo thành enzym phiên mã ngược, sự thay đổi này theo phản ứng hóa học phụ thuộc vào ion magnesi. Khi nevirapin liên kết với phức hợp mẫu enzym phiên mã ngược, sự thay đổi xảy ra ở vị trí các nhóm carboxyl của acid aspartic trong enzym phiên mã ngược làm cho ion magnesi không tham gia theo đúng trình tự để phản ứng hóa học xảy ra dày dì và bị chậm lại, do vậy làm chậm quá trình xúc tác. Nevirapin có tác dụng hiệp đồng với các nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược (abacavir, didanosin, lamivudin, stavudin, zidovudin) hoặc với các thuốc ức chế protease (indinavir, saquinavir). Do vậy có thể kết hợp nevirapin với các thuốc kháng retrovirus khác trong điều trị, tuy nhiên cần cân nhắc trong một số trường hợp có thể xảy ra tương tác được động học.

Đáp ứng điều trị phụ thuộc vào lượng RNA virus có trong huyết tương sau những tháng điều trị đầu tiên. Lượng tế bào CD4 không có ý nghĩa tiên đoán đáp ứng điều trị; bởi vậy, trị liệu cần căn cứ vào các yếu tố kết quả xét nghiệm RNA của HIV và CD4 cũng như tình trạng lâm sàng.

Nevirapin có tác dụng ức chế chọn lọc cao trên enzym phiên mã ngược của HIV-1, và không ức chế enzym của tế bào, bao gồm các polymerase alpha, beta, gamma hoặc delta của tế bào bình thường ở người, nên ít gây tác dụng độc lên tế bào.

Kháng thuốc: Thuốc được sử dụng để điều trị nhiễm HIV-1, nhưng nếu chỉ dùng đơn độc và kéo dài sẽ nhanh chóng xuất hiện chủng đột biến của HIV kháng nevirapin. Đã thấy có hiện tượng kháng chéo giữa nevirapin và thuốc kháng virus nhóm ức chế enzym phiên mã ngược không phải nucleosid như delavirdin, efavirenz.

Dược động học

Nevirapin được dùng theo đường uống. Thuốc được hấp thu nhanh và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Sinh khả dụng của thuốc

đạt trên 90%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình là 2 microgam/ml đạt được khoảng 4 giờ sau khi uống liều 200 mg. Khi dùng liều nhắc lại, nồng độ thuốc tăng lên và ở trạng thái cân bằng đạt được nồng độ đáy vào khoảng 4,5 microgam/ml. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy đạt khoảng 45% nồng độ trong huyết tương. Nevirapin ura mõ, không bị ion hóa ở pH sinh lý, phân bố khá rộng rãi trong cơ thể, liên kết với protein huyết tương khoảng 60%. Nevirapin qua nhau thai và có cả trong sữa. Thuốc được chuyển hóa mạnh ở gan, chủ yếu bởi hệ enzym cytochrom P₄₅₀ (CYP). Nevirapin cảm ứng các enzym CYP3A4 và CYP2B6 dẫn đến tự kích hoạt sự chuyển hóa thuốc. Sự tự kích hoạt của các enzym sau khi uống liều thường dùng trong 2 - 4 tuần làm tăng độ thanh thải 1,5 - 2 lần so với khi dùng liều đơn. Nhờ đó, nửa đời thải trừ của thuốc giảm từ 45 giờ (khi dùng đơn liều) xuống còn 25 đến 30 giờ (sau khi dùng đa liều). Thuốc thải trừ nhanh hơn ở trẻ nhỏ tuổi (cao nhất ở khoảng 2 tuổi), giảm dần ở giai đoạn sau; ở trẻ dưới 8 tuổi, tốc độ thải trừ khoảng gấp đôi ở người lớn, do vậy thời gian bán thải của thuốc ở trẻ thường ngắn hơn ở người lớn.

Nevirapin thải trừ chủ yếu theo nước tiểu dưới dạng phức hợp glucuronid của các chất chuyển hóa, phần còn lại thải trừ theo phân. Chức năng thận suy giảm từ nhẹ đến nặng không gây thay đổi nhiều về dược động học của nevirapin. Chức năng gan suy giảm ảnh hưởng nhiều tới chuyển hóa của thuốc. Do vậy, chưa có dữ liệu về sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy gan mức độ vừa và nặng.

Chỉ định

Điều trị HIV/AIDS, nhiễm HIV-1 ở người lớn và trẻ em. Luôn phải kết hợp với ít nhất 2 thuốc kháng retrovirus khác, như nevirapin, zidovudin và lamivudin; hoặc nevirapin, stavudin và lamivudin. Dự phòng truyền bệnh từ mẹ nhiễm HIV-1 sang con.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với nevirapin hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Suy gan mức độ vừa và nặng.

Người bệnh đã phải ngừng dùng nevirapin do bị phản ứng với thuốc (dị ứng nặng biểu hiện ở da có kèm theo các triệu chứng toàn thân, có triệu chứng bị viêm gan do nevirapin), người bệnh có suy gan nặng hoặc người bệnh có nồng độ ALAT hoặc ASAT cao trên 5 lần giá trị bình thường hoặc người bệnh có triệu chứng rối loạn chức năng gan với nồng độ enzym gan tăng trên 5 lần giá trị bình thường trong lần dùng nevirapin trước đó và các rối loạn chức năng này tái xuất hiện nhanh chóng khi dùng lại nevirapin.

Thận trọng

Phải hết sức thận trọng khi dùng nevirapin cho người bệnh suy gan nhẹ hoặc vừa; người bệnh suy thận.

Phụ nữ và người bệnh có số lượng tế bào CD4+ cao (nữ có CD4 > 250 tế bào/mm³ và nam > 400 tế bào/mm³) dễ bị nguy cơ gan nhiễm độc. Phải giám sát chức năng gan cách 2 tuần 1 lần trong 2 tháng đầu điều trị, kiểm tra lại vào tháng thứ 3 và sau đó cách 3 - 6 tháng 1 lần. Ngừng ngay nevirapin nếu thấy các triệu chứng bất thường vừa hoặc nặng ở gan.

Nevirapin không có tác dụng chống lây nhiễm virus HIV. Do vậy, người bệnh được điều trị bằng nevirapin vẫn phải áp dụng các biện pháp thích hợp để tránh lây nhiễm virus sang người khác (không cho máu, sử dụng bao cao su...). Trong 8 tuần đầu điều trị, phải theo dõi chặt các phản ứng nặng ở da. Nếu có, phải ngừng thuốc ngay.

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu an toàn trên phụ nữ mang thai. Thuốc qua được nhau thai. Không dùng cho phụ nữ mang thai trong 3 tháng đầu thai kỳ. Dùng thuốc trong 3 tháng thứ hai và ba của thai kỳ, lợi ích có thể cao hơn nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc được bài tiết vào sữa mẹ. Phụ nữ nhiễm HIV sau khi sinh con có thể dùng nevirapin. Phụ nữ nhiễm HIV không nên cho con bú để tránh lây nhiễm sang con. Tuy nhiên, có thể cân nhắc cho con bú trong 6 tháng đầu sau khi sinh tùy vào sự cần thiết sữa mẹ của trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất khi dùng nevirapin là nổi ban, buồn nôn, đau đầu mệt mỏi và thay đổi chức năng gan. Một số phản ứng bất lợi nghiêm trọng có thể xảy ra ở gan như viêm gan, suy gan, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử da, phản ứng mẫn cảm. Đặc biệt phản ứng nổi ban rất điển hình và xảy ra khi bắt đầu điều trị.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, buồn ngủ, nhức đầu.

Da: Phát ban (thường xuất hiện trong 5 tuần đầu dùng thuốc), ngứa.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Phản ứng quá mẫn: Ngứa kèm theo sốt, đau khớp, đau cơ, sưng hạch.

Huyết học: Tăng bạch cầu ura acid, giảm bạch cầu hạt.

Thận: Rối loạn chức năng thận.

Tiêu hóa: Tiêu chảy.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản vệ có thể nguy hiểm tới tính mạng: Phù mạch, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử nhiễm độc da, hội chứng Lyell.

Nhiễm độc gan nặng: Viêm gan, hoại tử gan (thường xảy ra ở bệnh nhân nữ).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải tuân thủ theo chỉ định và hướng dẫn của thầy thuốc về chế độ liều và thời gian dùng thuốc, nhất là trong 14 ngày đầu điều trị.

Điều trị các phản ứng bất lợi theo triệu chứng nếu cần.

Xem thêm mục *Liều lượng và cách dùng và Thận trọng*.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị với nevirapin cần phải bắt đầu với liều thấp trong ít nhất 14 ngày để giảm tần suất phản ứng nổi ban da. Nếu phản ứng xảy ra nhẹ đến vừa và không có các triệu chứng toàn thân trong giai đoạn đầu, chưa được tăng liều cho đến khi hết nổi ban da. Thời gian dùng mức liều thấp không nên quá 28 ngày. Nếu các phản ứng nổi ban không hết trong vòng 28 ngày, ngừng thuốc và tìm phác đồ điều trị khác thay thế. Nếu các dấu hiệu và triệu chứng phản ứng trên da hoặc mẫn cảm nặng, như nổi ban nặng có kèm theo sốt, mệt mỏi, đau cơ, khớp, loét miệng, phù mặt... xảy ra bất kỳ lúc nào trong khi điều trị với nevirapin đều phải ngừng thuốc ngay và không dùng lại.

Cách dùng:

Thuốc được dùng dưới dạng uống. Uống thuốc với nhiều nước và không phụ thuộc vào bữa ăn.

Phải dùng thuốc liên tục và uống thuốc đúng giờ, nếu quên uống thuốc đúng giờ thì uống ngay khi nhớ lại. Nếu đã sát với giờ uống lần sau thì bỏ qua liều bị quên. Không uống chập hai liều một lúc. Nếu ngừng thuốc trên 7 ngày thì khi dùng lại phải uống liều thấp như khi bắt đầu điều trị. Tham khảo về các phác đồ điều trị trong chuyên luận *Sử dụng hợp lý thuốc kháng HIV cho người bệnh HIV/AIDS*.

Liều dùng:

Người lớn: 200 mg, ngày một lần trong 14 ngày đầu tiên; sau đó tăng lên 200 mg ngày hai lần nếu không bị phát ban và các chỉ số xét nghiệm gan bình thường.

Trẻ em:

Trẻ nhỏ trên 15 ngày tuổi: Liều khởi đầu là 150 mg/m², một lần mỗi ngày trong 14 ngày; sau đó (nếu không bị phát ban) liều 150 mg/m²/lần, ngày uống 2 lần. Với trẻ trên 8 tuổi, sau 14 ngày đầu, có thể tăng đến mức liều cao hơn là 200 mg/m², hai lần mỗi ngày nếu cần. Tổng liều cho trẻ mỗi ngày không quá 400 mg.

Phòng lây nhiễm từ mẹ sang con: Cho bà mẹ uống 1 liều duy nhất 200 mg nevirapin trước khi chuyển dạ hoặc uống 4 giờ trước khi mổ lấy thai (trường hợp khi sắp sinh mới phát hiện bà mẹ nhiễm HIV); Phối hợp với 2 thuốc kháng retrovirus khác (zidovudin và lamivudin) để điều trị cho bà mẹ từ tuần thứ 36 trở đi đến khi chuyển dạ (nếu bà mẹ trước khi có thai đã bị nhiễm HIV). Cho trẻ sơ sinh 2 mg/kg uống 1 liều duy nhất trong vòng 72 giờ sau khi sinh.

Liều cho người suy gan, thận: Thuốc được chuyển hóa ở gan và thận trừ qua thận. Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≥ 20 ml/phút. Tuy nhiên, do thẩm tách máu có thể loại nevirapin, nên xem xét bổ sung một liều 200 mg sau mỗi lần thẩm tách.

Nevirapin chống chỉ định cho bệnh nhân suy gan mức độ vừa và nặng, liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ chưa được xác định rõ.

Tương tác thuốc

Với các thuốc chuyển hóa bởi hệ enzym microsom ở gan: Nevirapin bị chuyển hóa bởi hệ men microsom ở gan, tương tác có thể xảy ra khi dùng đồng thời với các thuốc cảm ứng hoặc chịu ảnh hưởng bởi hệ men này. Nồng độ nevirapin có thể bị giảm nếu dùng đồng thời với các thuốc cảm ứng các enzym microsom (như rifabutin, rifampicin), hoặc tăng lên khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế các enzym này (cimetidin, các macrolid).

Không nên dùng đồng thời với thuốc chống lao rifampicin, nồng độ nevirapin có thể bị giảm tới trên 50%. Hơn nữa, việc điều trị bệnh nhân đồng nhiễm hoặc phòng nhiễm trực khuẩn lao cho người nhiễm HIV rất phức tạp, nên cần cân nhắc và thận trọng.

Bên cạnh đó, nevirapin cũng là một chất cảm ứng CYP3A4 và CYP2B6, nên có thể ảnh hưởng tới dược động học, gây giảm nồng độ của các thuốc bị chuyển hóa bởi các isoenzym này như các chất ức chế protease của HIV (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir), nên cần theo dõi cẩn thận khi dùng đồng thời.

Với các thuốc kháng khuẩn:

Thận trọng khi sử dụng đồng thời nevirapin với các thuốc chống nấm (fluconazol, itraconazol, ketoconazol...). Cần theo dõi cẩn thận về các phản ứng bất lợi liên quan tới nevirapin, đặc biệt độc tính với gan. Fluconazol có thể gây tăng nồng độ nevirapin (100%). Không nên dùng đồng thời nevirapin với ketoconazol do nồng độ và hiệu quả của thuốc chống nấm bị giảm.

Nevirapin làm giảm nồng độ thuốc kháng sinh macrolid (clarithromycin) nên làm giảm hiệu quả kháng khuẩn. Cần theo dõi hiệu quả điều trị và có thể phải thay thế thuốc kháng sinh.

Với các thuốc kháng virus: Dùng đồng thời nevirapin với các thuốc ức chế phiên mã ngược không thuộc nhóm nucleosid (etravirin, efavirenz) thường gây giảm nồng độ của các thuốc này, nên được khuyến khích không dùng đồng thời.

Nghiên cứu *in vitro* cho thấy nevirapin có tác dụng chống virus hiệp đồng với các chất ức chế phiên mã ngược nhóm nucleosid, không gây ảnh hưởng tới dược động học của didanosin, stavudin, nhưng có thể làm giảm nồng độ của zidovudin tới 30% khi dùng đồng thời.

Với các thuốc chống ung thư:

Cần thận trọng và theo dõi lâm sàng chặt chẽ khi dùng đồng thời nevirapin với các thuốc chống ung thư như cyclophosphamide vì có thể gây giảm nồng độ của thuốc này.

Với các thuốc tim mạch:

Cần thận trọng và theo dõi lâm sàng chặt chẽ khi dùng đồng thời nevirapin với các thuốc tim mạch, vì có thể gây giảm nồng độ các thuốc chống loạn nhịp (amiodaron, disopyramid, lidocain) hoặc các thuốc chẹn kênh calci (diltiazem, nifedipin, verapamil).

Với các thuốc hệ thần kinh trung ương:

Nevirapin làm giảm nồng độ methadon. Cần theo dõi cẩn thận về các triệu chứng nghiện khi bắt đầu dùng nevirapin cho những người đã dùng methadon dài ngày. Có thể phải điều chỉnh liều methadon cho những trường hợp này và theo dõi lâm sàng khi ngừng nevirapin.

Nevirapin làm giảm nồng độ của các thuốc chống co giật, nên theo dõi lâm sàng khi dùng thuốc đồng thời.

Với một số thuốc khác:

Nevirapin làm giảm nồng độ thuốc tránh thai có chứa estrogen dạng uống. Nên chọn biện pháp tránh thai khác cho phụ nữ khi dùng nevirapin.

Prednison làm tăng tỷ lệ bị phát ban trong 6 tuần đầu dùng nevirapin. Không nên dùng đồng thời hai thuốc này.

Nevirapin có thể gây tăng nồng độ warfarin khi dùng đồng thời, nên thận trọng và theo dõi nồng độ thuốc.

Một số chế phẩm từ cây Nọc sồi châu Âu (*Hypericum perforatum*), có tên gọi St. John's wort có thể gây giảm nồng độ nevirapin xuống dưới mức có tác dụng và làm virus tăng kháng thuốc, có thể do hoạt chất trong cây cảm ứng một số isoenzym CYP. Không nên kết hợp các chế phẩm này với nevirapin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, để ở nhiệt độ phòng 15 - 30 °C

Không cần bảo quản thuốc nước trong tủ lạnh.

Bảo quản nơi khô ráo, tránh ẩm ướt. Tránh ánh sáng trực tiếp.

Quá liều và xử trí

Đã có thông báo một số trường hợp quá liều, khi dùng liều từ 800 - 1800 mg/ngày trong vòng 15 ngày. Một số triệu chứng đã quan sát thấy như phù, nổi ban da, sưng mặt; sưng bắp chân, ngón chân; suy nhược, sốt, nhức đầu, mất ngủ, buồn nôn, nôn, chóng mặt, sút cân. Không có thuốc đặc trị quá liều, chủ yếu là điều trị triệu chứng. Tuy nhiên, các triệu chứng trên sẽ giảm dần rồi mất khi ngừng thuốc. Thăm tách máu có khả năng loại thuốc ra khỏi cơ thể.

Thông tin quy chế

Nevirapin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Nevicure; Nevrapine; Nevula 200; Viramune.

NHÔM HYDROXYD

Tên chung quốc tế: Aluminium hydroxide.

Mã ATC: A02AB01.

Loại thuốc: Kháng acid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 475 mg; viên nén 300 mg, 500 mg, 600 mg (khả năng trung hòa acid: 8 mEq/viên 300 mg); viên nén bao phim: 600 mg; Hỗn dịch: 320 mg/5 ml, 450 mg/5 ml, 600 mg/5 ml, 675 mg/5 ml (khả năng trung hòa acid: 30 - 48 mEq/15 ml).

Được lý và cơ chế tác dụng

Gel nhôm hydroxyd khô là bột vô định hình, không tan trong nước và cồn. Bột này có chứa 50 - 57% nhôm oxyd dưới dạng

hydrat oxyd và có thể chứa các lượng khác nhau nhôm carbonat và bicarbonat.

Nhôm hydroxyd là một muối vô cơ được dùng làm thuốc kháng acid. Thuốc phản ứng với acid hydrochloric dư thừa trong dạ dày để làm giảm độ acid trong dạ dày, nên làm giảm các triệu chứng loét dạ dày tá tràng, ợ chua, ợ nóng hoặc đầy bụng, trào ngược dạ dày - thực quản. Nhôm hydroxyd hay gây táo bón, nên nhôm hydroxyd thường uống cùng thuốc kháng acid chứa magnezi (magnezi oxyd hoặc magnezi hydroxyd) là thuốc có tác dụng nhuận tràng.

Nhôm hydroxyd cũng gắn vào phosphat thức ăn ở dạ dày và ruột để tạo thành những phức hợp không hòa tan và làm giảm hấp thu phosphat. Như vậy, nhôm hydroxyd còn được dùng để điều trị tăng phosphat huyết ở người bị suy thận hoặc tăng năng cản giáp thử phát (tuy tích lũy nhôm là một vấn đề cần xem xét).

Nhôm hydroxyd cũng được dùng làm chất phụ (tá dược) trong vắc xin hấp phụ nhưng gần đây có báo cáo về phản ứng phụ do nhôm.

Dược động học

Khi uống, nhôm hydroxyd phản ứng chậm với acid hydrochloric dạ dày để tạo thành nhôm clorid hòa tan, một số nhỏ được hấp thu vào cơ thể. Các thức ăn trong dạ dày làm cho thuốc ra khỏi dạ dày chậm hơn khi không có thức ăn nên kéo dài thời gian phản ứng của nhôm hydroxyd với acid hydrochloric dạ dày và làm tăng lượng nhôm clorid. Khoảng 17 - 30% nhôm clorid tạo thành được hấp thu và đào thải rất nhanh qua thận ở người có chức năng thận bình thường. Ở ruột non, nhôm clorid được chuyển nhanh thành các muối nhôm kiềm không hòa tan, kém hấp thu, có thể là một hỗn hợp nhôm hydroxyd, oxyaluminum hydroxyd, các loại nhôm carbonat kiềm và các xà phòng nhôm. Nhôm hydroxyd cũng phối hợp với phosphat trong thức ăn ở ruột non để tạo thành nhôm phosphat không hòa tan, không hấp thu và bị đào thải vào phân. Nếu phosphat thức ăn được đưa vào cơ thể ít ở người bệnh có chức năng thận bình thường thì nhôm hydroxyd sẽ làm giảm hấp thu phosphat và gây giảm phosphat máu và giảm phosphat niệu và hấp thu calci tăng lên. *In vitro*, nhôm hydroxyd gắn với muối mật tương tự như cholestyramin và ít hoà tan trong dịch vị để giải phóng anion làm trung hoà một phần acid dịch vị.

Nhôm hấp thu được đào thải qua nước tiểu. Do đó, người bệnh bị suy thận có nhiều nguy cơ tích lũy nhôm (đặc biệt trong xương, hệ thần kinh trung ương) và nhiễm độc nhôm. Nhôm hấp thu sẽ gắn vào protein huyết thanh (thí dụ albumin, transferrin) và do đó khó được loại bỏ bằng thẩm phân.

Chỉ định

Làm dịu các triệu chứng do tăng acid dạ dày (chứng ợ nóng, ợ chua, đầy bụng khó tiêu do tăng acid).

Tăng acid dạ dày do loét dạ dày, tá tràng.

Phòng và điều trị loét và chảy máu dạ dày tá tràng do stress.

Điều trị triệu chứng trào ngược dạ dày - thực quản.

Tăng phosphat máu: Cùng với chế độ ăn ít phosphat. Tuy nhiên, dùng thuốc kháng acid chứa nhôm để làm chất gắn với phosphat (nhàm loại phosphat) có thể dẫn đến nhiễm độc nhôm ở người suy thận. Nên dùng thuốc khác.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với nhôm hydroxyd.

Giảm phosphat máu.

Trẻ nhỏ tuổi vì nguy cơ nhiễm độc nhôm, đặc biệt trẻ mất nước hoặc bị suy thận.

Thận trọng

Cần dùng thận trọng với người có suy tim sung huyết, suy thận, phù, xơ gan và chế độ ăn ít natri và với người mới bị chảy máu đường tiêu hóa.

Người cao tuổi, do bệnh tật hoặc do điều trị thuốc có thể bị táo bón và phân rắn. Cần thận trọng về tương tác thuốc.

Kiểm tra định kỳ hàng tháng hoặc 2 tháng 1 lần nồng độ phosphat trong huyết thanh cho người bệnh chạy thận nhân tạo và dùng lâu dài thuốc kháng acid chứa nhôm.

Thời kỳ mang thai

Thuốc được coi là an toàn, nhưng nên tránh dùng liều cao kéo dài.

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù một lượng nhỏ nhôm bài tiết qua sữa, nhưng nồng độ không đủ để gây tác hại đến trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nhuyễn xương, bệnh não, sa sút trí tuệ và thiếu máu hồng cầu nhô đã xảy ra ở người suy thận mạn tính dùng nhôm hydroxyd làm tác nhân gây đính kết phosphat.

Giảm phosphat huyết đã xảy ra khi dùng thuốc kéo dài hoặc liều cao. Ngộ độc nhôm và nhuyễn xương có thể xảy ra ở người bệnh có hội chứng urê huyết cao.

Thường gặp, ADR > 1/100

Táo bón, chát miệng, cứng bụng, phân rắn, buồn nôn, nôn, phân trắng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Giảm phosphat huyết, giảm magnesi huyết.

Liều lượng và cách dùng

Để chống acid dịch vị: Liều thuốc cần để trung hòa acid dạ dày thay đổi tùy theo người bệnh, phụ thuộc vào lượng acid tiết ra và khả năng đệm của từng chế phẩm riêng biệt. *In vivo*, khả năng trung hòa acid của các thể tích bằng nhau của các chất kháng acid và chế phẩm kháng acid biến thiên rất lớn. Nếu uống lúc đói, thời gian tác dụng của thuốc vào khoảng từ 20 - 60 phút, nhưng nếu uống 1 giờ sau bữa ăn, tác dụng trung hòa acid có thể kéo dài tới 3 giờ.

Thuốc kháng acid dưới dạng hỗn dịch hoà tan dễ và nhiều hơn dạng bột và viên nén nên có nhiều khả năng trung hòa acid dịch vị hơn. Thông thường hỗn dịch kháng acid được uống hơn bột và viên nén. Viên nén phải nhai kỹ trước khi nuốt.

Dạng phổi hợp thuốc kháng acid chứa hợp chất nhôm và/hoặc calci cùng với muối magnesi có ưu điểm là khắc phục tính gây táo bón của nhôm và/hoặc calci nhờ tính chất nhuận tràng của magnesi.

Liều dùng tối đa khuyến cáo để chữa triệu chứng rối loạn tiêu hóa, khó tiêu, không nên dùng quá 2 tuần, trừ khi có lời khuyên hoặc giám sát của thầy thuốc.

Để dùng trong bệnh loét dạ dày - tá tràng: Liều lượng cho theo kinh nghiệm và nhiều liều lượng khác nhau đã được sử dụng. Đối với bệnh nhân bị loét hành tá tràng không biến chứng, để đạt đầy đủ tác dụng chống acid ở thời điểm tối ưu, cần uống thuốc kháng acid 1 đến 3 giờ sau bữa ăn và vào lúc đi ngủ để kéo dài tác dụng trung hòa. Có thể uống thêm liều thuốc để đỡ đau giữa các liều đã được quy định. Thuốc thường cho từ 4 - 6 tuần, còn nếu loét dạ dày, thuốc kháng acid thường cho đến khi vết loét hết hoàn toàn.

Trào ngược dạ dày thực quản: Cho thuốc kháng acid cách 1 giờ 1 lần. Nếu triệu chứng kéo dài, có thể cho cách 30 phút 1 lần. Nếu điều trị lâu dài, cho thuốc 1 và 3 giờ sau khi ăn và lúc đi ngủ.

Chảy máu dạ dày và loét do stress: Thuốc kháng acid thường cho mỗi giờ một lần. Đối với chảy máu dạ dày, thuốc kháng acid phải được điều chỉnh để duy trì dịch hút từ dạ dày qua mũi có pH > 3,5. Đối với trường hợp nặng, hỗn dịch kháng acid phải pha vào nước hoặc sữa và cho truyền liên tục vào dạ dày.

Để giảm nguy cơ hít phải dịch vị acid khi gây mê: Cho 30 phút trước khi gây mê một hỗn dịch kháng acid.

Liều lượng:

Điều trị loét dạ dày:

Trẻ em: 5 - 15 ml, hỗn dịch nhôm hydroxyd, cứ 3 - 6 giờ một lần hoặc 1 đến 3 giờ sau các bữa ăn và khi đi ngủ.

Người lớn: 15 - 45 ml, cứ 3 - 6 giờ một lần hoặc 1 đến 3 giờ sau khi ăn và khi đi ngủ.

Phòng chảy máu đường tiêu hóa:

Trẻ nhỏ: 2 - 5 ml/liều, cứ 1 - 2 giờ uống một lần.

Trẻ lớn: 5 - 15 ml/liều, cứ 1 - 2 giờ uống một lần.

Người lớn: 30 - 60 ml/liều, cứ 1 giờ 1 lần.

Cần điều chỉnh liều lượng để duy trì pH dạ dày >5.

Chứng tăng phosphat máu: Cùng với chế độ ăn hạn chế phosphat, cho hỗn dịch nhôm hydroxyd 30 - 40 ml, ngày 3 hoặc 4 lần.

Trẻ em: 50 - 150 mg/kg/24 giờ, chia làm liều nhỏ, uống cách nhau 4 - 6 giờ; liều được điều chỉnh để phosphat huyết thanh ở mức bình thường.

Người lớn: 500 - 1 800 mg, 3 - 6 lần/ngày, uống giữa các bữa ăn và khi đi ngủ, tốt nhất là uống vào bữa ăn hoặc trong vòng 20 phút sau khi ăn.

Tương tác thuốc

Nhôm hydroxyd có thể làm thay đổi hấp thu của các thuốc. Uống đồng thời với tetracyclin, digoxin, indomethacin, muối sắt, isoniazid, allopurinol, benzodiazepin, corticosteroid, penicilamin, phenothiazin, ranitidin, ketoconazol, itraconazol có thể làm giảm sự hấp thu của những thuốc này. Vì vậy, cần uống các thuốc này cách xa thuốc kháng acid.

Tương kỵ

Gel nhôm hydroxyd làm giảm hấp thu các tetracyclin khi dùng kèm do tạo pharc.

Độ ổn định và bảo quản

Ở nhiệt độ phòng, trong đồ đựng kín.

Thông tin qui chế

Nhôm hydroxyd có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược dược phẩm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

NHÔM PHOSPHAT

Tên chung quốc tế: Aluminium phosphate.

Mã ATC: A02AB03.

Loại thuốc: Kháng acid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Túi (gói): 13 g nhôm phosphat keo trong 100 g gel;

Viên nhai: 540 mg nhôm phosphat/viên.

Dịch treo (hỗn dịch) để uống: Túi 20 g hỗn dịch chứa 12,38 g nhôm phosphat keo, tương đương với 2,476 g nhôm phosphat và lọ chứa 250 g hỗn dịch kê trên.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nhôm phosphat được dùng như một thuốc kháng acid dịch dạ dày dưới dạng gel nhôm phosphat (một hỗn dịch) và dạng viên nhai. Cũng giống như nhôm hydroxyd, nhôm phosphat có những đặc tính chung tương tự như làm giảm acid dịch vị dư thừa để làm giảm độ acid trong dạ dày, như vậy, làm giảm các triệu chứng trong viêm loét dạ dày tá tràng, ợ chua, ợ nóng, đầy bụng hoặc trào ngược dạ dày thực quản. Gel dạng keo tạo một màng bảo vệ tự nhiên che phủ diện rộng niêm mạc đường tiêu hóa. Lớp màng bảo vệ gồm nhôm phosphat phân tán mịn làm liền nhanh ổ viêm và loét, bảo vệ niêm mạc dạ dày chống lại tác động bên ngoài và làm người bệnh dễ chịu ngay. Nhôm phosphat gây táo bón, nên cũng thường kết hợp với thuốc kháng acid chứa magnesi hydroxyd là

thuốc có tác dụng nhuận tràng. Nhưng khác với nhôm hydroxyd, nhôm phosphat không gắn vào phosphat thức ăn trong dạ dày ruột nên không làm giảm phosphat huyết.

Binh thường thuốc không được hấp thu vào cơ thể và không ảnh hưởng đến cân bằng acid-base của cơ thể.

Nhôm phosphat cũng được dùng làm chất phụ (tá dược) trong vắc xin hấp phụ, nhưng có báo cáo về phản ứng phụ do nhôm.

Dược động học

Khi uống, nhôm phosphat hòa tan chậm trong dạ dày và phản ứng chậm với acid hydrochloric để tạo thành nhôm clorid hòa tan, một số ít được hấp thu vào cơ thể. Ngoài việc tạo nhôm clorid, nhôm phosphat còn tạo acid phosphoric. Uống lúc no, thuốc ở lâu trong dạ dày, nên kéo dài thời gian phản ứng của nhôm phosphat với acid hydrochloric dạ dày và làm tăng lượng nhôm clorid. Khoảng 17 - 30% lượng nhôm clorid tạo thành được hấp thu và nhanh chóng được thận đào thải ở người có chức năng thận bình thường. Nhôm phosphat không tan trong nước, không được hấp thu sẽ đào thải qua phân. Nhôm phosphat không gắn vào phosphat từ thức ăn, do đó không gây mất phospho. Nhôm phosphat không cản tia X.

Nhôm phosphat có khả năng trung hòa (tăng pH): 10%, khả năng đậm (duy trì xung quanh một pH cố định): 90% ở pH 1,6.

Chỉ định

Làm dịu các triệu chứng do tăng acid dạ dày (chứng ợ nóng, ợ chua, đầy bụng khó tiêu do tăng acid).

Điều trị tăng acid dạ dày trong loét dạ dày tá tràng (nhưng hiện nay còn nhiều cách điều trị hiệu quả hơn và không tái phát).

Phòng và điều trị loét và chảy máu dạ dày tá tràng do stress.

Điều trị triệu chứng trào ngược dạ dày thực quản.

Chống chỉ định

Các trường hợp mẫn cảm với nhôm hoặc các chế phẩm chứa nhôm.

Thận trọng

Tránh điều trị liều cao lâu dài ở người bệnh suy thận.

Nếu điều trị thuốc kháng acid trong vòng 2 tuần mà không đỡ các triệu chứng như đầy bụng, ợ nóng, ợ chua thì phải đi khám bệnh.

Nếu táo bón, có thể dùng xen kẽ hoặc chuyển sang dùng thuốc kháng acid chứa magnesi.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc kháng acid thường được coi là an toàn, miễn là tránh dùng lâu dài với liều cao.

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù một lượng nhỏ nhôm được đào thải qua sữa, nhưng nồng độ không đủ gây tác hại đến trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp: Táo bón.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thông thường, hỗn dịch chống acid thường được ưa dùng hơn thuốc viên hoặc bột. Nên dành thuốc viên cho người bệnh không chịu uống hỗn dịch vì bất tiện hoặc không ngon. Phải nhai kỹ viên trước khi nuốt.

Liều lượng: 1 - 2 viên (hoặc 1 - 2 thìa canh hỗn dịch hoặc 1 - 2 túi hỗn dịch), ngày 2 - 3 lần, uống giữa các bữa ăn hoặc khi thấy khó chịu.

Tương tác thuốc

Tất cả các thuốc kháng acid đều có thể làm tăng hoặc giảm tốc độ và mức độ hấp thu của các thuốc dùng đồng thời, do làm thay đổi thời gian dịch chuyển qua đường dạ dày ruột, hoặc do liên kết hoặc tạo phức với thuốc. Ví dụ: Tetracyclin tạo phức với các thuốc kháng acid, do vậy, dùng tetracyclin phải cách 1 - 2 giờ trước hoặc sau khi dùng các kháng acid.

Các kháng acid làm giảm hấp thu các thuốc: Digoxin, indomethacin, muối sắt, isoniazid, clodiazepoxid, naproxen.

Các kháng acid làm tăng hấp thu dicumarol, pseudoephedrin, diazepam.

Các kháng acid làm tăng pH nước tiêu, làm giảm đào thải các thuốc là base yếu, tăng đào thải các thuốc là acid yếu (amphetamine, quinidin là các base yếu, aspirin là acid yếu).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 40 °C, trong bình kín.

Tên thương mại

Aluminium phosphat; Aluphagel; Duomag; Eftilugel; Eurdogel; Intestaïd; Ladolugel; Misanlугel; Oriphospha; Phosfalruzil; Stafos gel; Stomalugel P; Tenamydgel.

NHỰA PODOPHYLUM

Tên chung quốc tế: Podophyllum resin.

Mã ATC: Nhựa podophylum: Không có.

Podophylotoxin: D06BB04.

Loại thuốc: Thuốc làm tróc lớp sừng da. Thuốc gây độc tố bào (tại chỗ)

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch nhựa podophylum dùng bôi ngoài 11,5% (trong cồn thuốc kép benzoin 10% và ethanol 70,5%); 25% (trong cồn thuốc kép benzoin ethanol).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nhựa podophylum, còn được biết dưới tên podophylin, là một chất chống gián phân, ăn mòn da và có tác dụng tẩy ruột. Nhựa podophylum được điều chế từ một số họ thực vật, gồm có *Podophyllaceae*, *Coniferae* và *Berberidaceae*. Podophyllum tự nhiên chủ yếu được lấy từ thân rễ và rễ của cây *Podophyllum peltatum* hoặc *P. hexandrum*. Podophylotoxin là thành phần hoạt tính chủ yếu của nhựa podophylum. Cơ chế chính xác tác dụng của nhựa podophylum trong điều trị tại chỗ các hột cơm ngoài mô do virus u nhú người (human papillomavirus: HPV) gây ra còn chưa biết rõ, nhưng có thể liên quan đến tác dụng chống gián phân của podophylotoxin. Podophylotoxin làm ngừng gián phân ở giai đoạn giữa tương tự như colchicin. Podophylotoxin gắn thuận nghịch với tubulin là một đơn vị phụ protein của sợi thoi (spindle) ở cùng một vị trí gắn của colchicin hoặc gói vào vị trí gắn của colchicin, do đó ngăn cản sự trùng hợp tubulin thành sợi thoi.

Nhựa podophylum nồng độ từ 10 - 20% được coi là có hiệu quả trong điều trị condylom mào gà (condyloma acuminata) bên ngoài và xung quanh hậu môn. Do tiềm năng độc tính, nên đầu tiên điều trị bằng phương pháp lạnh. Nhựa podophylum dành cho những trường hợp điều trị không hiệu quả bằng phương pháp khác. Thuốc có tác dụng đối với các tế bào phôi và u hơn là các tế bào trưởng thành.

Dược động học

Một lượng nhỏ thuốc có thể hấp thu toàn thân sau khi bôi tại chỗ. Hấp thu có thể tăng lên nếu bôi vào mụn cơm mủn, chảy máu hoặc mới làm sinh thiết.

Chỉ định

Điều trị tại chỗ những u biểu mô lành tính như hột cơm, u xơ, u nhú, hột cơm sinh dục và condylom mào gà bên ngoài và quanh hậu môn.

Chống chỉ định

Không được dùng để điều trị mụn cơm trên niêm mạc, bao gồm mụn cơm âm đạo, cổ tử cung, trong niệu đạo, trong hậu môn hoặc trực tràng (chỉ dùng bên ngoài bộ phận sinh dục).

Người bệnh đái tháo đường.

Người bệnh đang dùng corticosteroid.

Rối loạn tuần hoàn (lưu thông máu kém)

Người mang thai hoặc cho con bú.

Mẫn cảm với nhựa podophylum hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Vì có thể gây những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng toàn thân, chỉ nên dùng nhựa podophylum dưới sự giám sát điều trị chặt chẽ của thầy thuốc.

Thuốc gây kích ứng mạnh lên da, mắt, niêm mạc, nên đòi hỏi phải sử dụng thuốc rất thận trọng.

Nếu người bệnh tự bôi thuốc thì cần được hướng dẫn để biết cách dùng thận trọng, chỉ bôi thuốc trên vùng bị bệnh (không bôi vào mô lành) và ngăn không cho thuốc lan ra vùng xung quanh thương tổn (ví dụ, bằng cách bôi vaselin vào vùng xung quanh). Rửa sạch thuốc rất kỹ với xà phòng và nước sau khi đã hết thời gian điều trị quy định (thường 1 - 4 giờ).

Cần tránh dây thuốc vào mắt vì thuốc gây hại cho giác mạc. Nếu thuốc dây vào mắt, cần rửa, dội nước ấm ngay lập tức vào mắt trong 15 phút và theo dõi.

Người nhiễm HIV có thể đáp ứng kém với điều trị mụn cơm sinh dục và quanh hậu môn, thường tái phát sau khi điều trị so với người bình thường. Ngoài ra, cần phải sinh thiết để xác định chẩn đoán phân biệt hột cơm là do HPV với carcinoma tế bào lát (vảy).

Cần thông báo cho người bệnh biết là nhựa podophylum không điều trị khỏi triệt để, hột cơm mới có thể phát triển trong và sau khi điều trị. Chưa biết tác dụng của thuốc đối với lan truyền HPV. Ở trẻ em: Nhìn chung không dùng nhựa podophylum và podophylotoxin cho trẻ em do kích ứng mạnh trên da và độc tính toàn thân. Tuy nhiên, một vài chế phẩm có chứa nhựa podophylum đã được dùng cho trẻ em khi điều trị hột cơm bàn chân. Cũng vậy, ở Anh, mặc dù không cho phép dùng cho trẻ em, chế phẩm có chứa podophylotoxin cũng đã được dùng điều trị triệu chứng mụn cơm hậu môn sinh dục dai dẳng ở trẻ em, liều dùng giống như với người lớn ở trẻ ≥ 2 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Không được dùng nhựa podophylum cho người mang thai. Thuốc có thể gây tác dụng sinh quái thai và gây chết thai.

Có thể dùng những liệu pháp khác (ví dụ, liệu pháp đông lạnh, điện phẫu thuật) để điều trị những sùi mào gà hậu môn - sinh dục trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết rõ nhựa podophylum có bài tiết vào sữa mẹ hay không, sau khi dùng bôi tại chỗ. Vì chưa kiểm tra được độ an toàn, do đó không nên dùng nhựa podophylum ở người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Bôi nhựa podophylum có thể gây những ADR nghiêm trọng. Thuốc có tác dụng kích ứng mạnh đối với mắt và niêm mạc. ADR toàn thân nghiêm trọng đã xảy ra sau khi bôi nhựa podophylum vào diện tích rộng hoặc với lượng thuốc quá nhiều, hoặc để thuốc tiếp xúc kéo dài với da và niêm mạc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Da: Ngứa, loét bề mặt da, cảm giác nóng, đau nơi bôi thuốc.

Dạ dày - ruột: Buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Lú lẫn, ngủ lịm, áo giác, phản xạ giảm.

Huyết học: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Gan: Nghiêm độc gan.

Thần kinh - cơ và xương: Yếu cơ, bệnh thần kinh ngoại biên.

Thận: Suy thận.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Rụng tóc, ngừng thở, bí đại.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Dung dịch nhựa podophylum cần được sử dụng dưới sự chỉ dẫn chặt chẽ của thầy thuốc.

Thông báo cho người bệnh:

Phải báo cho bác sĩ biết nếu thấy viêm tấy da quá mức.

Nếu thuốc tiếp xúc với mắt, cần rửa ngay với nhiều nước ấm và hỏi ngay ý kiến bác sĩ để được chỉ dẫn.

Người bệnh có tổn thương phát triển rộng hoặc khó chữa trị phải tới bác sĩ chuyên khoa để điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Phải bôi thuốc cẩn thận vào vùng bị bệnh, tránh tiếp xúc với mô lành. Có thể bảo vệ da lành kè bên bằng cách bôi vaselin hoặc colodion đàn hồi, hoặc với parafin mềm. Khi dùng dạng dung dịch, mỗi lần nhỏ một giọt, đợi khô mới nhỏ giọt khác cho đến khi cả vùng bị bệnh được bao phủ. Khi người bệnh bị nhiều sùi mào gà, mỗi đợt điều trị chỉ nên bôi lên một số thương tổn. Tránh dùng lượng thuốc lớn, vì có thể xảy ra nhiễm độc toàn thân.

Khi điều trị sùi mào gà âm đạo, phải thận trọng đâm bảo thuốc ở vùng điều trị đã khô rồi mới rút bỏ mỏ vịt. Khi điều trị sùi mào gà miệng sáo nam giới cũng phải thận trọng đâm bảo thuốc đã khô trước khi để vùng điều trị tiếp xúc với niêm mạc bình thường xung quanh. Ngay khi hết thời gian điều trị quy định (thường 1 - 6 giờ), phải rửa sạch thật kỹ vùng bôi thuốc với xà phòng và nước. Nếu người bệnh tự điều trị bằng nhựa podophylum, thì cần được hướng dẫn cẩn thận về kỹ thuật bôi và rửa sạch thuốc.

Liều lượng:

Điều trị sùi mào gà sinh dục và quanh hậu môn

Dùng dung dịch nhựa podophylum 10 - 25% trong cồn thuốc kép benzoin. Mỗi đợt điều trị chỉ hạn chế vào một diện tích dưới 10 cm². Lượng dung dịch 10 - 25% sử dụng cho mỗi đợt điều trị chỉ được phép dưới 0,5 ml. Hoặc dùng thuốc có nồng độ thấp (ví dụ, dung dịch 5%) để điều trị những sùi mào gà lớn ở sinh dục và quanh hậu môn (lớn hơn 10 - 20 cm²).

Phải bôi dung dịch vào vùng bị bệnh và sau đó rửa sạch (trong vòng 1 - 4 giờ đối với những sùi mào gà sinh dục và quanh hậu môn) và trong vòng 1 - 2 giờ đối với sùi mào gà ở miệng sáo nam giới. Tùy theo từng người bệnh, có thể để thuốc tác dụng lâu sau khi đã xác định được khả năng dung nạp và tuân thủ của người bệnh. Thời gian điều trị không được quá 4 - 6 giờ. Có thể điều trị nhiều đợt cách nhau một tuần, điều trị tối 3 - 6 đợt; nếu không thấy rõ hiệu quả của thuốc thì nên áp dụng những liệu pháp khác.

Điều trị sùi mào gà âm đạo

Hạn chế mỗi đợt điều trị ở một diện tích dưới 2 cm², có thể điều trị lặp lại nhiều đợt cách nhau một tuần.

Trong vòng vài giờ sau khi dùng thuốc, vùng thương tổn trở nên tái xanh, rồi hoại tử trong vòng 24 - 48 giờ, sau khoảng 72 giờ bắt đầu bong vẩy và dần dần mất đi, không để lại sẹo.

Điều trị hột cơm thông thường

Sau khi bôi dung dịch nhựa podophylum 5%, cần băng kín với loại băng hơi đàn hồi trong thời gian tối đa 24 giờ. Hột cơm sẽ bong ra cùng với băng hoặc nạo đi sau khi đã bỏ băng. Sau đó bôi thuốc chống nhiễm khuẩn nhẹ cho tới khi hoàn toàn lành bệnh.

Ở trẻ em: Nhìn chung không khuyến cáo sử dụng, xem thêm mục Thận trọng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản nhựa podophylum và dung dịch nhựa podophylum dùng tại chỗ trong bình đựng kín, tránh ánh sáng và nhiệt độ dưới 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngô độc cấp biểu hiện đầu tiên là chóng mặt, lịm, buồn nôn, nôn, đau bụng và ỉa chảy (đôi khi rất nặng, không cầm được). Nhiễm độc não chậm xuất hiện, nhưng kéo dài, đi từ lú lẫn nhẹ đến hôn mê. Tác dụng thần kinh có thể kéo dài tới 7 - 10 ngày. Thở nhanh, suy hô hấp, tăng/giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, đái ra máu, suy thận và co giật.

Xử trí:

Nếu xảy ra quá liều, phải rửa sạch ngay vùng bôi thuốc. Đối với da: Rửa với xà phòng và nước. Đối với mắt: Rửa kỹ với nước muối, nhỏ mắt với thuốc làm liệt cơ thể mi giãn đồng tử và áp dụng corticosteroid tại chỗ trong trường hợp nặng.

Tăng thải trừ: Gây nôn, rửa dạ dày. Uống than hoạt nếu không nôn. Thâm tách máu có thể giúp những người bệnh bị vô niệu. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ: Theo dõi cân bằng điện giải, chức năng gan, máu. Điều trị giảm lượng tiểu cầu, giảm bạch cầu khi cần, điều trị hạ huyết áp với dịch truyền đăng trưng, đặt người bệnh nằm tu thế Trendelenburg (nằm ngửa khung chậu cao hơn đầu với độ dốc khoảng 45°) và truyền nhỏ giọt dopamin hoặc norepinephrin.

NICARDIPIN

Tên chung quốc tế: Nicardipine.

Mã ATC: C08CA04.

Loại thuốc: Thuốc chẹn kênh calci dẫn xuất của 1,4 dihydropyridin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 20 mg, 30 mg;

Nang tác dụng kéo dài: 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg;

Viên nén 20 mg nicardipin hydrochlorid.

Thuốc tiêm: 2,5 mg/ml nicardipin hydrochlorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nicardipin là thuốc chẹn kênh calci với cơ chế tác dụng và cách dùng tương tự các dẫn chất dihydropyridin khác (ví dụ nifedipin, amlodipin...).

Các đối kháng calci ngăn chặn sự xâm nhập của ion calci vào tế bào trong pha khử cực của điện thế hoạt động, hậu quả là làm giảm lượng ion calci sẵn sàng đáp ứng cho kích thích co cơ. Cơ tron thành động mạch nhạy cảm nhất với sự ức chế đó. Nicardipin có tác dụng chọn lọc đối với mạch vành hơn mạch ngoại biên và ít làm giảm lực co cơ tim hơn so với nifedipin. Nicardipin ít gây tác dụng phụ hơn nifedipin, ví dụ như hoa mắt, chóng mặt nhưng có hiệu quả tương đương chống đau thắt ngực. Khi tiêm tĩnh mạch hoặc uống nicardipin, huyết áp tâm thu và tâm trương giảm, dòng thời cung lượng tim tăng do giảm hậu gánh và tăng tần số tim, tăng phân số tổng máu. Nicardipin cũng làm giảm loạn nồng tâm trương của thất trái.

Dược động học

Sau khi uống, nicardipin được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn, sinh khả dụng 35% do chuyển hóa qua gan lần đầu (chủ yếu là CYP3A4). Liên kết với protein rất cao (trên 95%). Thể tích phân bố ở người lớn: 8,3 lít/kg. Nửa đời theo 2 pha: Sớm từ 1,5 đến 4 giờ, cuối là 9,6 giờ. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương: Từ 30 phút đến 2 giờ (trung bình là 1 giờ). Thời gian đạt đỉnh tác dụng liều đơn là 1 - 2 giờ. Thời gian tác dụng kéo dài 8 giờ. Thuốc được đào thải qua thận 49 - 60% (dạng không biến đổi dưới 1%), qua mật và phân 43%.

Chỉ định

Cơn đau thắt ngực ổn định. Nicardipin dạng uống có thể chỉ định điều trị cơn đau thắt ngực, dùng đơn độc hay phối hợp.

Tăng huyết áp nhẹ đến trung bình. Nicardipin có thể sử dụng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc khác trong điều trị tăng huyết áp, đặc biệt trên những bệnh nhân nguy cơ cao xuất hiện biến cố tim mạch hay bệnh nhân có kèm theo đái tháo đường.

Cơ tăng huyết áp: Nicardipin dạng truyền tĩnh mạch được chỉ định trong điều trị các cơn tăng huyết áp (tăng huyết áp cấp cứu và tăng huyết áp khẩn cấp) nhằm ngăn ngừa các tổn thương ở cơ quan đích tiến triển như bệnh não do tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định, phù phổi cấp, đột quy hay chảy máu nội sọ, cơ sản giật, trừ suy tim cấp. Lưu ý khi dùng thuốc tĩnh mạch là chỉ nên hạ huyết áp về mức an toàn và theo dõi chặt chẽ chứ không nhất thiết phải đưa huyết áp nhanh chóng về mức bình thường.

Chống chỉ định

Có tiền sử mẫn cảm với nicardipin.

Sốc tim.

Hẹp van động mạch chủ.

Thận trọng

Phải dùng thận trọng nicardipin nhất là loại tiêm tĩnh mạch trong các trường hợp sau:

Người nhồi máu não hoặc xuất huyết não do gây giảm cấp thời huyết áp hoặc gây co nhịp nhanh.

Suy thận, suy gan.

Có thể gây tăng tần suất, thời gian và mức độ nặng của cơn đau thắt ngực ở bệnh nhân khi bắt đầu liệu pháp nicardipin hoặc điều chỉnh tăng liều. Suy tim sung huyết, đặc biệt ở người đang dùng đồng thời thuốc chẹn beta.

Thời kỳ mang thai

Chưa có thông tin đầy đủ và kiểm tra tốt về việc dùng nicardipin cho người mang thai. Thuốc qua được nhau thai. Chỉ khi thật cần mới được dùng nicardipin cho người mang thai, vì có thể nguy hiểm cho bào thai.

Thời kỳ cho con bú

Nicardipin bài tiết vào sữa với nồng độ cao ở chuột thí nghiệm. Vì thuốc có khả năng gây các phản ứng có hại nghiêm trọng đối với trẻ bú mẹ, nên suốt thời kỳ cho con bú các bà mẹ được khuyến cáo không nên dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phản ứng có hại thường gặp nhất và thường dẫn tới phải ngừng thuốc là tác dụng trên tim mạch và thần kinh liên quan đến tác dụng giãn mạch của thuốc. Đau thắt ngực nghịch lý có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị và ở một số ít người bệnh, huyết áp giảm mạnh đã dẫn đến thiếu máu cục bộ ở não hoặc cơ tim mù nhất thời.

Thường gặp, ADR >1/100

TKTW: Nhức đầu, choáng váng, đỏ bừng mặt, ngủ gà.

Tuần hoàn: Tụt huyết áp, hạ huyết áp.

Tim mạch: Mạch nhanh, đau thắt ngực tăng thêm.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, khô miệng.

Da: Nỗi ban, tăng tiết mồ hôi.

Tiết niệu: Đa niệu, tiểu ra máu

Các phản ứng phụ khác: Đái nhiều, phù bàn chân, hạ kali huyết.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Ngất, khó chịu, bồn chồn, mất ngủ, mộng lâ, giảm cảm giác.

Tim mạch: Nhồi máu cơ tim.

Tiêu hóa: Nôn, khó tiêu, ỉa chảy, táo bón, khô miệng, đau bụng.

Da: Đau cục bộ.

Khác: Khó thở, đái nhiều, đái ra máu và đau.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

TKTW: Chóng mặt, hoa mắt, lú lẫn, hồi hộp, lo âu.

Tim mạch: Tai biến mạch máu não, thiếu máu não cục bộ, rối loạn chức năng nút xoang.

Tiêu hóa: Rối loạn vị giác, viêm túi mật.

Da: Ngứa.

Khác: Viêm họng, viêm tuyến mang tai.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Vì nicardipin làm giảm sức cản của mạch ngoại biên và đôi khi gây giảm huyết áp quá mức, làm người bệnh khó chịu đựng, nên cần theo dõi huyết áp cẩn thận, đặc biệt là khi khởi đầu điều trị và khi xác định hoặc điều chỉnh tăng liều.

Với người suy tim sung huyết, việc xác định liều phải thận trọng, đặc biệt là trong trường hợp dùng cùng với thuốc chẹn beta-adrenergic, nếu muốn ngừng thuốc chẹn beta phải giảm liều từ từ và ngừng thuốc sau 8 - 10 ngày.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc thường uống, khi cần có thể tiêm truyền tĩnh mạch chậm.

Viên nang thông thường: Ngày uống 3 lần. Viên nang giải phóng chậm (không nhai): Ngày uống 2 lần.

Tiêm tĩnh mạch: 0,1 mg/ml pha với dung dịch thích hợp, cách 12 giờ phải thay đổi vị trí truyền.

Liều lượng:

Người lớn:

Dau thắt ngực: nang giải phóng nhanh: Liều bắt đầu: 10 - 20 mg/lần, 3 lần/ngày. Liều thông thường: 60 - 120 mg/ngày. Tăng liều cách nhau 3 ngày.

Tăng huyết áp: Uống:

Viên giải phóng nhanh: Khởi đầu: 10 - 20 mg/lần, 3 lần/ngày; thông thường 20 - 40 mg/lần, 3 lần/ngày. Tăng liều cách nhau 3 ngày.

Viên giải phóng chậm: Khởi đầu: 30 mg/lần, 2 lần/ngày; điều chỉnh liều tối 60 mg/lần, 2 lần/ngày.

Ghi chú: Tổng liều hàng ngày của dạng giải phóng nhanh không tương đương với dạng giải phóng chậm. Cần thận trọng khi chuyển.

Cơn tăng huyết áp: Truyền tĩnh mạch:

Khởi đầu: 5 mg/giờ, tăng 2,5 mg/giờ cách nhau 15 phút cho tới tối đa 15 mg/giờ; cân nhắc giảm tối 3 mg/giờ sau khi đạt kết quả mong muốn.

Thay thế bằng liệu pháp uống (xấp xỉ tương đương)

Uống 20 mg cách nhau 8 giờ tương đương với 0,5 mg/giờ truyền tĩnh mạch.

Uống 30 mg cách nhau 8 giờ tương đương với 1,2 mg/giờ truyền tĩnh mạch.

Uống 40 mg cách nhau 8 giờ tương đương với 2,2 mg/giờ truyền tĩnh mạch.

Người cao tuổi: Khởi đầu bằng liều thấp nhất trong phạm vi liều điều trị. Chưa có liều khuyến cáo, cần thận trọng giám sát.

Suy thận: Khởi đầu 20 mg/lần, 3 lần/ngày (viên giải phóng nhanh) hoặc 30 mg/lần, 2 lần/ngày. Điều chỉnh liều thận trọng.

Suy gan: Khởi đầu 20 mg/lần, 2 lần/ngày (viên giải phóng nhanh). Chưa có hướng dẫn điều chỉnh đặc biệt, tuy nhiên nên dùng thận trọng và điều chỉnh liều khi cần thiết.

Cần giám sát thông số: Tần số tim, triệu chứng suy tim sung huyết, giám sát huyết áp 1,2 và 8 giờ sau khi dùng thuốc (theo dõi nồng độ đỉnh và đáy)

Liều truyền tĩnh mạch ở trẻ em 2 - 17 tuổi: Khởi đầu 0,2 - 5 microgam/kg/phút, duy trì 0,15 - 4 microgam/kg/phút.

Tương tác thuốc

Thuốc chẹn beta: Không có tương tác nào quan trọng giữa nicardipin với các thuốc chẹn beta như atenolol hoặc propranolol ở người khỏe mạnh, nhưng đáp ứng của người bệnh cần phải được kiểm tra.

Thuốc làm tăng nồng độ của digoxin trong máu. Thuốc có cộng hưởng tác dụng với fentanyl gây giảm huyết áp nặng trong gây mê.

Thuốc kháng histamin H₂; Ranitidin chỉ tương tác tối thiểu với nicardipin, nhưng famotidin có thể làm giảm các phản ứng không có lợi cho hoạt động của tim. Cimetidin làm tăng nồng độ nicardipin trong huyết tương.

Cyclosporin: Nicardipin làm tăng nồng độ cyclosporin trong máu. Các thuốc chống co giật như carbamazepin, phenytoin, và các barbiturat làm giảm tác dụng của nicardipin.

Rifampicin làm tăng chuyển hóa của nicardipin.

Nồng độ và độc tính của nicardipin tăng lên khi uống cùng nước ép bưởi, tránh dùng chung.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nang nicardipin phải được bảo quản ở nhiệt độ khoảng 15 - 30 °C, tránh ánh sáng, dung dịch tiêm bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng, dung dịch đã pha loãng 0,1 mg/ml ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ

Dung dịch thích hợp để pha loãng khi truyền là dung dịch glucose và natri clorid, dung dịch natri bicaronat và Ringer's lactat gây tương kỵ. Nicardipin cũng tương kỵ với furosemid, heparin và thiopental.

Quá liều và xử trí

Nicardipin là một dẫn chất dihydropyridin, có thể gây phù nghiêm trọng. Khi quá liều, có thể gây giãn mạch ngoại biên làm giảm huyết áp kèm theo mạch nhanh phản xạ. Có thể có nhịp tim chậm, hệ thống dẫn truyền tim chậm và suy tim sung huyết.

Xử trí:

Nếu giảm huyết áp triệt để: Truyền dịch tĩnh mạch, tiêm tĩnh mạch dopamin hoặc dobutamin, calci clorid, isoproterenol, metaraminol hoặc noradrenalin.

Nếu rung nhĩ với tần số đáp ứng quá nhanh, đặc biệt trong trường hợp có đường dẫn truyền phụ nhĩ thất (hội chứng Wolff-Parkinson-White) hoặc Lown-Ganong-Levine: Sốc điện phá rung nhĩ hoặc dùng lidocain tĩnh mạch hoặc procainamid tĩnh mạch.

Nếu nhịp tim chậm, tiêm tĩnh mạch atropin, isoproterenol, noradrenalin, hoặc calci clorid hoặc dùng máy tạo nhịp tim tạm thời.

Thông tin qui chế

Nicardipin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Nicardipine Aguettant.

NICLOSAMID

Tên chung quốc tế: Niclosamide.

Mã ATC: P02DA01.

Loại thuốc: Thuốc trị sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Niclosamid là một thuốc diệt sán, dẫn xuất từ salicylanilid có clor. Thuốc có tác dụng đối với đa số sán dây như sán bò (*Taenia saginata*), sán lợn (*T. solium*), sán cá (*Diphyllobothrium latum*), sán chó (*Dipylidium caninum*) và sán lùn (*Hymenolepis nana*).

Thuốc thường được dùng vì rẻ, hiệu quả, ít gây độc vì thuốc rất ít hấp thu, nhưng có nhược điểm là không diệt được ấu trùng sán lợn, nên về lý thuyết, có nguy cơ gây bệnh ấu trùng sán lợn là một

bệnh nguy hiểm, kém đáp ứng với hóa trị liệu. Do đó, praziquantel thường được lựa chọn đầu tiên. Để giảm thiểu nguy cơ này, khoảng 2 giờ sau khi cho uống niclosamid, cho một liều thuốc nhuận tràng để tống các sán chết ra khỏi cơ thể và giảm khả năng trứng *T. solium* di chuyển lên dạ dày; có thể trước khi điều trị sán, dùng thuốc chống nôn.

Cơ chế tác dụng của thuốc còn chưa biết rõ. Niclosamid tác dụng tại chỗ do tiếp xúc trực tiếp trên đầu sán. Thuốc can thiệp vào sự chuyển hóa năng lượng của sán có thể do ức chế sự sản sinh ra adenosin triphosphat (ATP) ở ty lạp thê. Thuốc cũng ức chế sự thu nhận glucose của ký sinh vật. Kết quả là đầu sán và các đoạn liền kề bị chết. Toàn bộ sán không giữ lại được trong ruột và bị tống ra ngoài theo phân cả con hoặc thành các đoạn nhỏ.

Được động học

Được động học của niclosamid còn chưa biết thật rõ. Nói chung thuốc được hấp thu không đáng kể qua ruột và tác dụng diệt sán xảy ra ở ruột.

Chỉ định

Sán lợn, sán bò, sán cá, sán lùn.

Chống chỉ định

Quá mẫn với niclosamid.

Thận trọng

Niclosamid không diệt được áu trùng sán lợn, nên về lý thuyết, có nguy cơ gây bệnh áu trùng sán lợn, rất nguy hiểm và khó điều trị. Nếu có điều kiện, thay niclosamid bằng praziquantel.

Thời kỳ mang thai

Niclosamid không gây đột biến, quái thai hoặc gây độc cho bào thai. Do nguy cơ bệnh áu trùng sán lợn, phải điều trị không chậm trễ nhiễm sán lợn.

Thời kỳ cho con bú

Chưa xác định được thuốc qua sữa mẹ đến mức nào, nhưng thuốc hấp thu rất ít vào cơ thể.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Niclosamid nói chung không gây tác dụng có hại đáng kể. Các tác dụng không mong muốn nhẹ, có thể kể là: Buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy. Hiếm gặp hơn là ban đỏ và ngứa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Đường tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da: Ban đỏ, ngứa, ngoại ban.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thuốc rất ít hấp thu vào cơ thể, các ADR thường nhẹ và sẽ hết không cần xử trí.

Việc tống các đoạn sán ở phía dưới chứa đầy trứng sán trưởng thành ra ngoài phải làm càng nhanh càng tốt. Khi tống trứng ra ngoài, phải hết sức tránh trứng dính vào tay, vào miệng người bệnh, sẽ dẫn đến bệnh áu trùng sán lợn rất nguy hiểm.

Liệu lượng và cách dùng

Viên thuốc phải nhai kỹ rồi nuốt với một ít nước sau bữa ăn sáng. Đối với trẻ nhỏ, phải nghiền kỹ viên thuốc ra, trộn với một ít nước rồi cho uống. Mục đích để thuốc tới ruột dưới dạng bột và càng đậm đặc càng tốt, làm tăng tác dụng tiếp xúc với sán.

Sán lợn:

Người lớn: Uống một liều duy nhất 2 g, ngay sau một bữa ăn sáng nhẹ. Để tránh bệnh nhiễm áu trùng sán lợn, cần dùng thêm một thuốc nhuận tràng loại muối sau khi uống niclosamid 2 giờ và một thuốc chống nôn trước khi điều trị bằng niclosamid.

Sán bò, sán cá:

Người lớn: 2 g niclosamid, chia làm 2 lần, uống ngay sau bữa sáng và sau đó 1 giờ.

Nếu thường xuyên táo bón, cho một liều thuốc tẩy buổi chiều hôm trước.

Sán lùn:

Người lớn: Liều khởi đầu 2 g trong ngày đầu tiên, sau đó giảm xuống còn 1 g, uống hàng ngày, trong 6 ngày.

Trẻ em 2 - 6 tuổi: Uống bằng 1/2 liều trên.

Trẻ em dưới 2 tuổi: Liều bằng 1/4 liều trên.

Sán lùn thường sống trong niêm dịch ruột, nên lúc dùng thuốc, cần uống nhiều dịch quả chua chua để tạo thuận lợi cho thuốc tiếp xúc nhiều hơn với sán. Không cần phải có chế độ ăn uống gì đặc biệt. Nếu sau khi dùng thuốc, muốn tống sán ra nhanh hơn và nguyên con, cần dùng thuốc tẩy muối có tác dụng mạnh như natri sulfat hoặc magnesi sulfat 2 giờ sau khi dùng niclosamid (hoặc sau khi dùng liều cuối cùng trong trường hợp nhiễm *H. nana*). Dùng thuốc tẩy sẽ làm cho phân lỏng và sán xổ ra dễ hơn. Nếu không tẩy, sán sẽ bị tống ra thành mảnh hoặc thành đoạn vào những ngày sau.

Nhờ có sự tiêu một phần do enzym, nên chẳng bao lâu có thể không nhận ra được đầu sán ở phân, thậm chí có dùng thuốc tẩy. Rồi sau đó sẽ không thấy các đoạn sán hoặc trứng sán ở phân nữa. Chỉ khi bị tái nhiễm với *T. saginata* hoặc *T. solium*, những đoạn sán mới hoặc trứng sẽ có thể thấy trong phân sau 3 tháng.

Trong nhiễm sán lùn (*H. nana*) chỉ 14 ngày sau đầu sán còn sống sót sẽ phát triển rất nhanh thành sán trưởng thành rồi chỉ khoảng 10 ngày sau đó sẽ thấy trứng sán trong phân.

Tương tác thuốc

Niclosamid có thể tương tác với rượu, làm cho sự hấp thu niclosamid tăng lên. Vì vậy, không được dùng rượu trong khi điều trị.

Độ ổn định và bảo quản

Để thuốc ở nhiệt độ phòng. Tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Hiện chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Khi bị ngộ độc, điều trị triệu chứng và các biện pháp cấp cứu thông thường.

Không nên gây nôn đối với trường hợp nhiễm sán lợn vì có nguy cơ trứng sán trào ngược lên dạ dày, có thể gây bệnh áu trùng sán lợn.

Thông tin qui chế

Niclosamid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Tanox.

NICORANDIL

Tên chung quốc tế: Nicorandil.

Mã ATC: C01DX16.

Loại thuốc: Thuốc giãn mạch, chống đau thắt ngực.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 10 mg, 20 mg.

Óng tiêm: 2 mg, 12 mg, 48 mg.

Lọ 0,2 g nicorandil bột pha dung dịch tiêm tĩnh mạch.

Được lý và cơ chế tác dụng

Nicorandil là một dẫn xuất nitrat của nicotinamid, có tác dụng giãn mạch. Nicorandil cũng là một thuốc mở kênh kali nên giãn cả các tiểu động mạch và các động mạch vành lớn, đồng thời nhóm nitrat còn gây giãn tĩnh mạch thông qua kích thích guanylate cyclase. Vì

thể, thuốc làm giảm cảm giác, hậu giác và cải thiện lưu lượng máu tươi cho động mạch vành.

Dược động học

Nicorandil hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 30 - 60 phút. Chuyển hóa chủ yếu qua khử nitrat, khoảng 20% liều dùng được thải qua nước tiểu dưới dạng chuyển hóa. Thời gian bán thải khoảng 1 giờ. Tỷ lệ gắn của nicorandil với protein huyết tương thấp.

Chỉ định

Phòng và điều trị đau thắt ngực ổn định (bao gồm giảm nguy cơ hội chứng mạch vành cấp ở những bệnh nhân có nguy cơ cao).

Tiêm tĩnh mạch để điều trị đau thắt ngực không ổn định và suy tim cấp tính (bao gồm cả suy tim mạn tính mất bù cấp).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với nicorandil, nicotinamid, hoặc acid nicotinic.

Sốc tim, suy tim trái có áp lực đầy thắt thấp và giảm huyết áp.

Thận trọng

Nhồi máu cơ tim mới mắc, giảm huyết áp, bệnh van tim có rối loạn huyết động (do có nguy cơ giảm huyết áp nặng hơn, hoặc thiếu máu).

Rối loạn dẫn truyền nhĩ thất.

Chảy máu não, hoặc chấn thương sọ não gần đây.

Bệnh gan nặng (nguy cơ tích lũy nicorandil khi dùng liều lặp lại).

Điều trị cùng các dẫn xuất nitrat khác (nguy cơ tăng độc tính).

Phẫu thuật tim phổi (nguy cơ giãn mạch ngoại vi nghiêm trọng).

Thời kỳ mang thai

Mặc dù những nghiên cứu trên động vật cho thấy không có tác dụng phụ của nicorandil trên bào thai, song do chưa có đủ dữ liệu lâm sàng trên người nên chỉ sử dụng nicorandil trên phụ nữ mang thai sau khi đã cân nhắc kỹ về lợi ích và nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có qua sữa mẹ hay không, do đó cần thận trọng khi sử dụng nicorandil cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Đau đầu (thường thoáng qua và gấp lúc mới điều trị), giãn mạch dưới da và đỏ mặt, nôn, buồn nôn, chóng mặt, mệt mỏi.

Hiếm gặp

Đau cơ, ban đỏ da, loét miệng. Áp to và loét miệng có thể xuất hiện muộn và thường gấp hơn khi dùng liều cao.

Rất hiếm gặp

Phù mạch, rối loạn chức năng gan. Giảm huyết áp và/hoặc tăng nhịp tim có thể gấp ở liều rất cao.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng điều trị nếu thấy xuất hiện áp to hoặc loét hậu môn dai dẳng.

Đau đầu thường gặp khi bắt đầu điều trị, có thể dùng liều tăng dần để giảm bớt đau đầu.

Giảm huyết áp, nhịp tim nhanh có thể xảy ra khi dùng liều rất cao, cần giảm bớt liều.

Liều lượng và cách dùng

Phòng ngừa biến cố mạch vành cấp: Uống

Liều ban đầu: 10 mg, 2 lần/ngày (hoặc 5 mg, 2 lần/ngày ở những bệnh nhân dễ đau đầu), tăng lên nếu thấy cần thiết tối 30 mg, 2 lần/ngày.

Liều thông thường: 10 - 20 mg, 2 lần/ngày.

Đau thắt ngực không ổn định: Truyền tĩnh mạch

Truyền tĩnh mạch dung dịch chứa 100 - 300 microgam/ml với liều 2 mg/giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân tối liều tối đa 6 mg/giờ.

Suy tim cấp tính (bao gồm cả suy tim mạn tính mất bù cấp): Tiêm truyền tĩnh mạch

Sử dụng dung dịch chứa 400 - 2 500 microgam/ml. Liều thường dùng là 200 microgam/kg tiêm tĩnh mạch trong 5 phút, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục với liều 200 microgam/kg/giờ. Liều dùng phải được chỉnh theo đáp ứng, trong phạm vi từ 50 - 200 microgam/kg/giờ.

Lưu ý: Có thể dùng dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để pha loãng thuốc.

Dược động học của nicorandil không thay đổi đáng kể ở người suy thận và người cao tuổi, do đó không cần chỉnh liều cho các đối tượng này. Thời gian bán thải của nicorandil tăng lên một chút ở bệnh nhân xơ gan so với người bình thường (1,7 giờ so với 1,1 giờ qua đường tiêm tĩnh mạch), tuy nhiên có thể điều này không ảnh hưởng nhiều đến các đáp ứng lâm sàng nên không cần phải chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Nicorandil không được dùng cùng các thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5 như sildenafil do tăng rõ nguy cơ giảm huyết áp của nicorandil.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 25 °C, trong điều kiện khô ráo.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều thường là giãn mạch ngoại vi với các biểu hiện giảm huyết áp và tăng nhịp tim phản xạ.

Thông tin qui chế

Nicorandil có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Getcoran; Nicomen; Nikoran IV 2; Nikoran-10; Orandil 5.

NICOTINAMID (Vitamin PP)

Tên chung quốc tế: Nicotinamide.

Mã ATC: A11HA01.

Loại thuốc: Thuốc dinh dưỡng, vitamin nhóm B (vitamin B₃, vitamin PP).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 10 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg và 500 mg.

Kem, gel 4,0% (30 g).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nicotinamid và acid nicotinic là vitamin nhóm B, tan trong nước. Trong cơ thể, nicotinamid được tạo thành từ acid nicotinic. Thêm vào đó, một phần tryptophan trong thức ăn được oxy hóa tạo thành acid nicotinic và sau đó thành nicotinamid. Nicotinamid chuyển thành nicotinamid adenine dinucleotide (NAD) và nicotinamid adenine dinucleotide phosphate (NADP). NAD và NADP là các coenzym có vai trò sống còn trong chuyển hóa, chúng là chất xúc tác phản ứng oxy hóa - khử cần thiết cho hô hấp tế bào, phân giải glycogen và chuyển hóa lipid. Trong các phản ứng đó các coenzym này có tác dụng như những phân tử vận chuyển hydro.

Nhu cầu hàng ngày của cơ thể khoảng từ 15 - 20 mg acid nicotinic. 60 mg tryptophan thức ăn cho tương ứng khoảng 1 mg acid nicotinic, vì vậy nếu bữa ăn đầy đủ protein đã đáp ứng được nhu cầu, chỉ cần rất ít từ nguồn vitamin. Acid nicotinic thường bị mất rất ít trong quá trình nấu nướng.

Nicotinamid và acid nicotinic có trong nhiều thực phẩm như nấm men, thịt, cá, khoai tây, đậu và các hạt ngũ cốc; tuy nhiên, một số

lượng nhỏ vitamin này trong ngũ cốc tồn tại ở dạng khó hấp thu. Nicotinamid và acid nicotinic có trên thị trường là những chế phẩm được tổng hợp bằng hóa học.

Bổ sung nicotinamid vào khẩu phần ăn: Khi khẩu phần ăn thiếu nicotinamid, ví dụ như trong ngũ cốc và chế độ ăn thiếu protein có thể dẫn đến thiếu hụt nicotinamid cho cơ thể. Trong trường hợp đó và trong trường hợp tăng nhu cầu về nicotinamid, như ở bệnh cường tuyến giáp, đái tháo đường, xơ gan, trong thời gian mang thai và cho con bú (nhưng những người này hiếm khi thiếu hụt nicotinamid), có thể cần thiết phải bổ sung nicotinamid.

Bệnh pellagra: Thiếu nicotinamid có thể gây ra bệnh pellagra, do khẩu phần ăn thiếu nicotinamid hay do điều trị bằng isoniazid, hoặc do giảm chuyên hóa tryptophan thành acid nicotinic trong bệnh Hartnup, hoặc do u ác tính vì các u này cần sử dụng một lượng lớn tryptophan để tổng hợp 5-hydroxytryptophan và 5-hydroxytryptamin.

Thiếu nicotinamid có thể xảy ra cùng với sự thiếu các vitamin phức hợp B khác.

Các cơ quan bị ảnh hưởng chủ yếu do thiếu hụt nicotinamid là đường tiêu hóa, da và hệ TKTW, với các triệu chứng như: ỉa chảy, đau bụng, viêm lưỡi, viêm miệng, chán ăn, đau đầu, ngủ lịm, tâm thần. Dùng nicotinamid hoặc acid nicotinic sẽ làm mất các triệu chứng do thiếu hụt gây ra. Tuy nhiên nicotinamid được吸收 ua dùng hơn vì nó không có tác dụng phụ gây giãn mạch.

Những triệu chứng đỏ và sưng lưỡi ở người bị bệnh pellagra sẽ hết trong vòng 24 - 72 giờ sau khi dùng nicotinamid. Triệu chứng tâm thần, nhiễm khuẩn miệng và các mảng nhày khác sẽ hết nhanh chóng. Triệu chứng ở đường tiêu hóa sẽ hết trong vòng 24 giờ.

Liều cao acid nicotinic làm giảm bài tiết acid uric và giảm dung nạp glucose.

Acid nicotinic gây giải phóng histamin, dẫn đến tăng nhu động dạ dày và tăng tiết acid; thuốc còn hoạt hóa hệ phân hủy fibrin.

Dược động học

Nicotinamid được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa sau khi uống và phân bố rộng khắp vào các mô cơ thể. Acid nicotinic có trong sữa người. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 45 phút. Nicotinamid chuyển hóa ở gan thành N-methylnicotinamid, các dẫn chất 2-pyridon và 4-pyridon, đồng thời còn tạo thành nicotinuric. Sau khi dùng nicotinamid với liều thông thường, chỉ có một lượng nhỏ nicotinamid bài tiết vào nước tiểu ở dạng không biến đổi; tuy nhiên khi dùng liều lớn thì lượng thuốc bài tiết dưới dạng không biến đổi sẽ tăng lên.

Chỉ định

Dạng uống:

Bổ sung vào khẩu phần ăn để ngăn ngừa thiếu hụt nicotinamid.

Điều trị bệnh pellagra.

Thuốc mỡ:

Cải thiện sự xuất hiện của trứng cá.

Giảm sưng viêm và kích ứng do các thuốc điều trị trứng cá gây ra.

Chống chỉ định

Quá mẫn với nicotin, nicotinamid.

Bệnh gan nặng.

Loét dạ dày tiến triển.

Xuất huyết động mạch.

Hạ huyết áp nặng.

Thận trọng

Nên làm các xét nghiệm về chức năng gan và glucose huyết trước khi điều trị bằng acid nicotinic hoặc nicotinamid cho bệnh nhân trong thời gian dài với liều cao vượt quá nhu cầu sinh lý, cứ 6 - 12 tuần 1 lần trong năm đầu và định kỳ ở các năm sau.

Khi sử dụng nicotinamid với liều cao cho những trường hợp sau: Tiền sử loét đường tiêu hóa, hội chứng bệnh mạch vành cấp tính, bệnh túi mật, tiền sử có vàng da hoặc bệnh gan, bệnh thận, bệnh gút, viêm khớp do gút và bệnh đái tháo đường.

Thời kỳ mang thai

Sử dụng nicotinamid với liều bổ sung khẩu phần ăn cho người mang thai không gây tác hại cho người mẹ và bào thai.

Thời kỳ cho con bú

Sử dụng nicotinamid với liều bổ sung khẩu phần ăn của người cho con bú không gây ra bất cứ tác hại nào cho người mẹ và trẻ bú sữa mẹ. Cần phải dùng nicotinamid với liều bổ sung khẩu phần ăn của người cho con bú khi khẩu phần không đủ nicotinamid.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Liều nhỏ nicotinamid thường không gây độc, tuy nhiên nếu dùng liều cao, như trong trường hợp điều trị pellagra, có thể xảy ra một số tác dụng phụ sau đây (những tác dụng phụ này sẽ hết sau khi ngừng thuốc):

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Khác: Acid nicotinic gây giãn mạch nên thường gây đỏ bừng mặt và cổ, ngứa, cảm giác rát bỏng, buốt hoặc đau nhói ở da. Nicotinamid không có tác dụng gây giãn mạch trên.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Loét dạ dày tiến triển, nôn, chán ăn, đau khi đói, đầy hơi, ỉa chảy.

Da: Khô da, tăng sắc tố, vàng da, phát ban.

Chuyển hóa: Suy gan, giảm dung nạp glucose, tăng tiết tuyến bã nhờn, làm bệnh gút nặng thêm.

Khác: Tăng glucose huyết, tăng uric huyết, cơn phế vị - huyết quản, đau đầu và nhìn mờ, khô mắt, sưng phòng mí mắt, chóng mặt, tim đập nhanh, ngất, thở khò khè.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Lo lắng, hốt hoảng, glucose niệu, chức năng gan bất bình thường [bao gồm tăng bilirubin huyết thanh, tăng AST (SGOT), ALT (SGPT) và LDH], thời gian prothrombin bất bình thường, hạ albumin huyết, choáng phản vệ.

Mất ngủ, đau cơ, hạ huyết áp, viêm mũi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hầu hết các người bệnh sử dụng thuốc liều cao như liều để điều trị pellagra, thường xảy ra đỏ bừng mặt và cổ (ở những vùng dễ bị đỏ), đồng thời đều có liên quan tới tốc độ tăng nồng độ trong huyết thanh hơn là tổng nồng độ trong huyết thanh của thuốc. Để hạn chế tác dụng phụ đó, nên uống thuốc cùng với thức ăn, tăng liều từ từ, hoặc dùng dạng thuốc giải phóng hoạt chất kéo dài.

Ngừng dùng thuốc và hỏi ý kiến thầy thuốc ngay nếu có bất kỳ triệu chứng nào như: Triệu chứng giống như cúm (buồn nôn, nôn, nói chung cảm thấy không khoẻ), giảm lượng nước tiểu và nước tiểu có màu sẫm, khó chịu ở cơ như: Sưng, mềm hoặc yếu cơ, nhịp tim không bình thường, hoặc nhìn mờ, u ám.

Liều lượng và cách dùng

Bổ sung khẩu phần ăn, liều uống thông thường của nicotinamid như sau:

Nicotinamid thường dùng kết hợp với các vitamin khác trong chế phẩm để bổ sung khẩu phần ăn.

Người lớn: 13 - 19 mg/ngày, dùng một lần hoặc chia thành 2 lần.

Người mang thai và cho con bú, chế độ ăn thiếu dinh dưỡng: 17 - 20 mg/ngày, dùng một lần hoặc chia thành 2 lần.

Trẻ em: 5 - 10 mg/ngày, dùng một lần hoặc chia thành 2 lần.

Trong trường hợp không thể dùng thuốc theo đường uống, có thể điều trị bằng nicotinamid theo đường tiêm bắp hoặc truyền tĩnh

mạch chậm với liều 25 mg, dùng 2 hoặc hơn 2 lần mỗi ngày. Khi tiêm tĩnh mạch, cần tiêm với tốc độ không quá 2 mg/phút.

Điều trị bệnh pellagra:

Người lớn: Liều uống thông thường là 300 - 500 mg/ngày, tối đa 1500 mg/ngày, chia thành 3 - 10 lần.

Trẻ em: Liều uống thông thường là 100 - 300 mg/ngày, chia thành 3 - 10 lần.

Điều trị trứng cá:

Bôi thuốc mỡ lên vùng mặt bị tổn thương ngày 2 lần. Đánh giá kết quả sau 8 - 12 tuần.

Tương tác thuốc

Sử dụng nicotinamid đồng thời với chất ức chế men khử HGM-CoA có thể làm tăng nguy cơ gây tiêu cơ vân (rhabdomyolysis).

Sử dụng nicotinamid đồng thời với thuốc chẹn alpha-adrenergic trị tăng huyết áp có thể dẫn đến hạ huyết áp quá mức.

Khô phán ăn và/hoặc liều lượng thuốc uống hạ đường huyết hoặc insulin có thể cần phải điều chỉnh khi sử dụng đồng thời với nicotinamid.

Sử dụng nicotinamid đồng thời với các thuốc có độc tính với gan có thể làm tăng thêm tác hại độc cho gan.

Không nên dùng đồng thời nicotinamid với carbamazepin vì gây tăng nồng độ carbamazepin huyết tương dẫn đến tăng độc tính.

Điều trị isoniazid trong thời gian dài có thể ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của tryptophan thành niacin và làm tăng nhu cầu niacin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30 °C, trong bao gói kín.

Tương kỵ

Nicotinamid tương kỵ với kiềm và acid mạnh.

Quá liều và xử trí

Khi quá liều xảy ra, không có biện pháp giải độc đặc hiệu. Sử dụng các biện pháp thông thường như gây nôn, rửa dạ dày, điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Nicotinamid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Nicobion 500; Nicofort; Pepevit; PP 500; Vitamin PP; Vitpp.

NIFEDIPIN

Tên chung quốc tế: Nifedipine.

Mã ATC: C08CA05.

Loại thuốc: Thuốc chẹn kênh calci dẫn xuất của 1,4 dihydropyridin (điều trị đau thắt ngực và tăng huyết áp).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang giải phóng ngay 5 mg, 10 mg.

Viên nén tác dụng kéo dài 20 mg, 30 mg, 60 mg, và 90 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nifedipin là thuốc chẹn kênh calci thuộc nhóm dihydropyridin, có tác dụng chống cơn đau thắt ngực, chống tăng huyết áp và điều trị bệnh Raynaud.

Cơ chế tác dụng của nifedipin là ức chế chọn lọc dòng ion calci đi vào trong tế bào, bằng cách tương tác đặc hiệu với kênh calci ở màng tế bào. Thuốc có tác dụng tương đối chọn lọc trên cơ trơn mạch máu, ít có tác dụng hơn đối với tế bào cơ tim. Vì vậy ở liều điều trị thuốc không ảnh hưởng trực tiếp trên co bóp và dẫn truyền xung động tim.

Tác dụng chống tăng huyết áp

Nifedipin làm giảm sức căng ở cơ trơn các tiểu động mạch do đó làm giảm sức cản ngoại vi và làm giảm huyết áp. Điều trị kéo dài sẽ làm giảm toàn bộ sức cản ngoại vi một cách ổn định. Thuốc ít ảnh hưởng đến nhịp tim và rất ít ảnh hưởng đến hiệu suất tim, kể cả khi nghỉ lẩn khi gắng sức. Các chức năng sinh lý bình thường không bị ảnh hưởng. Huyết áp sẽ ổn định sau 4 - 6 tuần điều trị. Khi điều trị kéo dài, nifedipin còn làm giảm phì đại tâm thất trái. Ngoài ra, thuốc còn làm tăng thải natri và lợi tiểu, giảm tái hấp thu natri và nước ở ống thận nên làm giảm út muối và nước, nhưng không tăng thải kali. Nifedipin còn làm tăng lượng máu qua thận, tăng mức lọc cầu thận kể cả ở người có chức năng thận giảm.

Cho tới nay vẫn chưa có dữ liệu về ảnh hưởng của nifedipin đến tỉ lệ mắc bệnh và tỉ lệ tử vong ở các người bệnh tim mạch, có thể dùng nifedipin riêng rẽ hoặc phối hợp với các thuốc hạ huyết áp khác như các thuốc chẹn giao cảm beta, các thuốc lợi tiểu hoặc ức chế men chuyển.

Tác dụng chống cơn đau thắt ngực

Nifedipin có tác dụng chống cơn đau thắt ngực là do: Một là, thuốc giãn mạch vành làm tăng lượng máu trở về tim, vì vậy tăng cung cấp oxygen cho cơ tim; hai là, thuốc làm giảm hậu gánh và giảm sức cản động mạch ngoại vi do đó làm giảm gánh nặng cho tim; ba là, giảm hậu gánh nên làm giảm nhu cầu về oxy của cơ tim. Kết quả là làm giảm co thắt mạch vành và giảm co thắt mạch ngoại vi. Thuốc có tác dụng tốt đối với cơn đau thắt ngực biến thái (kiểu Prinzmetal). Thời gian đầu điều trị có thể có hiện tượng phản xạ tăng tần số tim, nhưng tác dụng này có thể sẽ mất đi trong quá trình điều trị (tuy nhiên, có thể chỉ mất đi rất chậm hoặc không mất). Dạng viên nén giải phóng kéo dài nói chung ít ảnh hưởng tới nhịp tim hơn dạng viên nang giải phóng ngay.

Khi cần, có thể phối hợp nifedipin với các thuốc chống đau thắt ngực khác như: Các thuốc chẹn giao cảm beta, các nitrat tác dụng ngắn hoặc kéo dài....

Tác dụng chống bệnh Raynaud

Nifedipin làm mất hoặc làm giảm co thắt mạch chi, do đó làm giảm được bệnh Raynaud cả nguyên phát lẫn thứ phát.

Được động học

Thuốc được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn (90%) qua đường tiêu hóa, nhưng do chuyển hóa bước đầu ở gan mạnh nên sinh khả dụng sau cùng chỉ bằng 45 - 75%, dạng giải phóng kéo dài có sinh khả dụng khoảng 65 - 89 % so với dạng giải phóng nhanh.

Đối với dạng viên nang: Sau khi uống 10 - 12 phút thuốc bắt đầu có tác dụng, sau 30 - 60 phút thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương và kéo dài tác dụng được 6 - 8 giờ. Nửa đời trong huyết tương là 2 giờ.

Đối với dạng viên nén giải phóng kéo dài: Sau khi uống thuốc khoảng 1 giờ bắt đầu phát huy tác dụng, sau 2 - 3 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương, thời gian duy trì tác dụng được 12 giờ hoặc 24 giờ (phụ thuộc vào từng chế phẩm). Nửa đời trong huyết tương là 7 giờ.

Thức ăn làm chậm nhung không làm giảm hấp thu thuốc. Thuốc liên kết với albumin huyết tương 92 - 98%, thuốc được tiết vào trong sữa. Thể tích phân bố là 0,6 - 1,2 lít/kg thể trọng. Thuốc chuyển hóa gần như hoàn toàn ở gan tạo thành các chất chuyển hóa không còn hoạt tính. Các chất chuyển hóa này thải trừ chủ yếu qua thận (80 - 95%) và khoảng 5 - 15% thải trừ qua phân. Dưới 0,1% thuốc thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Khi chức năng gan, thận giảm thì độ thanh thải cũng như nửa đời thải trừ của thuốc sẽ kéo dài. Thuốc bị loại ra không đáng kể khi thẩm phân máu.

Dùng đường tĩnh mạch, tốc độ thải trừ của nifedipin là 519 ml/phút ở người trẻ và 348 ml/phút ở người già.

Chỉ định

Dau thắt ngực, đặc biệt khi có yếu tố co mạch như trong đau thắt ngực kiểu Prinzmetal, đau thắt ngực ổn định mạn tính.

Tăng huyết áp.

Hội chứng Raynaud.

Chống chỉ định

Sốc do tim.

Hẹp động mạch chủ vừa đến nặng.

Nhồi máu cơ tim cấp hoặc mới ổn định trong vòng 1 tháng.

Dau thắt ngực không ổn định tiến triển.

Điều trị con tăng huyết áp cấp cứu với nifedipin loại tác dụng nhanh, ngắn.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng

Có thể gây tăng tần suất, thời gian, mức độ nặng của cơn đau thắt ngực hoặc tăng nặng nhồi máu cơ tim cấp. Không được dùng nifedipin để điều trị cơn đau thắt ngực cấp trong đau thắt ngực.

Trong quá khứ, khi liệu pháp uống được ưa chuộng hơn tiêm, nifedipin viên nang tác dụng nhanh đã được dùng để làm giảm huyết áp nhanh ở người bệnh có cơn tăng huyết áp nặng đòi hỏi phải cấp cứu. Đa số các nhà lâm sàng và nhà sản xuất ngờ tính an toàn và hiệu quả của nifedipin tác dụng nhanh dùng trong trường hợp đó vì tụt huyết áp quá nhanh trong cơn tăng huyết áp nặng cấp cứu có thể gây thiếu máu thận, não, động mạch vành. Nifedipin viên nang tác dụng nhanh không còn được khuyến cáo để dùng điều trị bất cứ dạng tăng huyết áp nào, kể cả cơn tăng huyết áp cấp cứu.

Phải dùng thận trọng nifedipin khi người bệnh bị suy tim hoặc chúc năng thất trái bị suy vì suy tim có thể nặng lên. Phải ngừng thuốc. Phải giảm liều khi có tổn thương gan, đái tháo đường.

Tránh dùng nước ép bưởi vì có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa thuốc. Nifedipin có thể úc chế chuyển dạ đẻ.

Có thể gây hội chứng hẹp dạ dày, ruột, thậm chí phải phẫu thuật.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc úc chế calci nói chung đều úc chế co bóp tử cung ở giai đoạn đầu, nhưng chưa có bằng chứng chắc chắn rằng thuốc làm chậm chuyển dạ. Tuy nhiên thuốc gây ra 1 số tai biến như: Gây thiếu oxy cho bào thai do giãn mạch, hạ huyết áp ở mẹ, làm giảm tưới máu tử cung và nhau thai.

Các nghiên cứu trên súc vật cho thấy nifedipin gây độc đối với bào thai và gây quái thai, thường gặp là các biến dạng xương. Vì vậy không được dùng cho người mang thai trừ khi có ý kiến của chuyên gia sản khoa và tim mạch.

Thời kỳ cho con bú

Do nifedipin phân bố trong sữa mẹ với nồng độ đỉnh 13 - 53 nanogram/ml xuất hiện 1 giờ sau khi uống 10 - 30 mg, Nồng độ thuốc quá nhỏ để gây tai biến nhưng nhà sản xuất khuyến cáo không nên dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR thường xảy ra ở giai đoạn đầu dùng thuốc và giảm dần sau vài tuần hoặc sau khi điều chỉnh lại liều điều trị. Các dạng viên nén giải phóng kéo dài thường ít gây tác dụng không mong muốn hơn dạng viên nang giải phóng ngay. Viên nang tác dụng ngắn, nhanh có thể gây hạ huyết áp quá mức và gây tim đập nhanh do phản xạ nên có thể dẫn đến thiếu máu cục bộ cơ tim hoặc não.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Phù mặt cá chân, đau đầu, mệt mỏi, chóng mặt, nóng đỏ bừng mặt.

Tuần hoàn: Dánh trống ngực, tim đập nhanh (xảy ra phổi biến và rất bất lợi, nhiều khi phải bỏ thuốc).

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy hoặc táo bón.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, tăng nặng cơn đau thắt ngực.

Da: Ngoại ban, mày đay, ngứa.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Ban xuất huyết, phản ứng dị ứng.

Máu: Giảm bạch cầu hạt.

Tuần hoàn: Ngoại tâm thu, ngất.

Nội tiết: Chứng vú to ở nam giới có phục hồi.

Tiêu hóa: Tăng sản nướu răng (phì đại lợi răng).

Da: Viêm da nhạy cảm ánh sáng, viêm da tróc vẩy.

Gan: Tăng enzym gan (transaminase), ứ mật trong gan có hồi phục.

Hô hấp: Khó thở.

Chuyển hóa: Tăng đường huyết có phục hồi.

Cơ - xương: Đau cơ, đau khớp, run.

Thần kinh: Dị cảm.

Tâm thần: Lú lẫn, rối loạn giấc ngủ, hồi hộp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR của nifedipin như chóng mặt, đỏ bừng mặt, đau đầu, hạ huyết áp, phù ngoại vi... thường là do tác dụng giãn mạch của thuốc gây nên.

Một nghịch lý xảy ra trong quá trình điều trị là ở một số người bệnh khi mới bắt đầu điều trị có hiện tượng đau thắt ngực tăng lên do huyết áp giảm đột ngột có thể gây thiếu máu cục bộ ở não, cơ tim, và một số người bệnh có thể bị mù thoáng qua. Khi gặp các ADR này thì nên ngừng điều trị ngay. Tuy nhiên các ADR nặng của nifedipin đòi hỏi phải ngừng điều trị hoặc phải giảm liều thường ít gặp.

Liều lượng và cách dùng**Cách dùng:**

Dạng viên nang: Thường dùng điều trị cơn cấp tính của bệnh tăng huyết áp, cơn đau thắt ngực, và bệnh Raynaud. Dạng này thường dùng đặt dưới lưỡi và dùng đường uống (cách dùng là chích thẳng viên thuốc, nhai hoặc bóp hết dung dịch chứa trong viên thuốc vào miệng hoặc cắn vỡ viên thuốc rồi nuốt). Tuy nhiên gần đây, nhiều công trình nghiên cứu cho thấy nifedipin đặt cho tan dưới lưỡi có thể gây ra nhiều tai biến như tụt huyết áp quá mức, làm huyết áp giao động không kiểm soát được (nên hiện nay đã có khuyến cáo không được dùng để điều trị tăng huyết áp, đặc biệt trong cơn tăng huyết áp).

Dạng viên nén giải phóng chậm thường được dùng để điều trị bệnh tăng huyết áp, dự phòng đau thắt ngực và điều trị bệnh Raynaud. Với dạng viên này phải nuốt nguyên viên thuốc, không được nhai, không bẻ hoặc làm vỡ viên thuốc.

Liều lượng:**Người lớn**

Tăng huyết áp: Viên nang 10 mg/lần, ngày uống 3 lần. Dùng loại thuốc tác dụng chậm và kéo dài 30 - 60 mg/lần tùy theo dạng bào chế. Rất hạn chế dùng liều 90 mg/ngày.

Dau thắt ngực: Dạng viên nén tác dụng chậm, kéo dài 30 - 60 lần, dạng viên nang 10 mg/lần, ngày uống 3 - 4 lần. Có thể tăng liều đến khi có đáp ứng, tuy nhiên không khuyến cáo đến liều 120 mg/ngày và một lần không quá 30 mg.

Hội chứng Raynaud: Viên nén tác dụng chậm 30 - 60 mg/lần mỗi ngày.

Người xơ gan giảm 50 - 60 % liều.

Trẻ em:

Tăng huyết áp, đau thắt ngực trong bệnh Kawasaki hoặc bệnh Progeria

Từ 1 - 12 tuổi: 200 - 300 microgram/kg/lần, 3 lần/ngày. Tổng liều tối đa trong 1 ngày là 3 mg/kg hoặc 90 mg.

Từ 12 - 18 tuổi: 5 - 20 mg/lần, 3 lần/ngày. Liều tối đa 90 mg/ngày.
Cơn tăng huyết áp cấp, cơn cấp bệnh Kawasaki hoặc bệnh Progeria
Từ 1 - 18 tuổi: 250 - 500 microgram/kg, 1 liều duy nhất.

Hội chứng Raynaud

Từ 2 - 18 tuổi: 2,5 - 10 mg/lần, 2 - 4 lần/ngày. Nên bắt đầu dùng với liều thấp vào buổi tối và tăng liều từ từ để tránh hạ huyết áp thế đứng.

Tương tác thuốc

Khi dùng đồng thời nifedipin với các thuốc khác có thể xảy ra nhiều tương tác thuốc. Dưới đây là 1 số tương tác thuốc thường gặp.

Các thuốc chẹn beta giao cảm: Mặc dù nifedipin cũng hay dùng phối hợp với các thuốc chẹn beta và thường dung nạp tốt, nhưng phải thận trọng vì có thể làm hạ huyết áp quá mức, tăng cơn đau thắt ngực, suy tim sung huyết và loạn nhịp tim, đặc biệt hay gặp ở người bệnh chức năng tim giảm. Tuy nhiên, lợi ích của nifedipin mang lại vẫn vượt xa các bất lợi có thể xảy ra.

Các thuốc kháng thụ thể H₂ - histamin: Dùng đồng thời nifedipin với cimetidin có thể làm tăng nồng độ nifedipin trong huyết thanh và tăng tác dụng của nifedipin, do vậy cần giảm liều khi phối hợp (cơ chế của tương tác này là do cimetidin ức chế chuyển hóa nifedipin thông qua ức chế enzym cytochrom P₄₅₀). Tuy nhiên với ranitidin thì chỉ có tương tác ít, còn famotidin thì không tương tác với nifedipin.

Fentanyl: Hạ huyết áp mạnh xảy ra trong khi phẫu thuật ở các người bệnh dùng đồng thời nifedipin và fentanyl. Các nhà sản xuất thuốc khuyên nếu trong phẫu thuật phải dùng liều cao fentanyl thì phải tạm ngừng nifedipin ít nhất 36 giờ trước khi phẫu thuật, nếu tình trạng người bệnh cho phép.

Các thuốc chống động kinh: Dùng nifedipin đồng thời với các thuốc chống động kinh như phenytoin sẽ làm tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương, do đó tác dụng và độc tính của phenytoin (như đau đầu, rung giật nhん cầu, run, rối loạn vận ngôn, trầm cảm...) đều tăng lên.

Theophyllin: Nifedipin làm giảm nồng độ của theophyllin trong huyết tương. Dùng nifedipin cùng với theophyllin làm thay đổi kiểm soát hen.

Quinidin: Nifedipin có thể làm giảm đáng kể nồng độ trong huyết thanh của quinidin ở một số người bệnh này, nhưng lại không ảnh hưởng với một số bệnh khác.

Digoxin: Nifedipin làm tăng nồng độ trong huyết thanh của digoxin khoảng 15 - 45% khi dùng đồng thời, vì vậy phải theo dõi các dấu hiệu về ngộ độc digoxin và giảm liều nếu cần.

Thuốc chẹn giao cảm alpha: Các thuốc chẹn alpha, đặc biệt là prazosin có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp do nifedipin ức chế chuyển hóa của prazosin, phải thận trọng.

Các thuốc chẹn kênh calci khác: Nồng độ trong huyết tương của cả nifedipin và diltiazem đều tăng khi dùng phối hợp 2 thuốc này với nhau. Điều này có thể là do cả 2 thuốc đều được chuyển hóa bởi cùng 1 enzym gan, nên làm giảm chuyển hóa của mỗi thuốc. Vì vậy nên hạn chế sử dụng các thuốc trong cùng một nhóm để phối hợp điều trị.

Các thuốc chống kết tập tiểu cầu: Tác dụng chống kết tập tiểu cầu tăng lên nếu phối hợp nifedipin với aspirin hoặc ticlodipin.

Các chất ức chế miễn dịch: Cyclosporin làm giảm chuyển hóa của nifedipin thông qua ức chế cạnh tranh enzym chuyển hóa cytochrom P₄₅₀.

Rifampicin: Rifampicin gây cảm ứng enzym cytochrom P₄₅₀ ở gan, vì vậy làm giảm nồng độ nifedipin trong huyết tương và làm tăng các cơn đau thắt ngực.

Các thuốc chống viêm không steroid: Indomethacin và các thuốc chống viêm không steroid khác có thể đối kháng với tác dụng

chống tăng huyết áp của các thuốc chẹn calci thông qua ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận, hoặc gây ứ muối và nước.

Nước ép bưởi (grape-fruit): Khi uống nước ép quả bưởi với nifedipin sẽ làm tăng sinh khả dụng của nifedipin. Tương tác này có thể là do một số thành phần trong nước bưởi gây ức chế enzym P₄₅₀.

Rượu: Làm tăng sinh khả dụng và ức chế chuyển hóa của nifedipin. Kết quả là nồng độ trong huyết thanh và tác dụng của nifedipin tăng lên.

Các tương tác khác: Thận trọng khi dùng đồng thời nifedipin với các thuốc sau: Các thuốc chống đông máu (dẫn chất coumarin và indandion), các thuốc chống co giật (hydantoin), quinin, các salicylat, sulfinpyrazon, estrogen, amphotericin B, các thuốc ức chế enzym carbonic anhydrase, các corticoid, các thuốc lọc tiểu thải kali (như bumetanid, furosemid, acid ethacrynic), natri phosphat...

Độ ổn định và bảo quản

Dạng viên nang nên bảo quản trong lọ sẫm màu để tránh ánh sáng, nút chặt và để ở nhiệt độ 15 - 25 °C. Dạng viên nén để trong các lọ nút chặt, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các kinh nghiệm phát hiện quá liều nifedipin còn ít. Nói chung tương tự các triệu chứng của các tác dụng không mong muốn, nhưng ở mức độ nặng hơn như: Buồn nôn, đau đầu, hạ huyết áp, tim đập nhanh hoặc chậm, đỏ bừng mặt, hạ kali máu, blok nhĩ thất...

Xử trí: Phải nhanh chóng rửa dạ dày, uống than hoạt. Nhanh chóng dùng các biện pháp điều trị hỗ trợ và triệu chứng.

Nếu hạ huyết áp, đặt người bệnh nằm ngửa, kê cao chân, rồi truyền dịch để làm tăng lượng huyết tương, tuy nhiên cần phải tránh quá tải đối với tim. Nếu huyết áp chưa điều hòa được thì tiêm tĩnh mạch calci gluconat hoặc calci clorid. Nếu người bệnh vẫn còn hạ huyết áp thì cần phải truyền các thuốc cường giao cảm như: Isoprenalin, dopamin, hoặc noradrenalin.

Nếu nhịp tim chậm thì dùng atropin, isoprenalin hoặc đặt máy tạo nhịp tạm thời.

Nếu nhịp tim nhanh, nhịp nhanh thất hoặc rung nhĩ thì khử rung, tiêm tĩnh mạch lidocain hoặc procainamid.

Nếu co giật thì truyền tĩnh mạch diazepam hoặc phenytoin.

Thông tin qui chế

Nifedipin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Adalat; Adasoft; Adoor LA; Aldalaf 10; Avensa LA; Calcigard retard; Calnif retard; Cordaflex; Dodalat-Domesco; Dornipine; Fascapin-20; Macorel; Mayemac 10; Meyernife SR; Mininif; Napincure-10; Nefsan 5; Nife-Boston 10; Nifedi-Denk 10 Retard; Nifedin; NifeHexal 30 LA; Nifehexal retard; Nifeital; Nifephabaco; Panlase 10; pms-Nifedipin; PymeNife retard; Trafedin.

NIMESULID

Cục Quản lý Dược đã có thông báo không sử dụng nimesulid và các chế phẩm có chứa nimesulid, do nimesulid gây rối loạn hệ gan mật (xem Thông tin quy chế). Các thông tin sau có tính chất tham khảo.

Tên chung quốc tế: Nimesulide.

Mã ATC: M01AX17, M02AA26.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 100 mg; nang 100 mg; gói bột 100 mg; đạn đặt trực tràng 200 mg; gel 3%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nimesulid dẫn xuất từ sulfonanilid là một thuốc chống viêm không steroid (NSAID) có tác dụng chống viêm, giảm đau, hạ sốt. Cơ chế tác dụng là ức chế cyclo-oxygenase (COX).

Nimesulid có một vài tác dụng ngoài ức chế COX có thể góp phần vào tác dụng chống viêm. Nimesulid ức chế hoạt hóa bạch cầu đa nhân trung tính và có tính chất chống oxy hóa.

Dược động học:

Thời gian tác dụng của thuốc phụ thuộc vào đường dùng thuốc, triệu chứng bệnh, có thể tóm tắt theo bảng 1 dưới đây:

Bảng 1: Thời gian tác dụng của nimesulid

Điều trị triệu chứng	Đường dùng thuốc	Thời gian bắt đầu tác dụng	Thời gian tác dụng kéo dài (liều đơn)
Sốt	uống	1 - 2 giờ	6 giờ
Viêm	uống đặt trực tràng	2 - 4 giờ -	- 6 giờ
Đau sau phẫu thuật	đặt trực tràng	30 phút	6 giờ
Thoái hóa xương khớp	uống	7 ngày	

Nimesulid hấp thu rất nhanh và mạnh qua đường tiêu hóa. Sau khi uống 1 - 4 giờ thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu, thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc. Thuốc cũng được hấp thu qua niêm mạc trực tràng nhưng nồng độ tối đa thấp hơn và đạt muộn hơn, sinh khả dụng qua đường này chỉ bằng 54 - 64% đường uống. Trong máu thuốc gắn vào protein với tỉ lệ 99%. Phần thuốc tự do tăng tới 2 - 4% ở người suy thận hoặc suy gan.

Thuốc được chuyển hóa chủ yếu ở gan và tạo ra sản phẩm chuyển hóa 4-hydroxynimesulid vẫn còn tác dụng chống viêm, giảm đau nhưng yếu hơn nimesulid. Thuốc được thải trừ qua thận 65% và qua gan 35% chủ yếu dưới dạng liên hợp. Nimesulid sau khi uống có thể đạt được nồng độ điều trị trong dịch khớp. Ở người khoẻ mạnh, nửa đời thải trừ của nimesulid là 2 - 5 giờ, của 4-hydroxynimesulid là 3 - 6 giờ.

Không có thay đổi về dược động học của nimesulid ở người cao tuổi. Đối với người suy thận vừa (Cl_{cr} 30 - 50 ml/phút), dược động học của nimesulid thay đổi ít so với người khoẻ mạnh.

Suy gan: Nguy cơ tích lũy thuốc, gây độc với gan. Một số nước và Việt Nam đã rút sói đăng ký các thành phẩm thuốc chứa hoạt chất này.

Chỉ định

Đau và viêm trong bệnh thoái hóa khớp, viêm khớp mạn tính.

Đau và viêm sau phẫu thuật, sau chấn thương (bong gân, viêm gân).

Đau trong rối loạn kinh nguyệt.

Chống chỉ định

Người có tiền sử mẫn cảm với nimesulid, aspirin và các thuốc chống viêm giảm đau không steroid khác hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Loét dạ dày - tá tràng cấp, tiền sử viêm loét, chảy máu dạ dày tá tràng, rối loạn đông máu nặng.

Suy giảm chức năng gan, thận nặng.

Trẻ em dưới 15 tuổi.

Không dùng dạng thuốc đặt trực tràng cho người bị viêm trực tràng hoặc chảy máu trực tràng.

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

Thận trọng

Để hạn chế ADR của nimesulid cần phải chọn liều thấp nhất có tác dụng và chỉ dùng thuốc trong thời gian ngắn nhất có thể.

Cần phải theo dõi chặt chẽ những người bệnh đang dùng nimesulid có dấu hiệu chán ăn, buồn nôn, nôn, đau bụng, mệt mỏi, nước tiểu xám màu hoặc vàng.

Thuốc có thể gây ra ADR ở gan, gây độc với gan cao hơn các NSAID khác, do vậy nếu có bất thường về các thông số xét nghiệm đánh giá chức năng gan phải ngừng thuốc ngay. Nên thận trọng khi sử dụng và cân nhắc giữa nguy cơ và tác dụng. Ở người bị giảm chức năng gan, sự thải trừ thuốc giảm rõ rệt và nửa đời kéo dài, do vậy cần phải giảm liều lượng thuốc xuống 4 - 5 lần so với liều ở người bình thường. Ở những người bệnh suy gan trung bình và nặng không nên dùng thuốc.

Một số ít trường hợp khi dùng nimesulid có thể gặp chảy máu hoặc loét đường tiêu hoá. Những trường hợp này phải ngừng thuốc ngay. Tương tự như các NSAID khác nimesulid cũng có thể gây tổn thương thận, do đó cần phải theo dõi chức năng thận đều đặn trước và trong khi dùng nimesulid. Nếu có biểu hiện tổn thương thận cần phải ngừng thuốc.

Nimesulid cũng ảnh hưởng đến chức năng tiêu cầu giống như các NSAID khác, nên sử dụng thuốc phải hết sức thận trọng ở người bệnh có chảy máu não, hoặc cơ địa chảy máu.

Cần cảnh báo với người dùng thuốc khi lái xe hoặc điều khiển máy móc khả năng thuốc có thể gây ngủ gà, chóng mặt.

Thời kỳ mang thai

Cấm dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Giống như các NSAID khác, nimesulid có thể làm ống động mạch của bào thai đóng lại sớm, có thể gây tăng áp lực động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh nếu dùng trong 3 tháng cuối của thai kỳ. Suy thận không phục hồi ở trẻ sơ sinh khi mẹ sử dụng nimesulid làm thuốc giảm cơn co ở giai đoạn 26 - 32 tuần.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc có bài tiết vào sữa mẹ, không dùng nimesulid ở phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nimesulid gây độc với gan nặng hơn so với các thuốc NSAID khác (gấp khoảng 1,3 lần gây độc cho gan và 1,9 lần làm tổn thương gan nặng). Tuy nhiên hầu hết các phản ứng về gan mất đi sau 2 tuần điều trị, vì vậy không nên điều trị quá 15 ngày.

Thường gặp, $ADR > 1/100$

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau dạ dày, ỉa chảy, táo bón.

TKTW: Chóng mặt, đau đầu, ngủ gà.

Da: Ngứa, mày đay.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Tiêu hóa: Loét dạ dày - tá tràng, chảy máu tiêu hoá.

Hô hấp: Cough do mẫn cảm, nhất là ở những người dị ứng với aspirin và các NSAID.

Toàn thân: Phù Quinccke.

Gan: Thay đổi một số chỉ số sinh hóa như aminotransferase, phosphatase kiềm, tăng bilirubin.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Viêm gan cấp.

Độc tính với gan cao hơn các NSAID khác có thể gây ra nhiễm độc gan, tổn thương gan và chết gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Xem mục Thận trọng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Không dùng quá 15 ngày. Nên uống thuốc sau khi ăn.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc chẹn kênh calci có thể làm tử cung mất co bóp sớm. Tuy nhiên không thấy tác dụng này làm đẻ chậm. Trong trường hợp mẹ bị hạ huyết áp do giãn mạch ngoại biên, làm lưu lượng máu phân bố lại, nên troái máu tử cung và nhau thai bị giảm, do đó có nguy cơ thai bị giảm oxy mô. Trong thử nghiệm trên động vật, các thuốc kháng calci đã gây tác dụng độc hại với phôi và/hoặc tác dụng sinh quái thai chủ yếu là dị dạng ở xương.

Do đó trong thời kỳ thai nghén, chỉ nên dùng nimodipin khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Nimodipin và/hoặc những chất chuyển hóa của thuốc này xuất hiện trong sữa chuột cống trắng cái với nồng độ cao hơn nhiều so với ở huyết tương chuột mẹ. Chưa rõ thuốc có bài tiết vào sữa người hay không, tuy nhiên người mẹ cũng không nên cho con bú khi dùng nimodipin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR xảy ra ở 11,2% người bệnh chảy máu dưới màng nhện dùng nimodipin, trong khi 6,1% người bệnh dùng giả được cung cấp.

Tắc ruột giả và tắc ruột hiêm gấp ở người bệnh dùng nimodipin, chưa xác định được mối liên quan về nguyên nhân gây nên. Có thể điều trị bảo tồn.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu.

Tim mạch: Hạ huyết áp, nhịp tim chậm, nhịp tim nhanh.

Tiêu hóa: Buồn nôn, tiêu chảy, đầy bụng.

Da: Viêm tinh mạch, mẩn ngứa.

Gan: Tăng transaminase, tăng phosphatase kiềm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Chóng mặt.

Tim mạch: Ngoại tâm thu, vã mồ hôi.

Máu: Giảm tiểu cầu.

Tiêu hóa: Táo bón.

Da: Ngứa.

Tiết niệu - sinh dục: Tăng creatinin huyết thanh và nitơ máu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Đỏ bừng mặt.

Tiêu hóa: Tắc ruột.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần dòi cẩn thận huyết áp trong khi dùng nimodipin, dựa trên được lý học và những tác dụng đã biết của thuốc chẹn kênh calci. Đối với người bệnh suy giảm chức năng gan và người cao tuổi, phải theo dõi chặt chẽ huyết áp và mạch, đồng thời cho liều thấp hơn.

Sử dụng thận trọng khi điều trị cho người bệnh suy tim sung huyết rối loạn chức năng thất trái nặng, bệnh cơ tim phì đại (đặc biệt tắc nghẽn), khi điều trị đồng thời với thuốc chẹn - beta hoặc digoxin, có phù hoặc tăng áp lực nội sọ do u sọ.

Không ngừng nimodipin đột ngột (có thể gây đau ngực).

Liều lượng và cách dùng

Do sinh khả dụng thuốc giảm khi uống cùng thức ăn nên uống thuốc 1 giờ trước khi ăn hoặc 2 giờ sau khi ăn.

Dụ phòng:

Uống 60 mg/1 lần, cách 4 giờ/1 lần, bắt đầu trong vòng 4 ngày khi có xuất huyết dưới màng nhện và tiếp tục trong 21 ngày.

Người suy gan dùng liều 30 mg/lần, cách 4 giờ/lần.

Điều trị:

Khi đã xác định xuất huyết dưới màng nhện (có thiếu hụt thần kinh), tiêm truyền tĩnh mạch qua 1 ống thông vào tĩnh mạch trung ương. Liều đầu tiên 1 mg/giờ trong vòng 2 giờ, sau đó tăng tới 2 mg/giờ (miễn là huyết áp không giảm nhiều). Liều khởi đầu phải

giảm 0,5 mg hoặc ít hơn mỗi giờ, đối với người bệnh cân nặng dưới 70 kg, ở người có huyết áp không ổn định, hoặc ở người có chức năng gan giảm. Tiêm truyền phải tiếp tục trong ít nhất 5 ngày và không quá 14 ngày. Điều trị phải bắt đầu càng sớm càng tốt.

Tương tác thuốc

Tác dụng đối với tim mạch của những thuốc chẹn kênh calci khác tăng lên khi dùng thêm nimodipin. Hạn chế dùng các thuốc chẹn kênh calci khác với nimodipin.

Cimetidin dùng cùng với nimodipin có thể làm tăng nồng độ nimodipin trong huyết tương, do ức chế chuyển hóa qua gan lần đầu của thuốc chẹn kênh calci này. Cần dòi liều nimodipin (và các thuốc chẹn kênh calci nói chung) khi bắt đầu điều trị cho người bệnh đang dùng cimetidin. Ranitidin và famotidin không ảnh hưởng đáng kể đến chuyển hóa của các chất chẹn kênh calci.

Nimodipin làm tăng tác dụng của: Muối magnesi, amifostin, phenytoin, tacrolimus, rituximab.

Tác dụng của nimodipin bị tăng lên bởi: Thuốc chẹn alpha₁, azol kháng nấm, thuốc chẹn kênh calci, cyclosporin, kháng sinh macrolid, IMAO, nước ép bưởi.

Sự cảm ứng enzym gan cytochrom P₄₅₀ do rifampicin, phenobarbital, carbamazepin và acid valproic có thể làm giảm tác dụng của nimodipin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản nang và viên nén nimodipin ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Bảo quản nang tránh ánh sáng và không để đông lạnh.

Tương kỵ

Thuốc tiêm nimodipin chứa ethanol (20%) do đó hoàn toàn tương kỵ với những nhũ tương lipid. Cần phải chú ý điều này trong khi tiêm truyền. Nguyên tắc là, chống chỉ định việc truyền qua cùng một cathete có nối hình Y.

Khi tiêm truyền nimodipin vào một tĩnh mạch ngoại biên cũng cần tiêm truyền glucose (5%) hoặc natri clorid (0,9%) qua cùng cathete có ống nối hình Y, để hòa loãng và dự phòng viêm tắc tĩnh mạch do ethanol.

Nimodipin hấp phụ nhiều vào polyvinyl clorid (PVC), do đó phải dùng ống truyền polyethylen thay thế.

Quá liều và xử trí

Không có thông báo về quá liều do uống nimodipin. Những triệu chứng quá liều có thể xảy ra liên quan đến tác dụng lên tim mạch như giãn mạch ngoại biên quá mức với hạ huyết áp toàn thân rõ rệt. Hạ huyết áp có ý nghĩa lâm sàng do quá liều nimodipin có thể cần đến liệu pháp hỗ trợ tim mạch tích cực. Có thể dùng norepinephrin hoặc dopamin để phục hồi huyết áp. Vì nimodipin liên kết nhiều với protein, thẩm tách là không có tác dụng.

Thông tin qui chế

Nimodipin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Celenal; Daehanmodifin inj.; Eftipine; HTP-Encémin; Inimod; Mianifax; Nidopin; Nimodi; Nimotop; Nimotop I.V; Nimovac-V.

NITROFURANTOIN

Tên chung quốc tế: Nitrofurantoin.

Mã ATC: J01XE01.

Loại thuốc: Thuốc nitrofuran kháng khuẩn đường tiết niệu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 50 mg, 100 mg; viên nang: 25 mg, 50 mg, 100 mg; hỗn dịch: 25 mg/ml (300 ml).

Kem, dung dịch dùng tại chỗ 0,2%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nitrofurantoin là một dẫn chất nitrofuran có tác dụng kháng khuẩn. *In vitro*, thuốc có tác dụng với hầu hết các chủng vi khuẩn Gram âm và Gram dương gây bệnh đường tiết niệu. Cơ chế tác dụng kháng khuẩn của nitrofurantoin chưa được rõ và đầy đủ. Trong tế bào vi khuẩn, nitrofurantoin bị khử thành chất trung gian gây bất hoạt hoặc biến đổi protein ribosom của vi khuẩn và một số đại phân tử khác. Do đó, nitrofurantoin ức chế quá trình sinh tổng hợp protein, DNA, RNA và quá trình sinh tổng hợp vách tế bào của vi khuẩn.

Phổ tác dụng : *In vitro*, nitrofurantoin có tác dụng trên nhiều chủng vi khuẩn *Enterococcus* cũng như các chủng Gram dương khác như các *Staphylococcus*, *Streptococcus*, mặc dù các chủng này ít có ý nghĩa lâm sàng. Hầu hết các chủng *Escherichia coli* đặc biệt nhạy cảm với nitrofurantoin, nhưng các chủng *Enterobacter* và *Klebsiella* ít nhạy cảm hơn và một số có thể kháng. *Pseudomonas aeruginosa* và hầu hết các chủng *Proteus* spp. đều đã kháng thuốc. Hoạt tính kháng khuẩn của nitrofurantoin tăng trong môi trường nước tiểu có pH acid, tác dụng sẽ bị mất nếu pH > 8.

Kháng thuốc hiếm khi xảy ra trong khi điều trị, nhưng có thể tăng khi dùng thuốc dài ngày. Kháng thuốc có thể do mất nitrofuran reductase, chất trung gian có tác dụng.

Dược động học

Nitrofurantoin được hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Tốc độ hấp thu phụ thuộc vào kích thước tinh thể của dược chất. Dạng tinh thể kích thước lớn hòa tan và hấp thu chậm hơn, nồng độ thuốc trong huyết tương thấp hơn, thời gian đạt tới nồng độ đỉnh trong nước tiểu kéo dài hơn dạng tinh thể bột. Thức ăn có thể tăng sinh khả dụng của thuốc và kéo dài khoảng thời gian nồng độ thuốc trong nước tiểu có tác dụng điều trị. Chế phẩm nitrofurantoin của các nhà sản xuất khác nhau có thể không tương đương sinh học, do vậy cần theo dõi và thay đổi thuốc nếu thấy không có đáp ứng. Nồng độ thuốc trong máu và các mô thấp, không đạt tới nồng độ kháng khuẩn do thuốc thải trừ nhanh. Thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 0,3 đến 1 giờ. Nitrofurantoin chuyển hóa ở gan và hầu hết ở các mô cơ thể, khoảng 30 - 40% liều thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi. Liều trung bình có thể cho nồng độ trong nước tiểu từ 50 - 200 microgam/ml ở người có chức năng thận bình thường. Tốc độ thải trừ phụ thuộc tuyển tính vào độ thanh thải creatinin, vì vậy hiệu quả điều trị giảm và nguy cơ ngộ độc tăng ở người bệnh giảm chức năng thận. Nitrofurantoin làm nước tiểu có màu nâu. Nitrofurantoin qua nhau thai và hàng rào máu não, tìm thấy ở dạng vết trong sữa mẹ.

Chỉ định

Các trường hợp nhiễm khuẩn đường tiết niệu cấp không có biến chứng và mạn tính do *E. coli*, *Enterococcus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus* và các chủng nhạy cảm *Klebsiella*, *Enterobacter*.

Phòng nhiễm khuẩn hoặc điều trị ngắn chấn dài ngày cho những trường hợp nhiễm khuẩn bị tái phát.

Dùng tại chỗ phối hợp thuốc khác để phòng và điều trị nhiễm khuẩn các vết bỏng độ 2 hoặc 3, khi bị nặng hoặc nhiễm khuẩn đã kháng các thuốc khác; Các nhiễm khuẩn ở da, đặc biệt trường hợp cấy ghép.

Chống chỉ định

Người quá mẫn với nitrofurantoin.

Người suy thận nặng, vô niệu, thiểu niệu, suy giảm chức năng thận.

Người bệnh thiểu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase.

Người loạn chuyển hóa porphyrin.

Trẻ em dưới 3 tháng tuổi.

Phụ nữ có thai giai đoạn gần sinh (38 - 42 tuần) và khi sinh, vì nguy cơ gây bệnh thiểu máu cho trẻ sơ sinh.

Thận trọng

Theo dõi chức năng phổi khi phải điều trị dài ngày, ngừng thuốc nếu thấy bất kỳ dấu hiệu nào gây nguy hại ở phổi.

Thận trọng với những bệnh nhân đã có tiền sử bệnh ở phổi, gan, thần kinh hoặc rối loạn dị ứng; Những người mắc các bệnh như hen, đái tháo đường mắt cân bằng điện giải, thiếu vitamin B có xu hướng dễ mắc bệnh lý thần kinh ngoại biên. Cần ngừng thuốc nếu thấy có dấu hiệu của bệnh lý thần kinh ngoại biên tiến triển.

Mặc dù các triệu chứng bệnh lý ở gan như viêm gan, vàng da úm mật, hoại tử gan hiếm khi xảy ra nhưng đã thấy thông báo có trường hợp tử vong. Do vậy, cần theo dõi cẩn thận và ngừng thuốc ngay nếu có dấu hiệu viêm gan.

Theo dõi chức năng thận khi phải điều trị dài ngày. Không khuyên dùng cho những trường hợp độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 60 ml/ phút, vì liều thường dùng của nitrofurantoin không đủ tác dụng và độc tính cao.

Thận trọng với người bệnh cao tuổi, cần điều chỉnh liều lượng, do nguy cơ ngộ độc cao, đặc biệt là tai biến cấp đường hô hấp.

Phụ nữ mang thai.

Thời kỳ mang thai

Cần cẩn nhắc và thận trọng khi chỉ định dùng nitrofurantoin để điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu ở người mang thai.

Chống chỉ định dùng nitrofurantoin cho người mang thai đủ tháng (38 - 42 tuần).

Thời kỳ cho con bú

Nitrofurantoin có thể sử dụng đối với người cho con bú, loại trừ trường hợp trẻ bị thiểu glucose-6-phosphat dehydrogenase (G6PD).

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR xảy ra ở khoảng 1% người bệnh dùng thuốc. Thường gặp là các phản ứng mẫn cảm có hồi phục, nhưng các phản ứng cấp và đôi khi rất nặng có thể xảy ra ở phổi rất cần phải lưu ý.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Sốt, đau cơ, khô miệng, nhức đầu, chóng mặt.

Máu: Tăng bạch cầu đa nhân, tăng bạch cầu ura eosin.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ia chảy.

Da: Ngoại ban, mày đay, ngứa.

Gan: Biến đổi ở gan giống hình ảnh của viêm gan mạn hoạt động hoặc vàng da úm mật, tăng transaminase.

Hô hấp: Tăng dài xơ trên X-quang phổi. Thâm nhiễm phổi, tràn dịch màng phổi, khó thở, ran ẩm, triệu chứng hen.

Thần kinh: Bệnh dây thần kinh ngoại vi.

Ít gặp và hiếm gặp, ADR < 1/100

Máu: Giảm bạch cầu đa nhân, giảm tiểu cầu, thiểu máu tan máu ở người thiểu hụt G6PD di truyền.

Thần kinh: Tăng áp lực nội sọ lành tính.

Tiêu hóa: Viêm tuyến mang tai.

Hô hấp: Xơ phổi.

Bệnh khác: Rụng tóc tạm thời, rung giật nhăn cầu, lupus ban đỏ hệ thống.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Với các trường hợp bị tổn thương ở phổi ngay cả khi ngừng thuốc, đặc biệt khi dùng thuốc dài ngày, phải được điều trị theo chuyên khoa. Khi gặp các phản ứng bệnh dây thần kinh ngoại biên, cần ngừng thuốc ngay và điều trị triệu chứng, hỗ trợ nếu cần.

Trường hợp viêm ruột có giả mạc có thể tăng khi dùng các thuốc chống nhiễm khuẩn. Trường hợp nhẹ có thể hết khi ngừng thuốc.

Trường hợp trung bình đến nặng có thể phải cho truyền dịch, cung cấp điện giải, thay thế protein. Nếu người bệnh không đáp ứng với các liệu pháp này hoặc trong những trường hợp nặng hơn, sử dụng các thuốc kháng khuẩn nếu cần.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc dùng đường uống.

Thuốc cũng có thể được dùng dạng kem hoặc dung dịch bôi tại chỗ chữa bệnh ngoài da.

Người lớn: Uống 50 - 100 mg/lần, 4 lần/ ngày. Thời gian điều trị thường phải 7 ngày.

Hoặc dùng liều theo thể trọng: 5 - 7 mg/kg, chia làm 4 lần (tối đa 10 mg/kg/ngày).

Phòng tái phát: 50 - 100 mg/lần/ ngày, uống trước khi đi ngủ.

Trẻ em > 3 tháng tuổi: Liều thường dùng 3 mg/kg/ngày, chia 4 lần. Có thể dùng mức liều cao hơn là 5 - 7 mg/kg thể trọng/24 giờ, chia 4 lần.

Phòng tái phát: Dùng dài ngày với liều 1 mg/kg/ngày, uống 1 lần trước khi đi ngủ.

Đợt điều trị ít nhất 1 tuần hoặc 3 ngày sau khi cấy vi khuẩn nước tiểu cho kết quả âm tính và không được vượt quá 14 ngày.

Điều chỉnh liều cho người bệnh thận: Độ thanh thải creatinin > 60 ml/phút dùng như liều bình thường; chống chỉ định trong trường hợp thanh thải creatinin < 60 ml/phút, thrombocytopenia hoặc thrombocytopenia.

Để tránh và giảm phản ứng đối với dạ dày - ruột, đồng thời làm tăng hấp thu và dung nạp, cần uống nitrofurantoin trong bữa ăn.

Tương tác thuốc

Nitrofurantoin và các kháng sinh nhóm quinolon đối kháng *in vitro*, nhưng chưa rõ tương tác trên lâm sàng.

Tác dụng kháng khuẩn của thuốc giảm khi có mặt các chất ức chế carbonic anhydrase và các thuốc khác làm kiềm hóa nước tiểu, do vậy không nên dùng đồng thời.

Các thuốc thải acid uric niệu, như probenecid, sulfapyrazone có thể ức chế bài tiết nitrofurantoin ở ống thận, làm tăng nồng độ trong máu, tăng nguy cơ ngộ độc và làm giảm hiệu quả điều trị viêm đường tiết niệu.

Thuốc kháng acid có chứa magnesi trisilicat có thể làm giảm hấp thu nitrofurantoin qua đường tiêu hóa.

Nitrofurantoin có thể gây phản ứng dương tính giả, khi xét nghiệm glucose niệu bằng phương pháp khử đồng.

Độ ổn định và bảo quản

Nitrofurantoin tương đối bền khi ở dạng thuốc rắn và dạng hỗn dịch; bảo quản ở nhiệt độ không quá 25 °C, tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Nitrofurantoin tương kỵ với đệm citrat, phản ứng tạo thành tạp chất acid 3-(5-nitrofuryliden amino) hydantoin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chủ yếu là nôn.

Để giảm hấp thu, khi dùng quá liều, gây nôn nếu bệnh nhân không tự nôn được.

Điều trị: không có thuốc giải độc đặc hiệu, chủ yếu duy trì cung cấp lượng dịch truyền lớn để tăng cường bài tiết thuốc qua nước tiểu. Thăm tách máu nếu cần loại thuốc nhanh hơn.

Chăm sóc hỗ trợ, chú ý rối loạn tâm thần.

Thông tin qui chế

Nitrofurantoin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Apo-Nitrofurantoin.

NIZATIDIN

Tên chung quốc tế: Nizatidine.

Mã ATC: A02BA04.

Loại thuốc: Thuốc kháng thụ thể H₂.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 75 mg.

Nang: 150 mg, 300 mg.

Dung dịch, uống: 15 mg/ml (473 ml, 480 ml).

Thuốc tiêm: 25 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nizatidin ức chế cạnh tranh với tác dụng của histamin ở thụ thể H₂ của các tế bào thành dạ dày, làm giảm bài tiết acid dịch vị cả ngày và đêm, cả khi bị kích thích do thức ăn, histamin, pentagastrin, cafein, insulin. Hoạt tính kháng thụ thể H₂ của nizatidin có tác dụng thuận nghịch. Tác dụng ức chế bài tiết acid dịch vị do kích thích của nizatidin tương tự như ranitidin và mạnh hơn cimetidin 4 - 10 lần. Sau khi uống một liều nizatidin 300 mg, bài tiết acid dạ dày vào ban đêm bị ức chế 90%, kéo dài tới 10 giờ và bài tiết acid dạ dày do kích thích bởi thức ăn bị ức chế 97% kéo dài tới 4 giờ. Tùy theo liều dùng, nizatidin cũng gián tiếp làm giảm bài tiết pepsin do giảm thể tích bài tiết acid dịch vị.

Tác dụng ức chế của nizatidin đối với bài tiết acid dạ dày không có tính chất tích lũy và tính nhòe thuốc cũng không phát triển nhanh. Đa số nghiên cứu cho là không có hiện tượng tăng bài tiết acid dạ dày sau khi hoàn thành điều trị ở người bị loét tá tràng. Nizatidin gây tăng bài tiết yếu tố nội tại do betazol kích thích. Thuốc có thể bảo vệ niêm mạc dạ dày, chống lại tác dụng kích ứng của một số thuốc (như thuốc chống viêm không steroid).

Nizatidin không có tác dụng nhiều đến nồng độ huyết thanh của gastrin, gonadotrophin, prolactin, hormon tăng trưởng, hormon kháng niệu, cortison, testosteron, 5- α -dihydrotestosterone hoặc estradiol.

Dược động học

Nizatidin hấp thu nhanh, dễ dàng và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa nên sinh khả dụng khi uống khoảng 70%, có thể tăng nhẹ khi có mặt thức ăn và giảm nhẹ khi có mặt thuốc kháng acid nhưng thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng. Dùng đường tĩnh mạch, tác dụng ức chế bài tiết acid dạ dày bắt đầu trong vòng 30 phút. Thời gian và mức độ ức chế bài tiết acid dạ dày do nizatidin phụ thuộc vào liều, ức chế tối đa với liều uống 300 mg.

Nizatidin gắn khoảng 35% vào protein huyết tương, thể tích phân bố là 0,8 - 1,5 lít/kg ở người lớn. Nizatidin qua được nhau thai và phân bố vào sữa mẹ. Trong một nghiên cứu dùng thuốc cho người mẹ đang cho con bú, khoảng 0,1% liều uống đã tìm thấy trong sữa mẹ. Chưa biết là nizatidin có vào được dịch não tuy hay không, tuy rằng đa số các thuốc kháng thụ thể H₂ qua được hàng rào máu - não. Nizatidin chuyển hóa một phần nhỏ ở gan, các chất chuyển hóa đã được xác định là: Nizatidin N-2-oxyd, nizatidin S-oxyd, N-2-monodesmethylnizatidin, trong đó N-2-monodesmethylnizatidin có khoảng 60% hoạt tính của nizatidin. Nửa đời thải trừ khoảng 1 - 2 giờ, hầu như không bị ảnh hưởng do tuổi, nhưng kéo dài khi suy thận. Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, trên 90% liều uống của nizatidin thải trừ qua nước tiểu trong vòng 12 - 16 giờ, khoảng 60 - 65% dưới dạng không chuyển hóa. Dưới 6% liều uống của nizatidin được thải trừ qua phân.

Chỉ định

Loét tá tràng tiến triển.

Điều trị duy trì loét tá tràng với liều thấp để giảm tái phát sau khi vết loét đã liền.

Loét dạ dày lành tính tiến triển, bao gồm cả loét do sang chấn tâm lý (stress) hay do thuốc chống viêm không steroid.

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản.

Hội chứng tăng tiết acid dịch vị Zollinger-Ellison.

Làm giảm các triệu chứng rối loạn tiêu hóa do thừa acid dịch vị (nóng rát, khó tiêu, ợ chua).

Chống chỉ định

Quá mẫn với các thuốc kháng thụ thể H₂ hoặc quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Trước khi dùng nizatidin để điều trị loét dạ dày, phải loại trừ khả năng ung thư, vì thuốc có thể che lấp các triệu chứng và làm chậm chẩn đoán ung thư.

Mẫn cảm chéo: Những người bệnh mẫn cảm với một trong những thuốc kháng thụ thể H₂ có thể cũng mẫn cảm với các thuốc khác trong nhóm kháng H₂ histamin.

Dùng thận trọng và giảm liều và/hoặc kéo dài khoảng cách giữa các lần dùng thuốc ở người suy thận ($Cl_{cr} < 50 \text{ ml/phút}$) vì thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận.

Cân nhắc nguy cơ/lợi ích khi dùng ở người xơ gan hoặc suy gan (có thể phải giảm liều hoặc kéo dài khoảng cách giữa các lần dùng thuốc).

Độ an toàn và hiệu quả của nizatidin đối với trẻ dưới 12 tuổi chưa được chứng minh.

Thời kỳ mang thai

Nizatidin qua được nhau thai. Các nghiên cứu dùng nizatidin ở phụ nữ mang thai chưa đầy đủ, vì vậy chỉ dùng thuốc khi thật cần thiết và theo lời khuyên của thầy thuốc.

Nghiên cứu trên chuột và thỏ uống với liều lên tới 1 500 mg và 275 mg/kg/ngày (gấp 40,5 và 14,6 lần liều dùng cho người dựa trên diện tích cơ thể, tương ứng), không thấy có dấu hiệu ảnh hưởng đặc đến thai.

Thời kỳ cho con bú

Nizatidin bài tiết vào sữa mẹ, có thể gây ADR nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ. Người mẹ nên ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc hoặc ngừng dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nizatidin có rất ít hoặc không có tác dụng kháng androgen, mặc dù có một vài thông báo về chứng vú to và giảm dục năng ở nam giới. Nizatidin cũng không ảnh hưởng đến nồng độ prolactin và không ảnh hưởng đến thanh thai qua gan của các thuốc khác. Các ADR của nizatidin trên tim ít hơn các thuốc kháng thụ thể H₂ khác.

Thường gặp, ADR > 1/100.

Da: Phát ban, ngứa, viêm da tróc vảy.

Hô hấp: Ho, chảy nước mũi, viêm họng, viêm xoang.

Khác: Đau lưng, đau ngực.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100.

Da: Mày đay.

Tiêu hóa: Đau bụng, tiêu chảy, táo bón, khô miệng, nôn.

Toàn thân: Sốt, nhiễm khuẩn. Tăng acid uric máu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Chóng mặt, mệt mỏi, mất ngủ, đau đầu.

Da: Hồng ban da dạng, rụng tóc, hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm toàn bộ huyết cầu.

Tim mạch: Loạn nhịp (nhịp tim nhanh hoặc nhịp tim chậm), hạ huyết áp tự thể, блок nhĩ - thất, ngất.

Quá mẫn: Sốc phản vệ, phù mạch, phù thanh quản, co thắt phế quản, viêm mạch.

Gan: Viêm gan, vàng da, ứ mật, tăng enzym gan.

Tâm thần: Bồn chồn, áo giác, nhầm lẫn.

Nội tiết: Giảm khả năng tình dục, chứng vú to ở đàn ông.

Cơ khớp: Đau cơ, đau khớp.

Mắt: Rối loạn thị giác.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nizatidin thường dung nạp tốt. Các triệu chứng nhẹ như nhức đầu, đau họng, mất ngủ... thường hết khi tiếp tục điều trị. Trong một thử nghiệm lâm sàng có kiểm tra, khoảng 4,5% người bệnh phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Nizatidin dùng đường uống và đường truyền tĩnh mạch.

Liều dùng:

Người lớn:

Loét dạ dày - tá tràng lành tính tiến triển: Uống mỗi ngày một lần 300 mg vào buổi tối hoặc mỗi lần 150 mg, ngày 2 lần vào buổi sáng và buổi tối, trong 4 - 8 tuần. Độ an toàn và hiệu quả điều trị kéo dài trên 8 tuần chưa được xác định.

Liều duy trì để phòng loét tá tràng tái phát: Uống mỗi ngày một lần 150 mg vào buổi tối. Một số chuyên gia khuyên điều trị có thể kéo dài tới 1 năm, tuy nhiên hiệu quả và độ an toàn chưa được xác định.

Đối với những người bệnh đang điều trị trong bệnh viện, khi dùng đường uống không thích hợp và các người bệnh loét dạ dày - tá tràng đang chảy máu, có thể dùng trong thời gian ngắn bằng đường truyền tĩnh mạch liên tục hoặc không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat.

Truyền liên tục: Hòa tan 300 mg thuốc trong 150 ml dịch truyền, truyền với tốc độ 10 mg/giờ.

Truyền không liên tục: Pha loãng 100 mg thuốc trong 50 ml dịch truyền, truyền trong 15 phút, mỗi ngày 3 lần.

Tổng lượng thuốc dùng đường tĩnh mạch không quá 480 mg/ngày. Tránh truyền tĩnh mạch nhanh vì có thể gây loạn nhịp tim hoặc hạ huyết áp tự thể.

Loét dạ dày - tá tràng có vi khuẩn Helicobacter pylori: Phối hợp nizatidin (hiện nay, một thuốc úc ché bom proton thường được ra dùng hơn trong một tuần) với hai trong các kháng sinh: Amoxicilin, tetracyclin, clarithromycin, kháng sinh nhóm imidazol (metronidazol).

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản: Mỗi lần uống 150 mg, ngày 2 lần có thể tới 12 tuần với người lớn. Cũng có thể uống 300 mg 1 lần lúc đi ngủ nhưng nên uống làm 2 lần thì hơn.

Làm giảm triệu chứng khó tiêu: Mỗi lần uống 75 mg, có thể uống nhắc lại nếu cần thiết, tối đa 150 mg/ngày, trong 14 ngày.

Phòng các triệu chứng nóng ngực, khó tiêu, ợ chua: Người bệnh ≥ 12 tuổi, uống 75 mg từ 30 - 60 phút trước khi ăn hoặc uống mỗi ngày một hoặc hai lần (không được quá 150 mg/24 giờ), dùng không quá 2 tuần trừ khi có chỉ dẫn của bác sĩ.

Trẻ em:

Sự an toàn và hiệu quả của nizatidin đối với trẻ em < 12 tuổi chưa được chứng minh.

Liều thường dùng cho trẻ em và thiếu niên là 150 mg/lần, 2 lần/ngày. Không quá 300 mg/ngày

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản: Trẻ em ≥ 12 tuổi, mỗi lần uống 150 mg, ngày 2 lần, dùng tới 8 tuần.

Suy thận: Giảm liều dựa theo mức lọc cầu thận (Cl_{cr}).

Điều trị loét dạ dày lành tính tiến triển, loét tá tràng tiến triển:

Cl_{cr} 20 - 50 ml/phút: Giảm liều 50% hoặc uống mỗi ngày một lần 150 mg.

$Cl_{cr} < 20 \text{ ml/phút}$: Giảm liều 75% hoặc uống mỗi lần 150 mg, 2 ngày dùng một lần.

Điều trị duy trì loét tá tràng:

Cl_{cr} 20 - 50 ml/phút: Uống mỗi lần 150 mg, 2 ngày dùng một lần.

$\text{Cl}_{\text{cr}} < 20 \text{ ml/phút}$: Uống mỗi lần 150 mg, 3 ngày dùng một lần.
Suy gan nặng: Nên giám liều (1/3 liều) và dùng viên nang 150 mg, nhất là khi có kết hợp suy thận.

Lưu ý:

Có thể phải tăng liều thuốc kháng thụ thể H_2 ở người bị bóng, do có tăng thanh thải của các thuốc kháng thụ thể H_2 ở những người bệnh này.

Tương tác thuốc

Thuốc lá: Hiệu lực ức chế bài tiết acid dịch vị vào ban đêm của các thuốc kháng thụ thể H_2 có thể bị giảm do hút thuốc lá. Người bị loét dạ dày nên ngừng hút thuốc hoặc ít nhất tránh hút thuốc sau khi uống liều thuốc kháng thụ thể H_2 cuối cùng trong ngày.

Rượu: Tránh dùng đồ uống có cồn.

Không giống như cimetidin, nizatidin không ức chế cytochrome P₄₅₀ nên ít tác động lên chuyển hóa của các thuốc khác. Tuy nhiên, giống như các thuốc kháng thụ thể H_2 khác, do làm tăng pH dạ dày nên có thể ảnh hưởng đến hấp thu của một số thuốc khác.

Thuốc kháng acid: Dùng đồng thời với thuốc kháng thụ thể H_2 có thể làm giảm hấp thu thuốc kháng thụ thể H_2 . Khuyên người bệnh không uống bất kỳ thuốc kháng acid nào trong vòng 1 giờ sau uống thuốc kháng thụ thể H_2 .

Thuốc gây suy tụy: Cloramphenicol, cyclophosphamid... dùng cùng thuốc kháng thụ thể H_2 có thể làm tăng hiện tượng giảm bạch cầu trung tính hoặc rối loạn tạo máu khác.

Itraconazol hoặc ketoconazol: Làm giảm đáng kể hấp thu của hai thuốc này do thuốc kháng thụ thể H_2 làm tăng pH dạ dày, vì vậy phải uống các thuốc kháng thụ thể H_2 ít nhất 2 giờ sau uống itraconazol hoặc ketoconazol.

Salicylat: Nizatidin có thể làm tăng nồng độ huyết thanh salicylat khi dùng đồng thời với acid acetylsalicylic liều cao.

Sucrufat: Làm giảm hấp thu của các thuốc kháng thụ thể H_2 , phải uống hai thuốc cách nhau ít nhất là 2 giờ.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ < 30 °C.

Quá liều và xử trí

Thông tin về độc tính cấp của nizatidin còn hạn chế. Chưa biết liều gây chết cấp của nizatidin ở người.

Triệu chứng: Trên động vật, quá liều nizatidin có triệu chứng cholinergic gồm: Chảy nước mắt, tiết nước bọt, nôn, co đồng tử, ỉa chảy.

Xử trí:

Không có thuốc giải độc đặc hiệu, chỉ điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Giảm hấp thu: Gây nôn, rửa dạ dày, uống than hoạt.

Con co giật: Tiêm tĩnh mạch diazepam.

Nhip tim chậm: Điều trị bằng atropin. Loạn nhịp thất: Điều trị bằng lidocain.

Theo dõi lâm sàng và điều trị hỗ trợ. Thảm phân máu không loại bỏ được nizatidin.

Thông tin qui chế

Nizatidin có trong Danh mục các thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Beeaxadin Cap; Exad; Judgen; Mizatin cap; Ultara; Vaxidin Caps.

NORADRENALIN (Norepinephrin)

Tên chung quốc tế: Noradrenaline/Norepinephrine.

Mã ATC: C01CA03.

Loại thuốc: Thuốc giống thần kinh giao cảm. Thuốc chủ vận alpha/beta.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ông tiêm: Noradrenalin tartrat: 2 mg/ml, 200 microgam/ml; noradrenalin D-bitartrat monohydrat: 8 mg/4 ml, 1 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Noradrenalin (NA) hoàn toàn giống catecholamin nội sinh do tuy thượng thận và mô thần kinh giao cảm tổng hợp. Cả hai đều là chất đồng phân tách tuyền, có tác dụng mạnh hơn dạng đồng phân hữu tuyền nhiều lần.

NA chủ yếu tác động trực tiếp lên các thụ thể alpha adrenergic. Thuốc cũng kích thích trực tiếp lên các thụ thể beta-adrenergic ở tim (thụ thể beta₁-adrenergic) nhưng không có tác dụng lên thụ thể beta₂-adrenergic ở phế quản và mạch máu ngoại vi. Tuy nhiên, tác dụng của NA lên thụ thể beta₁ yếu hơn tác dụng của epinephrin hay của isoproterenol. Người ta cho rằng tác dụng lên thụ thể alpha-adrenergic là do ức chế sự tạo thành AMP vòng (adenosin monophosphat 3', 5') vì ức chế hoạt động của enzym adenyl cyclase, trái lại, tác dụng lên thụ thể beta-adrenergic là do kích thích hoạt tính của adenyl cyclase. Tác dụng chính của NA với liều điều trị là gây co mạch và kích thích tim. NA làm giảm dung tích và tăng sức cản của mạch do tác động lên các thụ thể alpha-adrenergic. Sức cản ngoại vi tăng dẫn đến tăng cả huyết áp tâm thu và tâm trương. Lưu lượng máu tới các tạng quan trọng, da và cơ vân bị giảm. Co mạch tại chỗ do NA có thể làm giảm máu lưu thông và/hoặc hoại tử. NA có thể làm giảm thể tích tuần hoàn (khi dùng kéo dài) do dịch thoát mạch vào các khoang gian bào vì co mạch sau mao mạch. NA gây co mạch phổi, dẫn đến tăng áp lực động mạch. Co mạch máu thận do NA, làm giảm lưu lượng máu thận. Trên người bệnh hạ huyết áp, lúc đầu NA có thể làm giảm lượng nước tiểu, giảm bài tiết natri và kali. Ở người bệnh mà thể tích máu không bị giảm thì dòng máu đến thận và tốc độ lọc cầu thận tăng lên vì huyết áp toàn thân tăng về mức bình thường; tuy nhiên, khi huyết áp tiếp tục tăng lên tới mức tăng huyết áp thì các thông số này lại giảm xuống. Trên tim, NA tác động lên các thụ thể beta₁-adrenergic làm tăng co sợi cơ tim. NA cũng có tác dụng làm tăng tần số tim nhưng tác dụng này bị triệt tiêu vì khi huyết áp tăng gây phản xạ làm tăng hoạt động của dây X, kết quả là thường thấy nhịp tim chậm lại và lưu lượng tim không thay đổi hoặc giảm. Điều này cũng có thể xảy ra sau khi dùng NA kéo dài hoặc liều cao, nếu máu tĩnh mạch trở về tim bị giảm do tăng sức cản mạch ngoại vi. NA trực tiếp làm co động mạch vành nhưng tác dụng này lại được bù trừ nhờ giãn mạch vành gián tiếp do tác dụng tăng chuyển hóa cơ tim của chính NA. Trên người bệnh hạ huyết áp, lưu lượng máu mạch vành tăng do huyết áp toàn thân tăng cũng như do giãn động mạch vành thứ phát. Trên người bệnh bị nhồi máu cơ tim cấp và bị hạ huyết áp thì cung cấp oxy cho cơ tim có thể tăng ở những vùng tim không bị tổn thương. Tuy vậy, do tác dụng tăng co cơ tim, NA làm co tim tăng tiêu thụ oxygen, làm tăng công năng của tim và làm giảm hiệu suất của tim. Ở một số người bệnh có thể tăng tần trạng cơ tim thiếu oxy và làm tổn thương rộng hơn. Điều trị hạ huyết áp và làm tăng máu tĩnh mạch trở về tim giúp cho nhịp và tần số tim trở về bình thường. Tuy nhiên, NA làm tăng tần dễ bị kích thích của tim và có thể ảnh hưởng lên nhịp tâm thất, nhất là sau khi dùng liều cao hoặc khi tim đã nhạy cảm với NA, hay do trước đây đã dùng các thuốc khác như digitalis hay một số thuốc mê hoặc do bị nhồi máu cơ tim cấp, thiếu oxygen hay tăng CO₂ trong máu. Loạn nhịp tim (nhịp nhanh thất, ngoại tâm thu thất nhịp đôi, phân ly nhĩ - thất, rung thất) có thể xảy ra. NA làm giảm lưu lượng máu và tiêu thụ oxy não. Tuy vậy, dùng NA cho người bệnh bị giảm lưu lượng máu não do huyết áp thấp hay do suy mạch não lại làm tăng lưu lượng máu não do tăng huyết áp toàn thân và tăng lưu lượng tim.

NA có tác dụng lên hệ TKTW và lên chuyển hóa ít hơn adrenalin nhưng vẫn có thể làm tăng phân giải glycogen và ức chế giải phóng insulin, dẫn đến tăng đường huyết. NA có thể làm tăng nhẹ thể tích hô hấp nhưng nó không phải là thuốc kích thích hô hấp. NA có thể gây co cơ tử cung của người mẹ đang mang thai.

Dược động học

Sau khi uống, NA bị phân hủy ở đường tiêu hóa nên không được hấp thu; nếu tiêm dưới da thuốc được hấp thu kém. Khi dùng đường tĩnh mạch, đáp ứng co mạch xảy ra rất nhanh. Thời gian tác dụng của thuốc ngắn và tác dụng tăng huyết áp chậm dứt trong vòng 1 - 2 phút sau khi ngừng truyền. NA chủ yếu khu trú ở mô thần kinh giao cảm. Thuốc qua nhau thai nhưng không qua được hàng rào máu - não.

Tác dụng dược lý của NA chủ yếu do NA được hấp thu và chuyển hóa ở tận cùng các sợi thần kinh giao cảm. NA bị chuyển hóa ở gan và ở các mô khác nhờ các enzym catechol-O-methyltransferase (COMT) và monoamin oxidase (MAO). Các chất chuyển hóa chính là acid vanillylmandelic (VMA) và normetanephrin, là những chất không có hoạt tính. Các chất chuyển hóa đào thải qua thận dưới dạng liên hợp. Chỉ có một lượng nhỏ NA được đào thải dưới dạng không biến đổi.

Chỉ định

Kiểm soát huyết áp trong tụt huyết áp cấp hay tình trạng sốc: NA được chỉ định như một thuốc phụ để điều trị huyết áp thấp vẫn kéo dài trong sốc sau khi đã được bồi phụ dịch đầy đủ (hiệu quả của thuốc trong điều trị sốc vẫn còn chưa rõ ràng, đặc biệt trong sốc do nhiễm khuẩn huyết, bong, chấn thương hay quá liều thuốc. Thuốc có thể gây ADR trên người bệnh).

Ngừng tim: Là thuốc dùng phối hợp trong ngưng tim có huyết áp thấp.

Kéo dài tác dụng gây tê: Có thể dùng NA, nhưng trong mục đích này, adrenalin được ưu dùng hơn.

Chống chỉ định

Tụt huyết áp do thiếu hụt khối lượng tuần hoàn như mất máu, huyết tương, dịch, điện giải. Thuốc chỉ phát huy tác dụng nếu người bệnh giảm thể dịch tuần hoàn được bù đắp đầy đủ.

Người bệnh thiếu oxy nặng hoặc tăng CO₂ trong máu (dễ gây loạn nhịp tim).

Người bệnh gây mê bằng cyclopropan hay các thuốc mê nhóm halogen (dễ gây loạn nhịp tim).

Người bệnh bị huyết khối mạch ngoại biên hoặc mạch mạc treo (tăng thiểu máu cục bộ và làm tổn thương nhồi máu lan rộng hơn), trừ khi cần thiết dùng do đe dọa đến tính mạng người bệnh.

Chống chỉ định dùng NA phối hợp với thuốc tê tại chỗ để gây tê ngón tay chân, tai, mũi và bộ phận sinh dục.

Tăng huyết áp.

Không tiêm vào tĩnh mạch cẳng chân, đặc biệt ở người già hoặc những người mắc bệnh tắc mạch, xơ vữa động mạch, đái tháo đường, hoặc bệnh Buerger.

Thận trọng

Người bệnh bị tăng huyết áp, ưu nặng giáp, trẻ nhỏ.

Người bệnh đang dùng các thuốc chống trầm cảm ba vòng và các thuốc ức chế MAO.

Bệnh mạch vành, mạc treo ruột, huyết khối mạch ngoại vi, sau đột quỵ, đau thắt ngực thể Prinzmetal, cường giáp, đái tháo đường, giảm dung lượng máu, thoát máu tại vị trí tiêm có thể gây hoại tử, tăng tính nhạy cảm với glôcôm góc đóng.

NA gây kích ứng mô nặng nên chỉ truyền dung dịch thuốc đã được pha loãng, nếu có thể nên truyền tĩnh mạch trung tâm hoặc các mạch lớn.

Thời kỳ mang thai

NA có thể làm giảm tưới máu qua nhau thai, nên tránh dùng NA trong thời kỳ mang thai và ở giai đoạn cuối thai kỳ NA kích thích co tử cung có thể gây ngạt thai nhi.

Chỉ dùng NA cho người mang thai khi tính mạng thực sự bị đe dọa.

Thời kỳ cho con bú

Phải thận trọng khi dùng NA đối với người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các chế phẩm thuốc tiêm của NA hiện đang có trên thị trường có chứa natri metabisulfit là chất có thể gây ra các phản ứng dị ứng (phản vệ, con hen ác tính hay nặng) ở một số người mẫn cảm. NA có thể gây hoại tử và tróc vẩy tại nơi tiêm do tác dụng gây co mạch của NA.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu, mệt mỏi, hoa mắt chóng mặt.

Tuần hoàn: Đau vùng trước ngực, đánh trống ngực, nhịp tim chậm, nhịp tim nhanh.

Hô hấp: Khó thở.

Tiêu hóa: Đau sau ức hoặc đau họng.

Thần kinh: Run đầu chi, lo âu.

Mắt: Glôcôm góc đóng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, đau đầu nặng, nhiễm toan chuyển hóa.

Da: Vã mồ hôi, tái nhợt.

Hô hấp: Khó thở, ngừng thở.

Nội tiết: Sưng tuyến giáp không rõ nguyên nhân.

Tuần hoàn: Tăng mạnh huyết áp, chảy máu não, giảm lưu lượng tim, loạn nhịp tim có thể gây tử vong (nhịp nhanh thất, ngoại tâm thu thất nhịp đôi, nhịp nút, phân ly nhĩ - thất, rung thất) hoại tử hay mảng mạc ở mô tại nơi tiêm truyền.

Thần kinh: Bồn chồn, lo âu, mất ngủ, co giật.

Tiết niệu: Giảm lượng nước tiểu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Khi dùng thuốc kéo dài: Phù, chảy máu, viêm cơ tim khu trú, chảy máu dưới ngoại tâm mạc, hoại tử ruột, gan hoặc thận. Hoại tử chi dưới, khi truyền thuốc vào tĩnh mạch cổ chân.

Đau đầu bao gồm chảy máu não gây tử vong khi dùng lidocain và NA ti lệ 1: 25 000 để gây tê trong nha khoa.

Sợ ánh sáng, xanh xao, ra mồ hôi nhiều, nôn, đau sau xương ức và đau hầu họng, tăng huyết áp nghiêm trọng, chảy máu não, co giật và đau đầu (thâm chí dùng liều thông thường hay khi quá liều ở người bệnh quá mẫn với tác dụng của NA, thí dụ người bệnh cường giáp). Đau đầu có thể là triệu chứng của tăng huyết áp. Gây co mạch nội tạng và ngoại vi nghiêm trọng, giảm dòng máu đến các cơ quan quan trọng nhất cho sự sống, giảm tưới máu thận do đó làm giảm lượng nước tiểu, thiếu oxygen mô và gây acid chuyển hóa. Tác dụng phụ này thường xảy ra ở người bệnh bị giảm dung tích máu.

NA làm tăng tiêu thụ oxygen trong suy tim và làm tăng hoạt động của tim. Công suất tim bị giảm nếu dùng NA kéo dài hoặc liều cao, điều này có thể gây bất lợi trên người bệnh cao tuổi hoặc những người bệnh có tuần hoàn mạch vành hoặc tuần hoàn não kém. NA có thể gây tim đập nhanh kèm theo loạn nhịp gây tử vong, bao gồm nhịp nhanh thất, nhịp đôi, phân ly nhĩ thất và rung nhĩ. Loạn nhịp hay xảy ra trên người bệnh đột quỵ, thiếu oxygen, tăng CO₂ huyết hoặc những người bệnh đang dùng thuốc làm tăng sự kích thích tim như cyclopropan hoặc các thuốc gây mê nhóm halogen.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trước hoặc trong khi dùng NA cần phát hiện và điều chỉnh tình trạng thiếu oxygen mô, tăng CO₂ máu, toan huyết (là những yếu tố làm giảm hiệu lực và làm tăng ADR của NA).

Ngừng ngay truyền thuốc.

Có thể điều trị nhịp tim chậm bằng tiêm atropin.

Cần luôn luôn kiểm tra vị trí tiêm truyền để xem có thông không và xem tĩnh mạch truyền thuốc có bị tráng nhợt không. Nếu thấy tĩnh mạch được truyền bị tráng nhợt hoặc nếu phải truyền kéo dài thì nên định kỳ chuyển đổi vị trí truyền.

Nếu có thoát mạch thì cần tiêm ngay càng sớm càng tốt (trong vòng 12 giờ) vào vùng có thoát mạch 10 - 15 ml dung dịch natri clorid chứa 5 - 10 mg phentolamin mesylat (dùng bơm tiêm và kim để tiêm dưới da), tiêm rộng vào vùng bị tổn thương (là vùng thấy lạnh, rắn và có màu tái).

Có thể ngăn ngừa huyết khối, các phản ứng xung quanh tĩnh mạch được truyền và hoại tử, ở người bệnh nhồi máu cơ tim, tụt huyết áp, bằng cách cho thêm 100 - 200 đơn vị heparin cho mỗi giờ vào dịch truyền NA.

Để phát hiện và điều trị giảm thể tích tuần hoàn, cần theo dõi huyết áp tĩnh mạch trung tâm hay áp lực đồ dày thất trái.

Cần phải điều chỉnh giảm thể tích máu dày đủ trước khi bắt đầu dùng NA. Trong trường hợp cấp cứu, có thể dùng NA để hỗ trợ cho việc bồi phụ dịch như là một biện pháp trợ giúp tạm thời để duy trì máu đến mạch vành và mạch não. Không được dùng NA duy nhất để điều trị người bệnh giảm thể dịch tuần hoàn. Nếu huyết áp lại bị tụt thì có thể phải truyền thêm dịch trong và sau khi điều trị bằng NA.

Khi gây mê bằng cyclopropan hoặc các thuốc gây mê có halogen, nên dùng methoxamin hay phenylephrin thay cho NA (ít kích thích tim hơn). Nếu xảy ra loạn nhịp cần điều trị bằng thuốc chẹn beta như propranolol.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

NA bitartrat phải pha loãng với dung dịch glucose 5% hoặc hỗn hợp dung dịch glucose và natri clorid, không pha với một mình dung dịch natri clorid. NA không tương hợp với bicarbonat hoặc dung dịch kiềm, không dùng NA chung với các đường truyền có dung dịch kiềm do làm bát hoạt thuốc. NA được truyền qua bơm tiêm tự động hoặc máy đếm giọt để kiểm soát tốc độ truyền. Để tránh hoại tử mô nên truyền qua tĩnh mạch trung tâm hoặc các tĩnh mạch lớn ở phía trên các chi, khuyến cáo là cánh tay.

Nồng độ NA và tốc độ truyền phụ thuộc vào nhu cầu dịch của từng người bệnh.

Để tiêm truyền: Lấy 4 mg NA bitartrat (2 ml dung dịch 2 mg/ml) hòa với 48 ml dung môi khi dùng bơm tiêm tự động.

Lấy 40 mg NA bitartrat (20 ml dung dịch 2 mg/ml) hòa với 480 ml dung môi khi dùng máy đếm giọt.

Dùng ống thông luồn qua tĩnh mạch trung tâm để truyền.

Liều lượng:

Liều NA bitartrat được tính theo NA (2 mg NA bitartrat tương đương với 1 mg NA base, 1,2 mg NA hydrochlorid tương đương với 1 mg NA base, liều khuyến cáo là liều tính theo dạng base).

Người lớn:

Huyết áp hạ: Phải dùng NA với liều thấp nhất có tác dụng và trong một thời gian ngắn nhất. Liều thường dùng ở người lớn là 8 - 12 microgam/phút. Người bệnh bị đáp ứng kém với thuốc có thể cần tới 8 - 30 microgam/phút.

Noradrenalin bitartrat không được đánh giá hệ thống trên người bệnh trên 65 tuổi, khuyến cáo liều khởi đầu NA trên người bệnh cao tuổi thường là liều thấp nhất trong giới hạn liều điều trị và thận trọng nếu người bệnh suy gan, suy thận, bệnh tim mạch và có các bệnh mắc kèm hay đang dùng các thuốc khác.

Trẻ em:

Trẻ sơ sinh: 20 - 100 nanogam (dạng base)/phút, chỉnh liều dựa trên mức độ đáp ứng. Liều tối đa 1 microgam (dạng base)/kg/phút.

Trẻ 1 tháng - 18 tuổi: 20 - 100 nanogam (dạng base)/kg/phút, chỉnh liều dựa trên mức độ đáp ứng. Liều tối đa 1 microgam (dạng base)/kg/phút.

Truyền tĩnh mạch liên tục, hòa tan đến nồng độ tối đa của noradrenalin dạng base 40 microgam/ml (trong trường hợp phải hạn chế dịch có thể pha thành nồng độ cao hơn).

Trẻ em trong điều trị tích cực: Hòa tan 600 microgam/kg với một lượng dịch để có thể tích dịch cuối cùng là 50 ml, truyền với tốc độ 0,1 ml/giờ (tương đương với liều 20 nanogam/kg/phút).

Với trẻ em, NA thường được truyền với tốc độ 2 microgam/phút hoặc 2 microgam/m²/phút.

Trong hỗ trợ suy tim nặng, khi hồi sức tim mạch ở trẻ, nên truyền lúc đầu với tốc độ 0,1 microgam/kg mỗi phút.

Cần theo dõi chặt chẽ tác dụng liều ban đầu lên huyết áp và điều chỉnh tốc độ truyền để đạt tối và duy trì huyết áp ở mức độ mong muốn. Không được để người bệnh một mình và phải theo dõi sát tốc độ truyền. Phải đo huyết áp 2 phút một lần tính từ lúc bắt đầu truyền cho đến khi đạt mức huyết áp mong muốn; sau đó cứ 5 phút đo một lần trong khi vẫn còn truyền thuốc. Cần nâng huyết áp lên mức hơi thấp hơn trị số huyết áp bình thường của người bệnh. Ở người bệnh trước đây có huyết áp bình thường thì huyết áp tâm thu cần phải được duy trì ở mức 80 - 100 mmHg; ở người bệnh vốn bị tăng huyết áp, thì huyết áp tâm thu cần được duy trì ở mức thấp hơn so với trước từ 30 - 40 mmHg. Với người bệnh bị hạ huyết áp rất nặng, thì nên duy trì huyết áp ở mức thấp hơn nữa nếu như vẫn chưa bồi phụ xong máu hoặc dịch. Liều NA trung bình để duy trì ở người lớn là 2 - 4 microgam/phút. Một vài người bệnh bị huyết áp thấp có thể cần liều cao hơn (có khi tới 68 mg NA một ngày). Ở những người bệnh phải dùng rất nhiều NA, cần phải theo dõi để phát hiện và điều trị hiện tượng mất thể tích máu kín đáo bằng cách đo huyết áp tĩnh mạch trung tâm.

Cần tiếp tục điều trị bằng NA cho đến khi đạt và duy trì được huyết áp thích hợp và sự tươi máu cần thiết cho mô. Trong trường hợp truyền mạch do nhồi máu cơ tim cấp, có khi trị liệu phải kéo dài tới 6 ngày.

Khi ngừng trị liệu, phải giảm tốc độ truyền một cách từ từ, không ngừng thuốc đột ngột. Cần theo dõi người bệnh thật chặt chẽ và nếu huyết áp lại tụt nhanh thì có thể phải điều trị lặp lại lần nữa. Chỉ khi nào huyết áp tâm thu giảm tới mức 70 - 80 mmHg mới tiến hành điều trị lại. Ở một số người bệnh, có thể cần truyền thêm dịch trước khi ngừng NA.

Huyết áp hạ khi gây mê: Có thể dùng NA để điều trị tụt huyết áp xảy ra trong khi gây mê tuy nhiên, nhưng người ta thường ưa dùng các thuốc khác có tác dụng kéo dài và tiêm bắp được (như metaraminol, methoxamin hoặc phenylephrin).

Tương tác thuốc:

Các thuốc chẹn alpha và beta: Trên động vật, NA bị mất tác dụng nếu trước đó đã dùng một thuốc chẹn alpha giao cảm như phentolamin. Trên động vật, nếu trước đó dùng một thuốc chẹn beta giao cảm như propranolol sẽ ngăn cản tác dụng kích thích tim mạch của NA. Propranolol có thể dùng điều trị loạn nhịp xảy trong khi dùng NA. Nhưng trên người, nếu thêm 5 - 10 mg phentolamin vào mỗi lít dịch truyền có chứa NA thì có thể phòng được mảng mục ở mô khi thuốc thoát mạch mà lại không ảnh hưởng lên tác dụng làm tăng huyết áp của NA. NA dùng đồng thời với propranolol có thể làm cho huyết áp tăng cao hơn do ức chế sự giãn mạch thông qua thụ thể beta.

Atropin ức chế phản xạ nhịp tim chậm do NA và làm tác dụng tăng huyết áp của NA mạnh lên.

Các thuốc chống trầm cảm ba vòng, một số thuốc kháng histamin (đặc biệt diphenhydramin, tripelenamin, dexchlorpheniramin), các alcaloid nấm cựa gà dùng theo đường tiêm, guanethidin hay

methyldopa có thể làm tăng tác dụng của NA, dẫn đến huyết áp tăng quá cao và kéo dài. Cần rất thận trọng, chỉ dùng NA với liều thấp ở người bệnh có dùng các thuốc trên.

Dùng đồng thời NA với các thuốc ức chế monoamin oxydase có thể gây ra những cơn tăng huyết áp nặng và kéo dài.

Furosemid và một số thuốc lợi tiểu khác có thể làm giảm tác dụng tăng huyết áp của NA.

Digitalis có thể làm tăng tính nhạy cảm của cơ tim đối với tác dụng của NA.

Cyclopropan hoặc thuốc gây mê nhóm halogen làm tăng tính kích thích cơ tim và có thể gây loạn nhịp tim nếu dùng đồng thời với NA. Loạn nhịp nếu xảy ra có thể điều trị bằng propranolol (1 thuốc chẹn beta).

Cần chú ý digitalis có thể làm cơ tim tăng nhạy cảm với các thuốc giống thần kinh giao cảm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dung dịch NA bitartrat để tiêm truyền ở nhiệt độ phòng, trong chai lọ kín, tránh ánh sáng. Không được để tiếp xúc với các muối sắt, các chất kiềm hay các chất oxy hóa. Không được dùng khi dung dịch NA bị đổi màu (hồng, vàng sẫm, nâu) hay có tủa.

Để truyền tĩnh mạch: Phải pha loãng NA trong dung dịch dextrose 5% dùng để tiêm có chứa hay không chứa natri clorid. (Không được pha loãng NA bằng dung dịch chỉ có natri clorid). Sau khi được pha loãng trong dung dịch dextrose 5%, dịch truyền tĩnh mạch có chứa NA 2,5 hay 4 microgam/ml giữ được ổn định ít nhất trong 24 giờ nếu để ở nhiệt độ phòng và nếu pH vào khoảng 5,6; pH của dung dịch càng cao thì tác dụng của dung dịch càng giảm nhanh. Nếu đem trộn với các chất có tính kiềm như natri bicarbonat hay các thuốc kháng sinh có chất đậm kiềm (là những chất khiến cho pH cao hơn 6), thì phải đem truyền ngay sau khi pha trộn. Nếu phải truyền máu hay huyết tương đồng thời với NA thi phải truyền theo đường truyền riêng hoặc qua ống truyền chữ Y.

Tương kỵ

Tương kỵ với các chất có tính kiềm.

Thông tin qui chế

Noradrenalin có trong Danh mục các thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Levonor; Noradrenaline Base Aguettant.

NORETHISTERON VÀ NORETHISTERON ACETAT (Norethindron và Norethindron acetat)

Tên chung quốc tế: Norethisterone and norethisterone acetate.

Mã ATC: G03AC01; G03DC02.

Loại thuốc: Thuốc tránh thai; Progestin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên tránh thai đường uống: 0,35 mg norethisteron hoặc 5 mg norethisteron acetat.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Norethisteron và norethisteron acetat là progestin tổng hợp. Thuốc có tác dụng dược lý tương tự progestin. Ở nữ có estrogen nội sinh thỏa đáng, norethisteron làm biến đổi nội mạc tử cung tăng sinh do estrogen thành nội mạc tử cung tiết. Với liều thường dùng cho tránh thai, norethisteron ức chế tiết hormon FSH và LH, do đó ngăn cản quá trình trưởng thành của nang và hiện tượng phóng noãn. Thuốc có tác dụng ngừa thai ngay cả khi có phóng noãn. Khi dùng với liều tránh thai thông thường, thuốc có tác dụng làm

đặc dịch nhày cổ tử cung, giảm thâm nhập tinh trùng và ngăn chặn nội mạc tử cung tăng sinh gây khó khăn cho trứng thụ tinh làm tổ. Thuốc làm giảm số lượng và chiều cao nhung mao tế bào lót mặt trong của vòi Fallop, làm trứng vận chuyển chậm. Khi dùng liều cao để trị ung thư, norethisteron có tác dụng ức chế tuyến yên hoặc tác dụng trực tiếp trên các chất lắng đọng ở u.

Norethisteron còn có tác dụng androgen yếu. Thuốc gây nam tính hóa, tổn thương gan và vàng da mạnh hơn medroxyprogesteron acetat. Norethisteron acetat là dạng ester của acid acetic với norethisteron.

Dược động học

Norethisteron hấp thu qua đường tiêu hóa, sau khi chuyển hóa bước một ở gan, thuốc đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương 1 - 2 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng của thuốc là 64%.

Thuốc có được động học 2 pha; sau pha phân bố đầu tiên là pha thải trừ kéo dài, có nửa đời khoảng 8 giờ hoặc hơn. Thể tích phân bố $V_d = 4$ lít/kg.

Norethisteron gắn mạnh vào protein, khoảng 60% vào albumin và 35% vào globulin, gắn với hormon sinh dục (SHGB). Khi dùng với một estrogen, tỷ lệ gắn vào SHGB tăng.

Chuyển hóa ở gan khi uống thông qua phản ứng khử và liên hợp với glucuronid và sulfat. 50 - 80% liều đào thải vào nước tiểu ($> 50\%$ dưới dạng chất chuyển hóa) và tới 40% liều vào phân (20 - 40% dưới dạng chất chuyển hóa).

Norethisteron acetat bị thủy phân nhanh thành norethisteron, chủ yếu do mô ruột (esterase ruột).

Chỉ định

Điều trị bệnh vô kinh thứ phát, xuất huyết tử cung bất thường do rối loạn nội tiết.

Bệnh lạc nội mạc tử cung.

Phòng tránh thai, dùng đơn độc khi có chống chỉ định dùng estrogen, hoặc phối hợp với estrogen.

Dùng trong liệu pháp thay thế hormon ở phụ nữ mãn kinh.

Chống chỉ định

Quá mẫn với norethindron hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc. Tiền sử hoặc đang mắc viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối thuyên tắc tĩnh mạch, bao gồm huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và tắc mạch phổi (PE).

Rối loạn chức năng gan hoặc ung thư gan.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Ung thư vú hoặc nghi ngờ ung thư vú.

Chảy máu âm đạo chưa được chẩn đoán.

Người mang thai; sảy thai bị bỏ sót (thai chết trong tử cung khi tuổi thai dưới 20 tuần và mô thai không được tống xuất ra ngoài).

Thận trọng

Norethindron có tiềm năng độc tính giống progestin, nên khi dùng cần thận trọng như khi dùng progestin. Trước khi dùng norethindron, cần thăm khám thực thể, bao gồm thăm khám vú và các cơ quan trong tiêu khung, làm test Papanicolaou.

Khi thấy chảy máu kinh nguyệt bất thường trong khi dùng norethindron đơn độc để tránh thai, cần loại trừ các nguyên nhân không phải do thuốc.

Progestin có thể gây tổn thương mạch máu ở vũng mạc, nên phải ngừng thuốc trong khi chờ thăm khám khi thấy đột nhiên mất thị lực, hoàn toàn mất thị lực, đột nhiên lồi mắt, nhìn đôi hoặc đau nửa đầu.

Phải dùng norethindron thận trọng cho phụ nữ đái tháo đường, vì thuốc có thể gây giảm dung nạp glucose ở người dùng phối hợp estrogen - progestin.

Phải dùng thuốc thận trọng đối với người tăng lipid máu vì có tác dụng không mong muốn đến chuyển hóa lipid.

Phải dùng norethindron thận trọng và giám sát chặt khi dùng cho người có bệnh dễ nặng lên do úr dịch (như hen, động kinh, đau nửa đầu hoặc suy tim, suy thận). Phải thận trọng đối với người có tiền sử trầm cảm; phải ngừng thuốc nếu trầm cảm tái lại trong khi điều trị. Phải thận trọng khi dùng thuốc lâu dài vì chưa xác định được tác động của liệu pháp lâu dài đến chức năng tuyến yên, buồng trứng, tuyến thượng thận, gan và tiết niệu.

Thầy thuốc và người bệnh phải cảnh giác đối với các dấu hiệu sớm nhất của nghẽn mạch huyết khối (như viêm tĩnh mạch huyết khối, nghẽn động mạch phổi, thiểu năng tuần hoàn não, tắc động mạch vành, huyết khối vũng mạc, huyết khối màng treo ruột). Phải ngừng thuốc ngay khi một trong các bệnh đó xảy ra hoặc nghi xảy ra.

Thời kỳ mang thai

Dùng norethisteron trong 3 tháng đầu của thời kì mang thai có thể gây những bất thường trên bộ phận sinh dục như tật lỗ tiểu thấp ở nam và nam hóa mức độ nhẹ bộ phận sinh dục ngoài ở nữ. Do đó, cần tránh dùng thuốc trong suốt thời kì mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc vào được sữa mẹ, do vậy cần sử dụng thận trọng đối với phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chưa xác định được tần suất ADR.

Tim mạch: Huyết khối và tắc mạch não, huyết khối tĩnh mạch sâu, phù.

TKTW: Trầm cảm, chóng mặt, nhức đầu, mất ngủ, đau nửa đầu.

Da: Trứng cá, nám da, rậm lông, mẩn ngứa, mày đay.

Nội tiết và chuyển hóa: Vô kinh, kinh nguyệt không đều, căng tức ngực, băng huyết.

Tiêu hóa: Buồn nôn, tăng hoặc giảm cân.

Sinh dục, tiết niệu: Thay đổi tiết dịch cổ tử cung, xước cổ tử cung.

Gan: Vàng da úr mật, thay đổi chức năng gan.

Mắt: Viêm dây thần kinh thị giác (có hoặc không mất thị lực), tắc mạch vũng mạc.

Hô hấp: Tắc mạch phổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nên kiểm tra sức khỏe người bệnh trước khi dùng norethisteron, trong đó đặc biệt chú ý vú, các cơ quan vùng khung chậu và huyết áp; định kì kiểm tra lại trong suốt thời gian dùng thuốc. Do nguy cơ xuất hiện huyết khối tắc mạch, cần theo dõi chặt chẽ người bệnh và ngừng ngay khi có bất cứ một trong số rối loạn sau: Huyết khối tắc mạch, viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối màng treo. Khi có một trong các dấu hiệu sau xuất hiện hoặc nặng lên: Đột ngột mất thị lực hoặc dần dần mà không giải thích được, mắt lồi, song thị, phù gai thị, tổn thương mạch máu vũng mạc hoặc đau nửa đầu, giảm dung nạp glucose, tăng huyết áp, vàng da úr mật, vô kinh, trầm cảm, úr dịch, giãn tĩnh mạch cần ngừng thuốc ngay và có biện pháp điều trị thích hợp.

Liều lượng và cách dùng

Nên uống thuốc vào một thời điểm nhất định trong ngày.

Vô kinh, xuất huyết tử cung bất thường: Norethisteron 5 - 10 mg/ngày hoặc norethisteron acetat 2,5 - 10 mg/ngày trong vòng 5 - 10 ngày trong suốt nửa sau của chu kì kinh nguyệt.

Lạc nội mạc tử cung: Norethisteron 10 - 25 mg/ngày hoặc norethisteron acetat 5 mg/ngày trong 14 ngày liên tiếp, sau đó cách 2 tuần tăng thêm 2,5 mg/ngày cho tới liều tối đa 15 mg/ngày, tiếp tục điều trị trong vòng 6 - 9 tháng hoặc tạm ngừng nếu có băng huyết.

Tránh thai: Norethisteron 0,35 mg/ngày hoặc norethisteron acetat 0,6 mg/ngày khi dùng đơn độc hoặc norethisteron 0,5 - 1 mg/ngày và norethisteron acetat 1 - 1,5 mg/ngày khi dùng phối hợp với một estrogen. Uống hàng ngày. Bắt đầu vào ngày đầu tiên của chu kì

kinh nguyệt hoặc sau khi sảy thai, phá thai. Nếu đang dùng viên tránh thai phối hợp, nên bắt đầu một ngày sau khi uống viên tránh thai phối hợp lần cuối. Trường hợp quên thuốc: Uống một viên thuốc ngay khi nhớ ra, uống viên thuốc kế tiếp vào giờ thường lệ, tiếp tục uống những viên thuốc còn lại của vỉ thuốc theo đúng tiến độ. Sử dụng một phương pháp tránh thai dự phòng trong 48 giờ nếu quên uống thuốc hoặc uống chậm hơn 3 giờ so với giờ thường lệ. Dùng trong liệu pháp thay thế hormon trong thời kỳ mãn kinh: Uống liên tục hàng ngày, norethisteron 0,7 mg hoặc norethisteron acetat 0,5 - 1 mg, hoặc phác đồ theo chu kỳ, norethisteron hoặc norethisteron acetat 1 mg/ngày trong 10 - 12 ngày của chu kỳ 28 ngày.

Tương tác thuốc

Thuốc chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4. Tránh phối hợp norethisteron với acitretin và griseofulvin.

Thuốc làm tăng nồng độ/tác dụng của: Benzodiazepin, selegilin, voriconazol.

Một số thuốc làm tăng nồng độ/tác dụng của norethisteron: Selegilin, dược liệu có hoạt tính progestogen.

Thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của các thuốc chống đông kháng vitamin K.

Một số thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của norethisteron: Acitretin, aminoglutethimid, aprepitant, barbiturat, carbamazepin, coleselvam, các chất cảm ứng mạnh CYP3A4, darunavir, deferasirox, felbamat, fosaprepinytoin, griseofulvin, mycophenolat, oxcarbazepin, phenytoin, dẫn chất rifamycin, rufinamid, dẫn chất của acid retinoic.

Độ ổn định và bảo quản

Norethisteron cần được bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ thích hợp, khoảng 25 °C.

Quá liều và xử trí

Dùng quá liều có thể gây buồn nôn, nôn, vú to và chảy máu âm đạo.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu nên phải điều trị triệu chứng.

Nếu dùng quá liều với lượng lớn và được phát hiện sớm (trong vòng 4 giờ) có thể rửa dạ dày.

Thông tin qui chế

Norethisteron và norethisteron enantat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

NORFLOXACIN

Tên chung quốc tế: Norfloxacin.

Mã ATC: J01MA06, S01AE02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm quinolon (phân nhóm fluoroquinolon).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 200 mg, 400 mg;

Dung dịch tra mắt: 0,3%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Norfloxacin là một thuốc kháng khuẩn nhóm quinolon (dẫn chất fluoroquinolon) tương tự ciprofloxacin. Thuốc có tác dụng diệt vi khuẩn do ức chế enzym DNA - gyrase và topoisomerase IV, là những enzym cần thiết cho quá trình tái sinh sản DNA của vi khuẩn, do đó thuốc ngăn sự sao chép của thể nhiễm sắc khiến cho vi khuẩn không sinh sản được.

Norfloxacin có tác dụng diệt khuẩn với cả vi khuẩn ura khí Gram dương và Gram âm. Norfloxacin có tác dụng với hầu hết các tác nhân gây bệnh đường tiêu hóa thông thường nhất như: *Escherichia*

coli, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus*. Ngoài ra, norfloxacin cũng có tác dụng diệt các vi khuẩn gây bệnh đường tiết niệu khác như *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. indol dương, *Pseudomonas aeruginosa* và *Streptococcus faecalis*. Norfloxacin cũng diệt *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *Vibrio cholerae* và *Yersina enterocolitica*, và các vi khuẩn có liên quan. Nó còn có tác dụng diệt *Neisseria gonorrhoeae* (cả các chủng tạo penicilinase hoặc không tạo ra penicilinase).

Chlamydia và các vi khuẩn yếm khí như *Bacteroides* spp. không nhạy cảm với norfloxacin.

Norfloxacin cũng thường có tác dụng ngay khi vi khuẩn đã kháng với acid nalidixic.

In vitro, norfloxacin úc chế đa số các chủng nhạy cảm gây bệnh ở mắt như *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas hydrophila*, *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*. Đa số các chủng *Pseudomonas aeruginosa* bị úc chế bởi norfloxacin ở nồng độ 4 microgam/ml hoặc thấp hơn. Norfloxacin tác dụng yếu hơn ciprofloxacin chống các chủng gây bệnh nhạy cảm *in vitro*, và cũng yếu hơn ciprofloxacin trong một số mô hình viêm giác mạc gây ra bởi *Pseudomonas aeruginosa*, *in vivo*.

Kháng thuốc:

Kháng norfloxacin có thể tạo ra *in vitro* đối với 1 số chủng *Enterobacteriaceae* và *P. aeruginosa*. Kháng norfloxacin do đột biến tự phát rất hiếm. Kháng norfloxacin phát triển trong khi điều trị < 1% người bệnh, thường đa số báo cáo do *Acinetobacter*, *enterococci*, *Klebsiella pneumoniae* và *Ps. aeruginosa*.

Các chủng *N. gonorrhoeae* giảm tính nhạy cảm với fluoroquinolon ngày càng tăng. Các chủng của *N.gonorrhoeae* kháng một fluoroquinolon thì cũng kháng với các fluoroquinolon khác (như ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin) nhưng vẫn có thể nhạy cảm với ceftriaxon.

Cơ chế kháng thuốc: Chưa được biết rõ. Một số chủng (như *Serratia*) kháng thuốc là do đột biến làm thay đổi đơn vị phụ A của DNA gyrase. Một số khác (*E. coli*, *Ps. aeruginosa*) kháng thuốc là do thay đổi protein porin ở màng ngoài và/hoặc các yếu tố khác tác động đến tính thẩm của vi khuẩn đối với thuốc. Chưa có chứng cứ nào kháng norfloxacin qua plamid.

Kháng chéo: Có thể có giữa norfloxacin và các fluoroquinolon khác, nhưng thường không có kháng chéo với các aminoglycosid, beta-lactam, macrolid, tetracyclin, cotrimoxazol.

Dược động học

Sau khi uống, norfloxacin hấp thu nhanh nhưng không hoàn toàn từ đường tiêu hóa (khoảng 30 - 40% liều uống được hấp thu). Khi uống liều 400 mg norfloxacin, trong vòng 1 - 2 giờ nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương vào khoảng 1,5 mg/lít. Thức ăn có thể làm chậm sự hấp thu của thuốc. Khoảng 14% thuốc gắn với protein huyết tương. Hấp thu không bị ảnh hưởng khi chức năng thận giảm. Thuốc kháng acid chứa magnesi hydroxyd hoặc nhôm hydroxyd làm giảm sinh khả dụng norfloxacin. Ở người lớn, có chức năng thận bình thường, uống nhiều liều cho thấy nồng độ đỉnh huyết thanh không tăng và thuốc không tích lũy. Nồng độ norfloxacin ổn định trong huyết thanh đạt được vào ngày thứ hai điều trị.

Phân bố: Thuốc có thể được phân bố rộng rãi, nhưng thông tin này còn hạn chế. Norfloxacin xâm nhập tốt vào các mô của đường tiết niệu - sinh dục. Thuốc qua nhau thai. Có nồng độ thuốc tương đối cao ở màng. Norfloxacin được bài tiết theo hai đường: Lọc cầu thận và bài tiết ở ống thận. Nồng độ thuốc tối đa trong nước tiểu đạt được sau khi uống thuốc 2 giờ. Nồng độ diệt khuẩn của thuốc trong nước tiểu được duy trì trong vòng 12 giờ. Nửa đời của thuốc trong huyết tương khoảng 3 - 4 giờ và kéo dài ở người suy thận. Đối với

những người suy thận ở mức độ trung bình có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/phút}$, nửa đời của thuốc trong huyết tương kéo dài tới 6,5 giờ hoặc hơn. Khoảng 30% liều được đào thải vào nước tiểu dưới dạng không biến đổi trong vòng 24 giờ. Norfloxacin hòa tan ít nhất trong nước tiểu có pH 7,5. Một vài chất chuyển hóa được tìm thấy ở gan và một số chất đã được xác định trong nước tiểu. Khoảng 30% liều uống thải trừ qua phân.

Chỉ định

Dùng cho người lớn để điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu có hoặc không có biến chứng và viêm tuyến tiền liệt do các vi khuẩn nhạy cảm.

Thuốc đã từng được chỉ định trong viêm đường tiêu hóa nhiễm khuẩn (kể cả bệnh tiêu chảy và lỵ trực khuẩn), bệnh lậu nhưng hiện nay không khuyến cáo.

Dung dịch tra mắt norfloxacin được dùng trong điều trị viêm kết mạc, viêm mi mắt, viêm sụn mi do các chủng vi khuẩn nhạy cảm.

Chống chỉ định

Đối với người quá mẫn với norfloxacin hoặc với các quinolon, hoặc với bất cứ thành phần nào trong chế phẩm. Người có tiền sử bị viêm gan hoặc hoặc đứt gân liên quan đến sử dụng thuốc nhóm quinolon. Trẻ em dưới 18 tuổi (tại cuối thời kỳ phát triển).

Thận trọng

Viêm gan hoặc đứt gân đã xảy ra khi dùng kháng sinh nhóm quinolon, ở mọi lứa tuổi, nhưng nguy cơ này tăng lên khi dùng đồng thời với các corticosteroid, người cây ghép tạng và người bệnh trên 60 tuổi. Phải ngừng điều trị norfloxacin nếu người bệnh bị viêm đau đứt gân, và sau đó phải chống chỉ định dùng fluoroquinolon ở những người bệnh này.

Thận trọng với người cao tuổi có giảm chức năng thận, dùng liều bằng 1/2 so với liều của người bình thường.

Phải dùng thận trọng cho các người bệnh bị động kinh hay có tiền sử về các rối loạn TKTW.

Nói chung phải dùng thận trọng đối với các người bệnh suy gan hoặc suy thận nếu $\text{Cl}_{\text{cr}} < 10 \text{ ml/phút}$; phải giảm liều lượng thuốc và theo dõi Cl_{cr} .

Không nên dùng mọi fluoroquinolon cho trẻ em và thiếu niên. Các thuốc fluoroquinolon và các quinolon khác đã được thông báo gây bệnh khớp ở nhiều loài động vật chưa trưởng thành.

Phải dùng thận trọng đối với các người bệnh bị viêm khớp do có thể tăng nguy cơ đứt gân.

Tránh dùng đồng thời với các thuốc chống loạn nhịp loại III và loại la; sử dụng thận trọng với các thuốc khác có thể kéo dài khoảng QT_c.

Do có phản ứng mẫn cảm với ánh sáng, cần tránh phơi nắng.

Thời kỳ mang thai

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát về sử dụng norfloxacin trên người mang thai. Giống như hầu hết các thuốc fluoroquinolon khác, thuốc liên quan tới thoái hóa sụn ở động vật chưa trưởng thành. Norfloxacin không nên sử dụng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Trong thời gian cho con bú không nên dùng vì có khả năng gây bệnh khớp và ngộ độc nặng cho các trẻ đang bú. Trong những trường hợp cần thiết phải dùng norfloxacin, sau khi đã cân nhắc lợi ích - nguy cơ, thi cần ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Norfloxacin thường dễ dung nạp. Tỷ lệ toàn bộ ADR khoảng 3%.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy, đau/co cứng cơ bụng.

Hệ TKTW: Đau đầu, chóng mặt.

Gan: Tăng enzym gan.

Máu: Tăng bạch cầu ái toan.

Ít gấp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thân kinh: Sốt, trạng thái mờ nòng.

Da: Phát ban, ngứa, nhạy cảm ánh sáng, ngoại ban.

Tiêu hóa: Nôn, ỉa chảy, đau bụng, táo bón, chán ăn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

TKTW: Chán ăn, ngủ không yên giấc, trầm cảm, lo lắng, tình trạng kích động, bị kích thích, sảng khoái, mất định hướng, ảo giác.

Tiêu hóa: Viêm miệng, viêm đại tràng màng giáp.

Cơ - xương: Đau khớp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng norfloxacin.

Khi kê đơn một fluoroquinolon, cần phải cân nhắc lợi hại. Đa số người bệnh dung nạp thuốc, nhưng có thể xảy ra một số ADR nghiêm trọng, tuy hiếm (tác dụng đối với hệ thần kinh, kéo dài khoảng QT, viêm đại tràng ỉa chảy do *Cl. difficile*, thận, gan, tủy xương, glucose huyết). Phải ngưng thuốc khi ADR nặng. Nếu thấy đau, viêm gan cơ, phải ngưng điều trị và nằm nghỉ, hạn chế vận động khi có dấu hiệu đầu tiên viêm gan. Tránh ra nắng. Tránh dùng phối hợp với các thuốc kéo dài khoảng QT (erythromycin, thuốc chống loạn thần, thuốc chống trầm cảm ba vòng...)

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Phải uống norfloxacin ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn hoặc uống súp; uống với một cốc nước đầy. Trong ngày phải uống nhiều nước để lượng nước tiêu đào thải ít nhất từ 1 200 ml đến 1 500 ml mỗi ngày ở người lớn.

Liều lượng:

Do nguy cơ tạo tinh thể - niệu, nhà sản xuất khuyến cáo không được vượt quá liều thường dùng 400 mg/lần, ngày uống 2 lần ở người lớn, chức năng thận bình thường.

Viêm bàng quang cấp và viêm tuyến tiền liệt cấp: 400 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 7 - 10 ngày (trong 3 ngày đối với nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng ở nữ), hoặc dùng liều trên để điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng do vi khuẩn nhạy cảm như *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* hoặc *Proteus mirabilis*.

Nhiễm khuẩn mạn đường tiết niệu dưới tái phát: 400 mg, 2 lần/ngày trong 12 tuần; liều có thể giảm xuống 400 mg, 1 lần/ngày nếu có đáp ứng thỏa đáng trong 4 tuần đầu.

Viêm tuyến tiền liệt mạn: 400 mg, 2 lần/ngày, trong 28 ngày.

Liều trong suy thận: Cần giảm liều. Đối với nhiễm khuẩn đường tiết niệu: 400 mg/lần, 1 lần/ngày khi $\text{Cl}_{\text{cr}} \leq 30 \text{ ml/phút}/1,73 \text{ m}^2$.

Lâu không biến chứng: 1 liều duy nhất 800 mg, nhưng hiện nay không khuyến cáo.

Nhiễm khuẩn mắt: Nhỏ mắt dung dịch 0,3 % norfloxacin.

Tương tác thuốc

Những công trình nghiên cứu, một số các báo cáo nêu lên: Các chất kháng acid có chứa nhôm, magnesi hydroxyd làm giảm sự hấp thu từ 50 - 98% norfloxacin trong huyết thanh. Dùng Maalox 2 giờ sau khi uống norfloxacin, lượng norfloxacin hấp thu bị giảm khoảng 1/3. Norfloxacin dùng cùng calci carbonat làm giảm từ 50 - 60% sự hấp thu. Norfloxacin không bị ảnh hưởng bởi bismut subsalicylat. Cơ chế giảm hấp thu norfloxacin khi có mặt các ion nhôm và magnesi được giải thích như sau: Một vài nhóm chức (3-carbonyl và 4-oxo) của kháng sinh này kết hợp với các ion trên tạo ra trong ruột các chelat không tan và làm giảm hấp thu, hơn nữa các chelat tạo thành ít có tác dụng kháng khuẩn.

Sử dụng cùng với probenecid không ảnh hưởng tới nồng độ norfloxacin trong huyết thanh nhưng sự bài tiết thuốc trong nước tiểu giảm.

Khi dùng norfloxacin cùng với theophyllin và cyclosporin, nồng độ của hai chất này tăng trong huyết tương.

Norfloxacin cũng như các quinolon khác làm tăng tác dụng của chất chống đông máu dạng uống như warfarin hoặc những dẫn xuất của nó. Khi sử dụng chúng cần phải theo dõi thời gian đông máu bằng các xét nghiệm thích hợp.

Các chế phẩm đa sinh tố có chứa sắt và kẽm không được sử dụng cùng hoặc trong vòng 2 giờ với norfloxacin vì có thể làm thay đổi độ hấp thu, làm cho nồng độ norfloxacin trong huyết thanh và nước tiểu giảm.

Norfloxacin cũng như các quinolon khác có thể ảnh hưởng tới chuyển hóa của cafein, làm giảm độ thanh thải cafein và kéo dài nửa đời của cafein trong huyết tương.

Norfloxacin có thể làm giảm tác dụng của BCG, mycophenolate, sulfonilurê, vắc xin thương hàn.

Tránh dùng đồng thời norfloxacin với các thuốc sau: Artemether, BCG, dronedarone, pimozide, lumefantrine, nilotinib, nitrofurantoin, quinin, tetrabenazine, thioridazine, tolvaptan, toremifene, vandetanib, vemurafenib, ziprasidone.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng khoảng 25 °C, trong bao bì kín. Tránh ẩm và ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với norfloxacin quá liều, nên chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ, gồm có:

Gây nôn hoặc rửa dạ dày.

Bồi phụ nước và điện giải đầy đủ.

Điều trị hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Norfloxacin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Gyrablock; Incarxol; Kaduzol; Kaxacin; Loxone; Negaflax; Noramtec; Norbiotic; Norgiecin; Norlife; Opefloxim 400.

NYSTATIN

Tên chung quốc tế: Nystatin.

Mã ATC: A07AA02, D01AA01, G01AA01.

Loại thuốc: Thuốc chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem dùng ngoài 100 000 đơn vị/g; mỡ dùng ngoài 100 000 đơn vị/g; thuốc rửa 100 000 đơn vị/ml; thuốc đặt âm đạo 100 000 đơn vị/viên;

Thuốc bột: 100 000 đơn vị/g; hỗn dịch 100 000 đơn vị/ml;

Viên nén 500 000 đơn vị; viên nang 500 000 đơn vị, 1 triệu đơn vị.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nystatin là một polyen, kháng sinh chống nấm được chiết xuất từ dịch nuôi cấy nấm *Streptomyces noursei*, bột màu vàng, rất ít tan trong nước. Nystatin có tác dụng kìm hãm hoặc diệt nấm tùy thuộc vào nồng độ và độ nhạy cảm của nấm, không tác động đến vi khuẩn chí bình thường trên cơ thể. Nhạy cảm nhất là các nấm men và có tác dụng rất tốt trên *Candida albicans*. Nystatin không có tác dụng với vi khuẩn, động vật nguyên sinh và virus.

Nystatin có tác dụng chống nấm do liên kết với các sterol ở màng tế bào nấm, làm biến đổi tính thẩm và chức năng của màng, nên kali và các thành phần tế bào thiết yếu khác bị cạn kiệt. Nystatin dung nạp tốt ngay cả khi điều trị lâu dài và hiếm gây kháng thuốc. Khi

kháng thuốc, *Candida* kháng nystatin thì cũng kháng các polyen chống nấm khác. Các triệu chứng nhiễm nấm *Candida* sẽ giảm trong vòng 24 - 72 giờ.

Nystatin có tác dụng chống bội nhiễm *Candida albicans* đường tiêu hóa trong quá trình điều trị kháng sinh. Thuốc được dùng tại chỗ, không dùng để điều trị nhiễm nấm *Candida* toàn thân.

Dược động học

Nystatin hấp thu kém qua đường tiêu hóa, không hấp thu qua da hay niêm mạc khi dùng tại chỗ, thải trừ chủ yếu qua phân dưới dạng chưa chuyển hóa.

Chỉ định

Dự phòng và điều trị nhiễm nấm *Candida* ở da và niêm mạc (miệng, đường tiêu hóa, âm đạo).

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với nystatin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Nếu có phản ứng quá mẫn xảy ra, nên ngừng thuốc ngay và có biện pháp xử lý thích hợp.

Không chỉ định dùng cho nhiễm nấm toàn thân vì thuốc không hấp thu qua đường tiêu hóa.

Cần cảnh báo cho người bệnh khi dùng viên đặt âm đạo, không được tự ngừng điều trị, ngay cả khi có kinh nguyệt hoặc chậm có kết quả. Nếu điều trị không có kết quả cần kiểm tra xem có phải nhiễm thêm vi khuẩn không.

Thời kỳ mang thai

Chưa biết rõ thuốc có ảnh hưởng đến thai nhi hay không, tuy vậy không nên dùng nystatin cho phụ nữ có thai trừ khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có bài tiết vào sữa mẹ hay không, nên thận trọng với người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nystatin hầu như không độc và không gây mẩn cảm, thuốc dung nạp tốt ở tất cả các lứa tuổi kể cả trẻ nhỏ suy yếu và ngay cả khi dùng kéo dài.

Ít gấp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, rối loạn tiêu hóa sau khi uống thuốc, nhất là khi sử dụng liều quá 5 triệu đơn vị một ngày.

Da: Mày đay, ngoại ban.

Hiếm gấp, ADR < 1/1 000

Gây kích ứng tại chỗ. Hội chứng Steven-Johnson.

Liều lượng và cách dùng

Nhiễm nấm *Candida* đường ruột, thực quản:

Người lớn: Uống viên nén hoặc nang 500 000 hoặc 1 000 000 đơn vị/lần, 3 lần hoặc 4 lần một ngày.

Trẻ nhỏ: Uống hỗn dịch 100 000 đơn vị hoặc hơn/lần, 4 lần một ngày cho tới 14 ngày nếu cần. Đối với trẻ trên 1 tháng tuổi có hệ miễn dịch kém (nhiễm HIV), dùng liều cao hơn (500 000 đơn vị, 4 lần/ngày). Nystatin được dùng phối hợp với kháng sinh để ức chế sự phát triển của vi khuẩn đường ruột.

Phòng nhiễm nấm *Candida* đường ruột ở bệnh nhân dùng kháng sinh phổ rộng: 1 000 000 đơn vị/ngày.

Nhiễm nấm *Candida* niêm mạc miệng:

Trẻ sơ sinh thiếu tháng và trẻ sơ sinh: 100 000 đơn vị/lần, 4 lần một ngày hoặc 50 000 đơn vị vào mỗi bên miệng, 4 lần một ngày, dùng dạng hỗn dịch.

Trẻ nhỏ: 200 000 đơn vị/lần, 4 lần một ngày hoặc 100 000 đơn vị vào mỗi bên miệng, 4 lần một ngày, dùng dạng hỗn dịch.

Trẻ em và người lớn: Dùng viên ngậm hoặc hỗn dịch 400 000 - 600 000 đơn vị/lần, 4 lần một ngày.

Dạng hỗn dịch phải lắc đều trước khi dùng và nên giữ cho thuốc tiếp xúc với chỗ bị tổn thương càng lâu càng tốt trước khi nuốt và người bệnh nên tránh ăn uống trong vòng 1 giờ sau khi dùng thuốc. Đối với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, bôi hỗn dịch nystatin vào niêm mạc miệng. Điều trị phải tiếp tục ít nhất 48 giờ sau khi hết triệu chứng quanh miệng. Nếu sau 14 ngày điều trị, vẫn còn triệu chứng, cần xem lại chẩn đoán.

Phòng nhiễm nấm ở miệng của trẻ sơ sinh do mẹ bị nhiễm nấm âm đạo: 100 000 đơn vị/lần/ngày.

Nhiễm nấm âm đạo:

Người lớn: Đặt 1 viên 100 000 đơn vị đến 200 000 đơn vị một ngày, dùng vào lúc đi ngủ, trong 14 ngày hoặc lâu hơn, dạng viên đặt hoặc dạng kem. Có thể dùng viên đặt phối hợp với metronidazol.

Tổn thương ngoài da: Mỡ, gel, kem hoặc bột mịn chứa 100 000 đơn vị/g, bôi 2 - 4 lần một ngày cho tới khi khỏi hẳn. Với những chỗ thương tổn ẩm ướt, tốt nhất nên dùng dạng bột.

Tương tác thuốc

Bị mất tác dụng kháng *Candida albicans* nếu dùng đồng thời riboflavin phosphat.

Khi dùng nystatin theo đường uống, tránh dùng các thuốc làm thay đổi nhu động ruột, các thuốc bao niêm mạc tiêu hóa, vì làm cản trở tác dụng của nystatin.

Độ ổn định và bảo quản

Viên đặt âm đạo: Bảo quản trong tủ lạnh là tốt nhất, tránh nhiệt độ cao, ẩm và tránh ánh sáng.

Viên uống, thuốc mỡ, và hỗn dịch: Bảo quản ở nhiệt độ phòng từ 15 - 25 °C, trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Rửa dạ dày, sau đó dùng thuốc tẩy và điều trị hỗ trợ thích hợp.

Thông tin qui chế

Nystatin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Binystar; Nyst Thuốc rõ miệng; Nystafar; Nystatab; Sachenyst; Supofun.

OCTREOTID ACETAT

Tên chung quốc tế: Octreotide acetate.

Mã ATC: H01CB02.

Loại thuốc: Polypeptid tổng hợp ức chế tăng trưởng, tương tự somatostatin (một hormon hạ đồi).

Dạng thuốc và hàm lượng

Ông tiêm hoặc lọ dung dịch 50; 100; 200; 500; 1 000 microgam/ml (tính theo octreotid) để tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch.

Lọ thuốc bột 10; 20; 30 mg (tính theo octreotid), kèm lọ 2 ml dung môi để pha thành hỗn dịch tiêm bắp có tác dụng kéo dài. Có thể được cung cấp cá gạc tẩm ethanol, kim tiêm, bơm tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Octreotide là một polypeptid tổng hợp, có cấu trúc và tác dụng được lý tương tự somatostatin tự nhiên, được phân lập đầu tiên ở vùng dưới đồi, nhưng octreotide có nửa đời thải trừ và tác dụng kéo dài hơn.

Octreotide có tác dụng ức chế tiết một số hormon thùy trước tuyến yên, ức chế chức năng tuyến tụy nội và ngoại tiết; ức chế tiết serotonin; các peptid dạ dày - ruột - tuy như gastrin, peptid ruột

vận mạch (VIP), insulin, glucagon, secretin, motilin, polypeptid tuyến tụy, hormon tăng trưởng; ức chế nhu động dạ dày - ruột, túi mật; làm giảm lưu lượng máu nội tạng; kích thích sự hấp thu dịch và điện giải qua đường tiêu hóa.

Octreotide có tác dụng mạnh hơn somatostatin. Thuốc ức chế giải phóng somatotropin - hormon tăng trưởng (GH) mạnh hơn giải phóng insulin và glucagon, có nửa đời trong huyết tương và thời gian tác dụng dài hơn somatostatin và không có hiện tượng tăng tiết hormon trở lại khi ngừng thuốc. Octreotide ức chế tiết somatotropin trong điều kiện bình thường và cả khi bị kích thích. Thuốc cũng ức chế đáp ứng của lutropin (hormon sinh hoàng thể) đối với hormon giải phóng gonadotropin và ức chế giải phóng hormon kích thích tuyến giáp (TSH).

Vì vậy, octreotide được dùng để điều trị những biểu hiện bất thường như đỏ bừng mặt và ỉa chảy do hội chứng carcinoid, ỉa chảy toàn nước do các u tiết VIP. Thuốc cũng làm giảm nồng độ GH và/hoặc yếu tố tăng trưởng I có hoạt tính kiểu insulin (IGF-I) ở người bị bệnh to cực. Thời gian tác dụng của octreotide acetate thay đổi, nhưng có thể kéo dài tới 12 giờ tùy theo loại u.

Dược động học

Octreotide hấp thu nhanh và hoàn toàn sau khi tiêm dưới da, sinh khả dụng 100%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 25 - 40 phút. Nồng độ đỉnh trong huyết tương ở người tình nguyện khoẻ mạnh là 5,2 nanogram/ml sau khi tiêm dưới da liều 100 microgram 25 phút.

Octreotide liên kết với protein huyết tương khoảng 65% chủ yếu gắn vào lipoprotein, đôi khi có thể gắn vào albumin. Thuốc phân bố được vào các mô của cơ thể và qua được hàng rào nhau thai. Thể tích phân bố là 13,6 lít.

Độ thanh thải khoảng 10 lít/giờ, nhưng dược động học của octreotide không tuyến tính, khi dùng liều cao, độ thanh thải giảm.

Nửa đời thai trừ khoảng 1,5 giờ và kéo dài hơn ở người cao tuổi, có thể lên đến 3,7 giờ ở người xơ gan và 3,4 giờ ở người gan nhiễm mỡ và người suy thận. Độ thanh thải ở người suy thận phải lọc thận nhân tạo chỉ là 4,5 lít/giờ.

Thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận. Khoảng 1/3 liều dùng được thải trừ qua nước tiểu ở dạng không bị biến đổi (phân lớn chuyển hóa qua gan). Dược động học của octreotide ở người bị bệnh to cực khác người tình nguyện khoẻ mạnh. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt 2,8 nanogram/ml sau khi tiêm dưới da 100 microgram 42 phút. Thuốc liên kết với huyết tương 41%; thể tích phân bố là 21,6 lít và độ thanh thải là 16 lít/giờ.

Chỉ định

U carcinoid (để điều trị triệu chứng): U tiết hormon tăng trưởng, u tiết VIP, u tiết glucagon.

Bệnh to cực (acromegaly), kẽc cả trường hợp phẫu thuật, xạ trị hoặc dùng thuốc chủ vận thụ thể dopamin không có kết quả.

Thuốc còn được dùng để phòng ngừa tai biến do phẫu thuật tụy, xuất huyết gián tĩnh mạch, ỉa chảy do HIV.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với octreotide hoặc một thành phần nào đó có trong thuốc.

Thận trọng

Dùng octreotide có thể gây ra một số tác dụng của somatostatin nội sinh trên chức năng và nhu động dạ dày - ruột, đường mật, dung nạp glucose và một số chức năng nội tiết khác. Do đó:

Cần phải theo dõi sỏi túi mật (siêu âm túi mật cách 6 - 12 tháng một lần).

Kiểm tra thường xuyên glucose huyết.

Chú ý đến suy giáp, cần phải theo dõi thị lực vì tăng tiết hormon tăng trưởng do u tuyến yên có thể phát triển lan rộng, ảnh hưởng đến thị trường của mắt.

Có thể gây giảm đường huyết nghiêm trọng ở bệnh nhân đái tháo đường typ I, nhưng có thể gây tăng đường huyết quá mức ở bệnh nhân đái tháo đường typ II hoặc bệnh nhân không đái tháo đường. Do ảnh hưởng lên nhu động ruột, hấp thu nước và chất điện giải và các ảnh hưởng trên đường tiêu hóa khác, cần lưu ý octreotide làm rối loạn hấp thu các thuốc dùng qua đường uống, các vitamin tan trong dầu. Cần phải theo dõi nhịp tim (nhịp chậm xoang, rối loạn dẫn truyền) trong khi điều trị octreotide.

Kiểm tra hàm lượng kẽm, ở bệnh nhân mất quá nhiều nước cần truyền dung dịch dinh dưỡng.

Các chất cấu trúc tương tự như somatostatin có thể làm giảm chuyên hóa các chất bị chuyên hóa qua cytochrome P₄₅₀, nhà sản xuất khuyến cáo thận trọng khi sử dụng đồng thời octreotide với các thuốc có chỉ số điều trị thấp và bị chuyên hóa chính do CYP3A4. Cần chú ý, ở những bệnh nhân có quá trình điều trị kéo dài, đáp ứng lâm sàng và sinh hóa đối với octreotide có thể bị suy giảm ở một mức độ nhất định.

Octreotide dạng dung dịch được dung nạp tốt ở trẻ em, vì vậy, có thể dùng cho trẻ em từ 1 tháng tuổi. Trẻ em dùng octreotide có thể bị chậm phát triển. Chưa nghiên cứu dùng octreotide hỗn dịch cho trẻ em.

Người cao tuổi cũng dung nạp thuốc tốt (đã dùng cho người đến 83 tuổi). Tuy nhiên, do độ thanh thải và nửa đời của octreotide ở người cao tuổi kéo dài hơn, nên cần giám liều dùng.

Người bị suy thận đang phải lọc thận nhân tạo, nửa đời của octreotide tăng nhiều, do đó, cần phải giám liều. Chưa nghiên cứu ảnh hưởng của suy gan trên dược động học của octreotide.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên chuột cống trăng và thỏ, dùng liều tính theo cân nặng gấp 30 lần liều dùng cho người, thấy thuốc qua được hàng rào nhau thai, nhưng chưa thấy có ảnh hưởng đến sinh sản của chuột hoặc thỏ mẹ và tồn tại cho thai.

Chưa nghiên cứu đủ và có kiểm tra dùng octreotide cho phụ nữ mang thai. Mới điều trị được 6 phụ nữ mang thai bị bệnh to cực, song chưa thấy có tai biến cho mẹ và bất thường cho con. Dù sao, chỉ dùng octreotide cho phụ nữ mang thai khi thấy thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa xác định được octreotide có vào được sữa mẹ không. Nếu cần dùng cho phụ nữ nuôi con bú cần thận trọng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Octreotide nói chung dung nạp tốt. Các tai biến thường xảy ra, nhưng chỉ từ nhẹ đến vừa và thường tự khỏi. Rất ít trường hợp phải ngừng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Gan, mật: Nhiều cặn trong túi mật, sỏi mật, viêm túi mật, viêm đường dẫn mật, tắc mật, viêm gan ứ mật.

Tiêu hoá: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, khó chịu, phân ít, trướng bụng, đầy hơi, mót rặn, phân mỡ, chán ăn, phân không màu. Từ 1- 4%, viêm ruột kết, khó nuốt, kém hấp thu chất béo, viêm dạ dày - ruột, viêm lợi, viêm lưỡi, khô miệng, mất vị giác.

Da: Ngứa, đau và mẩn đỏ, ban đỏ ở chỗ tiêm dưới da, đau ở chỗ tiêm bắp, chủ yếu là do thuốc có tính acid (pH khoảng 4,2).

Thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, bứt rứt, mệt mỏi, suy nhược (> 16%), đau, mất cảm giác, mất ngủ (5 - 15%). Từ 1 - 4%,áng đi bất thường, quên, trầm cảm, khó phát âm, ảo giác, đau dây thần kinh, buồn ngủ, chóng mặt.

Nội tiết: Tăng và hạ glucose huyết, giảm caroten huyết thanh, suy tuyến giáp (5 - 12%), bướu cổ (5 - 8%). Từ 1- 4%, giảm kali, giảm protein huyết, gút, suy mòn, bất lực.

Cơ - xương: Đau lưng (> 16%), đau khớp, đau cơ, mệt mỏi, rét run, dị cảm (5 - 15%).

Hô hấp: Nhiễm khuân đường hô hấp trên, khó thở (> 16%), ho, viêm họng, viêm xoang, viêm mũi (5 - 15%).

Tim mạch: Tăng huyết áp, loạn nhịp tim, biến đổi điện tâm đồ, nhịp tim nhanh, phù ngoại vi (5 - 15%), ngừng tim, phù, máu tụ, suy tim sung huyết, viêm tĩnh mạch (1 - 4%).

Mắt: Nhìn mờ, rối loạn thị giác.

Thận - tiết niệu: Sỏi thận (5 - 15%), đái rát, nhiễm khuân đường tiết niệu (1 - 4%).

Khác: Triệu chứng cúm sinh kháng thể với octreotid (> 16%), dị ứng, toát mồ hôi (5 - 15%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Gan, mật: Vàng da, tăng transaminase, viêm tuy.

Tiêu hóa: Táo bón, co thắt trực tràng, xuất huyết tiêu hóa, phân bất thường, khó tiêu, chán ăn, khô miệng.

Da: Rụng tóc, mông da, da có vảy, thâm tím da, ngứa, ban.

Thần kinh: Bồn chồn, co giật, giảm trí tuệ, choáng váng, dị cảm, nặng đầu, mất ngủ, run, tê cứng.

Nội tiết: Tiết nhiều sữa, suy giáp, bướu cổ.

Tim mạch: Phù, tăng huyết áp, huyết khối tĩnh mạch, thiếu máu, suy tim sung huyết, đánh trống ngực, hạ huyết áp thể đứng, ngất, đau ngực, biến đổi điện tim đồ, loạn nhịp tim, nhịp chậm xoang.

Xương - cơ: Đau lưng, đau cơ, co cứng cơ, đau khớp, đau chân, đau tay.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tai biến tiêu hóa thường xảy ra trong tuần đầu điều trị và tự mất trong quá trình điều trị. Để giảm tai biến tiêu hóa, nên dùng thuốc xa bữa ăn, vào khoảng giữa các bữa ăn và trước khi đi ngủ. Bên cạnh đó, giảm lượng chất béo trong bữa ăn cũng có tác dụng giảm ADR.

Tai biến gan - mật thường xảy ra (40 - 60%) do thuốc ức chế co bóp túi mật, làm giảm tiết mật, thay đổi về hấp thu chất béo. Cần siêu âm túi mật và đường mật trước khi điều trị và định kỳ 6 tháng một lần trong điều trị. Nếu bị sỏi mật, phải ngừng thuốc. Nếu đau nặng do sỏi mật, phải phẫu thuật lấy sỏi.

Phải theo dõi chức năng tuyến giáp, xác định mỡ trong phân và định lượng caroten trong huyết thanh. Nếu thấy có diễn biến xấu, phải giảm liều. Với bệnh nhân có tiền sử suy giáp, xem xét sử dụng thêm các thuốc hormon tuyến giáp.

Liều lượng và cách dùng

Cách pha thuốc và cách dùng thuốc

Octreotid acetat dạng dung dịch có thể tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Tiêm dưới da hấp thu chậm hơn nên tác dụng kéo dài hơn và dễ dàng cho người bệnh hơn. Tiêm tĩnh mạch thường chỉ dùng trong trường hợp cấp cứu, cần có tác dụng nhanh để kiểm soát các triệu chứng do u carcinoid gây ra.

Để giảm bớt nguy cơ tai biến trên đường tiêu hóa, tránh tiêm thuốc trong bữa ăn, mà phải tiêm vào thời gian giữa các bữa ăn và lúc đi ngủ.

Khi tiêm dưới da, nên tiêm mỗi chỗ một lượng thuốc nhỏ để đỡ đau ở chỗ tiêm, vị trí tiêm cần luân chuyển. Tránh tiêm nhiều lần ở một chỗ trong thời gian ngắn.

Cần hướng dẫn thật chi tiết kỹ thuật tiêm dưới da vô khuẩn cho người bệnh và người nhà, để họ có thể tự tiêm được.

Khi tiêm tĩnh mạch nhanh (khi bị cơn carcinoid), octreotid acetat dạng dung dịch có thể dùng trực tiếp không cần pha loãng. Nhưng theo một số nhà sản xuất, phải pha loãng theo tỷ lệ không dưới 1 : 1 cho đến không quá 1 : 9 với natri clorid 0,9%. Tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 đến 5 phút kết hợp với kiểm tra điện tâm đồ.

Để tiêm truyền tĩnh mạch, phải pha loãng trong 50 - 200 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% và truyền ngắt quãng

trong 15 - 30 phút. Các dung dịch đã pha loãng phải được dùng trong vòng 24 giờ.

Octreotid dạng hỗn dịch chỉ được tiêm bắp và phải được dùng dưới sự giám sát của thầy thuốc. Dạng hỗn dịch không được tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch.

Lọ thuốc bột octreotid acetat và lọ dung môi cần lấy ra khỏi tủ lạnh và để ở nhiệt độ phòng 30 - 60 phút trước khi pha thuốc. Lấy dung môi cho vào lọ thuốc bột, trộn thật đều thành hỗn dịch theo đúng như bản hướng dẫn của nhà sản xuất rồi dùng ngay. Nên tiêm vào cơ mông, vì tiêm vào cơ delta sẽ rất khó chịu. Cần luân chuyển vị trí tiêm ở cơ mông để giảm kích ứng. Hỗn dịch đã pha chế chưa dùng ngay, cần để tủ lạnh 2 - 8°C và tránh ánh sáng.

Liều lượng:

Liều dùng của octreotid acetat được tính theo octreotid.

Do có sự khác nhau nhiều về mức độ nặng nhẹ của các triệu chứng, nên không thể quy định liều cụ thể được. Liều dùng cho mỗi người phải tùy theo đáp ứng của người bệnh (về triệu chứng và kết quả xét nghiệm) và sự dung nạp thuốc.

Người lớn, liều khởi đầu tiêm dưới da là 50 - 100 microgam/lần, ngày 1 - 3 lần (thường dùng 50 microgam mỗi lần, ngày 2 lần). Liều về sau có thể tăng dần tùy theo đáp ứng và dung nạp của người bệnh. Liều mỗi ngày thường được chia ra 2 - 3 lần.

Chưa xác định được liều tối đa, nhưng đã dùng đến liều 3 000 microgam/ngày chia ra 5 lần hoặc nhiều lần hơn; thậm chí đã dùng liều một lần đến 120 mg truyền tĩnh mạch trong 8 giờ cho người lớn khoẻ mạnh mà không thấy có tai biến nặng. Tuy nhiên, vẫn chưa có nghiên cứu đầy đủ về những ảnh hưởng lâu dài khi sử dụng thuốc ở liều cao như ADR trên đường tiêu hóa, gan - mật.

Cần hiệu chỉnh liều cho trẻ em, bệnh nhân suy thận, xơ gan hoặc gan nhiễm mỡ. Vì độ thanh thải và thải trừ của thuốc thay đổi theo tuổi và tình trạng của các bệnh lý trên.

U carcinoid

Để điều trị ỉa chảy và nóng bừng do u carcinoid ở người lớn, khởi đầu nên dùng octreotid dạng dung dịch. Liều trung bình là 300 (100 - 600) microgam mỗi ngày, chia ra 2 - 4 lần, dùng trong 2 tuần. Liều duy trì trung bình đối với đa số người bệnh trong các nghiên cứu lâm sàng là 450 microgam/ngày. Một số người bệnh đáp ứng với liều 50 microgam mỗi ngày, nhưng có người phải dùng tới liều 1 500 microgam; tuy nhiên, kinh nghiệm dùng liều lớn hơn 750 microgam còn ít.

Sau 2 tuần, người bệnh nào đáp ứng tốt với octreotid dạng dung dịch, nên chuyển sang dùng octreotid dạng hỗn dịch, với liều khởi đầu là 20 mg, tiêm bắp, 4 tuần một lần trong 2 tháng; nhưng ít nhất trong 2 tuần đầu kể từ khi bắt đầu dùng octreotid dạng hỗn dịch, vẫn phải tiếp tục dùng octreotid dạng dung dịch tiêm dưới da với liều cũ. Trong một số trường hợp, sau khi ngừng octreotid dạng dung dịch (sau khi đã dùng thêm 2 tuần), nếu vẫn còn triệu chứng bệnh, thì phải dùng octreotid dạng dung dịch tiếp thêm 1 - 2 tuần nữa.

Sau 2 tháng điều trị với liều 20 mg (4 tuần một lần), nếu vẫn còn triệu chứng bệnh, thì tăng liều lên 30 mg, tiêm bắp, 4 tuần một lần. Trái lại, nếu cơ bản không còn triệu chứng bệnh, thì giảm liều còn 10 mg, tiêm bắp, 4 tuần một lần.

Các liều octreotid hỗn dịch lớn hơn 30 mg chưa được thử nghiệm và cũng không khuyến cáo dùng.

Trong quá trình điều trị dùng octreotid dạng hỗn dịch, nếu thấy triệu chứng bệnh xuất hiện trở lại, phải dùng octreotid dạng dung dịch tiêm dưới da, với liều bằng liều trước khi chuyển sang dùng octreotid dạng hỗn dịch.

Để kiểm soát nhanh hạ huyết áp và các biểu hiện khác của cơn carcinoid, cần tiêm tĩnh mạch nhanh dung dịch octreotid, liều 50 -

500 microgam và nhắc lại nếu cần. Truyền tĩnh mạch kéo dài với liều 50 microgam mỗi giờ trong 8 - 24 giờ cũng đã được dùng để điều trị căn carcinoid.

Tiêm dưới da liều 250 - 500 microgam, 1 - 2 giờ trước khi gây mê, để phòng ngừa căn carcinoid xảy ra khi phẫu thuật. Nếu thận trọng hơn, có thể phòng ngừa bằng cách: 24 - 48 giờ trước khi gây mê hoặc dùng hóa trị liệu, tiêm dưới da dung dịch octreotide với liều 150 - 250 microgam, cách 6 - 8 giờ một lần.

U tiết VIP

Để điều trị ia chảy toàn nước do u tiết VIP ở người lớn, khởi đầu nén tiêm dưới da dung dịch octreotide với liều 200 - 300 (trong phạm vi 100 - 750) microgam mỗi ngày chia 2 - 4 lần, trong 2 tuần. Liều cụ thể bao nhiêu phải dựa vào đáp ứng và dung nạp của từng người bệnh, nhưng hạn chế dùng liều lớn hơn 450 microgam mỗi ngày.

Nếu sau ít nhất 2 tuần, người bệnh đáp ứng tốt với octreotide dạng dung dịch, có thể chuyển sang dùng octreotide dạng hỗn dịch với liều 20 mg, tiêm bắp, cách 4 tuần một lần trong 2 tháng. Cùng với sử dụng hỗn dịch tiêm, nên tiếp tục dùng octreotide dạng dung dịch tiêm dưới da thêm 2 tuần, có khi đến 3 - 4 tuần để tránh triệu chứng bệnh trở lại hoặc trầm trọng hơn.

Sau 2 tháng điều trị với liều 20 mg (4 tuần một lần), nếu triệu chứng bệnh vẫn còn, thì tăng liều lên 30 mg, tiêm bắp, cách 4 tuần một lần. Trái lại, nếu về cơ bản không còn triệu chứng bệnh, thì giảm liều còn 10 mg, tiêm bắp, cách 4 tuần một lần.

Cũng như trường hợp u carcinoid, liều > 30 mg/ngày chưa được nghiên cứu và cũng không khuyến cáo. Trong quá trình đang dùng octreotide dạng hỗn dịch, nếu thấy triệu chứng bệnh trở lại, lại phải dùng octreotide dạng dung dịch tiêm dưới da, với liều bằng liều trước khi chuyển sang dùng octreotide dạng hỗn dịch.

Bệnh to cực

Để điều trị bệnh to cực, khởi đầu cũng dùng octreotide dạng dung dịch tiêm dưới da với liều 50 microgam mỗi lần, ngày 3 lần. Điều chỉnh liều dựa vào định lượng nồng độ GH sau khi tiêm octreotide được 0 - 8 giờ, cho đến khi nồng độ GH và IGF-I trở về bình thường (GH < 5 nanogam/ml, IGF-I < 1,9 đơn vị/ml với nam và 2,2 đơn vị/ml với nữ). Liều 100 - 200 microgam/lần, ngày 3 lần, cho kết quả tối đa ở hầu hết các người bệnh. Tuy nhiên, một số trường hợp cần dùng đến liều 500 microgam/lần, ngày 3 lần. Thời gian dùng thuốc ít nhất trong 2 tuần để xác định tính dung nạp thuốc của người bệnh.

Nếu sau 2 tuần, người bệnh đáp ứng tốt với octreotide dạng dung dịch, có thể chuyển sang dùng octreotide dạng hỗn dịch với liều 20 mg, tiêm bắp, cách 4 tuần một lần trong 3 tháng. Sau đó, liều octreotide dạng hỗn dịch được điều chỉnh dựa vào nồng độ GH, IGF-I và triệu chứng lâm sàng.

Người bệnh có nồng độ GH từ 2,5 nanogam/ml trở xuống, nồng độ IGF-I bình thường và triệu chứng bệnh kiểm soát được tốt, liều duy trì là 20 mg tiêm bắp, cách 4 tuần 1 lần.

Người bệnh có nồng độ GH từ 1 nanogam/ml trở xuống, nồng độ IGF-I bình thường và triệu chứng bệnh kiểm soát tốt, liều nên giảm còn 10 mg tiêm bắp, cách 4 tuần 1 lần.

Người bệnh có nồng độ GH trên 2,5 nanogam/ml, nồng độ IGF-I cao trên bình thường và triệu chứng lâm sàng không kiểm soát được, liều phải tăng lên 30 mg tiêm bắp, cách 4 tuần 1 lần.

Nếu người bệnh không đáp ứng với liều 30 mg, liều có thể tăng lên 40 mg, tiêm bắp, cách 4 tuần 1 lần. Tuy nhiên, không nên dùng liều trên 40 mg.

Người bệnh đã được dùng xạ trị tuyến yên, hàng năm, cần ngừng dùng octreotide dạng hỗn dịch khoảng 4 đến 8 tuần, để đánh giá tác dụng và xem xét có nên tiếp tục dùng octreotide dạng hỗn dịch không.

Phòng ngừa tai biến do phẫu thuật tuy

Tiêm dưới da 100 microgam octreotide dạng dung dịch, ngày 3 lần, trong 7 ngày liên tiếp, bắt đầu ít nhất 1 giờ trước khi mổ.

Tương tác thuốc

Dịch dinh dưỡng: Người bệnh được truyền dịch dinh dưỡng, nếu phối hợp dùng octreotide có thể dẫn đến tăng nồng độ kẽm trong huyết tương và làm giảm hấp thu của các thuốc uống khác.

Insulin: Người bệnh đái tháo đường đang điều trị bằng insulin, nếu phối hợp với octreotide, dễ xảy ra hạ glucose huyết, vì octreotide làm giảm tiết glucagon; do đó, khi phối hợp phải giảm liều insulin.

Bromocriptin: Khi phối hợp với octreotide, sinh khả dụng của bromocriptin tăng, do đó, có thể phải giảm liều bromocriptin.

Ciclosporin: Phối hợp với octreotide sẽ làm giảm nồng độ cyclosporin trong huyết tương; do đó, phải tăng liều cyclosporin. Nhưng khi đang phối hợp mà ngừng dùng octreotide, phải giảm liều cyclosporin.

Tránh sử dụng đồng thời octreotide với một trong các thành phần sau: Nilotinib, tetrabenazin, thioridazine, ziprasidone.

Octreotide có thể tăng nồng độ hoặc tác dụng của: Codein, pegvisomant, tetrabenazin, thioridazine, ziprasidone, tác nhân kéo dài thời gian QT.

Nồng độ và tác dụng của octreotide có thể tăng bởi: Alfuzosin, ciprofloxacin, gadobutrol, nilotinib và các dược liệu có tác dụng hạ đường huyết.

Độ ổn định và bảo quản

Octreotide được bảo quản trong lọ hoặc ống tiêm kín, để ở 2 - 8 °C, tránh ánh sáng. Để ở nhiệt độ thường (20 - 30 °C), octreotide ổn định được 14 ngày. Không nên đưa kim tiêm vào lọ quá 10 lần để tránh nhiễm khuẩn.

Octreotide acetate dung dịch đã pha trong glucose 5% tiêm để tiêm truyền tĩnh mạch, cần sử dụng trong vòng 24 giờ; pha trong dung dịch natri clorid 0,9% tiêm, ổn định 96 giờ ở nhiệt độ phòng.

Octreotide acetate bột chưa pha có thể bảo quản được lâu nếu để ở tủ lạnh 2 - 8 °C, tránh ánh sáng. Hỗn dịch pha ra phải dùng ngay, không để quá 60 phút ở nhiệt độ thường.

Lọ thuốc dùng nhiều lần, sau 14 ngày kể từ ngày dùng lần đầu, nếu còn thuốc cũng phải vứt bỏ.

Ống tiêm octreotide acetate chỉ được mở ngay trước khi dùng và dùng xong một lần, nếu còn thuốc cũng phải vứt bỏ.

Tương kỵ

Có hãng sản xuất đã khuyến cáo là octreotide có thể hấp thụ vào chất dẻo. Tuy nhiên, một dung dịch octreotide acetate nồng độ 200 microgam/ml ở 5 °C đựng trong một bơm tiêm bằng polypropylene ổn định được trong 60 ngày.

Cũng có báo cáo là octreotide acetate tương hợp với các dung dịch dinh dưỡng tiêm truyền. Nhưng có hãng sản xuất khuyến cáo là octreotide tương kỵ với các dung dịch này, vì có thể tạo thành chất liên hợp glycosyloctreotide, làm giảm hiệu quả điều trị của octreotide.

Quá liều và xử trí

Cho đến nay chưa thấy báo cáo về quá liều xảy ra ở người bệnh. Tiêm tĩnh mạch nhanh cho người tình nguyện khoẻ mạnh liều 1 mg; hoặc truyền tĩnh mạch 30 mg trong 20 phút hoặc 120 mg trong 8 giờ, không thấy có tai biến gì nghiêm trọng.

Liều gây chết khi tiêm tĩnh mạch ở chuột nhắt trắng là 72 mg/kg, và ở chuột cống trắng là 18 mg/kg.

Thông tin quy chế

Octreotide có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Austretide; DBL Octreotide; Jintrotide; Octremon; Octresendos; Octride 100; Oxamik Inj; Sandostatin.

OFLOXACIN

Tên chung quốc tế: Ofloxacin.

Mã ATC: J01MA01, S01AE01, S02AA16.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm quinolon.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ofloxacin dùng để uống, tiêm và tra mắt.

Viên nén: 200 mg, 300 mg, 400 mg.

Dung dịch tiêm: 4 mg/ml, 5 mg/ml, 20 mg/ml, 40 mg/ml.

Thuốc tra mắt: 3 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ofloxacin là một kháng sinh tổng hợp thuộc họ quinolon trong nhóm fluoroquinolon giống như ciprofloxacin, nhưng ofloxacin khi uống có khả dụng sinh học cao hơn (trên 95%). Ofloxacin có phổ kháng khuẩn rộng bao gồm:

Chủng nhạy cảm: Ví khuẩn ura khí Gram dương: *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus* nhạy cảm với methicilin. Ví khuẩn ura khí Gram âm: *Acinetobacter*, chủ yếu *Acinetobacter baumannii*, *Branhamella catarrhalis*, *Borderella pertussis*, *Campylobacter*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella*, *Morganella morganii*, *Neisseria pasteurella*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella serratia*, *Shigella*, *Vibrio*, *Yersinia*. Ví khuẩn ky khí: *Mobiluncus*, *Propionibacterium acnes*. Ví khuẩn khác: *Mycoplasma hominis*.

Chủng nhạy cảm vừa: Ví khuẩn ura khí Gram dương: *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*. Chủng khác: *Chlamydiae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Chủng kháng thuốc: Ví khuẩn ura khí Gram dương: *Enterococcus*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus* kháng methicilin. Ví khuẩn ky khí: trừ *Mobiluncus* và *Propionibacterium acnes*.

Mycobacterium không điển hình: *In vitro*, ofloxacin có hoạt tính vừa phải đối với một số chủng *Mycobacterium* (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*, kém hơn với *Mycobacterium kansasii* và kém hơn nữa đối với *Mycobacterium avium*).

Kháng thuốc có thể phát triển trong quá trình điều trị thông qua các đột biến ở các gen của nhiễm sắc thể của vi khuẩn mã hoá DNA-gyrase hoặc topoisomerase hoặc thông qua vận chuyển thuốc tích cực ra khỏi tế bào. Kháng thuốc đã tăng lên từ khi đưa vào sử dụng fluoroquinolon, đặc biệt đối với *Pseudomonas* và *Staphylococcus*, *Clostridium jejuni* *Salmonella*, *Neisseria gonorrhoeae* và *S. pneumoniae*.

Ofloxacin có tác dụng diệt khuẩn mạnh. Cơ chế tác dụng chưa được biết đầy đủ. Giống như các thuốc quinolon kháng khuẩn khác, ofloxacin ức chế DNA-gyrase của nhiều vi khuẩn Gram âm và ức chế topoisomerase IV của nhiều vi khuẩn Gram dương là những enzym cần thiết trong quá trình nhân đôi, phiên mã và tu sửa DNA của vi khuẩn.

Ofloxacin được hấp thu nhanh và tốt qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng qua đường uống khoảng 100% và có nồng độ đỉnh huyết tương 3 - 4 microgam/ml, 1 - 2 giờ sau khi uống 1 liều 400 mg. Hấp thu bị chậm lại khi có thức ăn nhưng tỷ lệ hấp thu không bị

nhẹ hưởng. Nửa đời trong huyết tương là 5 - 8 giờ; trong trường hợp suy thận, có khi kéo dài 15 - 60 giờ tùy theo mức độ suy thận, khi đó cần điều chỉnh liều. Ofloxacin được phân bố rộng khắp vào các dịch cơ thể, kể cả dịch não tủy và xâm nhập tốt vào các mô. Khoảng 25% nồng độ thuốc trong huyết tương gắn vào protein huyết tương. Thuốc qua nhau thai và tiết qua sữa. Có nồng độ tương đối cao trong mật.

Khi dùng liều đơn, ít hơn 10% ofloxacin được chuyển hóa thành desmethyl-ofloxacin và ofloxacin N-oxyd. Desmethyl-ofloxacin có tác dụng kháng khuẩn trung bình. Tuy vậy thận vẫn là nơi thải chính ofloxacin, thuốc được lọc qua cầu thận và bài tiết qua ống thận. 75 - 80% thuốc được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa trong 24 đến 48 giờ, làm nồng độ thuốc cao trong nước tiểu. Dưới 5% thuốc được bài tiết dưới dạng chuyển hóa trong nước tiểu; 4 đến 8% thuốc bài tiết qua phân. Chỉ một lượng nhỏ ofloxacin được thải bằng thải phân máu.

Ở người cao tuổi sau khi dùng 1 liều duy nhất 200 mg, nửa đời kéo dài nhưng không làm thay đổi nhiều nồng độ huyết thanh cực đại.

Chỉ định

Ofloxacin được dùng trong các bệnh:

Viem phế quản nặng do vi khuẩn, viêm phổi.

Nhiễm khuẩn *Chlamydia* tại cổ tử cung hoặc niệu đạo có hoặc không kèm lậu, lậu không biến chứng, viêm tuyến tiền liệt, viêm đường tiết niệu.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm.

Viem đại tràng do nhiễm khuẩn. Bệnh than.

Thuốc tiêm tĩnh mạch chỉ dùng trong bệnh viện và cho người lớn bị nhiễm khuẩn rất nặng do vi khuẩn được xác định là nhạy cảm.

Chống chỉ định

Chống chỉ định với người có tiền sử quá mẫn với ofloxacin, các quinolon khác và/hoặc các thành phần khác có trong chế phẩm. Các thuốc diệt khuẩn fluoroquinolon như ciprofloxacin, ofloxacin có thể gây thoái hóa sụn khớp ở các khớp chịu lực trên súc vật thực nghiệm. Vì vậy không nên dùng cho trẻ dưới 18 tuổi, người mang thai và cho con bú.

Thiếu hụt glucose-6-phosphat-deshydrogenase.

Thận trọng

Phải dùng thận trọng đối với người bệnh động kinh hoặc có tiền sử rối loạn thần kinh trung ương. Phải giảm liều đối với người bệnh bị suy thận.

Phải tránh phơi nắng hoặc tia cực tím vì có nguy cơ mẫn cảm ánh sáng.

Phải chú ý đến viêm gân, đặc biệt gân Achille ở người cao tuổi.

Hoạt tính của ofloxacin đối với *Mycobacterium tuberculosis* có thể làm xét nghiệm BK trở thành âm tính ở người bị lao phổi hoặc lao xương khớp.

Cũng như các kháng sinh phổ rộng khác, phải chú ý đến viêm đại tràng do *Clostridium difficile*, phải ngừng điều trị ofloxacin nếu đang dùng.

Thời kỳ mang thai

Ofloxacin qua nhau thai. Cũng phát hiện thấy ofloxacin trong nước ối của hơn một nửa số người mẹ mang thai có dùng thuốc. Chưa có những công trình được theo dõi đầy đủ trên người. Tuy vậy, vì ofloxacin và các fluoroquinolon khác gây bệnh về khớp ở súc vật non, không nên dùng ofloxacin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Ofloxacin có bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ tương tự như trong huyết tương. Các fluoroquinolon đã được biết là gây tổn thương vĩnh viễn ở sụn của những khớp chịu lực và cả nhiều dấu hiệu bệnh lý khác về khớp ở súc vật non. Vì vậy nếu không thay thế

được kháng sinh khác và vẫn phải dùng ofloxacin, thì không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường ofloxacin được dung nạp tốt. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn của ofloxacin, ciprofloxacin và các thuốc kháng khuẩn fluoro-quinolon khác tương tự tỷ lệ gấp khi dùng các quinolon thế hệ trước như acid nalidixic.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng và rối loạn tiêu hóa.

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, run, mất ngủ, ác mộng, rối loạn thị giác.

Da: Phát ban, ngứa, phản ứng da kiêu quá mẫn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Đau và kích ứng chỗ tiêm, đôi khi kèm theo viêm tĩnh mạch và viêm tĩnh mạch huyết khối.

Hiem gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Ảo giác, phản ứng loạn thần, trầm cảm, co giật.

Da: Viêm mạch, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử nhiễm độc của da.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị nếu có các phản ứng về tâm thần, thần kinh và quá mẫn (phát ban nặng).

Liều lượng và cách dùng

Người lớn:

Viêm phế quản đợt bệnh nặng do nhiễm khuẩn hoặc viêm phổi: Uống 400 mg/ngày, nên uống vào buổi sáng, tăng lên khi cần tới 400 mg cách 12 giờ/1 lần, trong 10 ngày.

Nhiễm Chlamydia (cô tử cung và niệu quản): Uống 400 mg/ngày uống 1 lần hoặc chia thành liều nhỏ uống cách 12 giờ/1 lần, trong 7 ngày.

Lâu, không biến chứng: Uống 400 mg, 1 liều duy nhất.

Viêm tuyến tiền liệt mạn tính: Uống 200 mg, cách 12 giờ/1 lần, trong 28 ngày.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm: Uống 400 mg, cách 12 giờ/1 lần, trong 10 ngày.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu:

Viêm bàng quang do *E. coli* hoặc *K. pneumoniae*: Uống 200 mg, cách nhau 12 giờ/1 lần, trong 3 ngày.

Viêm bàng quang do các vi khuẩn khác: Uống 200 mg, cách nhau 12 giờ/1 lần, trong 7 ngày.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng: Uống 200 mg, cách 12 giờ/1 lần, trong 10 ngày.

Thuốc tiêm tĩnh mạch (200 mg cho ít nhất trong 30 phút): 400 mg/ngày chia làm 2 lần tiêm cách nhau 12 giờ. Liều này có thể tăng lên tới 600 mg/ngày nếu bệnh nhân béo và/hoặc bị nhiễm khuẩn nặng, đặc biệt ở những người suy giảm miễn dịch hoặc trong trường hợp bị nhiễm vi khuẩn trong bệnh viện loại kháng nhiều thuốc Gram âm như *Pseudomonas*, *Acinetobacter* và *Serratia* hoặc *Staphylococcus aureus*. Trong trường hợp sau, nên phối hợp với một kháng sinh khác thích hợp.

Trường hợp đặc biệt: Bệnh than: 800 mg/ngày chia làm 2 lần truyền, tiếp theo là uống 800 mg/ngày chia làm 2 lần. Thời gian điều trị: 8 tuần.

Người lớn suy chức năng thận:

$\text{Cl}_{\text{cr}} > 50 \text{ ml/phút}$: Liều không thay đổi, uống cách 12 giờ/1 lần.

$\text{Cl}_{\text{cr}} : 10 - 50 \text{ ml/phút}$: Liều không đổi, uống cách 24 giờ/1 lần.

$\text{Cl}_{\text{cr}} < 10 \text{ ml/phút}$: Uống nửa liều, cách 24 giờ/1 lần.

Liều trẻ em cho tới 18 tuổi: Không khuyến cáo dùng.

Người cao tuổi: Điều chỉnh liều theo mức độ suy thận.

Thuốc tra mắt: Tra 1 giọt vào mỗi mắt, cách 2 - 4 giờ tra một lần, như vậy trong 2 ngày. Sau đó, tra ngày 4 lần, mỗi lần 1 giọt, thêm

5 ngày nữa. Chưa xác định được mức độ an toàn và hiệu quả ở trẻ dưới 1 năm tuổi.

Tương tác thuốc

Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu ofloxacin.

Thuốc chống đông máu: Ofloxacin làm tăng tác dụng của acenocoumarol và warfarin, có nguy cơ gây chảy máu. Phải kiểm tra thường xuyên INR. Có khi cần phải điều chỉnh liều thuốc chống đông máu trong thời gian điều trị ofloxacin và sau khi ngừng ofloxacin.

Sắt uống làm giảm hấp thu ofloxacin.

Sucralfat làm giảm hấp thu ofloxacin.

Tương kỵ

Vì nguy cơ kết tủa, không kết hợp heparin vào trong cùng dung dịch ofloxacin.

Quá liều và cách xử trí

Quá liều thường hay gặp ở người cao tuổi và 1/3 trường hợp là do không điều chỉnh liều cho phù hợp với chức năng thận.

Triệu chứng: Hay gặp nhất là những biểu hiện về thần kinh tâm thần như lú lẫn, con co giật, co giật cơ, ảo giác và các rối loạn gan - cơ. Khoảng QT có thể kéo dài, rối loạn tiêu hoá (nôn, loét niêm mạc miệng) có thể gặp trong 1 vài trường hợp quá liều levofloxacin.

Xử trí: Không có thuốc giải đặc hiệu, điều trị triệu chứng. Phải theo dõi các biểu hiện thần kinh, làm điện tâm đồ để theo dõi khoảng QT. Phải theo dõi chức năng thận (creatinin huyết) để đánh giá khả năng đào thải thuốc. Trong những ngày sau, cần khuyên người bệnh tránh bắt các cơ giãn làm việc quá sức và trở lại hoạt động thể lực dần dần. Thâm phân máu, thâm phân màng bụng không giúp ích để loại bỏ ofloxacin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong hộp đựng kín, nhiệt độ từ 15 - 30 °C. Tránh ánh sáng.

Thông tin qui chế

Ofloxacin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Agoflox; Alpha Ofloxacin Tab; Amloxcin; Askarvid; Axon O; Becocef; Beefloxacin; Biloxcin; Biloxcin Eye; Bi-otra; Btoinfaxin; Cadiofax; Cenofxin; Colflox; Decinfort OPH; Dolocep; Eyeflur; Eyflox; Fixomina; Flamocin; Flikof 200; Floclinix; Flojocin; Florido; Floxcin-200; Floxmed 200; Floxur - 200; Fonalocin; Forrocine; Fudoflox; Getzacin; G-Flo-200; Gifloxin; Hipoflox; Hobaclox; Ileffexime; Ileffexime Otic; Illcexime; Illxime; Ivis oflo; Kaloxacin; Korucin; Kunoxy Plus; Kupfloanal; Lovacin; Loxwin-200; Medliflox 200; Menazin; NadyOflox; Napocef; Nestoflox; Obenasin Tab.; Ocfo; Ocineye; Octacin; Octavic; Of-200; Ofbeat-200; Ofcin; Ofialin; OF-IV; Oflacin; Oflazex; Ofleye; Oflicine; Oflid; Oflife; OflloDHG; Oflo Boston; Oflomax; Oflosun; Oflotab; Oflovid; Oflovid; Ofloxamarksans; Ofoxin 200; Ofus; Ofxaquin; Onsel; Orasfort 200; Ovibar; Oxafar; Oxafok; Oxiu; Pharxacin; Philtelabit; pms - Ofloxacin; Ponaicef; Poxid; Proexen; Pyfloxat; Quinovid; Quinox Brookes; Remecilox 200; Rhyof; Shinpoong Fugacin; Staflax; Tabide; Tess 200; Thekyflox; Timisan; Traflocin; Tria-Flox; Vacoflox; Victocep; Vifloxacol; Vofluxi; Widrox-200; Xaflin; Zanocin; Zevid; Zofex.

OLANZAPIN

Tên chung quốc tế: Olanzapine.

Mã ATC: N05AH03.

Loại thuốc: Thuốc an thần kinh/Thuốc chống loạn thần.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg và 20 mg.

Viên nén phân tán 5 mg, 10 mg, 15 mg và 20 mg.

Thuốc tiêm 10 mg dùng để tiêm bắp.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Olanzapin là thuốc an thần kinh (thuốc chống loạn thần) không điển hình (thế hệ thứ hai) và là dẫn chất của dibenzodiazepin. Thuốc có nhiều đặc tính dược lý khác với các thuốc chống loạn thần điển hình là dẫn chất của phenothiazin hay butyrophenon như ít gây hội chứng ngoại tháp, ít làm tăng tiết prolactin, ít gây loạn vận động muộn khi điều trị kéo dài đồng thời có hiệu quả trên cả các biểu hiện dương tính, âm tính và ức chế của tâm thần phân liệt. Tác dụng chống loạn thần của olanzapin có cơ chế phức tạp và còn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Cơ chế này có liên quan đến tính đối kháng của thuốc ở các thụ thể serotonin typ 2 (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), typ 3 (5-HT₃), typ 6 (5-HT₆) và dopamin ở hệ thần kinh trung ương. Olanzapin có tác dụng ức chế và làm giảm đáp ứng (điều hòa âm tính) đối với thụ thể 5-HT_{2A}, liên quan đến tác dụng chống hưng cảm của thuốc. Ngoài ra, olanzapin còn làm ổn định tính khí do một phần ức chế thụ thể D₂ của dopamin. Olanzapin dùng tiêm bắp để điều trị cơn động kinh cấp một phần do tác dụng an thần, làm dịu hơn là chỉ do tác dụng gây ngủ.

Olanzapin còn có tác dụng đối kháng với các thụ thể muscarin (M1, M2, M3, M4 và M5). Tác dụng kháng cholinergic của thuốc một mặt giải thích việc giảm nguy cơ xuất hiện hội chứng ngoại tháp, mặt khác lại liên quan đến một số tác dụng không mong muốn khác của olanzapin. Olanzapin cũng có tác dụng đối kháng thụ thể H1 của histamin và thụ thể alpha-1 adrenergic. Tác dụng này liên quan đến khả năng gây ngủ gà, hạ huyết áp tư thế khi sử dụng olanzapin.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, olanzapin hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua ống tiêu hóa, tuy nhiên do bị chuyển hóa bước 1 ở gan nên sinh khả dụng đường uống chỉ đạt 60%. Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu thuốc. Nồng độ thuốc trong máu đạt cực đại khoảng 6 giờ (dao động từ 5 giờ đến 8 giờ) sau khi uống thuốc. Nồng độ thuốc trong huyết tương đạt trạng thái ổn định sau 7 - 10 ngày dùng liều nhắc lại. Khi tiêm bắp, nồng độ trong máu đạt cực đại sau khoảng 15 phút đến 45 phút với nồng độ đạt gấp 5 lần so với khi uống. Nồng độ trong huyết tương của olanzapin thay đổi giữa các cá thể, phụ thuộc vào tuổi, giới và việc bệnh nhân có hút thuốc hay không. Nồng độ thuốc trong máu ở phụ nữ cao hơn khoảng 30 - 40% so với nam giới. Khoảng nồng độ điều trị của olanzapin trong huyết tương còn chưa được xác định rõ. Mỗi tương quan giữa nồng độ thuốc trong máu với hiệu quả điều trị và độc tính của olanzapin chưa được xác lập.

Phân bố: Olanzapin phân bố nhanh và nhiều vào các mô, trong đó có thần kinh trung ương. Thể tích phân bố của thuốc khoảng 1 000 lít. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương khoảng 93%, chủ yếu liên kết với albumin và acid alpha-1 glycoprotein. Olanzapin và dẫn chất chuyển hóa liên hợp glucuronid qua được nhau thai và được bài xuất vào sữa mẹ. Lượng thuốc ổn định ở trẻ bú bằng khoảng 1,8% liều lượng thuốc của mẹ. Ngoài ra, nồng độ đỉnh trong sữa mẹ đạt được chậm hơn khoảng 5,2 giờ sau khi đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương người mẹ.

Chuyển hóa: Olanzapin được chuyển hóa ở gan trước khi thải trừ chủ yếu thông qua CYP1A2, một phần nhỏ thông qua CYP2D6 sau đó được liên hợp với acid glucuronic. Hai dẫn chất chuyển hóa chính là 4'-N-demethyl olanzapin và 10-N-glucuronid không còn giữ được hoạt tính của olanzapin.

Thải trừ: Sau khi uống, nửa đời thải trừ trong huyết tương của olanzapin khoảng 30 giờ (dao động từ 21 giờ đến 54 giờ). Nửa đời thải trừ trong huyết tương sau khi tiêm bắp tương tự như sau khi uống. Nửa đời thải trừ tăng lên khoảng 1,5 lần ở người cao tuổi. Thanh thải của olanzapin tăng khoảng 40% ở người hút thuốc so với người không hút thuốc và giảm khoảng 30% ở phụ nữ so với nam giới. Khoảng 57% và 30% lượng thuốc được đào thải tương ứng vào nước tiểu và phân, chủ yếu dưới dạng các dẫn chất chuyển hóa, một phần nhỏ (7%) dưới dạng nguyên vẹn. Dược động học của thuốc không thay đổi nhiều ở bệnh nhân suy thận.

Chỉ định

Tâm thần phân liệt, bệnh lưỡng cực: Đợt cấp hưng cảm hay hỗn hợp, bệnh lưỡng cực chu kỳ nhanh, kích động cấp do tâm thần phân liệt hoặc do bệnh lưỡng cực.

Đơn trị liệu tâm thần hưng cảm ở người lớn và trẻ em từ 12 - 18 tuổi (dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc chuyên khoa).

Điều trị cơn kích động hoặc các rối loạn hành vi trong tâm thần phân liệt và tâm thần hưng cảm ở người lớn (dùng dạng tiêm bắp của olanzapin).

Chống chỉ định

Phụ nữ cho con bú.

Quá mẫn với olanzapin.

Với đường tiêm bắp: Nhồi máu cơ tim cấp, đau thắt ngực không ổn định, hạ huyết áp hoặc chậm nhịp tim nặng, hội chứng suy nút xoang, mới được phẫu thuật tim mạch, bệnh nhân có nguy cơ glôcôm góc đóng.

Thận trọng

Trên bệnh nhi, mặc dù hiệu quả và độ an toàn của olanzapin ở trẻ dưới 18 tuổi còn chưa được thiết lập nhưng olanzapin đã được sử dụng có hiệu quả trong kiểm soát tâm thần phân liệt ở lứa tuổi này. Thuốc được chỉ định điều trị tâm thần phân liệt, phối hợp điều trị hưng cảm cho bệnh nhân từ 12 - 18 tuổi dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc chuyên khoa.

Thận trọng với các bệnh nhân cao tuổi có rối loạn tâm thần liên quan đến sa sút trí tuệ do nguy cơ làm tăng tỷ lệ tử vong, chủ yếu do nguyên nhân tim mạch (suy tim, đột tử) hoặc nhiễm khuẩn (viêm phổi).

Trẻ từ 13 đến 17 tuổi có xu hướng tăng cân và nguy cơ tăng lipid máu nhiều hơn so với người lớn. Vì vậy cần đánh giá nguy cơ lâu dài và kế hoạch điều trị chi tiết trước khi sử dụng olanzapin.

Thận trọng khi sử dụng olanzapin cho người có phì đại lành tính tuyến tiền liệt, glôcôm góc hẹp hoặc có tiền sử liệt ruột do tác dụng kháng cholinergic của thuốc.

Cần đánh giá thân nhiệt, thận trọng cho các bệnh nhân làm việc thể lực nặng, mất nước, đang được điều trị bằng các thuốc kháng cholinergic khác do nguy cơ làm tăng thân nhiệt của thuốc.

Thận trọng khi sử dụng olanzapin cho người có bệnh tim, bệnh mạch não hoặc các bệnh lý có khả năng gây hạ huyết áp (mất nước, giảm thể tích tuần hoàn, đang được điều trị bằng các thuốc chống tăng huyết áp) do khả năng tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế kèm theo nhịp chậm, ngắt và ngừng nút xoang.

Thận trọng với khả năng làm giảm tập trung và hoạt động vận động liên quan đến tác dụng an thần của thuốc.

Thận trọng khi dùng olanzapin tiêm bắp với các dẫn chất benzodiazepin tiêm. Không khuyến cáo dùng đồng thời hai thuốc này. Trong trường hợp bắt buộc phải dùng, cần theo dõi chặt chẽ nguy cơ an thần quá mức, ức chế hô hấp và tim.

Thận trọng khi sử dụng olanzapin cho bệnh nhân đái tháo đường, bệnh nhân có đường huyết tăng (đường huyết lúc đói từ 100 đến 126 mg/decilít) do nguy cơ gây tăng đường huyết, thậm chí có thể

không kiểm soát được kể cả khi đã dừng thuốc. Cần theo dõi đường huyết trong quá trình điều trị.

Thận trọng với người cao tuổi, đặc biệt nữ giới do nguy cơ tăng rối loạn vận động muộn. Trong trường hợp xảy ra rối loạn này có thể cần nhắc khả năng dừng thuốc.

Thận trọng với bệnh nhân có các triệu chứng suy giảm chức năng gan, những bệnh nhân có các bệnh ánh hưởng đến khả năng bảo tồn chức năng gan hoặc đang được điều trị bằng các thuốc gây độc với gan. Cần định kỳ định lượng nồng độ transaminase trong quá trình sử dụng olanzapin cho các đối tượng này.

Thận trọng khi dùng olanzapin cho bệnh nhân có tiền sử động kinh, chấn thương vùng đầu hoặc đang được điều trị bằng các thuốc có khả năng làm giảm ngưỡng động kinh do tác dụng co giật phụ thuộc vào liều có thể xuất hiện trong quá trình điều trị olanzapin

Thời kỳ mang thai

Tuy trên động vật không cho thấy ảnh hưởng của olanzapin trên thai nhưng do thiếu các dữ liệu trên người nên cần thận trọng khi sử dụng cho phụ nữ mang thai và cần nhắc nguy cơ - lợi ích trước khi bắt đầu điều trị cho đối tượng này.

Thời kỳ cho con bú

Olanzapin được bài xuất vào sữa có thể gây ra các tác dụng ức chế thần kinh trung ương ở trẻ bú mẹ do vậy cần tránh không sử dụng olanzapin cho phụ nữ đang cho con bú hoặc không cho con bú khi bắt buộc phải điều trị cho người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Thần kinh trung ương: Ngủ gà, hội chứng ngoại tháp, mất ngủ, chóng mặt, rối loạn phát âm, sốt, ác mộng, sảng khoái, quên, hưng cảm.

Tiêu hóa: Khó tiêu, táo bón, tăng cân, khô miệng, buồn nôn, nôn, tăng cảm giác thèm ăn.

Gan: Tăng ALT

Cơ - xương: Yếu cơ, run, ngã (đặc biệt ở người cao tuổi)

Tim mạch: Hạ huyết áp, nhịp nhanh, phù ngoại vi, đau ngực.

Da: Bong rát

Tại chỗ: Đau tại vị trí tiêm (tiêm bắp)

Nội tiết, chuyển hóa: Tăng cholesterol máu, tăng prolactin máu, tăng đường huyết, xuất huyết đường niệu.

Mắt: Giảm thị lực, viêm kết mạc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, nhịp chậm, kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ, tăng nhạy cảm với ánh sáng, động kinh.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Viêm tụy, hội chứng an thần kinh ác tính (tăng thân nhiệt, co cứng cơ, thay đổi trạng thái tâm trí kèm theo rối loạn hệ thần kinh tự quản: Nhịp tim và huyết áp không ổn định).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những thuốc trong trường hợp xuất hiện các biểu hiện của hội chứng an thần kinh ác tính. Điều trị hỗ trợ tích cực và theo dõi chặt bệnh nhân. Cần thận trọng khi sử dụng lại olanzapin cho bệnh nhân sau khi xuất hiện hội chứng an thần kinh ác tính: nên lựa chọn các thuốc ít gây hội chứng này hơn và cần tăng liều từ từ cho bệnh nhân.

Những thuốc hoặc giảm liều olanzapin nếu xuất hiện loạn động muộn trong quá trình sử dụng thuốc.

Giảm liều hoặc dừng thuốc 1 lần/ngày lúc đi ngủ nếu xuất hiện buồn ngủ trong quá trình sử dụng olanzapin.

Sử dụng các biện pháp điều trị dùng thuốc hoặc không dùng thuốc để điều chỉnh rối loạn lipid máu nếu xuất hiện trong quá trình điều

trị bằng olanzapin. Có thể cân nhắc sử dụng thay thế bằng các thuốc an thần kinh khác ít gây ảnh hưởng trên chuyển hóa lipid như risperidon, ziprasidone hay aripiprazole.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Olanzapin được dùng đường uống, có thể uống trong bữa ăn hoặc cách xa bữa ăn. Viên nén phân tán chứa olanzapin chỉ nên được tách khỏi vỉ thiếc ngay trước khi sử dụng, đặt ngay vào miệng để được hòa tan bởi nước bọt sau đó nuốt với nước hoặc không cần dùng nước. Khi dùng một nửa viên nén phân tán chứa olanzapin, phần còn lại của viên phải được bỏ ngay mà không để lại trong vỉ thiếc để sử dụng sau đó. Các bệnh nhân có biểu hiện buồn ngủ kéo dài có thể sử dụng liều hàng ngày vào buổi tối trước khi đi ngủ.

Với dạng tiêm bắp, dùng 2,1 ml nước cất pha tiêm (không dùng các dung dịch khác) để hòa tan 10 mg olanzapin dưới dạng bột pha tiêm trong đơn vị đóng gói. Dung dịch này cần được sử dụng trong vòng 1 giờ sau khi hòa tan, và chỉ được dùng để tiêm bắp sâu vào vùng cơ lớn, không được tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch.

Viên olanzapin bào chế qui ước và viên nén phân tán có tác dụng tương đương. Liều tiêm bắp 5 mg tạo ra nồng độ tối đa của olanzapin trong máu gấp khoảng 5 lần nồng độ sau khi uống liều tương đương. Liều dùng của olanzapin phải được hiệu chỉnh thận trọng trên từng bệnh nhân và sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả. Liều dùng nên được tăng dần và chia thành nhiều liều trong ngày khi khởi đầu điều trị để giảm thiểu các tác dụng không mong muốn.

Liều dùng cho người lớn trên 18 tuổi:

Tâm thần phân liệt: Liều khởi đầu 5 - 10 mg, thường uống 1 lần/ngày. Liều có thể tăng khoảng 5 mg/ngày trong vòng 5 - 7 ngày cho tới liều đích 10 mg/ngày. Hiệu chỉnh liều ở giai đoạn sau thường phải cách nhau không dưới 7 ngày, tăng hoặc giảm 5 mg mỗi ngày cho tới liều tối đa khuyến cáo 20 mg/ngày. Liều duy trì: 10 - 20 mg/ngày, uống 1 lần.

Ghi chú: Liều 30 - 50 mg/ngày đã được sử dụng, tuy nhiên liều > 10 mg/ngày không chứng tỏ có hiệu quả lớn hơn. Độ an toàn và hiệu quả của thuốc ở mức liều > 20 mg/ngày còn chưa được xác định.

Thời gian điều trị tối ưu hiện chưa xác định được. Bệnh nhân đáp ứng với olanzapin cần phải tiếp tục điều trị (nếu cần thiết và dung nạp được thuốc) nhưng với liều thấp nhất có hiệu quả.

Đối với những bệnh nhân suy nhược, dễ hạ huyết áp rất nhạy cảm với tác dụng của olanzapin hoặc những bệnh nhân chuyển hóa olanzapin chậm (phụ nữ không hút thuốc hoặc bệnh nhân trên 65 tuổi), liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg/ngày.

Bệnh lưỡng cực, điều trị đợt hung cảm cấp hoặc hỗn hợp:

Đơn trị liệu: Khởi đầu 10 - 15 mg/ngày uống 1 lần. Liều dùng có thể tăng 5 mg/ngày cách nhau không dưới 24 giờ. Liều duy trì là 5 - 20 mg/ngày. Liều tối đa khuyến cáo là 20 mg/ngày.

Liệu pháp phối hợp (với lithium hoặc valproate): Khởi đầu 10 mg/ngày, uống 1 lần, liều dùng có thể dao động trong phạm vi: 5 - 20 mg/ngày.

Điều trị đợt cấp hung cảm (phối hợp cố định liều với fluoxetin):

Liều khởi đầu olanzapin 6 mg và fluoxetin 25 mg.

Cơn kích động cấp do tâm thần phân liệt hoặc do bệnh lưỡng cực (đợt hung cảm): Tiêm bắp olanzapin, khởi đầu 5 - 10 mg (thường là 10 mg), sau 2 giờ có thể thêm 5 - 10 mg nữa nếu cần thiết.

Người cao tuổi: Khởi đầu 2,5 - 5 mg, sau 2 giờ có thể thêm 2,5 - 5 mg nữa nếu cần thiết. Trong 24 giờ không tiêm quá 3 lần và liều tối đa kể cả đường tiêm và đường uống không vượt quá 20 mg/ngày. Liều tối đa tiêm bắp (3 liều 10 mg, cách nhau khoảng 2 - 4 giờ) có nguy cơ gây hạ huyết áp thê liệt. Thời gian tiêm bắp tối đa là 3 ngày và phải chuyển ngay sang uống khi có thể.

Liều dùng cho trẻ em:

Trẻ em < 13 tuổi: Chưa xác định được độ an toàn và hiệu quả.

Trẻ từ 13 - 17 tuổi:

Tâm thần phân liệt: Liều khởi đầu: 2,5 - 5 mg/ngày uống 1 lần. Liều đích 10 mg/ngày. Có thể điều chỉnh tăng hoặc giảm liều 2,5 mg hoặc 5 mg. Liều tối đa 20 mg/ngày.

Bệnh lưỡng cực: Liều khởi đầu: 2,5 - 5 mg/ngày uống 1 lần. Liều đích 10 mg/ngày. Có thể điều chỉnh tăng hoặc giảm liều 2,5 mg hoặc 5 mg. Liều tối đa 20 mg/ngày.

Suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

Suy gan: Cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan. Tuy nhiên chưa có khuyến cáo hiệu chỉnh liều đặc hiệu nào được đưa ra. Cần theo dõi chặt bệnh nhân.

Tương tác thuốc

Tránh không nên phối hợp: Không nên phối hợp olanzapin với levomethadyl do tăng nguy cơ độc tính trên tim (kéo dài khoảng QT, xoắn đinh, ngừng tim); với metoclopramide do tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng ngoại tháp, hội chứng an thần kinh ác tính.

Làm tăng tác dụng và độc tính của olanzapin: Dùng đồng thời olanzapin với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương: Rượu, các dẫn chất benzodiazepin làm tăng tác dụng hạ huyết áp tư thế của olanzapin. Các thuốc ức chế CYP₄₅₀ (cafein, cimetidin, erythromycin, ciprofloxacin, quinidin, một số thuốc chống trầm cảm như fluvoxamin) làm tăng nồng độ trong máu do đó có thể làm tăng tác dụng và độc tính của clonzapin. Không nên dùng dopamin, adrenalin hoặc các thuốc tác động giống giao cảm khác trên thụ thể beta ở bệnh nhân đang điều trị bằng olanzapin, do có khả năng làm trầm trọng thêm hạ huyết áp do tác dụng ức chế thụ thể alpha của olanzapin.

Làm giảm tác dụng của olanzapin: Các thuốc gây cảm ứng CYP₄₅₀ (phenobarbital, carbamazepin, phenytoin, rifampicin, omeprazol, nicotin) làm giảm nồng độ olanzapin trong máu.

Làm tăng tác dụng và độc tính của một số thuốc khác: Olanzapin làm tăng tác dụng (táo bón, khô miệng, bí tiểu, an thần, rối loạn thị giác) của các thuốc kháng cholinergic, làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc chống tăng huyết áp.

Làm giảm tác dụng và độc tính của một số thuốc khác: Olanzapin có thể làm giảm tác dụng của các thuốc điều trị Parkinson.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ không quá 30 °C. Viên nén phán tán bảo quản trong vỉ thiếc kín, ở nhiệt độ không quá 25 °C. Dung dịch tiêm bắp chứa olanzapin cần được sử dụng trong vòng 1 giờ sau khi pha và được bảo quản ở nhiệt độ 20 - 25 °C trong khoảng thời gian này.

Tương kỵ

Dung dịch tiêm bắp chứa olanzapin không được trộn lẫn với dung dịch có chứa các dẫn chất benzodiazepin (lorazepam, diazepam) do tạo kết tủa. Dung dịch tiêm bắp có chứa haloperidol không được trộn cùng bom tiêm với dung dịch tiêm bắp chứa olanzapin do pH kiềm của dung dịch này sẽ phá hủy dược chất olanzapin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Quá liều gây tử vong ở bệnh nhân thường được quan sát với mức liều trên 200 mg. Các triệu chứng thường xuất hiện trong vòng 1 - 2 giờ, tác dụng đạt tối đa trong vòng 4 - 6 giờ sau khi dùng thuốc: Kích động, nhíp tim nhanh, kháng cholinergic, đồng tử giãn, các triệu chứng ngoại tháp, co cứng cơ, tăng tiết nước bọt, Suy giảm ý thức từ mức độ an thần cho đến hôn mê đã được ghi nhận. Đôi khi có xuất hiện ngừng tim và hô hấp, loạn nhíp nhanh (nhíp nhanh trên thất), hội chứng an thần kinh ác tính, ức chế hô hấp, động kinh, tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp (bao gồm cả hạ huyết áp tư thế đứng).

Xử trí:

Chủ yếu là điều trị triệu chứng, chăm sóc hỗ trợ, duy trì đường truyền tĩnh mạch kèm theo dõi chặt chức năng tim mạch và các dấu hiệu sinh tồn. Rửa dạ dày cùng với uống than hoạt tính kèm theo sorbitol để loại bỏ và ngăn cản hấp thu phần thuốc còn lưu lại trong đường tiêu hóa. Duy trì thông khí hỗ trợ và liệu pháp oxygen. Điều trị hạ huyết áp và suy tuần hoàn bằng các dung dịch truyền tĩnh mạch và các thuốc vận mạch (noradrenalin, phenylephrin) nhưng tránh dùng dopamin và adrenalin. Kiểm soát loạn nhịp bằng các biện pháp điều trị thích hợp. Kéo dài khoảng QRS trên điện tâm đồ có thể được điều chỉnh bằng truyền dung dịch bicarbonat. Hội chứng ngoại tháp cấp có thể được điều trị bằng các thuốc kháng cholinergic (như diphenhydramin, atropin). Có thể sử dụng physostigmin hoặc benzodiazepin nếu có biểu hiện kích động nặng và lú lẫn ở bệnh nhân ngộ độc kháng cholinergic nặng kèm theo phúc hợp QRS ngắn lại trên điện tâm đồ. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Lọc máu và thẩm phân phúc mạc có vai trò rất hạn chế trong điều trị ngộ độc cấp olanzapin.

Ngộ độc mạn: Cho tới nay, olanzapin chưa được đánh giá một cách hệ thống liệu xem thuốc có gây nghiện hay không. Cần thận trọng với nguy cơ này.

Thông tin qui chế

Olanzapin có trong Danh mục thuốc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Emzypine; Epilanz-10; Fonzepin 10; Fonzepin 5; Fudnoin; Gabena 10; Genzapin 10; Kutab 10; Manzura-5; Melyrozip 5; Olafast 5; Olandin; Olangim; Olanpin; Olanstad 5; Olanvipin-10; Olanxol; Olanzapine; Olanzapine OD; Olanzapro; Oleanz; Oleanzrapitab 5; Olenz-10; Oliza- 5; Olmed; Oltha 10; Onegpazin 10; Ooz-5; Opelan-5; Ozapine 10; Ozip-5; Polzarin; Psycholanz-5; SaVi Olanzapine 5; Sizoca-5; Solan 5; Solan-10; Sweta-Olanzep; Tab. Luzalpine; Torolan 5; Zanobapine; Zapnex-5; Zolaxxa.

OMEPRAZOL

Tên chung quốc tế: Omeprazole.

Mã ATC: A02BC01.

Loại thuốc: Chống loét dạ dày, tá tràng; ức chế bom proton.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang giải phóng chậm: 10 mg; 20 mg; 40 mg.

Viên nén giải phóng chậm: 10 mg; 20 mg; 40 mg.

Thuốc bột pha hỗn dịch uống: 2,5 mg/gói; 10 mg/gói; 20 mg/gói, 40 mg/gói.

Bột pha tiêm: 40 mg (dạng muối natri).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Omeprazol là một benzimidazol đã gắn các nhóm thê, có cấu trúc và tác dụng tương tự như pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol. Omeprazol là thuốc ức chế sự bài tiết acid của dạ dày do ức chế hệ enzym hydro/kali adenosin triphosphatase (H^+/K^+ ATPase) còn gọi là bom proton ở tế bào thành của dạ dày. Uống hàng ngày một liều duy nhất 20 mg omeprazol tạo được sự ức chế tiết acid dạ dày mạnh và hiệu quả. Tác dụng tối đa đạt được sau 4 ngày điều trị. Ở bệnh nhân loét tá tràng, có thể duy trì việc giảm 80% acid dịch vị trong 24 giờ.

Omeprazol có thể kèm hầm được vi khuẩn *Helicobacter pylori* ở người bệnh loét tá tràng và/hoặc viêm thực quản trào ngược bị nhiễm vi khuẩn này. Phối hợp omeprazol với một số thuốc kháng khuẩn (thí dụ clarithromycin, amoxicilin) có thể tiệt trừ *H. pylori* kèm theo liền ồ loét và thuyên giảm bệnh lâu dài.

Dược động học

Omeprazol bị phá hủy trong môi trường acid. Thuốc được bào chế dưới dạng các hạt bao tan trong ruột rồi đóng vào nang hoặc dập thành viên nén để tránh sự phá hủy ở pH acid của dạ dày. Omeprazol được hấp thu thường là hoàn toàn ở ruột non sau khi uống từ 3 đến 6 giờ. Sinh khả dụng khoảng 60%. Thuốc gắn khoảng 95% vào protein huyết tương. Tuy omeprazol có nửa đời trong huyết tương ngắn, nhưng thuốc có thời gian tác dụng dài (do sự gắn kéo dài của thuốc vào H^+/K^+ ATPase). Vì vậy có thể chỉ dùng thuốc mỗi ngày một lần.

Sau khi hấp thu, omeprazol được chuyển hóa hầu như hoàn toàn ở gan, chủ yếu nhờ isoenzym CYP2C19 của cytochrom P₄₅₀ để thành hydroxy omeprazol, và một phần nhỏ chuyển hóa qua CYP3A4 để thành omeprazol sulfon. Các chất chuyển hóa này không có hoạt tính và được đào thải chủ yếu qua nước tiểu và một phần qua phân.

Chỉ định

Khó tiêu do tăng tiết acid.

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản.

Bệnh loét dạ dày - tá tràng.

Hội chứng Zollinger - Ellison.

Dự phòng loét do stress, loét do thuốc chống viêm không steroid.

Chống chỉ định

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc

Thận trọng

Trước khi cho người bị loét dạ dày dùng omeprazol, phải loại trừ khả năng bị u ác tính (thuốc có thể che lấp các triệu chứng, do đó làm muộn chẩn đoán).

Với người cao tuổi, không cần thiết phải điều chỉnh liều lượng.

Ở người suy thận, sinh khả dụng của omeprazol thay đổi không đáng kể.

Ở người suy gan, diện tích dưới đường cong tăng và sự đào thải của thuốc chậm lại; một liều 20 mg omeprazol mỗi ngày thường là đủ cho những người bệnh này.

Trên súc vật, khi dùng omeprazol thời gian dài với liều tương đối cao, thấy có sự biến đổi hình thái học ở niêm mạc dạ dày. Ở chuột cống, trong thời gian 24 tháng dùng omeprazol thấy có tăng tỷ lệ ung thư dạ dày. Mặc dù không thấy xảy ra trên người sau khi dùng omeprazol thời gian ngắn, cần có số liệu lâu dài hơn để loại trừ khả năng tăng nguy cơ ung thư dạ dày ở bệnh nhân dùng dài hạn thuốc này.

Sử dụng các chất ức chế bom proton có thể làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa (thí dụ nhiễm *Salmonella*, *Campylobacter*).

Thời kỳ mang thai

Trên động vật không thấy omeprazol có khả năng gây dị dạng và độc hại cho bào thai. Trên lâm sàng, cho tới nay cũng không thấy có tác dụng độc hại nào cho thai. Tuy nhiên thời gian theo dõi chưa đủ để loại trừ mọi nguy cơ. Vì vậy, việc sử dụng omeprazol trong thời gian mang thai chỉ được xem xét khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Vì thuốc phân bố trong sữa mẹ, nên cân nhắc ngừng thuốc hoặc ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn

Omeprazol dung nạp tốt và các tác dụng không mong muốn tương đối ít gặp, thường lành tính và có hồi phục.

Thường gặp, ADR > 1/100.

Toàn thân: Nhức đầu, buồn ngủ, chóng mặt.

Tiêu hóa: ǎa chảy, buồn nôn, nôn, đau bụng, táo bón, trướng bụng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Mất ngủ, rối loạn cảm giác, mệt mỏi.

Da: Mày đay, ngứa, nổi ban.

Gan: Tăng transaminase nhất thời.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Đỏ mồ hôi, phù ngoại biên, quá mẫn bao gồm phù mạch, sốt phản vệ.

Huyết học: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm toàn bộ các dòng tế bào máu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu tán huyết tự miễn.

Thần kinh: Lú lẫn có hồi phục, kích động, trầm cảm, ảo giác ở người bệnh cao tuổi và đặc biệt ở người bệnh nặng, rối loạn thính giác.

Nội tiết: Vú to ở đàn ông.

Tiêu hóa: Viêm dạ dày, nhiễm nấm *Candida*, khô miệng.

Gan: Viêm gan kèm vàng da hoặc không vàng da, bệnh não - gan ở người suy gan.

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Cơ - xương: Đau khớp, đau cơ.

Tiết niệu, sinh dục: Viêm thận kẽ.

Các chất ức chế bom proton có thể làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa do tác dụng ức chế tiết acid dịch vị.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng thuốc khi có biểu hiện tác dụng không mong muốn nặng.

Liều lượng và cách dùng

Đường uống:

Omeprazol phải uống lúc đói (trước khi ăn 1 giờ). Phải nuốt viên thuốc nguyên vẹn không được mở, nhai hoặc nghiền.

Để giảm bớt chứng khó tiêu liên quan đến acid, omeprazol được uống hàng ngày với liều 10 hoặc 20 mg trong từ 2 đến 4 tuần.

Điều trị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản: Liều thường dùng là 20 mg omeprazol uống ngày một lần trong 4 tuần, sau đó thêm 4 đến 8 tuần nữa nếu chưa lành hẳn. Trường hợp viêm thực quản khó trị, có thể dùng liều hàng ngày là 40 mg. Điều trị duy trì viêm thực quản sau khi lành là 20 mg ngày một lần, và với trào ngược acid là 10 mg mỗi ngày.

Điều trị loét dạ dày - tá tràng: Uống hàng ngày một liều 20 mg hoặc 40 mg trong trường hợp nặng. Với loét tá tràng, điều trị tiếp tục trong 4 tuần, còn với loét dạ dày là 8 tuần.

Để kiểm tra Helicobacter pylori trong bệnh loét dạ dày - tá tràng, có thể phối hợp omeprazol với các thuốc kháng khuẩn trong phác đồ 3 hoặc 4 thuốc. Phác đồ trị liệu ba thuốc bao gồm omeprazol 20 mg, uống 2 lần mỗi ngày hoặc 40 mg ngày một lần, phối hợp với amoxicilin 1 g và clarithromycin 500 mg, cả hai thuốc uống hai lần mỗi ngày. Khi phác đồ 3 thuốc không có kết quả, thêm chế phẩm bismuth (phác đồ 4 thuốc). Những phác đồ này uống trong 1 tuần. Riêng omeprazol có thể tiếp tục thêm 4 - 8 tuần nữa.

Điều trị loét liên quan đến dùng thuốc chống viêm không steroid: Có thể dùng liều 20 mg omeprazol uống hàng ngày; liều 20 mg hàng ngày cũng có thể dùng để dự phòng cho bệnh nhân có tiền sử thương tổn dạ dày - tá tràng mà vẫn phải tiếp tục điều trị thuốc chống viêm không steroid.

Người bệnh bị hội chứng Zollinger - Ellison: Liều khởi đầu là 60 mg omeprazol uống một lần mỗi ngày, rồi điều chỉnh nếu cần thiết. Đa số bệnh nhân được kiểm soát hữu hiệu bằng các liều trong khoảng 20 đến 120 mg mỗi ngày, nhưng các liều tối 120 mg, ba lần một ngày cũng đã từng được sử dụng. Các liều hàng ngày trên 80 mg phải được chia nhỏ (thường là 2 lần).

Omeprazol cũng được dùng để *dự phòng chống sặc acid trong quá trình gây mê*, với liều 40 mg buổi tối hôm trước khi mổ và một liều 40 mg nữa vào khoảng 2 - 6 giờ trước khi phẫu thuật.

Bệnh nhân suy gan: Liều của omeprazol có thể cần phải giảm.

Tiêm, truyền tĩnh mạch: Ở những bệnh nhân không phù hợp điều trị omeprazol bằng đường uống, natri omeprazol có thể dùng ngắn hạn bằng đường truyền tĩnh mạch với liều tương đương 40 mg omeprazol trong thời gian từ 20 đến 30 phút trong 100 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%. Thuốc cũng có thể dùng bằng đường tiêm tĩnh mạch chậm. Bệnh nhân bị hội chứng Zollinger - Ellison cũng đã được tiêm tĩnh mạch với các liều cao hơn.

Cách dùng và liều lượng ở trẻ em:

Với trẻ em dưới 6 tuổi, vì sợ hóc do khó nuốt, có thể mở nang omeprazol rồi trộn với một loại thực phẩm hơi acid ($\text{pH} < 5$) như sữa chua, nước cam rồi cho nuốt ngay mà không nhai. Để điều trị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản ở trẻ em trên 1 tuổi, liều lượng được xác định theo thể trọng như sau:

Từ 5 đến < 10 kg: Uống 5 mg, ngày một lần.

Từ 10 đến 20 kg: Uống 10 mg, ngày một lần.

Trên 20 kg: 20 mg, ngày một lần.

Những liều này có thể tăng lên gấp đôi, nếu cần thiết. Điều trị có thể kéo dài từ 4 đến 12 tuần.

Với bệnh trào ngược dạ dày - thực quản, khó tiêu do acid, loét tá tràng và dạ dày lành tính, bao gồm cả loét do dùng thuốc chống viêm không steroid, dự phòng chứng sặc acid, hội chứng Zollinger - Ellison, và để giảm sự phá hủy của các chất bổ sung enzym tụy tạng ở trẻ em bị xơ nang tụy, có thể dùng liều omeprazol 700 microgam/kg ngày 1 lần ở trẻ em sơ sinh và trẻ từ 1 tháng đến 2 năm tuổi.

Nếu cần thiết, sau 7 - 14 ngày có thể tăng liều ở trẻ em sơ sinh, lên 1,4 mg/kg, ngày 1 lần; một số trẻ sơ sinh có thể cần tới 2,8 mg/kg, ngày một lần. Ở trẻ từ 2 năm tuổi, liều có thể tăng lên tới 3 mg/kg (tối đa 20 mg) ngày 1 lần.

Với liều tiêm ở trẻ em, có thể tiêm tĩnh mạch 500 microgam/kg (tối đa 20 mg) ngày một lần ở trẻ em từ 1 tháng đến 12 năm tuổi và có thể tăng lên tới 2 mg/kg (tối đa 40 mg) ngày 1 lần, phối hợp với kháng sinh là clarithromycin cộng amoxicilin theo chỉ dẫn của thầy thuốc chuyên khoa.

Tương tác thuốc

Omeprazol không có tương tác quan trọng trên lâm sàng khi được dùng cùng với thức ăn, rượu, amoxicilin, bacampicilin, cafein, lidocain, quinidin hoặc theophyllin. Thuốc cũng không bị ảnh hưởng do dùng đồng thời metoclopramid.

Omeprazol có thể làm tăng nồng độ ciclosporin trong máu.

Omeprazol làm tăng tác dụng của kháng sinh trừ *Helicobacter pylori*.

Omeprazol ức chế chuyển hóa của các thuốc bị chuyển hóa bởi hệ enzym cytochrom P₄₅₀ của gan và có thể làm tăng nồng độ diazepam, phenytoin và warfarin trong máu. Sự giảm chuyển hóa của diazepam làm cho tác dụng của thuốc kéo dài hơn. Với liều 40 mg/ngày, omeprazol ức chế chuyển hóa của phenytoin và làm tăng nồng độ của phenytoin trong máu, nhưng liều omeprazol 20 mg/ngày lại có tương tác yếu hơn nhiều. Omeprazol ức chế chuyển hóa của warfarin nhưng lại ít làm thay đổi thời gian chảy máu.

Omeprazol làm tăng tác dụng chống đông máu của dicoumarol.

Omeprazol làm giảm chuyển hóa của nifedipin ít nhất là 20% và có thể làm tăng tác dụng của nifedipin.

Clarithromycin ức chế chuyển hóa của omeprazol và làm cho nồng độ omeprazol tăng cao gấp đôi.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 15 - 30 °C. Tránh ánh sáng và ẩm.

Dung dịch tiêm tĩnh mạch phải được dùng trong vòng 4 giờ sau khi pha. Không được tiêm nếu dung dịch đã đổi màu do bị oxy hóa hoặc dung dịch có cặn túa.

Tương kỵ

Để có dung dịch tiêm tĩnh mạch, phải pha bột omeprazol với dung môi kèm theo. Không được dùng dung môi khác.

Không được trộn hoặc pha dung dịch omeprazol để tiêm tĩnh mạch với các dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch khác.

Quá liều và xử trí

Liều uống một lần tới 160 mg, liều tiêm tĩnh mạch một lần tới 80 mg, liều tiêm tĩnh mạch một ngày tới 200 mg và liều 520 mg tiêm tĩnh mạch trong thời gian 3 ngày vẫn dung nạp tốt. Trong y văn, có thông báo về 2 trường hợp quá liều omeprazol. Các biểu hiện lâm sàng chủ yếu là buồn ngủ, nhức đầu (có lẽ do chất chuyển hóa) và tim đập nhanh. Cả hai bệnh nhân đều hồi phục, không có biến cố gì và cũng không phải điều trị đặc biệt gì.

Thông tin quy chế

Omeprazol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Agimepzol; AG-Ome; Akatwo; Amnopra; Ampharco Omeprazole; Antimezol - 40; Arpizol; Atimezol; Ausmezol; Baromezole; Bestaprazole; Biolamezole; Braficozol; Cadimezol; Cap. Hulopraz; Cezol-20; ClatomD; Cleazol 20; Dafrazol; Demosec; Dinac-C; Dnastomat; Dotrome; Dudencer; Durosec; Eselan; Eurometac; Faskit 40; Futanol; Gastroprazon; Getzome; Gitazot; Glomezol; Helinazole; Hycid-20; Inomsec; Kagasdine; Klomeprax; Komkomin; Locimez 20; Logmaz- NIC; Lomac 20; Lomac IV; Lomindus; Lo-Niac; Lopioz; Losec; Loxozole; Lymeziol; Medoome 40; Medoprazole; Meprafort; Meyer Omeprazole; Meyerazol; Moprazol; Nixki-20; Ocidi; Omag - 20; Omapin Forte; Omazolta; Omeclid; Omemcom; Omemfar 40; Omegit; Omegut; Omemac-20; Omemarksans; OmepDHG; Omepraglobe; Omepram 20; Omesel; Omesun 40; Omethepharm; Ometift; Omevingt; Omez; Omezon; Omgenix-20; Omicap - 20; Omlek-20; Ompral; OP.Razol; Opirasol; Oprazec; Oracap 20; Oralme; Oraptic; Oselle; Ozaloc; Perindac; Pip Acid; pms-Moprazol; Polymex-20; Porarac capsules; Portome; Prazav; Prazav; Proloc; Protodil; Pyme OM40; Pyomsec 20; Regulacid; Robome; Sagaome; Sebast - 20; Solcer; SP-Omez; Stomamedin; Tosuy; Ufamezol; Ulcozol 40; Vacoomez; Vacoomez 40; Vigasid; Viprazo; Zyom.

ONDANSETRON

Tên chung quốc tế: Ondansetron.

Mã ATC: A04AA01.

Loại thuốc: Thuốc chống nôn, đối kháng thụ thể 5-HT₃.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: 2 mg/ml (2 ml, 4 ml, 20 ml) dạng hydrochlorid dihydrat.

Dịch truyền: 32 mg/50 ml (0,6 mg/ml) dung dịch dextrose 5%, không có chất bảo quản.

Viên nén, viên đóng khé: 4 mg, 8 mg dạng hydrochlorid dihydrat.

Dung dịch uống: 4 mg/5 ml dạng hydrochlorid dihydrat.

Thuốc được dùng dưới dạng hydrochlorid hoặc base, liều lượng tính theo dạng base: 4,99 mg ondansetron hydrochlorid tương ứng với khoảng 4 mg ondansetron base.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ondansetron là chất đối kháng chọn lọc thụ thể 5-HT₃ (thu thể serotonin nhóm 3), có tác dụng chống nôn. Thuốc có tác dụng cả

ở ngoại vi, trên đầu mút thần kinh phế vị và cả ở trung tâm, trong vùng kích thích thụ thể hóa học.

Hóa trị liệu và xạ trị có thể gây giải phóng serotonin (5-HT) ở ruột non và gây phản xạ nôn bằng cách hoạt hóa dây thần kinh phế vị thông qua thụ thể 5-HT₃. Ondansetron ức chế thụ thể này dẫn tới ức chế sự khởi đầu phản xạ nôn. Tương tự như vậy: Hoạt hóa dây thần kinh phế vị cũng có thể gây giải phóng 5-HT trong vùng kích thích thụ thể hóa học ở sán não thất IV và gây nôn qua cơ chế trung tâm nên phản xạ này cũng bị ondansetron ức chế do tác dụng ức chế thụ thể ở sán não thất IV.

Các cơ chế chống buồn nôn và nôn sau phẫu thuật chưa được biết rõ, nhưng có lẽ cũng theo cơ chế chống nôn và buồn nôn do nhiễm độc tế bào.

Ondansetron không phải là chất ức chế thụ thể dopamin, nên không có tác dụng phụ ngoại tháp.

Được dùng học

Ondansetron hydrochlorid được dùng tiêm tĩnh mạch và uống.

Hấp thu: Thuốc được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa và sinh khả dụng đường uống khoảng 56 - 71%, đường trực tràng 58 - 74%. Thuốc bắt đầu có tác dụng sau khi uống khoảng 30 phút.

Phân bố: Thể tích phân bố ở người lớn là 2,2 - 2,5 lít/kg, ở trẻ em là 1,7 - 3,7 lít/kg; 70 - 75% lượng thuốc trong huyết tương liên kết với protein.

Chuyển hóa: Thuốc được chuyển hóa chủ yếu ở gan dưới tác dụng của isoenzym cytochrom P₄₅₀ mà chủ yếu là CYP3A4, ngoài ra còn có CYP1A2 và CYP2D6. Phản ứng chủ yếu là hydroxyl hóa rồi liên hợp glucuronid hoặc sulfat, và có thể khử methyl hóa.

Thải trừ: Thuốc được thải trừ chủ yếu (44 - 60%) dưới dạng chuyển hóa qua nước tiểu, khoảng 25% qua phân; khoảng 5% bài tiết ở dạng không đổi. Độ thanh thải huyết tương là $0,35 \pm 0,16$ lít/giờ/kg ở người lớn và có thể cao hơn ở trẻ em. Thanh thải toàn thân giảm ở người suy gan nặng (từ 2 tới 3 lần) và ở người suy thận nặng (2 lần). Nửa đời thải trừ của ondansetron khoảng 2 - 7 giờ ở trẻ dưới 15 tuổi, 3 - 6 giờ ở người bình thường và tăng lên ở người suy gan và người cao tuổi (đến 12 giờ khi có suy gan nhẹ hoặc trung bình và kéo dài đến khoảng 20 giờ ở người suy gan nặng).

Chỉ định

Phòng nôn và buồn nôn do điều trị ung thư bằng hóa trị liệu (đặc biệt là bằng cisplatin).

Phòng nôn và buồn nôn do chiếu xạ.

Phòng nôn và buồn nôn sau phẫu thuật.

Chú ý: Nên kê đơn ondansetron cho những người bệnh trẻ (tuổi dưới 45), vì những người này dễ có thể có những phản ứng ngoại tháp khi dùng liều cao metoclopramide và khi họ phải điều trị bằng các hóa chất gây nôn mạnh. Thuốc này vẫn được dùng cho người cao tuổi.

Không nên kê đơn ondansetron cho những trường hợp điều trị bằng các hóa chất có khả năng gây nôn thấp (như bleomycin, busulfan, cyclophosphamid liều dưới 1 000 mg, etoposid, 5-fluorouracil, vinblastin, vincristin).

Chống chỉ định

Quá mẫn với ondansetron, các thuốc đối kháng chọn lọc 5-HT₃ khác hoặc các thành phần khác của chế phẩm.

Thận trọng

Nên dùng ondansetron với mục đích dự phòng, không dùng với mục đích điều trị, vì thuốc này chỉ dùng để phòng nôn và buồn nôn chứ không dùng chữa nôn.

Chỉ nên dùng ondansetron trong 24 - 48 giờ đầu khi điều trị bằng hóa chất. Nghiên cứu cho thấy thuốc không tăng hiệu quả trong trường hợp phòng nôn và buồn nôn xuất hiện muộn.

Ondansetron không gây kích thích nhu động ruột hay dạ dày.

Phải dùng thận trọng trong các trường hợp sau:

Nghi có tắc ruột do có thể che giấu sự tiến triển bệnh.

Dị ứng với các thuốc đối kháng 5-HT₃ khác (đã từng ghi nhận có trường hợp bị phản ứng chéo).

Hội chứng QT dài bẩm sinh hoặc các yếu tố nguy cơ kéo dài QT khác (như dùng các thuốc gây kéo dài khoảng QT, rối loạn điện giải và phối hợp điều trị cùng với các thuốc anthracycyclin).

Các chất đối kháng 5-HT₃ gây kéo dài (phụ thuộc liều dùng) một số khoảng của điện tâm đồ (ECG) như PR, QRS, QT/QT_c, JT. Điều này thường xảy ra sau khi tiêm tĩnh mạch 1 - 2 giờ. Khi sử dụng cùng với các thuốc gây kéo dài QT (như các thuốc chống loạn nhịp nhóm I và III) thì có thể xảy ra xoắn đỉnh. Các thuốc kháng 5-HT₃ dạng tiêm ảnh hưởng đến các khoảng của ECG nhiều hơn là dạng uống. Rối loạn chức năng gan do độ thanh thải giảm và nửa đời của thuốc tăng khi rối loạn chức năng gan. Trường hợp nặng (Child-Pugh loại C) nên dùng liều khuyến cáo cho đối tượng này.

Thời kỳ mang thai

Chưa có thông tin thuốc có qua nhau thai hay không. Chỉ dùng trong trường hợp hiệu quả vượt trội so với nguy cơ rủi ro (trường hợp nghén nặng hoặc dùng các thuốc khác không có tác dụng).

Thời kỳ cho con bú

Nghiên cứu trên động vật đã thấy thuốc tiết được vào sữa, vì vậy cần tránh dùng cho người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Đau đầu (9 - 27%), mệt mỏi (9 - 13%), sốt (2 - 8%), chóng mặt (4 - 7%), lo âu (6%).

Tiêu hóa: Táo bón (6 - 11%), ỉa chảy (2 - 7%).

Da liễu: Ngứa (2 - 5%), phát ban (1%).

Sinh dục - Tiết niệu: Rối loạn sinh dục (7%), bí tiểu tiện (5%).

Gan: ALT, AST tăng (1 - 5%).

Hô hấp: Tình trạng thiếu oxy (9%).

Phản ứng tại chỗ tiêm: Nóng, đỏ, đau (4%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Chóng mặt.

Tiêu hóa: Co cứng bụng, khô miệng.

Thần kinh - cơ - xương: Yếu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Quá mẫn, sốc phản vệ.

Tim mạch: Nhịp tim nhanh, loạn nhịp, hạ huyết áp.

TKTW: Đau đầu nhẹ, cơn động kinh.

Da: Nổi ban, ban xuất huyết.

Nội tiết: Giảm kali huyết.

Gan: Tăng nhất thời men gan (aminotransferase) và bilirubin trong huyết thanh.

Hô hấp: Co thắt phế quản, thở nồng, thở khò khè.

Phản ứng khác: Đau ngực, náu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Cách pha thuốc để truyền tĩnh mạch:

Thuốc tiêm ondansetron được pha loãng trong 50 ml dextrose 5% hoặc natri clorid 0,9% và truyền tĩnh mạch trong 15 phút.

Những dung dịch có thể dùng để pha loãng thuốc: Natri clorid 0,9%, dịch truyền glucose 5%, dịch truyền manitol 10%, dịch truyền Ringer và dịch truyền kali clorid 0,3%.

Chỉ pha thuốc ngay trước khi truyền, đâm bảo vô khuẩn và phải bảo quản thuốc đã pha trước khi truyền ở 2 - 8 °C trong vòng không quá 24 giờ.

Liều lượng

Phòng nôn do hóa trị liệu hoặc xạ trị: Khả năng gây nôn của các hóa trị liệu thay đổi theo từng loại hóa chất và phụ thuộc vào liều, vào sự phối hợp điều trị và độ nhạy cảm của từng người bệnh. Do vậy, liều dùng của ondansetron tùy theo từng cá thể, từ 8 - 32 mg/24 giờ, tiêm tĩnh mạch hoặc uống.

Không tiêm tĩnh mạch liều duy nhất trên 16 mg.

Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên:

Uống 30 phút trước khi bắt đầu hoặc tiêm tĩnh mạch châm ngay trước khi bắt đầu dùng hóa chất hoặc xạ trị một liều 8 mg. Sau đó, cứ 12 giờ uống tiếp 8 mg cho tới 1 - 2 ngày sau khi điều trị.

Có thể tiêm tĩnh mạch các liều như sau:

0,15 mg/kg x 3 lần/ngày. Tiêm trước khi bắt đầu điều trị 30 phút; hoặc 0,45 mg/kg, 1 lần/ngày (tối đa không quá 16 mg/lần). Trường hợp điều trị hóa trị liệu gây nôn nhiều (thí dụ cisplatin liều cao) 1 lần/ngày: Uống 24 mg trước khi bắt đầu trị liệu 30 phút.

Trẻ em 4 - 11 tuổi (không dùng thuốc tiêm trộn sẵn cho trẻ em):

Uống 4 mg trước khi bắt đầu trị liệu 30 phút, nhắc lại sau 4 và 8 giờ, sau đó, cứ 8 giờ cho uống 4 mg cho tới 1 - 2 ngày sau khi kết thúc điều trị.

Có thể tiêm tĩnh mạch chậm 0,15 mg/kg/lần trước khi bắt đầu trị liệu 30 phút, nhắc lại sau 4 và 8 giờ; hoặc tiêm một liều duy nhất 0,45 mg/kg/ngày (tối đa không quá 16 mg/lần).

Cũng có thể truyền tĩnh mạch (trong vòng ít nhất 15 phút) 5 mg/m² (tối đa 8 mg/lần) ngay trước khi điều trị, sau đó dùng thuốc uống (bắt đầu uống sau khi truyền 12 giờ, 4 mg/lần, cách nhau 12 giờ, tối đa 32 mg/ngày, kéo dài tối đa 5 ngày), hoặc 0,15 mg/kg ngay trước khi điều trị (tối đa 8 mg/lần); nhắc lại sau 4 và 8 giờ, sau đó dùng thuốc uống (bắt đầu uống sau khi truyền 12 giờ, 4 mg/lần, cách nhau 12 giờ, tối đa 32 mg/ngày, kéo dài tối đa 5 ngày).

Trẻ em từ 6 tháng đến 3 tuổi:

Trẻ nặng trên 10 kg: Dùng như trẻ từ 4 đến 11 tuổi.

Trẻ nặng dưới 10 kg: Tiêm tĩnh mạch chậm trước khi bắt đầu trị liệu 30 phút hoặc truyền tĩnh mạch (trong vòng ít nhất 15 phút) ngay trước khi điều trị 0,15 mg/kg (tối đa 8 mg/lần), nhắc lại sau 4 và 8 giờ, sau đó dùng thuốc uống (cứ 12 giờ uống 1 lần, mỗi lần 2 mg cho tới 5 ngày sau điều trị (liều tối đa 32 mg/ngày).

Nôn và buồn nôn sau phẫu thuật

Người lớn: Dùng liều đơn 4 mg, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch chậm vào khoảng 30 phút trước khi kết thúc gây mê.

Trẻ em (trên 2 tuổi): 0,1 mg/kg, tối đa 4 mg, tiêm tĩnh mạch chậm (trong ít nhất 30 giây) trước, trong hoặc sau khi gây mê.

Người bệnh suy gan: Giảm liều (liều tối đa 8 mg/ngày) cho người suy gan vừa và nặng.

Người cao tuổi: Liều lượng không thay đổi, giống như người lớn.

Người suy thận: Không cần điều chỉnh liều. Chưa có nghiên cứu về việc dùng tiếp ondansetron sau ngày đầu tiên ở đối tượng này.

Tương tác thuốc

Ondansetron không gây cảm ứng hay ức chế hệ thống enzym đa hình cytocrom P₄₅₀, nhưng chính nó lại bị chuyển hóa bởi nhiều enzym đa hình ở gan, trong đó có CYP3A4, CYP2D6, và CYP1A2. Vì vậy, các tác nhân gây cảm ứng hoặc ức chế hệ enzym này (như cyproteron, deferasirox, peginterferon alfa-2b, barbiturat, carbamazepin, dẫn chất rifampin, phenytoin, phenylbutazon, hoặc cimetidin, alopurinol, disulfiram, alfuzosin, artemether, ciprofloxacin,...) có thể làm thay đổi hệ số thanh thải và nửa đời của ondansetron, tuy nhiên không cần thiết phải điều chỉnh liều.

Ondansetron cũng có thể gây tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc sau: Apomorphin, dronedaron, pimozid, các chất làm kéo dài QT, quinin, tetrebenazin, thioridazin, toremifene, vandetanib, vemurafenib, ziprasidon.

Do ondansetron gây kéo dài QT của điện tâm đồ nên chung cần thận trọng khi dùng cùng các thuốc cũng gây kéo dài QT hoặc các thuốc gây độc cho tim như các anthracyclin. Tuy vậy cũng chưa thấy có tương tác nào đáng kể.

Nói chung, tránh dùng ondansetron cùng với các thuốc sau: Apomorphin, artemether, dronedaron, lumefantrin, nilotinib, pimozid, quetiapine, quinin, tetrebenazin, thioridazin, toremifene, vandetanib, vemurafenib, ziprasidon.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc viên và bột pha tiêm ở 2 - 30 °C, tránh ánh sáng. Bảo quản dung dịch uống ở 15 - 30 °C, tránh ánh sáng.

Thuốc tiêm, sau khi pha loãng bằng dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%, bền vững ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ.

Mặc dù ondansetron bền vững về hóa - lý khi pha loãng thuốc đúng quy định, nhưng phải đảm bảo vô khuẩn vì nói chung các dung môi không có chất bảo quản. Không nên dùng thuốc sau khi pha loãng 24 giờ.

Tương kỵ

Những thuốc sau đây có thể được dùng cùng trên nhánh kia của dây truyền: Cisplatin, carboplatin, etoposide, ceftazidim, cyclophosphamide, doxorubicin, dexamethasone và riêng 5-fluorouracil với nồng độ 0,8 mg/ml. Nếu dùng 5-fluorouracil ở nồng độ cao hơn, có thể gây tủy. Không nên trộn ondansetron với dung dịch mà chưa xác định được khả năng tương hợp. Đặc biệt, dung dịch kiềm có thể gây tủy.

Quá liều và xử trí

Điều trị: Không có thuốc điều trị đặc hiệu. Người bệnh cần được theo dõi và điều trị hỗ trợ.

Liều tiêm tĩnh mạch tới 145 mg và tổng liều tiêm tĩnh mạch một ngày cao tới 252 mg do bất cẩn mà không gây tai biến gì đã được báo cáo. Liều này cao hơn 10 lần liều khuyến cáo hàng ngày. Giảm huyết áp và ngất xỉu đã xảy ra ở 1 người uống 48 mg ondansetron.

Thông tin qui chế

Ondansetron hydrochloride có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

Bernodan; Dansetron 4; Dloe 4; Emeset; Espasevit; Intesatron; Maxsetron; Ondavell; Ondem; Ondenset 4; Onfran; Osetron; Prezinton 8; Samtron; Setronax; Sosvomit 4; Suletamin; Onfran; Unsolik; Vomisetron.

ORCIPRENALIN SULFAT (Metaproterenol sulfate)

Tên chung quốc tế: Orciprenalin sulfate (Metaproterenol sulfate)

Mã ATC: R03AB03; R03CB03.

Loại thuốc: Thuốc chủ vận thụ thể β₂-adrenergic chọn lọc một phần.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch uống: 10 mg/5 ml.

Viên nén: 10 mg; 20 mg.

Khí dung để hít qua miệng: 0,65 mg/lần xịt định liều.

Dung dịch để phun sương: 0,4%; 0,6%; 5%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Orciprenalin sulfat là một amin tổng hợp giống thần kinh giao cảm, có tác dụng trực tiếp kích thích thụ thể β-adrenergic và có ít hoặc không có tác dụng trên thụ thể α-adrenergic. Tác dụng chủ yếu của orciprenalin là gây giãn cơ trơn phế quản và hệ mạch ngoại biên, được sử dụng điều trị triệu chứng co thắt phế quản còn khả năng hồi phục như các bệnh hen phế quản và bệnh phổi tắc

nghẽn mạn tính. Thuốc làm cải thiện các chỉ số công năng phổi như thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây, tăng lưu lượng thở tối đa. Orciprenalin có thể ít làm giảm áp suất oxy động mạch hơn so với isoproterenol.

Với liều cao, orciprenalin có thể gây kích thích hệ thần kinh trung ương và một số tác dụng kích thích tim dẫn đến nhịp tim nhanh và tăng huyết áp. Các thuốc chủ vận β -adrenergic trong đó có orciprenalin kích thích sự sản sinh adenosin monophosphat vòng (AMP) bằng cách hoạt hóa enzym adenyl cyclase. Tăng AMP vòng làm giãn cơ trơn phế quản và làm ức chế giải phóng các chất trung gian gây mẫn cảm tức thì của các đường bào. Orciprenalin có tác dụng kích thích mạnh hơn trên các thụ thể beta của cơ trơn phế quản và mạch máu (thụ thể β_2) và tác dụng yếu hơn trên các thụ thể beta của tim (thụ thể β_1) so với isoproterenol. Orciprenalin tác dụng ít chọn lọc hơn trên thụ thể β_2 so với albuterol. Orciprenalin là một thuốc chủ vận β chọn lọc một phần, nên khi dùng dễ làm giãn phế quản thì kém an toàn hơn so với các thuốc chủ vận chọn lọc β_2 vì dễ gây tác dụng phụ, nhất là về tim mạch (loạn nhịp). Nếu có thể được, nên tránh dùng thuốc này.

Dược động học

Hấp thu: Orciprenalin sulfat được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, nhưng chỉ khoảng 40% liều uống vào máu dưới dạng không thay đổi vì thuốc chuyển hóa bước đầu mạnh qua gan. Thuốc không bị chuyển hóa bởi các enzym catechol-O-methyltransferase hoặc sulfatase ở đường tiêu hóa.

Tác dụng thường bắt đầu trong vòng 1 phút sau khi hít khí dung qua miệng; trong vòng 5 - 30 phút sau khi phun sương; và trong vòng 15 phút sau khi uống. Tác dụng định đạt được trong vòng 1 giờ sau khi hít qua miệng hoặc sau khi uống. Orciprenalin bị chuyển hóa chậm hơn so với isoproterenol, và tác dụng giãn phế quản của thuốc tồn tại trong thời gian dài hơn ít nhất 1 giờ so với liều bằng hiệu lực của isoproterenol. Các tác dụng có thể kéo dài trong 4 giờ hoặc lâu hơn sau một liều duy nhất orciprenalin khi hít hoặc uống, nhưng khi dùng dài hạn, thời gian tác dụng của thuốc có thể ngắn hơn. Khi dùng đa liều orciprenalin hít qua miệng, thời gian tác dụng chỉ kéo dài 1 - 2,5 giờ, lý do cho sự khác biệt này chưa được rõ. Khi dùng liều đơn thuốc qua máy thở áp suất dương tính cách quãng (IPPB) hoặc máy phun sương (hand-bulb nebulizer), thời gian kéo dài tác dụng tăng tới 6 giờ (máy IPPB), hoặc 2 - 3 giờ (máy phun sương). Khi dùng nhiều liều, thời gian kéo dài tác dụng là 4 - 6 giờ đối với cả hai phương pháp dùng thuốc. Lý do cho sự khác biệt thời gian tác dụng ở hai phương pháp sử dụng thuốc chưa được biết.

Thải trừ: Sau khi uống orciprenalin sulfat dưới dạng viên nén hoặc dung dịch, trung bình 40% thuốc được thải trừ trong nước tiểu dưới dạng không thay đổi và metaproterenol-O-sulfat là chất chuyển hóa chủ yếu.

Chỉ định

Làm thuốc giãn phế quản để điều trị hen phế quản và co thắt phế quản có thể phục hồi được do các bệnh phế quản - phổi mạn tính như viêm phế quản và khí phế thũng. Tuy vậy, các thuốc chủ vận beta 2 có tính chất chọn lọc hơn như salbutamol hoặc terbutaline hiện nay thường được sử dụng hơn vì an toàn hơn.

Chống chỉ định

Người bệnh có các loạn nhịp tim nhanh. Mặc dù hiếm, các phản ứng mẫn cảm tức thì và co thắt phế quản đảo nghịch có thể xảy ra đối với dung dịch hít orciprenalin sulfat 5%. Do đó, orciprenalin sulfat chống chỉ định đối với người bệnh có bệnh sử mẫn cảm đối với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Việc dùng quá liều khí dung các thuốc kích thích β_2 -adrenergic có thể dẫn đến giảm hiệu quả. Nếu thấy hít qua miệng không đỡ, phải ngừng thuốc, không nên tăng liều. Từ vong do dùng quá liều orciprenalin sulfat đã được thông báo. Một số trường hợp ngừng tim đã xảy ra. Orciprenalin sulfat có thể gây nhiều tác dụng tim mạch ở một số người bệnh, được phát hiện bằng tần số mạch, huyết áp, các triệu chứng và/hoặc các thay đổi ở điện tâm đồ. Thuốc có thể gây co thắt phế quản nghịch thường (có thể đe dọa sự sống). Không được dùng orciprenalin sulfat nhiều hơn so với chỉ định. Hướng dẫn người bệnh phải tới khám thầy thuốc trong trường hợp không đáp ứng với liều thường dùng của orciprenalin.

Phải hết sức thận trọng khi dùng các thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm.

Phải dùng thận trọng orciprenalin ở người bệnh có các rối loạn tim mạch, bao gồm bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, tăng huyết áp hoặc loạn nhịp tim, cường giáp hoặc đái tháo đường và ở người bệnh đáp ứng một cách bất thường với các amin tác dụng giống thần kinh giao cảm hoặc có co giật. Huyết áp tâm thu và tâm trương ở một số người bệnh có thể thay đổi nhiều sau khi dùng bất cứ một thuốc giãn phế quản β -adrenergic nào.

Một liều duy nhất orciprenalin sulfat phun sương trong điều trị hen cấp tính có thể làm giảm các triệu chứng và cải thiện nhất thời chức năng phổi nhưng không làm chấm dứt cơn hoàn toàn.

Cần bảo đảm một khoảng cách cần thiết trước khi dùng một thuốc có tác dụng giống thần kinh giao cảm khác. Tác dụng của dung dịch hít orciprenalin sulfat 5% có thể kéo dài tới 6 giờ hoặc hơn. Không được dùng thuốc này nhiều hơn mức khuyên dùng, và không được tăng số lần hít hoặc tần số sử dụng mà không hỏi ý kiến thầy thuốc trước. Nếu các triệu chứng hen nặng lên, các tác dụng không mong muốn xảy ra, hoặc nếu người bệnh không đáp ứng với liều thường dùng thì phải đi khám thầy thuốc ngay.

Đối với trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả của orciprenalin ở dạng hít qua đường miệng cho trẻ em dưới 12 tuổi và chế phẩm dạng thuốc uống cho trẻ dưới 6 tuổi chưa được chứng minh. Ở một số nước orciprenalin được phép lưu hành sử dụng cho trẻ em ở dạng xịt định liều giống như liều của người lớn như ở Anh. Tuy nhiên ở Mỹ thuốc được khuyến cáo không dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ, nên chỉ sử dụng orciprenalin sulfat trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích có thể biện minh được cho nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết orciprenalin sulfat có vào sữa mẹ hay không, nên dùng thận trọng cho người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR giống như của các thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm khác và thường xảy ra ở liều cao. Các ADR như nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, đánh trống ngực, tình trạng kích động, run, buồn nôn và nôn đã được thông báo. Các tác dụng không mong muốn xảy ra nhiều hơn ở trẻ em.

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Tình trạng kích động, nhức đầu, chóng mặt.

Tim mạch: Đánh trống ngực.

Hô hấp: Kích thích họng, ho và hen nặng lên.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, nôn.

Thần kinh - cơ: Run.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Nhịp tim nhanh, tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra ADR, tùy theo mức độ của ADR mà giảm liều hoặc ngừng dùng orciprenaline sulfat đồng thời với việc điều trị triệu chứng. Chuyển sang dùng các thuốc chủ vận beta 2 có tính chọn lọc hơn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Orciprenaline sulfat có thể uống hoặc hít qua miệng bằng máy thở áp suất dương tĩnh cách quãng (IPPB) hoặc máy phun sương.

Để đảm bảo tác dụng giãn phế quản tối đa, điều quan trọng là phải sử dụng đúng bình hít khí dung orciprenaline sulfat qua miệng. Phải lắc kỹ bình khí dung trước khi dùng. Đặt miệng bình vào trong miệng và ngậm chặt môi quanh miệng bình. Người bệnh thở ra hết sức qua mũi và sau đó hít vào chậm và sâu qua miệng trong khi khởi động bình xịt khí dung. Sau khi nín thở trong vài giây, bỏ miệng bình ra và người bệnh thở ra chậm.

Liều lượng: Phải hiệu chỉnh liều một cách cẩn thận tùy theo yêu cầu và đáp ứng của từng người bệnh.

Uống: Người lớn và trẻ em trên 9 tuổi hoặc người cân nặng trên 27,3 kg: 20 mg/lần x 3 - 4 lần/ngày; Trẻ em 6 - 9 tuổi hoặc trẻ cân nặng dưới 27,3 kg: 10 mg/lần x 3 - 4 lần/ngày; Trẻ em dưới 6 tuổi: Kinh nghiệm sử dụng còn ít, nhưng liều uống 1,3 - 2,6 mg/kg mỗi ngày chia thành các liều nhỏ đã được dung nạp tốt.

Tuy nhiên đối với trẻ em mắc hen phế quản bắt buộc phải điều trị bằng thuốc chủ vận thụ thể β chọn lọc, dạng sirô orciprenaline sulfat được dùng đường uống theo tuổi:

Trẻ em <1 tuổi: 5 mg/lần x 3 lần/ngày, tăng liều nếu thấy cần thiết tối đa 10 mg/lần x 3 lần/ngày.

Trẻ em 1 - 3 tuổi: 5 mg/lần x 4 lần/ngày, tăng liều nếu thấy cần thiết tối đa 10 mg/lần x 4 lần/ngày.

Trẻ em 3 - 12 tuổi: 10 mg/lần x 3 lần/ngày, tăng liều nếu thấy cần thiết tối đa 20 mg/lần x 3 lần/ngày.

Liều hít qua miệng:

Các bình xịt khí dung hít qua miệng cho khoảng 0,65 mg orciprenaline sulfat trong mỗi lần xịt định liều. Đối với người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi, liều orciprenaline sulfat thường dùng qua bình xịt định liều là 1,3 hoặc 1,95 mg (2 hoặc 3 lần hít). Phải ít nhất cách nhau 2 phút giữa các lần hít. Nếu cần cho nhắc lại, liều không được cho nhiều hơn 3 - 4 giờ một lần. Không được vượt quá tổng liều 7,8 mg (12 lần hít) trong 24 giờ.

Khi dùng qua máy IPPB hoặc máy phun sương, liều thường dùng orciprenaline sulfat đối với người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi là 0,3 ml (0,2 - 0,3 ml) dung dịch 5% pha loãng trong khoảng 2,5 ml dung dịch 0,45% hoặc 0,9% natri clorid hoặc dung dịch pha loãng khác; hoặc 2,5 ml dung dịch 0,4% hoặc 0,6% orciprenaline sulfat có sẵn trên thị trường để phun sương. Mỗi thể tích 2,5 ml dung dịch 0,4% hoặc 0,6% để phun sương cung cấp một liều thuốc (10 hoặc 15 mg, tương ứng) tương đương với liều cung cấp bởi 0,2 hoặc 0,3 ml tương ứng của dung dịch 5% để phun sương. Liều thuốc thường dùng qua phun sương ở người bệnh 6 - 12 tuổi là 0,1 ml (0,1 - 0,2 ml) dung dịch 5% pha loãng trong dung dịch natri clorid 0,9% tới thể tích cuối cùng 3 ml.

Để làm giảm các cơn co thắt phế quản cấp tính, thường không cần phải dùng nhắc lại các liều này nhiều hơn 4 giờ một liều. Trong điều trị các bệnh phổi co thắt phế quản mạn tính, có thể dùng các liều này 3 hoặc 4 lần mỗi ngày.

Loại thuốc xịt định liều và dung dịch để khí dung không được khuyên dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Quản lý tắc nghẽn đường hô hấp đảo ngược mạn tính, người lớn thông thường uống 20 mg/lần x 3 - 4 lần/ngày.

Orciprenaline sulfat được sử dụng điều trị nhịp tim chậm các loại khác nhau, đặc biệt nhịp tim chậm xoang và блок nhĩ thất với liều

uống chia liều lên tới 240 mg/ngày, hoặc tiêm tĩnh mạch chậm từ 250 đến 500 microgram.

Tương tác thuốc

Không dùng orciprenaline sulfat đồng thời với các thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm khác vì có thể có tác dụng cộng hợp và gây độc.

Không dùng đồng thời orciprenaline sulfat và propranolol hydrochloride vì hai chất này đối kháng lẫn nhau.

Phải dùng các thuốc chủ vận β-adrenergic một cách thận trọng ở người bệnh đang được điều trị với các thuốc ức chế monoamin oxydase hoặc thuốc chống trầm cảm ba vòng, vì tác dụng của các thuốc chủ vận β-adrenergic trên hệ mạch có thể tăng lên.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 15 - 20 °C, tránh ánh sáng và ẩm, để trong các đồ đựng kín.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều là các triệu chứng kích thích beta quá mức và/hoặc các triệu chứng nêu ở phần tác dụng không mong muốn như: Đau thắt ngực, tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp, loạn nhịp, tình trạng kích động, nhức đầu, run, miệng khô, đánh trống ngực, buồn nôn, chóng mặt, mệt nhọc, khó chịu và mất ngủ. Xử trí bằng việc ngừng thuốc và thực hiện điều trị triệu chứng một cách thích hợp.

ORNIDAZOL

Tên chung quốc tế: Ornidazole

Mã ATC: G01AF06, J01XD03, P01AB03.

Loại thuốc: Thuốc kháng khuẩn tác dụng toàn thân; thuốc diệt amip và các nguyên sinh động vật khác.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 500 mg;

Dung dịch tiêm truyền: 500 mg/3 ml; 1 g/6 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ornidazol là một dẫn chất của 5-nitroimidazol có hoạt tính chống ký sinh trùng và vi khuẩn ký khí. Thuốc được chuyển đổi thành các sản phẩm khử để tương tác với DNA vi sinh, gây phá hủy cấu trúc xoắn của sợi DNA dẫn đến ngăn cản tổng hợp protein và gây chết tế bào ở các vi sinh vật nhạy cảm.

Phổ tác dụng: Chủng nhạy cảm: S ≤ 4 mg/lít; chủng kháng: R > 4 mg/lít.

Chủng nhạy cảm:

Ký khí: *Bacteroides fragilis*, *bifidobacterium* (60 - 70%), *bilophila*, *clostridium*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *eubacterium* (20 - 30%), *fusobacterium*, *peptostreptococcus*, *prevotella*, *porphyromonas*, *veillonella*.

Chủng kháng thuốc:

Vì khuẩn Gram dương hiếu khí: *Actinomyces*.

Vì khuẩn ký khí: *Mobiluncus*, *Propriionibacterium acnes*.

Hoạt tính chống ký sinh trùng:

Entamoeba histolytica, *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis*.

Dược động học

Ornidazol hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng 3 giờ. Sau các liều uống nhắc lại 500 mg, cách 12 giờ 1 lần, nồng độ đỉnh và nồng độ đáy ở trạng thái ổn định tương ứng là 14 và 6 microgram/ml. Nửa đời thải trừ trong huyết tương của ornidazol là 12 đến 14 giờ. Dưới 15% được

gắn với protein huyết tương. Ornidazol được phân bố rộng trong các mô và dịch của cơ thể, kể cả trong dịch não tủy.

Ornidazol được chuyển hóa trong gan và được bài tiết trong nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất liên hợp và chất chuyển hóa, và ở mức thấp hơn trong phân. Ornidazol và các chất chuyển hóa cũng được thải trừ qua mật.

Chỉ định

Điều trị các nhiễm khuẩn, nhiễm ký sinh trùng nhạy cảm với thuốc:

Điều trị nhiễm khuẩn nội - ngoại khoa do vi khuẩn ký sinh nhạy cảm.

Điều trị dự phòng nhiễm vi khuẩn ký sinh khi phải can thiệp ngoại khoa có nguy cơ cao.

Điều trị các bệnh do các động vật nguyên sinh nhạy cảm:

Bệnh amip ở ruột, gan.

Nhiễm *Trichomonas* sinh dục - tiết niệu.

Bệnh do *Giardia*.

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với các dẫn chất của imidazol hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Ngừng điều trị khi thấy mất điều hòa vận động, chóng mặt hoặc lú lẫn. Kiểm tra công thức bạch cầu trong trường hợp có tiền sử về loạn tạo máu, hoặc điều trị với liều cao và/hoặc điều trị thời gian dài. Trong trường hợp giảm bạch cầu, tiếp tục điều trị hay không phụ thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn.

Cần lưu ý là các dẫn xuất của 5-nitroimidazol có thể làm tăng tác dụng của vecuronium.

Tác dụng trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc

Ornidazol có thể gây chóng mặt và lú lẫn, không nên lái xe và vận hành máy móc khi có các rối loạn này.

Thời kỳ mang thai

Không dùng ornidazol trong thời kỳ mang thai trừ trường hợp thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Không dùng ornidazol trong thời kỳ cho con bú trừ trường hợp thật cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn của ornidazol thường phụ thuộc vào liều.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, vị kim loại khó chịu, đau bụng, chán ăn, nôn, tiêu chảy hoặc táo bón.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Ban da, mày đay, ngứa.

Gan: Tăng trị số enzym gan, viêm gan ứ mật, vàng da.

Tuyến tụy: Viêm tụy.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiêu hóa: Viêm ruột kết.

Da: Ban đỏ đa dạng.

Tim mạch: Phù mạch.

Cơ-xương: Đau cơ, đau khớp.

Mắt: Song thị, cận thị.

Huyết học: Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm toàn thể huyết cầu, giảm lượng tiêu cầu.

Miễn dịch: Phản vệ.

Tần suất không xác định:

Chung: Yếu ớt.

Tim mạch: Viêm tĩnh mạch huyết khối (khi tiêm tĩnh mạch).

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, mất điều hòa, nhức đầu, buồn ngủ, khó ngủ, ảo giác, trầm cảm, lú lẫn, cơn động kinh.

Thần kinh ngoại biên: Tê cổng hoặc đau nhói các chi.

Tiêu hóa: Tưa lưỡi, viêm lưỡi, viêm miệng (do phát triển *Candida*).

Tiết niệu: Khó chịu ở niệu đạo, nước tiểu sẫm màu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị trong trường hợp có các tác dụng không mong muốn: Mất điều hòa, chóng mặt, lú lẫn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Ornidazol được dùng uống sau khi ăn, hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Dung dịch ornidazol tiêm tĩnh mạch được pha loãng với dung dịch tiêm glucose đẳng trương hoặc dung dịch tiêm natri clorid 0,9% tối nồng độ 5 mg hoặc ít hơn trong 1 ml và được tiêm truyền 100 ml hoặc 200 ml trong 15 phút đến 30 phút.

Liều lượng:

Người lớn:

Bệnh do amip: Uống mỗi lần 500 mg ornidazol, ngày 2 lần, trong 5 đến 10 ngày. Người bệnh mắc bệnh ly amip có thể uống mỗi ngày một liều duy nhất 1,5 g trong 3 ngày. Một cách dùng khác đối với người lớn trên 60 kg là uống mỗi lần 1 g, ngày 2 lần trong 3 ngày. Trong bệnh ly amip nặng và áp xe gan amip, có thể tiêm truyền tĩnh mạch ornidazol với liều khởi đầu 0,5 - 1 g, sau đó với liều 500 mg, cứ cách 12 giờ một lần trong 3 - 6 ngày cùng với dẫn mủ ở gan.

Bệnh do Giardia: Uống mỗi ngày một liều ornidazol duy nhất 1 g hoặc 1,5 g trong 1 hoặc 2 ngày.

Bệnh do Trichomonas: Uống một liều duy nhất 1,5 g; hoặc uống một đợt 5 ngày với liều ornidazol mỗi lần 500 mg, ngày 2 lần. Người bạn tình cũng phải được điều trị.

Điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn ký sinh: Tiêm truyền tĩnh mạch ornidazol với liều khởi đầu 0,5 - 1 g, tiếp sau với một liều duy nhất 1 g mỗi ngày, hoặc tiêm truyền mỗi lần 500 mg, ngày 2 lần, trong 5 đến 10 ngày. Thay thế bằng liệu pháp uống với liều mỗi lần 500 mg, cứ cách 12 giờ một lần ngay khi có thể được.

Dự phòng nhiễm khuẩn do vi khuẩn ký sinh sau phẫu thuật: Tiêm truyền tĩnh mạch 1 g khoảng 30 phút trước khi phẫu thuật. Hoặc uống 1,5 g, 12 giờ trước phẫu thuật, rồi sau đó uống 500 mg, cứ cách 12 giờ một lần, trong 3 đến 5 ngày sau phẫu thuật.

Trẻ em:

Ornidazol được dùng uống sau khi ăn hoặc dùng đường tĩnh mạch. Trẻ em có thể trọng trên 35 kg dùng liều như của người lớn. Trẻ em có thể trọng 35 kg hoặc ít hơn dùng liều như sau:

Bệnh do amip: Trẻ em có thể uống mỗi ngày một liều duy nhất 25 mg/kg trong 5 đến 10 ngày. Trẻ em mắc bệnh ly amip có thể uống mỗi ngày một liều duy nhất 40 mg/kg trong 3 ngày. Trong bệnh ly amip nặng và áp xe gan amip, có thể tiêm truyền tĩnh mạch ornidazol mỗi ngày với liều 20 đến 30 mg/kg, trong 3 đến 6 ngày.

Bệnh do Giardia: Mỗi ngày uống một liều duy nhất 30 hoặc 40 mg/kg, trong 1 hoặc 2 ngày.

Bệnh do Trichomonas: Uống một liều duy nhất 25 mg/kg.

Điều trị bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn ký sinh: Tiêm truyền tĩnh mạch ornidazol với liều 10 mg/kg, cứ cách 12 giờ một lần, trong 5 đến 10 ngày, hoặc uống mỗi ngày liều 20 đến 30 mg/kg. Dự phòng nhiễm khuẩn do vi khuẩn ký sinh sau phẫu thuật: Có thể uống hoặc tiêm tĩnh mạch với liều 20 đến 30 mg/kg, 12 giờ trước phẫu thuật và sau phẫu thuật với liều 20 đến 30 mg/kg, cách 12 giờ một lần trong 3 ngày.

Sử dụng ở người suy gan: Do nửa đời thải trừ kéo dài và sự thanh thải của ornidazol giảm ở bệnh nhân suy gan, phải tăng gấp đôi khoảng cách giữa các liều ở bệnh nhân suy gan.

Sử dụng ở người suy thận: Sự thải trừ ornidazol không thay đổi nhiều ở bệnh nhân suy thận, do đó thường không cần điều chỉnh

liều, nhưng ở bệnh nhân thâm tách máu cần được cho dùng một liều ornidazol bồ sung trước khi thâm tách máu; cho liều bồ sung 500 mg mỗi ngày nếu liều dùng mỗi ngày là 2 g, hoặc 250 mg mỗi ngày nếu liều dùng mỗi ngày là 1 g.

Tương tác thuốc

Khi dùng đồng thời với rượu, ornidazol có thể gây phản ứng giống disulfiram ở một số bệnh nhân. Loạn tâm thần hoặc lú lẫn cấp tính đã xảy ra khi dùng đồng thời ornidazol và disulfiram.

Việc dùng đồng thời với các thuốc chống đông coumarin có thể làm tăng tác dụng chống đông máu tuy chưa thấy với ornidazol.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc viên: Tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

Dung dịch tiêm: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 25 °C và tránh ánh sáng.

Tên thương mại

Ornisid.

OSELTAMIVIR

Tên chung quốc tế: Oseltamivir.

Mã ATC: J05AH02.

Loại thuốc: Thuốc kháng virus cúm typ A và B.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang (oseltamivir phosphat) 30 mg; 45 mg; 75 mg.

Bột pha loãng với nước (hỗn dịch, dạng oseltamivir phosphat): 6 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Oseltamivir là tiền chất (có ít hoặc không có tác dụng) của oseltamivir carboxylat (chất chuyển hóa của thuốc). Oseltamivir carboxylat úc chế chọn lọc enzym neuraminidase của virus là enzym có vai trò thiết yếu giải phóng các hạt virus cúm typ A và typ B mới được hình thành trong tế bào bị nhiễm và làm virus lan truyền khắp cơ thể; do vậy thuốc ngăn cản virus cúm mới hình thành ra khỏi tế bào chủ và xâm nhập vào tế bào lành. Do chu kỳ nhân lên của virus ở đường hô hấp là 24 - 72 giờ sau khi xuất hiện triệu chứng nên các thuốc úc chế neuraminidase phải được dùng càng sớm càng tốt. Có một tỷ lệ thấp virus cúm typ A giảm nhẹ cảm với oseltamivir carboxylat nhưng hiện tượng này chưa thấy xảy ra ở virus cúm typ B. Oseltamivir và zanamivir gắn vào những vị trí khác nhau trên phân tử neuraminidase và sự kháng chéo giữa 2 thuốc là thay đổi. *In vitro* có kháng chéo giữa virus biến dị kháng zanamivir và virus kháng oseltamivir; tuy nhiên dữ liệu chưa đủ để khẳng định nguy cơ có kháng với oseltamivir hoặc có kháng chéo trong lâm sàng. Virus phân lập ở 1 bệnh nhân Việt Nam năm 2005 có đột biến gây kháng oseltamivir nhưng vẫn nhạy cảm với zanamivir.

Dược động học:

Oseltamivir được hấp thu mạnh ở óng tiêu hóa và được chuyển hóa nhanh ở gan thành chất chuyển hóa có hoạt tính là oseltamivir carboxylat. Oseltamivir và oseltamivir carboxylat không có tác động nào lên hệ thống enzym của cytochrom P₄₅₀. Thức ăn không ảnh hưởng lên nồng độ thuốc trong máu. Sinh khả dụng sau khi uống liều 75 mg là trên 75%. 3% lượng oseltamivir carboxylat và 42% thuốc nguyên dạng gắn vào protein huyết tương. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 348 ± 63 microgam/lít đạt được trong vòng 2 - 3 giờ sau khi uống 75 mg thuốc. Thể tích phân bố của oseltamivir carboxylat vào khoảng 23 - 26 lít. Nửa đời đào thải của oseltamivir là 1 - 3 giờ; của oseltamivir carboxylat 6 - 10 giờ.

Oseltamivir carboxylat không bị chuyển hóa và hơn 99% được đào thải qua nước tiểu.

Với cùng một liều và ở trạng thái cân bằng, nồng độ oseltamivir carboxylat ở người cao tuổi (65 - 78 tuổi) cao hơn ở người trẻ 25 - 35%. Nửa đời thuốc ở người cao tuổi tương tự như ở người trẻ. Do nồng độ thuốc và tính dung nạp thuốc ở người cao tuổi tương tự như người trẻ, nên không cần phải điều chỉnh liều.

Nồng độ thuốc tăng hoặc giảm không đáng kể ở người suy gan. Nhưng ở người suy thận, nồng độ oseltamivir carboxylat tỷ lệ nghịch với mức độ suy thận. Do đó cần phải điều chỉnh liều. Ở trẻ em, tiền chất và chất chuyển hóa có hoạt tính được đào thải nhanh hơn so với người lớn. Liều 2 mg/kg ở trẻ em cho nồng độ oseltamivir carboxylat tương đương với liều duy nhất 75 mg (khoảng 1 mg/kg) ở người lớn. Dược động học của thuốc ở trẻ em trên 12 tuổi giống như người lớn. Oseltamivir không thay thế được vắc xin cúm, không làm tổn hại đến đáp ứng kháng thể đối với nhiễm virus và không ngăn chặn được các biến chứng nhiễm khuẩn.

Chỉ định

Điều trị cúm typ A (bao gồm cả cúm A H₁N₁ từ gia cầm truyền sang người) và cúm typ B ở trẻ em từ 1 tuổi trở lên và cho người lớn, đã có triệu chứng điển hình của cúm không quá 48 giờ, trong thời gian có cúm virus lưu hành. Chỉ định được khuyến cáo đặc biệt đối với người có nguy cơ cao (người trên 65 tuổi hoặc có 1 trong những bệnh sau: Bệnh hô hấp mạn tính kèm cả bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh tim - mạch nặng trừ bệnh tăng huyết áp, bệnh thận mạn, suy giảm miễn dịch, đái tháo đường).

Dự phòng cúm (trong vòng 48 giờ sau phơi nhiễm và trong thời gian có dịch cúm) cho người lớn và trẻ em từ 13 tuổi trở lên, đặc biệt đối với người có nhiều nguy cơ (chưa được bảo vệ hữu hiệu bằng vắc xin cúm, nhân viên y tế chăm sóc trực tiếp người bệnh và có thể bắt đầu dùng oseltamivir trong vòng 48 giờ sau phơi nhiễm).

Chống chỉ định

Đi ứng với oseltamivir hoặc với bất kỳ một thành phần nào trong chế phẩm.

Suy thận nặng ($Cl_{cr} < 10 \text{ ml/phút}$), người bệnh đang chạy thận nhân tạo.

Thận trọng

Với người bệnh suy gan.

Với người bệnh suy thận vừa hoặc nặng: Giảm liều, theo dõi người bệnh. Nếu Cl_{cr} là 10 - 30 ml/phút thì giảm liều điều trị còn 75 mg/ngày, uống trong 5 ngày.

Với người bệnh mắc bệnh bẩm sinh không dung nạp fructose vì lượng sorbitol có trong thành phần của chế phẩm dạng nước cao hơn liều giới hạn (liều 45 mg, ngày 2 lần chứa 2,6 g sorbitol).

Theo dõi người bệnh về các biểu hiện thần kinh - tâm thần vì đã có báo cáo ở Nhật Bản cho thấy có người bệnh bị rối loạn thần kinh - tâm thần như tự gây thương tích, hoang tưởng, lú lẫn, có hành vi bất thường, động kinh.

Thời kỳ mang thai

Hiện chưa rõ thuốc có qua nhau thai và ảnh hưởng lên thai không. Chỉ dùng cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết, có cân nhắc đến nguy cơ ảnh hưởng lên thai.

Thời kỳ cho con bú

Hiện chưa rõ thuốc có được bài tiết qua sữa người không nhưng thuốc được bài tiết vào sữa ở động vật thí nghiệm. Không nên dùng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú. Chỉ dùng khi thật cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỷ lệ mắc ADR phụ thuộc vào liều dùng.

Rất hay gặp, ADR > 10/100

Tiêu hóa: Nôn.

Hay gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, đau bụng, ỉa chảy.

Mắt: Viêm kết mạc.

Hô hấp: Chảy máu cam, ho, viêm phế quản, hen, viêm xoang, viêm phổi.

Tai: Viêm tai giữa.

Ít gặp, ADR < 1/100

Gan: Viêm gan cấp, xét nghiệm thăm dò chức năng gan bất thường.

Tiêu hóa: Chảy máu đường tiêu hóa, viêm đại tràng xuất huyết, viêm đại tràng giả mạc, sưng mặt và lưỡi.

Thận: Viêm thận cấp.

Máu: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Miễn dịch: Dị ứng, choáng phản vệ.

Tim - mạch: Loạn nhịp tim.

Da: Hồng ban đa dạng, hoại tử thương bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson.

Thần kinh - tâm thần: Lú lẫn, co giật, sốt

Hô hấp: Viêm phổi.

Xương: Gãy xương.

Khác: Loạn nhịp tim, hạ thân nhiệt, thiếu máu, viêm họng, áp xe quanh lưỡi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần chú ý là nhiều triệu chứng của ADR tương tự như các triệu chứng thường gặp trong cúm.

Không có thuốc kháng đặc hiệu với oseltamivir.

Điều trị triệu chứng các ADR.

Theo dõi chức năng thận của người bệnh, phát hiện và điều trị thích hợp ngay các dấu hiệu tổn thương thận.

Ngừng dùng thuốc nếu có giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu.

Liều lượng và cách dùng

Phải dùng thuốc trong vòng 48 giờ kể từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên; dùng càng sớm càng tốt.

Uống thuốc với nhiều nước. Phải uống đủ liều và đủ thời gian quy định. Có thể uống thuốc lúc no hoặc lúc đói nhưng uống lúc no sẽ làm bớt khó chịu ở dạ dày. Trẻ em dưới 12 tuổi nên dùng thuốc dạng nước và phải dùng thìa hoặc dụng cụ đóng bán kèm thuốc để đóng thuốc nước cho đúng liều lượng. Dùng thuốc dạng dung dịch thuận lợi cho những người nuốt khó. Nếu không có thuốc dạng dung dịch thì có thể mổ viêm nang, đỗ hết thuốc trong viêm nang vào cốc rồi trộn thuốc với nước ngọt cho dễ uống vì thuốc có vị đắng. Người bệnh không phải kiêng thức ăn, đồ uống nào khi dùng oseltamivir, trừ trường hợp cụ thể do thầy thuốc căn dặn.

Nếu không có sẵn thuốc ở dạng dung dịch thì phải pha dung dịch thuốc từ bột oseltamivir. Chỉ pha chế dung dịch trước khi dùng. Dược sĩ pha chế thuốc phải thận trọng để đảm bảo đúng nồng độ thuốc trong dung dịch, phải ghi nhãn rõ ràng, cấp cho bệnh nhân dụng cụ đóng và dặn dò bệnh nhân cẩn thận.

Phải uống các liều cách đều nhau. Nếu lỡ quên uống thuốc đúng giờ thì phải uống ngay khi nhớ, sau đó tiếp tục uống theo giờ đã định. Nếu chênh so với giờ đúng lẽ phải uống trong vòng 2 giờ thì bỏ qua liều đã quên và chỉ uống liều theo đúng giờ. Cần giữ khoảng cách giữa các liều là 12 giờ. Không uống gấp đôi liều để bù liều đã bị quên.

Điều trị và phòng cúm cho trẻ < 12 tháng tuổi để đủ tháng trong khi có dịch: Liều tính theo tuổi và thể trọng; mỗi ngày dùng 2 lần trong 5 ngày (để điều trị) hoặc mỗi ngày 1 lần trong 10 ngày (để phòng bệnh) như sau:

Trẻ em < 1 tháng tuổi: 2 mg/kg.

Trẻ em 1 - 3 tháng tuổi: 2,5 mg/kg.

Trẻ em > 3 tháng đến < 12 tháng tuổi: 3 mg/kg.

Bảng 1: Liều oseltamivir để điều trị cúm A hoặc cúm B ở trẻ dưới 12 tháng tuổi, không biết cân nặng.

Tuổi	Liều mỗi ngày (mg)	Liều mỗi ngày (thể tích dung dịch thuốc đã pha, có chứa 6 mg/ml)
0 - 3 tháng (đủ tháng)	12 mg, ngày 2 lần trong 5 ngày	2 ml, ngày 2 lần trong 5 ngày
4 - 5 tháng	17 mg, ngày 2 lần trong 5 ngày	2,8 ml, ngày 2 lần trong 5 ngày
6 - 11 tháng	24 mg, ngày 2 lần trong 5 ngày	4 ml, ngày 2 lần trong 5 ngày

Bảng 2: Liều oseltamivir để phòng ngừa cúm A hoặc B ở trẻ nhỏ dưới 12 tháng tuổi, không biết cân nặng.

Tuổi	Liều mỗi ngày (mg)	Liều mỗi ngày (thể tích dung dịch thuốc đã pha có chứa 6 mg/ml)
0 - 3 tháng	Không dùng, trừ trường hợp thật nặng	
4 - 5 tháng	17 mg, ngày 1 lần trong 10 ngày	2,8 ml, ngày 1 lần trong 10 ngày
6 - 11 tháng	24 mg, ngày 1 lần trong 10 ngày	4 ml, ngày 1 lần trong 10 ngày

Điều trị và phòng cúm cho trẻ > 12 tháng tuổi: Liều tính theo tuổi và thể trọng; mỗi ngày dùng 2 lần trong 5 ngày (để điều trị) hoặc mỗi ngày 1 lần trong 10 ngày (để phòng bệnh) như sau:

≤ 15 kg: 30 mg

16 - 23 kg: 45 mg

24 - 40 kg: 60 mg

> 40 kg: 75 mg

Bảng 3: Liều oseltamivir để phòng ngừa cúm A hoặc B ở trẻ 1 - 12 tuổi

Cân nặng	Liều mỗi ngày (mg)	Liều mỗi ngày (thể tích dung dịch thuốc đã pha có chứa 6 mg/ml)	Liều mỗi ngày (thể tích dung dịch thuốc đã pha có chứa 12 mg/ml)
≤ 15 kg	30 mg, ngày 1 lần trong 10 ngày	5 ml, ngày 1 lần trong 10 ngày	2,5 ml, ngày 1 lần trong 10 ngày
16 - 23 kg	45 mg, ngày 1 lần trong 10 ngày	7,5 ml, ngày 1 lần trong 10 ngày	3,8 ml, ngày 1 lần trong 10 ngày
24 - 40 kg	60 mg, ngày 1 lần trong 10 ngày	10 ml, ngày 1 lần trong 10 ngày	5 ml, ngày 1 lần trong 10 ngày
≥ 41 kg	75 mg, ngày 1 lần trong 10 ngày	12,5 ml, ngày 1 lần trong 10 ngày	6,2 ml, ngày 1 lần trong 10 ngày

Trong khi có dịch ở cộng đồng thì thời gian dùng thuốc có thể dài tới 6 tuần.

Phòng cúm cho người trên 13 tuổi tiếp xúc với nguồn bệnh: Uống 75 mg, ngày 1 lần trong ít nhất là 7 ngày sau khi phơi nhiễm. Trong khi có dịch: 75 mg, ngày 1 lần uống trong 6 tuần. Chưa rõ an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ dưới 13 tuổi.

Điều trị cúm ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Mỗi lần 75 mg, 12 giờ một lần trong 5 ngày. Trẻ từ 1 đến 12 tuổi, cân nặng từ 15 kg trở xuống: 30 mg mỗi lần, 12 giờ một lần; cân nặng 16 - 23

kg: 45 mg mỗi lần, 12 giờ một lần; cân nặng 24 - 40 kg: 60 mg mỗi lần, 12 giờ một lần; cân nặng trên 40 kg: Liều người lớn.

Liều khuyên dùng cho người lớn bị suy thận:

$\text{Cl}_{\text{cr}} > 30 \text{ ml/phút}$: 75 mg mỗi lần (ngày 2 lần để điều trị, ngày 1 lần để phòng bệnh).

$\text{Cl}_{\text{cr}} 10 - 30 \text{ ml/phút}$: 75 mg mỗi lần (mỗi ngày 1 lần để điều trị, hai ngày một lần để phòng bệnh hoặc 30 mg/ngày để phòng bệnh).

$\text{Cl}_{\text{cr}} < 10 \text{ ml/phút}$ và người đang chạy thận nhân tạo: Không dùng.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều, trừ khi bị suy thận nặng.

Tương tác thuốc

Do oseltamivir ít gắn vào protein huyết tương và chuyển hóa không phụ thuộc vào cytochrom P₄₅₀, nên hầu như không tương tác với các thuốc khác kích thích hay ức chế P₄₅₀ như paracetamol, acid acetilsalicylic, cimetidin, các thuốc chống acid (có magnesi, nhôm hydroxyd, calci carbonat), các thuốc chống đông, aspirin, cimetidin. Oseltamivir dùng đồng thời với các thuốc được thải qua thận (như amoxicilin, clorpropamid, methotrexat, phenylbutazon) có thể có tương tác dược động học. Vì vậy vẫn cần chú ý khi dùng đồng thời mặc dù chưa thấy tương tác có ý nghĩa lâm sàng quan trọng.

Oseltamivir dùng đồng thời với probenecid có thể làm tăng nồng độ oseltamivir carboxylat do bài tiết ở ống thận giảm. Tuy nhiên, với liều oseltamivir thường dùng thì chưa thấy tương tác có ý nghĩa lâm sàng quan trọng.

Oseltamivir có thể dùng đồng thời với vắc xin bất hoạt để phòng cúm.

Tương kỵ

Không có dữ liệu về tương kỵ thuốc.

Không dùng đồng thời vắc xin sống phòng cúm dùng theo đường nhỏ mũi vì các thuốc kháng virus ngăn cản sự nhân lên của virus cúm. Chỉ dùng vắc xin sống nhỏ mũi chống cúm ít nhất là 48 giờ sau khi ngừng dùng oseltamivir và chỉ dùng oseltamivir ít nhất 2 tuần sau khi đã nhỏ mũi vắc xin cúm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc viên ở nhiệt độ từ 15 đến 30 °C, tránh ẩm mốc.

Bảo quản thuốc nước trong tủ lạnh 2 - 8 °C, không được để đóng băng. Thuốc nước dùng trong 10 ngày, nếu thừa phải bỏ đi.

Quá liều và xử trí

Chưa có kinh nghiệm về quá liều, triệu chứng quá liều có thể là buồn nôn và nôn. Phải ngừng thuốc ngay. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thông tin quy chế

Osteltamivir có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Tamiflu.

OXACILIN NATRI

Tên chung quốc tế: Oxacillin sodium.

Mã ATC: J01CF04.

Loại thuốc: Kháng sinh; penicilin kháng penicilinase; isoxazolyl penicilin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 250 mg; 500 mg.

Bột để pha dung dịch uống: 250 mg/5 ml (lọ 100 ml).

Bột để pha thuốc tiêm: 250 mg; 500 mg; 1 g; 2 g; 4 g; 10g.

Bột để pha thuốc tiêm truyền tĩnh mạch: 1 g, 2 g.

Thuốc tiêm (dạng dung dịch bảo quản đông lạnh) để tiêm truyền

tĩnh mạch: 20 mg/1 ml dung dịch dextrose 3% (lọ 1 g); 40 mg/1 ml dung dịch dextrose 0,6% (lọ 2 g).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Oxacilin là một kháng sinh bán tổng hợp, thuộc nhóm các penicilin không bị mất hoạt tính bởi penicilinase (penicilin kháng penicilinase).

Tương tự các penicilin cùng nhóm, oxacilin có khả năng kháng và không bị mất tác dụng bởi men penicilinase của tụ cầu. Oxacilin có tác dụng với nhiều chủng *Staphylococcus aureus* và *S. epidermidis* sinh penicilinase đã kháng lại hầu hết các loại penicilin hiện có. Nồng độ ức chế vi khuẩn của oxacilin là 0,4 - 6 microgam/ml. Thuốc được dùng trong điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn do *S. aureus* đã kháng các penicilin. Tuy nhiên, đến nay đã xuất hiện rất nhiều chủng *Staphylococcus aureus* kháng oxacilin.

Đã có báo cáo về tình trạng ngày càng tăng các tụ cầu kháng oxacilin (trước đó đã biết là kháng methicilin). Do vậy, khi bắt đầu điều trị các nhiễm khuẩn do các tụ cầu còn nhạy cảm, nên phối hợp với vancomycin, phòng khi các chủng kháng oxacilin mắc phải ở cộng đồng hoặc bệnh viện. Những trường hợp mắc các bệnh nặng, nằm viện lâu, trẻ thiếu tháng, đái tháo đường, bệnh mạch ngoại vi, các vết thương hở hoặc sau phẫu thuật có nguy cơ cao nhiễm tụ cầu kháng oxacilin. Đã phát hiện thấy vi khuẩn kháng oxacilin trong các trường hợp như viêm màng trong tim có lấp van giả, đặt ống thông nội mạch, các shunt dịch não tủy nhiễm khuẩn, rối loạn cấu trúc da, bệnh nhân suy giảm miễn dịch (HIV), trẻ em ung thư bị giảm bạch cầu hạt.

Theo số liệu điều tra (1997 - 1998), ở Việt Nam, *Staph. aureus* kháng oxacilin với tỷ lệ khoảng 30%. Những trường hợp nhiễm khuẩn gây ra bởi các *S. aureus* hoặc *S. epidermidis* thường được điều trị với vancomycin phối hợp với rifampicin, và/hoặc với một aminoglycosid.

Mặc dù các penicilin kháng penicilinase có hiệu quả trong điều trị các nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi khuẩn Gram dương (*Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*), nhưng *in vitro*, thuốc thể hiện kém tác dụng hơn các penicilin tự nhiên trên các vi khuẩn Gram dương này. Do vậy, không nên dùng các penicilin kháng penicilinase để điều trị các nhiễm khuẩn gây ra bởi vi khuẩn còn nhạy cảm với các penicilin tự nhiên (như penicilin G và penicilin V). Khi điều trị nhiễm khuẩn hỗn hợp toàn thân do liên cầu và tụ cầu, cần sử dụng cả oxacilin và penicilin G liều cao. Nếu chỉ dùng riêng oxacilin sẽ không có hiệu quả với nhiễm khuẩn do liên cầu. Không nên sử dụng các penicilin kháng penicilinase để phòng nhiễm khuẩn.

Dược động học

Oxacilin được hấp thu nhanh nhưng không hoàn toàn (33%) qua đường tiêu hóa. Thức ăn làm giảm tốc độ và mức độ hấp thu của thuốc. Với mức liều 500 mg, nồng độ tối đa trong huyết tương đạt khoảng 3 - 4 microgam/ml trong vòng 0,5 - 2 giờ sau khi uống; khoảng 7 - 10 microgam/ml, 30 phút sau khi tiêm bắp. Oxacilin chuyển hóa một phần trong cơ thể tạo thành các chất chuyển hóa có và không có tác dụng. Thuốc liên kết cao với protein huyết tương (khoảng 90%). Oxacilin phân bố rộng rãi trong cơ thể, tìm thấy trong cả nước ối, bào thai và sữa mẹ. Oxacilin bài tiết nhanh qua nước tiểu dưới dạng không đổi và chất chuyển hóa có tác dụng, chủ yếu qua ống thận và lọc ở tiểu cầu thận. Nửa đời huyết thanh khoảng 0,3 - 0,8 giờ ở người bệnh có chức năng thận bình thường và kéo dài hơn ở người thiểu năng thận.

Chỉ định

Oxacilin được dùng trong điều trị các nhiễm khuẩn do tụ cầu đã kháng benzyl penicilin. Tuy nhiên, chỉ dùng trong những trường

hợp xác định vi khuẩn sinh penicilinase còn nhạy cảm với thuốc. Thuốc được chỉ định điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn nặng như viêm xương - tủy, viêm màng trong tim, nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não do nhiễm khuẩn; các nhiễm khuẩn liên quan tới đặt ống thông nội mạch.

Oxacilin có hiệu quả trong điều trị các nhiễm khuẩn ở đường hô hấp trên và dưới, viêm da và cấu trúc da, các vết bỏng nhiễm khuẩn, viêm xương khớp, viêm đường tiết niệu.

Không được dùng oxacilin để điều trị nhiễm khuẩn do các tụ cầu kháng methicilin.

Chống chỉ định

Phản ứng phản vệ trong lần điều trị trước với bất cứ một penicilin hoặc cephalosporin nào.

Thận trọng

Oxacilin có thể gây dị ứng như penicilin do đó phải tuân thủ những thận trọng thông thường của liệu pháp penicilin. Trước khi bắt đầu điều trị với oxacilin cần điều tra kỹ về những phản ứng dị ứng trước đây, đặc biệt phản ứng quá mẫn với penicilin, cephalosporin hoặc thuốc khác.

Thuốc có thể ảnh hưởng tới chức năng gan, thận và máu, cần kiểm tra chức năng gan, thận, công thức máu trước và định kỳ trong quá trình điều trị.

Thời kỳ mang thai

Đã xác định oxacilin qua nhau thai. Sự an toàn khi dùng oxacilin cho bà mẹ mang thai chưa được khẳng định nên chỉ sử dụng khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc có phân bố trong sữa, chưa rõ có gây hại cho trẻ hay không. Cần nhắc khi dùng thuốc cho bà mẹ đang cho con bú hoặc không nên cho con bú khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của oxacilin giống như của những penicilin kháng penicilinase khác. Sau khi tiêm, thường gặp những phản ứng ở da, với tỷ lệ xấp xỉ 4% tổng số người được điều trị. Sau khi uống, phản ứng ở đường tiêu hóa gấp nhiều hơn.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy.

Da: Ngoại ban.

Khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối sau khi tiêm tĩnh mạch.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Da: Mày đay.

Gan: Tăng enzym gan.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Dị ứng: Phản ứng phản vệ.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng có giả mạc.

Gan: Vàng da út mực.

Máu: Mất bạch cầu hạt.

Thận: Viêm thận kẽ và tổn thương ống kẽ thận (phục hồi khi ngừng thuốc kịp thời).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải định kỳ đánh giá chức năng thận, gan và máu trong khi điều trị dài ngày bằng oxacilin. Vì các ADR về máu đã xảy ra trong khi điều trị bằng các penicilin kháng penicilinase, nên phải xét nghiệm số lượng và công thức bạch cầu trước khi bắt đầu điều trị và mỗi tuần 1 - 3 lần trong khi điều trị. Ngoài ra, phải làm xét nghiệm nước tiểu, định kỳ định lượng nồng độ creatinin, AST (GOT) và ALT (GPT) trong huyết thanh trước và trong điều trị.

Nếu thấy có tăng bạch cầu ura eosin, mày đay hoặc tăng creatinin

huyết thanh không có nguyên nhân trong khi điều trị bằng oxacilin, phải dùng liệu pháp chống nhiễm khuẩn khác thay thế.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Oxacilin natri được dùng uống, tiêm bắp sâu, tiêm tĩnh mạch chậm hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Không nên dùng dạng thuốc uống khi bắt đầu điều trị các nhiễm khuẩn nặng hoặc điều trị cho người có chứng buồn nôn, nôn, giãn dạ dày, không giãn được tâm vị (gây phình to thực quản) hoặc tăng nhu động ruột.

Do thức ăn ảnh hưởng đến hấp thu oxacilin qua đường tiêu hóa, nên uống thuốc ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn.

Khi tiêm bắp phải tiêm sâu vào một khối cơ lớn, khi tiêm tĩnh mạch phải tiêm chậm trong vòng 10 phút để giảm thiểu kích ứng tĩnh mạch.

Khi tiêm truyền tĩnh mạch liên tục oxacilin, không cho thêm bất kỳ chất phụ nào vào thuốc tiêm. Thuốc tiêm truyền ở dạng bão quẩn đông lạnh, để rã đông ở nhiệt độ phòng hoặc trong tủ lạnh trước khi dùng, không rã đông bằng đun cách thủy hoặc lò vi sóng.

Liều lượng:

Liều lượng được biểu thị theo oxacilin.

Người lớn: Liều thường dùng:

Uống 500 mg - 1 g/lần, cách 4 - 6 giờ/lần. Tối đa 6 g/ngày.

Tiêm bắp, tĩnh mạch chậm hoặc tiêm truyền: 250 - 500 mg/lần, 4 - 6 giờ/lần. Có thể tăng đến liều 1 g/lần khi bệnh nặng. Đã có trường hợp dùng tới 12 g/ngày để điều trị các nhiễm khuẩn nặng như viêm màng trong tim và viêm xương - tủy.

Trẻ em:

Trẻ đê non và sơ sinh: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 6,25 mg/kg thể trọng/lần, 6 giờ/lần.

Trẻ em cân nặng dưới 40 kg: Uống 12,5 - 25 mg/kg thể trọng/lần, 6 giờ/lần; Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 12,5 - 25 mg/kg thể trọng/lần, 6 giờ/lần, hoặc 16,7 mg/kg thể trọng, 4 giờ/lần.

Trẻ em cân nặng 40 kg trở lên: Dùng như liều người lớn.

Liều cho một số trường hợp đặc biệt, nhiễm vi khuẩn nhạy cảm với oxacilin:

Viêm màng não do vi khuẩn:

Trẻ sơ sinh cân nặng < 2 kg: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, 25 - 50 mg/kg thể trọng/lần, 12 giờ/lần (dưới 1 tuần tuổi); 50 mg/kg thể trọng/lần, 8 giờ/lần (trên 1 tuần tuổi).

Trẻ sơ sinh cân nặng 2 kg trở lên: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, 50 mg/kg thể trọng/lần, 8 giờ/lần (dưới 1 tuần tuổi), hoặc 6 giờ/lần (trên 1 tuần tuổi).

Viêm màng trong tim do tụ cầu:

Người lớn: Tiêm tĩnh mạch 2 g/lần, 4 giờ/lần, trong 4 - 6 tuần. Có thể phối hợp điều trị với gentamicin tiêm bắp hoặc tĩnh mạch (liều 1 mg/kg thể trọng, 8 giờ/lần) trong 3 - 5 ngày đầu điều trị với oxacilin.

Trường hợp bệnh nhân có lấp van giật, dùng liều tiêm oxacilin như trên, trong ≥ 6 tuần và phối hợp với rifampicin (uống 300 mg/lần, 8 giờ/lần, dùng trong 6 tuần), gentamicin tiêm bắp hoặc tĩnh mạch (liều 1 mg/kg thể trọng, 8 giờ/lần) trong 2 tuần đầu điều trị với oxacilin.

Trẻ em: Tiêm tĩnh mạch 30 - 50 mg/kg thể trọng, 4 - 6 giờ/lần, dùng trong 6 tuần. Có thể phối hợp điều trị với gentamicin (tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 3 mg/kg thể trọng/ngày, chia đều làm 3 lần) trong 3 - 5 ngày đầu điều trị với oxacilin.

Trường hợp bệnh nhân có lấp van giật, dùng liều tiêm oxacilin như trên, điều trị ≥ 6 tuần, phối hợp với rifampicin (uống 20 mg/kg thể trọng/ngày, chia đều làm 3 lần, dùng ≥ 6 tuần), gentamicin (tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 3 mg/kg thể trọng/ngày, chia đều làm 3 lần) trong 2 tuần đầu điều trị với oxacilin.

Điều trị những bệnh nhiễm khuẩn nặng hơn gồm nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới hoặc nhiễm khuẩn rải rác và viêm xương - tuy ở trẻ em trên 1 tháng tuổi và dưới 40 kg thể trọng: 100 - 200 mg/kg/ngày, chia đều 4 - 6 lần.

Điều chỉnh liều lượng đối với người suy thận: Nếu $\text{Cl}_{\text{cr}} < 10 \text{ ml/phút}$, dùng mức thấp của liều thường dùng.

Thời gian điều trị: Thời gian điều trị bằng oxacilin phụ thuộc vào loại và mức độ nặng nhẹ của nhiễm khuẩn và được xác định tùy theo đáp ứng điều trị lâm sàng và xét nghiệm vi khuẩn. Trong bệnh nhiễm tụ cầu nặng, điều trị với oxacilin trong ít nhất 1 - 2 tuần. Khi điều trị viêm xương - tuy hoặc viêm màng trong tim, thời gian điều trị với oxacilin kéo dài hơn.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời với các kháng sinh kìm khuẩn như tetracyclin làm giảm tác dụng của oxacilin.

Probenecid làm tăng nồng độ oxacilin trong huyết thanh, có thể do probenecid đã làm giảm bài tiết thuốc qua lọc ở ống thận.

Các penicilin có thể làm chậm吸收 methotrexate ra khỏi cơ thể.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc dưới dạng dung dịch pha sẵn để tiêm truyền tĩnh mạch cần bảo quản đóng băng ở ít nhất - 20 °C hoặc thấp hơn. Sau khi rã đông, thuốc ổn định trong vòng 48 giờ nếu bảo quản ở nhiệt độ phòng, 21 ngày nếu bảo quản trong tủ lạnh (5 °C); không nên bảo quản lại trong đông băng.

Thuốc bột pha tiêm có thể ổn định khi bảo quản ở nhiệt độ phòng. Sau khi pha trong nước pha tiêm theo hướng dẫn, dung dịch bền trong 3 ngày nếu bảo quản ở nhiệt độ phòng, 7 ngày nếu bảo quản trong tủ lạnh.

Tương kỵ

Hỗn hợp các kháng sinh nhóm beta-lactam với các aminoglycosid làm mất tác dụng của các beta-lactam, giảm nồng độ aminoglycosid trong huyết thanh. Do vậy, không dùng đồng thời oxacilin với các kháng sinh nhóm aminoglycosid. Nếu phải phối hợp trong điều trị, không nên dùng cùng thời điểm; không được pha trong cùng dung dịch tiêm; cần phải pha, tiêm riêng rẽ các loại thuốc này.

Thông tin qui chế

Oxacilin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Auxacilin; Biotam; Clopencil; Ocina Powder; Oxacilin; Oxacillin; Oxacillin Sodium; Oxalipen; Oxamark 500; Oxatalis; Vidaadin.

OXALIPLATIN

Tên chung quốc tế: Oxaliplatin.

Mã ATC: L01XA03.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, dẫn chất platin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ thuốc bột pha tiêm chứa 50 mg, 100 mg.

Lọ dung dịch tiêm nồng độ 5 mg/ml (10 ml, 20 ml, 40 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Oxaliplatin là một thuốc chống ung thư chứa platin, thuộc nhóm thuốc alkyl hóa. Thuốc là một phức hợp organoplatin, gồm một nguyên tử platin phức hợp với 1,2 diamino-cyclohexan (DACH) và một ligand oxalat không bền. Oxaliplatin được biến đổi không thông qua enzym trong dịch sinh lý thành một số phức hợp có hoạt tính nhất thời, bao gồm monoquo DACH platin và diaquo DACH platin bằng cách chuyển đổi ligand oxalat. Các phức hợp này liên kết đồng hóa trị với các chuỗi base đặc hiệu của DNA

tạo thành liên kết chéo với DNA ở cùng sợi (intrastrand) và đối soi (interstrand). Các liên kết chéo được tạo thành ở vị trí N7 của 2 guanin kề nhau (GG), adenin-guanin kề nhau (AG) và giữa 2 guanin xen kẽ 1 nucleotid (GNG). Các liên kết chéo này ức chế DNA sao chép và phiên mã. Một vài chứng cứ cho thấy sự hiện diện của DACH của oxaliplatin có thể góp phần lớn vào ức chế tổng hợp DNA và độc tính tế bào so với cisplatin và làm mất kháng chéo giữa oxaliplatin và cisplatin. Oxaliplatin không có tính đặc hiệu đối với các pha của chu trình tế bào.

Oxaliplatin có tác dụng chống u carcinos đại tràng *in vivo*. Hoạt tính hiệp đồng chống tăng sinh tế bào của oxaliplatin và fluorouracil đã được chứng minh *in vitro* và *in vivo* đối với một số mẫu u của đại tràng, vú, bệnh bạch cầu.

Dược động học

Oxaliplatin biến đổi nhanh và rộng nhờ quá trình sinh chuyển hóa không thông qua enzym thành một loạt các chất chuyển hóa trung gian có hoạt tính chứa gốc platin. Các thông số dược động học chủ yếu đề cập đến các chất này, không phải của chất mẹ.

Phân bố: Sau khi truyền tĩnh mạch 2 giờ, khoảng 15% oxaliplatin tồn tại trong tuần hoàn chung, 85% phân bố nhanh vào các tổ chức trong cơ thể và thải trừ qua nước tiểu. Phần các chất chuyển hóa có chứa platin phân bố vào các mô ngoại vi chủ yếu gắn không thuận nghịch và tập trung trong hồng cầu, không có hoạt tính. Khoảng 90% platin trong tuần hoàn chung gắn không thuận nghịch với protein huyết tương, (chủ yếu với albumin và γ -globulin). Hoạt tính chống ung thư của oxaliplatin chỉ thể hiện ở các loại chất chứa platin có trong phân huyết tương siêu lọc (loại chất đã được sinh chuyển hóa, không gắn kết với protein huyết tương). Tuy nhiên, chưa thiết lập được mối liên quan dược lực học giữa nồng độ các loại chất chứa platin dưới dạng này với tính an toàn và hiệu lực của oxaliplatin.

Chuyển hóa: Thuốc chuyển hóa nhanh và rộng nhờ quá trình sinh chuyển hóa không thông qua enzym. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy, quá trình chuyển hóa không thông qua trung gian cytochrom. Trong huyết tương của người dùng oxaliplatin đã xác định được 17 chất chuyển hóa chứa gốc platin, trong đó có một số dẫn chất gây độc tế bào như, monocloro 1,2-diaminocyclohexan (DACH) platin, dicloro DACH platin, monoquo DACH platin, diaquo DACH platin và một số dẫn chất không gây độc tế bào.

Thải trừ: Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Độ thanh thải thận của platin dạng tự do tỷ lệ thuận với tốc độ lọc cầu thận (GFR). Sau khi truyền tĩnh mạch 2 giờ một liều duy nhất, các dẫn chất platin thải trừ qua nước tiểu và qua phân với tỷ lệ tương ứng khoảng 54% và 2% trong vòng 5 ngày. Các dẫn chất platin phân bố và thải trừ theo 3 pha. Trong đó có 2 pha phân bố ngắn với nửa đời lần lượt là 0,43 giờ và 16,8 giờ và 1 pha thải trừ dài với nửa đời khoảng 391 giờ.

Chỉ định

Điều trị bổ trợ ung thư đại tràng giai đoạn III:

Oxaliplatin kết hợp với fluorouracil và leucovorin được dùng trong phác đồ điều trị bổ trợ ung thư đại tràng giai đoạn III trên bệnh nhân đã phẫu thuật triệt căn. Chỉ định này dựa trên lợi ích về khả năng sống thêm quan sát được khi so sánh giữa phác đồ kết hợp oxaliplatin, fluorouracil và leucovorin với phác đồ chỉ phối hợp fluorouracil và leucovorin.

Điều trị ung thư đại - trực tràng muộn:

Liệu pháp hàng đầu:

Oxaliplatin được dùng phối hợp với fluorouracil và leucovorin để điều trị ung thư đại - trực tràng muộn, trước đó chưa điều trị, chưa phẫu thuật.

Liệu pháp hàng thứ hai:

Ung thư đại trực tràng muộn tái phát hoặc tiến triển trong vòng 6 tháng sau liệu pháp hàng đầu với phối hợp fluorouracil, leucovorin và irinotecan. Hiện nay chưa có dữ liệu cho thấy lợi ích lâm sàng.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với oxaliplatin, các dẫn chất platin và bất kì thành phần nào của thuốc.

Người mang thai, thời kỳ cho con bú.

Suy thận nặng ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/phút}$).

Thận trọng

Do độc tính của thuốc chống ung thư nên phải thận trọng khi tiếp xúc với thuốc và chất thải từ thuốc (bơm kim tiêm, lọ đựng...). Sử dụng găng tay, mặt nạ hoặc kính bảo hộ khi tiếp xúc với thuốc.

Oxaliplatin phải do bác sĩ chuyên khoa, có kinh nghiệm giám sát sử dụng.

Do oxaliplatin nằm trong phác đồ phối hợp với fluorouracil và leucovorin nên cần xem xét thông tin liên quan (thận trọng, cảnh báo và chống chỉ định) của các thuốc này.

Điều trị bằng oxaliplatin thường đi kèm với hai loại rối loạn thần kinh cảm giác ngoại biên sơ cấp. Thời gian và mức độ trầm trọng của bệnh gia tăng theo liều. Rối loạn thần kinh cảm giác ngoại biên xảy ra đối với 92% số người dùng phác đồ phối hợp oxaliplatin với fluorouracil và leucovorin để điều trị bô trợ ung thư đại tràng. Rối loạn thần kinh cảm giác ngoại biên cấp tính được báo cáo trên 56% số người dùng phác đồ phối hợp với các biểu hiện dị cảm, loạn cảm, giảm cảm giác ở bàn tay, bàn chân, vùng quanh miệng hoặc họng, cứng hàm, rối loạn vị giác, rối loạn vận ngôn, đau mắt, và cảm giác tức ngực. Các triệu chứng này xuất hiện trong vòng vài giờ cho đến 1 - 2 ngày sau khi dùng thuốc, có thể phục hồi được (trong vòng 14 ngày) và có thể tái phát ở những liều kế tiếp. Do các triệu chứng này thường tăng nặng khi tiếp xúc với nhiệt độ lạnh (bao gồm cả loạn cảm hàn - họng - thanh quản) nên cần tư vấn cho bệnh nhân tránh đồ ăn, thức uống lạnh, tránh tiếp xúc với nhiệt độ lạnh, đeo găng tay khi cầm các vật lạnh. Khi truyền oxaliplatin, không được chườm lạnh để dự phòng viêm niêm mạc. Có thể kéo dài thời gian truyền thuốc để làm giảm tỷ lệ loạn cảm hàn - họng - thanh quản. Loại rối loạn thần kinh cảm giác dai dẳng đã được báo cáo trên 48% số người dùng phác đồ phối hợp, triệu chứng dai dẳng hơn (trên 14 ngày), thường ảnh hưởng đến các hoạt động hàng ngày (như viết, cài áo, nuốt, đi lại), những triệu chứng này có thể cải thiện nếu ngừng thuốc. Các biện pháp phòng ngừa để làm giảm tỷ lệ và mức độ độc tính trên thần kinh của oxaliplatin bao gồm dùng chế độ liều oxaliplatin cách quãng và các thuốc điều biến thần kinh (như amifostin, carbamazepin, gabapentin, glutathion) cho đến nay vẫn chưa đủ bằng chứng. Truyền tĩnh mạch calci gluconat và magnesi sulfat trước và sau khi truyền oxaliplatin có thể làm giảm độc tính thần kinh nhưng cũng có thể có tác dụng âm tính đối với đáp ứng lâm sàng và hoạt tính chống ung thư.

Thuốc có thể gây xơ hóa phổi. Nếu thấy các biểu hiện hô hấp không giải thích được (như ho khan, khó thở, thâm nhiễm trên X-quang phổi), phải tạm ngừng thuốc cho tới khi loại được xơ hóa phổi.

Thuốc có thể gây độc gan (bao gồm suy gan và viêm gan). Xem xét khả năng rối loạn mạch gan (bao gồm cả tắc tĩnh mạch), đặc biệt trên những người tăng huyết áp kịch phát hoặc tăng enzym gan. Trước mỗi chu trình điều trị bằng oxaliplatin nên làm xét nghiệm đánh giá chức năng gan.

Người sử dụng phối hợp oxaliplatin, fluorouracil và leucovorin thường hay gặp giảm tiểu cầu và chảy máu hơn so với phác đồ chỉ gồm fluorouracil và leucovorin. Cần xét nghiệm công thức máu (ví dụ công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu) và sinh hóa máu (bao gồm ALT, AST, bilirubin và creatinin) trước mỗi chu trình điều trị. Bệnh nhân sử dụng đồng thời phác đồ chứa oxaliplatin, fluorouracil và leucovorin với thuốc chống đông máu đường uống cần giám sát chặt chẽ thời gian prothrombin và INR (International Normalized Ratio - chỉ số bình thường hóa quốc tế).

Sử dụng thận trọng đối với người suy thận vì thuốc có thể tăng độc tính trên đối tượng này.

Khi truyền liên tục, nên dùng dẫn xuất taxan (docetaxel, paclitaxel) trước các dẫn xuất platin (carboplatin, cisplatin, oxaliplatin) để hạn chế nguy cơ suy tủy và gia tăng hiệu lực tác dụng.

Sử dụng đồng thời oxaliplatin với 5-fluorouracil có thể làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn trên gan và đường tiêu hóa.

Bệnh nhân cao tuổi thường nhạy cảm hơn với một số tác dụng không mong muốn của thuốc bao gồm tiêu chảy, mất nước, hạ kali huyết, giảm bạch cầu, mệt mỏi, ngất.

Hiệu lực và tính an toàn của oxaliplatin đối với trẻ em chưa được thiết lập.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật thí nghiệm với mức liều bằng một phần mười liều dùng trên người cho thấy, thuốc làm giảm khối lượng thai, giảm cốt hóa và làm tăng tỷ lệ chết phôi thai. Chưa có nghiên cứu trên người mang thai. Nên tư vấn cho phụ nữ tránh mang thai, sử dụng các biện pháp tránh thai trong thời gian dùng thuốc và cho tới 4 tháng sau khi điều trị bằng oxaliplatin. Nếu dùng thuốc trong thời kì mang thai, phải cảnh báo nguy cơ tổn hại đến thai nhi.

Đối với nam giới, tránh có con trong thời gian dùng thuốc và cho tới 6 tháng sau khi điều trị bằng oxaliplatin. Thuốc có thể gây vô sinh vĩnh viễn ở nam giới. Trước khi khởi đầu điều trị, bác sĩ cần tư vấn cho nam giới muốn có con theo hướng lưu giữ tinh trùng.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ oxaliplatin có phân bố vào sữa mẹ hay không. Nên ngừng nuôi con bằng sữa mẹ trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn với tỷ lệ trên 1% đã được báo cáo:

Thần kinh trung ương: Mệt mỏi (61%), sốt (25%), đau (14%), đau đầu (13%), mất ngủ (11%), chóng mặt (7%).

Tiêu hóa: Buồn nôn (64%), tiêu chảy (46%), nôn (37%), đau bụng (31%), táo bón (31%), chán ăn (20%), viêm miêng (14%), khó tiêu (7%), rối loạn vị giác (5%), đầy hơi (3%), viêm niêm mạc (1%), trào ngược dạ dày - thực quản (1%), khó nuốt (cấp 1% đến 2%).

Hệ tạo máu: Thiếu máu (64%, cấp độ 3/4: 1%), giảm tiểu cầu (30%, cấp độ 3/4: 3%), giảm bạch cầu (13%), giảm bạch cầu trung tính (7%).

Gan: Tăng AST (54%, cấp độ 3/4: 4%), tăng ALT (36%, cấp độ 3/4: 1%), tăng bilirubin toàn phần (13%, cấp độ 3/4: 5%).

Thần kinh cơ và xương: Bệnh lý thần kinh ngoại biên (phụ thuộc liều, 76%, cấp: 64%, cấp độ 3/4: 5%, dai dẳng: 43%, cấp độ 3/4: 3%), đau lưng (11%), chuột rút (9%), đau khớp (7%).

Hô hấp: Khó thở (13%), ho (11%), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (7%), viêm mũi (6%), chảy máu cam (2%), viêm họng (2%), loạn cảm hàn họng thanh quản (cấp độ 3/4: 1% đến 2%).

Tim mạch: Phù (10%), đau ngực (5%), phù ngoại vi (5%), huyết khối tắc mạch (2%).

Nội tiết và chuyển hóa: Mất nước (5%), giảm kali huyết (3%).

Tiết niệu: Tiểu khó (1%).

Mắt: Rối loạn tiết nước mắt (1%).

Thận: Tăng creatinin huyết thanh (5% - 10%).

Tại chỗ: Phản ứng chỗ tiêm (9%).

Khác: Phản ứng dị ứng (3%), mẫn cảm (2% - 3%), náu (2%).

Ngoài ra, khi dùng đơn trị liệu hoặc phác đồ phối hợp còn gặp một số tác dụng không mong muốn nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng (tỷ lệ dưới 1%) như: Suy thận cấp, tăng phosphatase kiềm, phản ứng phản vệ, sốc phản vệ...

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng phản vệ và các phản ứng mẫn cảm khác (cấp độ 3 hoặc 4) xảy ra đối với 2 - 3% bệnh nhân. Phản ứng dị ứng với các biểu hiện

như co thắt phế quản, ban da, hạ huyết áp, ngứa, đỏ da và/hoặc mày đay có thể xảy ra sau khi dùng thuốc vài phút và ở bất kỳ chu trình điều trị nào. Kiểm soát bằng các biện pháp điều trị hỗ trợ, điều trị triệu chứng bằng adrenalin, corticosteroid và kháng histamin. Nếu cần, phải ngừng điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Oxaliplatin được dùng theo đường truyền tĩnh mạch trong thời gian 2 giờ. Hoàn nguyên và pha loãng dạng thuốc bột pha tiêm và pha loãng chế phẩm dạng dung dịch ngay trước khi sử dụng. Không được dùng dung dịch natri clorid hoặc các loại dung dịch có chứa clorid để hòa tan và pha loãng. Không dùng kim tiêm và bộ dụng cụ tiêm truyền bằng nhôm vì nhôm có khả năng phá hủy dẫn chất platin. Cho 10 ml (vào lọ thuốc chứa 50 mg oxaliplatin) hoặc 20 ml (vào lọ thuốc chứa 100 mg oxaliplatin) nước cất pha tiêm hoặc dung dịch dextrose để được dung dịch thuốc có nồng độ 5 mg/ml. Thuốc đã hoàn nguyên có thể bảo quản trong tủ lạnh lên đến 24 giờ. Có thể dùng chế phẩm dạng dung dịch có nồng độ 5 mg/ml. Trước khi dùng, lấy liều thuốc đã tính toán từ dung dịch nồng độ 5 mg/ml và pha loãng vào 250 - 500 ml dung dịch dextrose 5%. Dung dịch đã pha loãng có thể bảo quản trong tủ lạnh lên tới 24 giờ và ở nhiệt độ phòng khoảng 6 giờ. Dung dịch đã pha phải được kiểm tra cảm quan trước khi tiêm, bỏ lọ thuốc nếu thấy có vẫn hoặc chuyển màu. Không được trộn lẫn hoặc đưa chung các thuốc khác vào cùng dây truyền tĩnh mạch với oxaliplatin. Trước khi truyền oxaliplatin hoặc các thuốc dùng đồng thời, phải làm sạch dây truyền tĩnh mạch bằng dung dịch dextrose 5%.

Tránh tiếp xúc trực tiếp với thuốc trong quá trình pha chế. Nếu dung dịch thuốc tiếp xúc với da, niêm mạc phải rửa sạch da bằng xà phòng và nước, rửa niêm mạc bằng cách xả nhiều nước.

Liều chung:

Do phác đồ phối hợp oxaliplatin, fluorouracil và leucovorin gây ra tỷ lệ buồn nôn và nôn ở cấp độ 3/4 cao hơn so với phác đồ chỉ gồm fluorouracil và leucovorin nên trước mỗi chu trình phác đồ 2 ngày cần sử dụng thuốc chống nôn nhóm úc chế chọn lọc serotoninergic (như, dolasetron, granisetron, ondansetron) phối hợp hoặc không với dexamethason.

Phác đồ phối hợp oxaliplatin, fluorouracil và leucovorin (FOLFOX 4) được dùng trong 2 ngày liên tục. Phác đồ 2 ngày có thể nhắc lại sau 2 tuần.

Ngày 1, oxaliplatin 85 mg/m² và leucovorin 200 mg/m² (pha loãng bằng dextrose 5%) được dùng đồng thời (trong 2 túi dịch truyền riêng, sử dụng bộ chạc Y), truyền tĩnh mạch trong 2 giờ. Tiếp theo, fluorouracil 400 mg/m² tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch trong 2 - 4 phút và sau đó truyền tĩnh mạch fluorouracil 600 mg/m² (pha loãng với 500 ml dextrose 5%) trong 22 giờ.

Ngày 2 (không dùng oxaliplatin), leucovorin 200 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 2 giờ. Tiếp theo, fluorouracil 400 mg/m² tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch trong 2 - 4 phút và sau đó truyền tĩnh mạch fluorouracil 600 mg/m² (pha loãng với 500 ml dextrose 5%) trong 22 giờ.

Để điều trị bổ trợ ung thư đại - trực tràng giai đoạn III sau phẫu thuật triệt căn, dùng 12 chu trình (6 tháng). Trên bệnh nhân điều trị ung thư đại trực tràng muộn, khuyến cáo dùng phác đồ này cho đến khi xuất hiện dấu hiệu tiến triển của bệnh hoặc độc tính không dung nạp được của thuốc.

Để điều trị ung thư đại trực tràng muộn hoặc điều trị bổ trợ ung thư đại - trực tràng, có thể dùng phác đồ thay thế (ví dụ, FOLFOX 6 cải biến). Phác đồ FOLFOX 6 cải biến cũng được dùng trong 2 ngày liên tiếp. Oxaliplatin 85 mg/m² và leucovorin 400 mg/m² (hoặc 350 mg/m², pha loãng bằng dextrose 5%) được dùng đồng thời (trong 2 túi dịch truyền riêng, sử dụng bộ chạc Y), truyền tĩnh mạch trong 2

giờ. Tiếp theo, fluorouracil 400 mg/m² tiêm tĩnh mạch trong 5 phút. Sau đó truyền tĩnh mạch fluorouracil 1 200 mg/m²/ngày trong 2 ngày (ví dụ dùng 2 400 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 46 - 48 giờ). Tổng liều fluorouracil 2 800 mg/m²/chu trình.

Liều cải biến để giảm độc tính:

Có thể phải thay đổi liều hoặc thời gian truyền oxaliplatin để hạn chế một số tác dụng không mong muốn của thuốc (như độc tính trên thần kinh cảm giác, tiêu hóa và hệ tạo máu). Tăng thời gian truyền oxaliplatin từ 2 giờ lên 6 giờ có thể giảm thiểu độc tính cấp; không cần điều chỉnh thời gian truyền của fluorouracil hoặc leucovorin.

Điều trị bổ trợ ung thư đại - trực tràng giai đoạn III:

Trên bệnh nhân ung thư đại - trực tràng giai đoạn III (điều trị bổ trợ sau phẫu thuật) có tác dụng không mong muốn trên thần kinh cảm giác ngoại biên dai dẳng cấp độ 2, giảm liều oxaliplatin xuống còn 75 mg/m² và xem xét việc ngừng thuốc nếu độc tính ở cấp độ 3. Không cần thay đổi liều fluorouracil hoặc leucovorin.

Trên bệnh nhân ung thư đại - trực tràng giai đoạn III (điều trị bổ trợ sau phẫu thuật) có độc tính trên tiêu hóa cấp độ 3 hoặc 4 (xuất hiện ngay cả khi đã điều trị dự phòng), giảm bạch cầu trung tính cấp độ 4, giảm tiểu cầu cấp độ 3 hoặc 4, cần giảm liều oxaliplatin xuống còn 75 mg/m² và giảm liều fluorouracil 20% (ví dụ 300 mg/m² tiêm tĩnh mạch và 500 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 22 giờ). Dùng liều tiếp theo phải chậm lại khi số lượng bạch cầu trung tính ≥ 1 500/mm³ và số lượng tiểu cầu ≥ 75 000/mm³.

Điều trị ung thư đại - trực tràng muộn:

Trên bệnh nhân ung thư đại - trực tràng muộn có tác dụng không mong muốn trên thần kinh cảm giác ngoại biên dai dẳng cấp độ 2, cần giảm liều oxaliplatin xuống còn 65 mg/m² và xem xét việc ngừng thuốc nếu độc tính ở cấp độ 3. Không cần thay đổi liều fluorouracil hoặc leucovorin.

Trên bệnh nhân ung thư đại - trực tràng muộn (điều trị bổ trợ sau phẫu thuật) có độc tính trên tiêu hóa cấp độ 3 hoặc 4 (xuất hiện ngay cả khi đã điều trị dự phòng), giảm bạch cầu trung tính cấp độ 4, giảm tiểu cầu cấp độ 3 hoặc 4, cần giảm liều oxaliplatin xuống còn 65 mg/m² và giảm liều fluorouracil 20% (ví dụ 300 mg/m² tiêm tĩnh mạch trong 2 - 4 phút và 500 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 22 giờ). Dùng liều tiếp theo phải chậm lại khi số lượng bạch cầu trung tính ≥ 1 500/mm³ và số lượng tiểu cầu ≥ 75 000/mm³.

Chưa có đánh giá về tính an toàn và hiệu lực của thuốc trên bệnh nhân suy thận. Cho đến nay, chưa có khuyến cáo về hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận. Người suy thận có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút, AUC tăng 190%, không nên sử dụng thuốc.

Không cần hiệu chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan.

Không cần hiệu chỉnh liều đối với bệnh nhân cao tuổi (trên 65 tuổi) dùng phối hợp oxaliplatin, fluorouracil và leucovorin trong phác đồ điều trị ung thư đại - trực tràng muộn.

Tương tác thuốc

Oxaliplatin có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của natalizumab, vắc xin sống. Tránh phối hợp oxaliplatin với natalizumab, vắc xin sống. Tránh phối hợp các thuốc gây độc tế bào (trong đó có oxaliplatin) với clozapin do gia tăng nguy cơ mất bạch cầu hạt.

Dùng phác đồ oxaliplatin kết hợp với fluorouracil và leucovorin đồng thời với các thuốc chống đông máu có khả năng kéo dài thời gian prothrombin và INR. Bệnh nhân sử dụng đồng thời phác đồ chứa oxaliplatin, fluorouracil và leucovorin với thuốc chống đông máu đường uống cần giám sát chặt chẽ thời gian prothrombin và INR.

Phối hợp oxaliplatin với aminoglycosid, polymyxin, capreomycin, thuốc lợi tiểu có thể làm tăng nguy cơ độc thận và độc tính trên tai.

Trastuzumab có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của oxaliplatin. Echinacea làm giảm nồng độ/tác dụng của oxaliplatin.

Tương kỵ và tương hợp

Oxaliplatin được hoàn nguyên và pha loãng bằng nước cát pha tiêm hoặc dung dịch dextrose 5%.

Không được dùng dung dịch natri clorid hoặc các loại dung dịch có chứa clorid để hòa tan và pha loãng. Không dùng kim tiêm, bộ dụng cụ tiêm truyền bằng nhôm để hoàn nguyên và pha loãng vì nhôm có khả năng phá hủy dẫn chất platín.

Oxaliplatin không tương hợp với các dung dịch và thuốc có tính kiềm (ví dụ fluorouracil) nên không được trộn lẫn hoặc đưa chung các thuốc này vào cùng dây truyền tĩnh mạch với oxaliplatin. Trước khi đưa các thuốc khác vào, phải làm sạch dây truyền tĩnh mạch bằng dung dịch dextrose 5%.

Oxaliplatin nồng độ 0,5 mg/ml kết hợp với diazepam nồng độ 5 mg/ml tạo tủa trắng đặc ngay sau khi phối hợp.

Độ ổn định và bảo quản

Lọ thuốc được bảo quản ở nhiệt độ phòng (15 - 30 °C), không được để đông lạnh.

Chế phẩm dạng dung dịch phải bảo quản tránh ánh sáng nhưng sau khi đã pha loãng không cần tránh ánh sáng.

Dung dịch đã pha loãng có thể bảo quản trong tủ lạnh lên tới 24 giờ và ở nhiệt độ phòng khoảng 6 giờ. Ở nồng độ 3 g/lít, thuốc có thể ổn định ít nhất 5 ngày ở nhiệt độ phòng.

Quá liều và xử trí

Chưa có thuốc giải độc. Ngoài giảm tiêu cầu, các triệu chứng quá liều có thể là phản ứng mẫn cảm, ức chế tuy xương, rối loạn tiêu hóa, độc thần kinh. Cần theo dõi người bệnh và điều trị triệu chứng. Liều tối đa oxaliplatin đã cho truyền một liều duy nhất lên tới 825 mg.

Thông tin qui chế

Oxaliplatin có trong Danh mục thuốc tân dược phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Crisapla 50; Eloxatin; Liplatin 50; Lyoxatin 50; Oxalip; Oxaltie 50; Oxaplat; Oxarich; Oxtapin; Sindoxyplatin; Kolbino; Xalipla inj; Yuhanoxaliplatin.

OXAMNIQUIN

Tên chung quốc tế: Oxamniquin.

Mã ATC: P02BA02.

Loại thuốc: Thuốc trị giun sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 250 mg; sirô 250 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Oxamniquin là thuốc trị sán máng bán tổng hợp có tác dụng trên cả dạng trưởng thành và chưa trưởng thành của *Schistosoma mansoni*, nhưng không có tác dụng diệt ấu trùng và không có tác dụng đối với các loài *Schistosoma* khác.

Cơ chế diệt sán chưa được làm sáng tỏ, có thể thuốc tác dụng bằng ức chế tổng hợp DNA. Sán máng đực trưởng thành dễ bị thuốc tác động hơn sán cái. Thuốc làm sán máng di chuyển từ các tĩnh mạch mạc treo ruột vào gan. Sán đực hấp thụ thuốc nhiều và chết ở gan, còn sán cái đơn lẻ sống sót có thể trở về mạc treo ruột, nhưng không có khả năng đẻ trứng. Kháng thuốc có thể xảy ra. Hiện nay, praziquantel thường được dùng hơn vì có kháng oxamniquin ở một số vùng (Nam Mỹ) và oxamniquin đôi chút kém hiệu quả hơn

praziquantel. Sau một liều điều trị thích hợp, tỷ lệ khỏi ít nhất 60%, thường đạt trên 90%. Trứng trong phân tìm thấy ở người không khỏi có thể giảm trên 80%, thường giảm trên 90% sau 1 năm điều trị.

Dược động học

Oxamniquin được hấp thu tốt sau khi uống. Hấp thu thuốc giảm khi có thức ăn. Nồng độ đỉnh huyết tương của oxamniquin đạt được khoảng 1 - 3 giờ sau khi uống liều thường dùng, nửa đời thải trừ của thuốc là 1 - 2,5 giờ.

Sự phân bố oxamniquin trong mô và dịch cơ thể chưa được xác định. Chưa biết được oxamniquin có đi qua nhau thai hoặc vào sữa không.

Thuốc được chuyển hóa rộng rãi thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính, chủ yếu là dẫn chất 6-carboxy được bài tiết qua nước tiểu. Khoảng 70% liều oxamniquin được bài tiết dưới dạng chất chuyển hóa 6-carboxy trong vòng 12 giờ. Một lượng rất nhỏ chất chuyển hóa 2-carboxy cũng phát hiện được trong nước tiểu.

Chỉ định

Nhiễm sán máng *S. mansoni* ở tất cả các giai đoạn, kể cả giai đoạn cấp và mạn tính, với các biểu hiện ở gan và lách.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc

Phụ nữ mang thai.

Động kinh, tiền sử động kinh và rối loạn tâm thần.

Thận trọng

Thuốc có thể gây buồn ngủ, chóng mặt, đau đầu, co giật. Không nên lái xe hoặc vận hành máy khi đang sử dụng thuốc.

Phải thận trọng khi dùng oxamniquin cho người có tiền sử co giật. Nên cân nhắc cho thuốc chống co giật trước khi dùng oxamniquin.

Thời kỳ mang thai

Oxamniquin qua được nhau thai, tuy nhiên chưa có đủ bằng chứng về tác hại của oxamniquin trên người mang thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy oxamniquin gây độc cho phôi thai thỏ và chuột thí nghiệm ở liều cao gấp 10 lần liều dùng cho người. Nên hoàn điều trị bằng oxamniquin cho người mang thai cho đến sau khi sinh, trừ khi cần thiết phải điều trị ngay.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết oxamniquin có bài tiết vào sữa mẹ không, tốt hơn là không nên dùng cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ở liều điều trị, oxamniquin nói chung dung nạp tốt. Tỷ lệ và mức độ phản ứng có hại liên quan đến liều dùng chưa được rõ. Tuy nhiên, các phản ứng có hại xảy ra nhiều hơn ở người bệnh dùng liều cao. Phản ứng có hại liên quan đến điều trị oxamniquin thường thoáng qua và từ nhẹ đến trung bình.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Chóng mặt, buồn ngủ, đau đầu (khoảng 30 - 50% người bệnh dùng thuốc).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, cơn đau bụng.

Da: Ngứa, mày đay.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Mất ngủ, khó thở, ảo giác, thay đổi hành vi.

Nước tiểu đổi màu cam hoặc đỏ, protein niệu, huyết niệu vi thể và giảm nhất thời bạch cầu và lympho bào.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Cơn động kinh (thường xảy ra trong vòng vài giờ sau khi uống thuốc), hầu hết gặp ở những người có tiền sử động kinh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Với những người bệnh có tiền sử động kinh, phải theo dõi cẩn thận và có các phương tiện sẵn sàng để xử lý các cơn động kinh có thể

xảy ra khi điều trị bằng oxamniquin. Cân nhắc dùng thuốc chống co giật trước khi dùng oxamniquin.

Liều lượng và cách dùng

Liều oxamniquin cho từng người tùy thuộc vùng địa lý nơi nhiễm và cảm nặng của người bệnh. Phạm vi liều thay đổi từ 15 mg/kg một liều duy nhất đến 60 mg/kg/ngày, dùng trong 2 - 3 ngày (một liều đơn không quá 20 mg/kg). Nên uống thuốc sau bữa ăn.

Vùng Caribê, Tây Phi và Nam Mỹ:

Người lớn: Uống liều 15 mg/kg. Trẻ em dưới 4 tuổi: Tổng liều 20 mg/kg; hoặc 10 mg/kg, ngày 2 lần cách nhau 3 - 8 giờ.

Trung Phi và Đông Phi (Kenia, Madagascar, Malawi, Ruanda, Burundi, Tanzania, Zambia) và bán đảo Arập:

Người lớn và trẻ em: 15 mg/kg, ngày 2 lần trong 1 ngày hoặc ngày 1 lần trong 2 ngày liên tiếp.

Sudan, Uganda, Cộng gô:

Người lớn và trẻ em: Tổng liều 40 mg/kg.

Ai cập, Nam phi và Mozambique

Người lớn và trẻ em: Tổng liều 60 mg/kg; hoặc 15 mg/kg, ngày 2 lần trong 2 ngày; hoặc 20 mg/kg, ngày 1 lần trong 3 ngày liên tiếp.

Ở Việt Nam chưa có số liệu tổng kết.

Trẻ em dưới 30 kg: 20 mg/kg/ngày, chia làm hai lần cách nhau khoảng 2 - 8 giờ.

Người lớn: 12 - 15 mg/kg (dùng liều đơn), hoặc 30 - 60 mg/kg chia thành 2 - 4 liều bằng nhau, mỗi lần 15 mg/kg.

Nên uống thuốc sau bữa ăn. Điều trị trong 1 - 3 ngày.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Thông tin qui chế

Oxamniquin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân được ban hành lần thứ VI, năm 2013.

OXCARBAZEPIN

Tên chung quốc tế: Oxcarbazepine.

Mã ATC: N03AF02.

Loại thuốc: Thuốc chống co giật. Kháng động kinh.

Dạng thuốc và hàm lượng:

Hỗn dịch: 300 mg/5 ml (250 ml).

Viên nén: 150 mg, 300 mg, 450 mg, 600 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Oxcarbazepin là một thuốc chống co giật, có cấu trúc hóa học và tác dụng tương tự carbamazepin. Mặc dù cơ chế tác dụng chính xác của oxcarbazepin chưa rõ, song các nghiên cứu điện sinh lý *in vitro* cho thấy thuốc có thể làm ồn định màng các tế bào thần kinh đang bị kích thích, ức chế sự phóng điện lặp lại của các tế bào thần kinh và làm giảm sự truyền xung động qua sinap bằng cách phong bế kênh natri phụ thuộc điện thế, dẫn đến ngăn cản sự lan rộng của các cơn động kinh. Ngoài ra, oxcarbazepin còn làm hoạt hóa kênh kali và điều biến các kênh calci điện thế cao (HVA-calcium channel).

Được động học

Oxcarbazepin được hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Thúc ăn không làm thay đổi tốc độ và mức độ hấp thu của thuốc. Thuốc nhanh chóng bị chuyển hóa ở gan để tạo thành chất chuyển hóa vẫn còn tác dụng chống động kinh là dạng 10-monohydroxy (MHD). Chất chuyển hóa này sau đó nhanh chóng phân bố khắp cơ thể (V_d của MHD là 49 lít), khoảng 40% liên kết với protein huyết tương (chủ yếu là albumin). MHD tiếp tục được liên hợp glucuronic hoặc oxy hóa thành dạng chuyển hóa 1,10 dihydroxy (DHD) không còn

hoạt tính. Nửa đời thải trừ trong huyết tương là 2 giờ đối với oxcarbazepin và 9 giờ đối với MHD. Độ thanh thải của MHD ở trẻ 4 đến 12 tuổi cao hơn ở người lớn khoảng 40%, và ở trẻ 2 đến 4 tuổi cao hơn người lớn khoảng 80%. Oxcarbazepin được đào thải chủ yếu qua đường nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa, dưới 1% được đào thải ở dạng không đổi. Oxcarbazepin và chất chuyển hóa qua được nhau thai và sữa mẹ. Dược động học của oxcarbazepin và chất chuyển hóa monohydroxy thay đổi khi dùng cùng các thuốc chống động kinh khác. Thời gian trung bình đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 4,5 giờ (với dạng viên) và 6 giờ (với dạng dung dịch).

Chỉ định

Oxcarbazepin được dùng đơn độc hoặc phối hợp các thuốc chống co giật khác để điều trị động kinh cục bộ ở người lớn và trẻ nhỏ trên 4 tuổi.

Dùng phối hợp với các thuốc chống co giật khác để điều trị động kinh cục bộ ở trẻ nhỏ từ 2 tuổi trở lên.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Khoảng 25 - 30% bệnh nhân có tiền sử dị ứng với carbamazepin có thể xảy ra dị ứng chéo với oxcarbazepin. Không nên dùng oxcarbazepin cho các bệnh nhân đã được biết có dị ứng với carbamazepin, trừ khi lợi ích lớn hơn nguy cơ.

Khi thấy có phản ứng ngoài da ở người đang dùng oxcarbazepin, phải ngừng điều trị vì có khả năng bị hội chứng Steven-Johnson và hoại tử biểu bì nghiêm trọng. Thời gian trung bình bắt đầu có biểu hiện là 19 ngày.

Oxcarbazepin có thể gây giảm natri máu, do đó cần kiểm tra nồng độ natri trước và trong khi điều trị. Nên thận trọng với những bệnh nhân có nguy cơ giảm natri máu như dùng cùng với thuốc lợi tiểu hoặc chống viêm không steroid. Các biểu hiện của giảm natri máu gồm: Buồn nôn, ngủ gà và/hoặc mệt mỏi, khó chịu, đau đầu, lú lẫn, tăng tần suất hoặc tăng mức độ động kinh.

Tăng hành vi tự sát có thể quan sát thấy ở các bệnh nhân điều trị bằng thuốc chống co giật, trong đó có oxcarbazepin. Điều này có thể xảy ra từ rất sớm, ngay trong tuần đầu điều trị hoặc tiếp tục trong suốt 24 tuần sau đó. Tự tử có thể xảy ra trong ý nghĩ hoặc trong hành động. Chính vì vậy, khi kê đơn thuốc chống co giật, thầy thuốc cần cân nhắc đến nguy cơ có hành vi tự sát với lợi ích chống co giật. Các biểu hiện như lo lắng, kích động, hàn họ, hưng cảm từ nhẹ đến vừa có thể là dấu hiệu báo trước hành vi tự sát có thể xảy ra. Cần theo dõi chặt chẽ để phòng nguy cơ tự sát xảy ra khi bệnh nhân điều trị bằng thuốc chống co giật nói chung, bao gồm cả oxcarbazepin.

Hiện tượng phản hồi: Ngừng oxcarbazepin (hoặc các thuốc chống co giật khác) đột ngột có thể làm tăng tần suất động kinh. Chính vì vậy, khi ngừng thuốc cần giảm liều từ từ.

Không uống rượu khi đang dùng thuốc vì có thể làm tăng ADR trên TKTW.

Không lái xe hoặc vận hành máy khi đang dùng thuốc vì những tác dụng bất lợi trên TKTW có thể ảnh hưởng đến công việc.

Thời kỳ mang thai

Các tác hại của oxcarbazepin đã được phát hiện trên động vật: Oxcarbazepin và sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính MHD cũng như sản phẩm chuyển hóa không hoạt tính DHD qua được nhau thai và được tìm thấy ở trẻ sơ sinh. Có sự tăng nguy cơ xuất hiện các dị tật bẩm sinh ở đứa trẻ khi mẹ dùng oxcarbazepin trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên, các nghiên cứu này cũng chưa đủ lớn để xác định chính xác ảnh hưởng của oxcarbazepin với nguy cơ gây dị tật loại

gi. Nhìn chung, nguy cơ gây quái thai xảy ra ở người mẹ dùng đa liệu pháp chống động kinh hơn là đơn liệu pháp. Oxcarbazepin có thể làm giảm nồng độ của các hormon tránh thai.

Thời kỳ cho con bú

Cả oxcarbazepin và sản phẩm chuyển hóa còn hoạt tính đều qua được sữa mẹ. Ngừng dùng thuốc khi đang cho con bú, hoặc ngừng cho con bú khi dùng thuốc, chú ý tới những tác dụng có thể gây ra cho mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 10/100

TKTW: Hoa mắt, chóng mặt, ngủ gà, đau đầu, mất điều vận, mệt mỏi

Dạ dày - ruột: Nôn, buồn nôn, đau bụng

Cơ - xương: Dáng đi bất thường, run cơ

Mắt: Song thị, rung giật nhăn cầu, rối loạn thị giác

Ít gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Giảm huyết áp, phù chân

TKTW: Kích động, lú lẫn, quên, suy nghĩ/cảm giác bất thường, mất ngủ, sốt, rối loạn ngôn ngữ, rối loạn nhịp tim

Ngoài da: Ban đỏ, trứng cá

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm natri huyết.

Dạ dày - ruột: Tiêu chảy, táo bón, đau bụng, khô miệng, giảm vị giác, viêm dạ dày, tăng cân.

Sinh dục - tiết niệu: Rối loạn tiểu tiện

Cơ - xương: Yếu cơ, đau lưng, ngã, mất phối hợp động tác

Mắt: Rối loạn điều tiết

Hô hấp: Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, nhiễm khuẩn vùng ngực, viêm mũi, viêm xoang, chảy máu cam.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Oxcarbazepin được dùng bằng đường uống, 2 lần/ngày. Thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc. Sinh khả dụng đường uống của dạng viên tương tự dạng hỗn dịch, nên có thể dùng thay nhau. Đối với dạng hỗn dịch cần lắc kỹ ít nhất 10 giây trước khi uống.

Liều dùng:

Điều trị động kinh cục bộ:

Người lớn và trẻ em trên 16 tuổi:

Liệu pháp phối hợp: Liều khởi đầu của oxcarbazepin là 600 mg/ngày, chia 2 lần, có thể tăng liều 600 mg/ngày mỗi tuần cho tới liều khuyến cáo hàng ngày là 1 200 mg/ngày chia 2 lần. Mặc dù liều trên 1 200 mg/ngày có thể hiệu quả trong một số trường hợp, song phần lớn bệnh nhân không dung nạp với liều 2 400 mg/ngày (do ADR trên TKTW).

Chuyển từ liệu pháp phối hợp sang đơn trị liệu: Oxcarbazepin 600 mg/ngày, chia 2 lần, đồng thời giảm dần liều của thuốc phối hợp cho đến khi ngừng hẳn là 3 - 6 tuần, trong khi liều tối đa của oxcarbazepin là 2 400 mg/ngày, có thể đạt được trong 2 - 4 tuần.

Khởi đầu bằng đơn liệu pháp: Liều khởi đầu là 600 mg/ngày, chia 2 lần, sau đó tăng 300 mg mỗi 3 ngày tới liều tối đa là 1 200 mg/ngày, chia 2 lần.

Trẻ em 4 - 16 tuổi:

Liệu pháp phối hợp: 8 - 10 mg/kg/ngày, không quá 600 mg/ngày, chia 2 lần. Liều duy trì nên đạt được sau 2 tuần, phụ thuộc vào cân nặng bệnh nhân như sau:

20 - 29 kg: 900 mg/ngày chia 2 lần;

29,1 - 39 kg: 1 200 mg/ngày chia 2 lần;

> 39 kg: 1800 mg/ngày chia 2 lần.

Chuyển từ phối hợp sang đơn trị liệu: Oxcarbazepin 8 - 10 mg/kg/ngày, chia 2 lần, sau đó có thể tăng 5 mg/kg/ngày mỗi 3 ngày cho đến khi đạt được liều khuyến cáo. Liều duy trì được khuyến cáo dựa theo cân nặng như sau:

Cân nặng (kg)	Khoảng liều dùng (mg/ngày)
20	600 - 900
25	900 - 1 200
30	900 - 1 200
35	900 - 1 500
40	900 - 1 500
45	1 200 - 1 500
50	1 200 - 1 800
55	1 200 - 1 800
60	1 200 - 2 100
65	1 200 - 2 100
70	1 500 - 2 100

Trẻ em 2 - 3 tuổi: Chưa có nhiều thông tin

Liệu pháp phối hợp: 8 - 10 mg/kg/ngày, không quá 600 mg/ngày, chia 2 lần. Liều duy trì nên đạt được sau 2 tuần và phụ thuộc vào cân nặng bệnh nhân:

Cân nặng < 20 kg: Khởi đầu 16 - 20 mg/kg/ngày, tăng liều dần và đạt tới liều duy trì tối đa sau 2 - 4 tuần và không nên quá 60 mg/kg/ngày (tối đa 600 mg/ngày)

Bệnh nhân suy thận (Cl_{cr} ≤ 30 ml/phút), cần giảm liều oxcarbazepin đi một nửa (còn 300 mg/ngày).

Bệnh nhân suy gan: Nhìn chung không cần giảm liều

Các chỉ số cần theo dõi khi điều trị: Tần suất động kinh, nồng độ natri huyết (đặc biệt 3 tháng đầu điều trị và khi dùng cùng các thuốc làm giảm natri huyết khác, hoặc khi có dấu hiệu của giảm natri huyết), biểu hiện của ức chế TKTW (chóng mặt, đau đầu, mất ngủ). Đề phòng sự trầm cảm có thể dẫn đến ý nghĩ hoặc hành vi tự tử. Nồng độ của các thuốc chống động kinh dùng cùng cũng có thể cần phải theo dõi nếu thấy cần thiết.

Tương tác thuốc

Với các thuốc chống co giật: Oxcarbazepin ức chế chuyển hóa của các thuốc chống co giật khác (như phenobarbital, phenytoin) do ức chế CYP2C19, do đó làm tăng nồng độ các thuốc này trong huyết tương.

Tuy nhiên, các thuốc cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc ở gan (như carbamazepin, phenytoin, phenobarbital) có thể làm giảm nồng độ oxcarbazepin và chất chuyển hóa MHD trong huyết tương.

Với thuốc tránh thai đường uống: Oxcarbazepin gây cảm ứng enzym chuyển hóa của các thuốc tránh thai đường uống estrogen - progestin thông qua CYP3A4 và CYP3A5, do đó làm giảm diện tích dưới đường cong và giảm hiệu lực của các thuốc tránh thai đường uống.

Với các thuốc chẹn kênh calci: Oxcarbazepin gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc của một số thuốc chẹn kênh calci (như felodipin, verapamil), thông qua các isoenzym CYP3A4 và CYP3A5, do đó làm giảm diện tích dưới đường cong và giảm hiệu lực của các thuốc chẹn kênh calci.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 25 °C. Dạng hỗn dịch chỉ được sử dụng trong vòng 7 tuần sau khi mở nắp.

Quá liều và xử trí

Chưa có nhiều thông tin về quá liều. Đã có báo cáo về một trường hợp uống 30,6 g oxcarbazepin, song không có những biểu hiện độc tính nghiêm trọng. Nồng độ oxcarbazepin trong huyết tương là 31,6 mg/lít sau khi uống 2 giờ, tương ứng với nồng độ chất chuyển hóa MHD là 37,2 mg/lít và đạt nồng độ đỉnh là 59 mg/lít sau 7 giờ. Bệnh nhân vẫn tỉnh, mặc dù có ngủ gà và hồi phục hoàn toàn sau 2 ngày.

Thông tin qui chế

Oxcarbazepin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Clazaline-150; Oxalepsy; Sakuzyal; Sunoxitol 150; Trileptal.

OXYBENZON

Tên chung quốc tế: Oxybenzon.

Loại thuốc: Thuốc chắn nắng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Eucerin Plus dùng bôi mặt có SPF 15 (SPF: Yếu tố bảo vệ chống nắng) chứa những thành phần hoạt tính: Octyl methoxycinamat, oxybenzon, octyl salicylat và những thành phần khác: glycerin, urê, glyceryl stearat, octyldodecanol, cyclomethicon, vitamin E, methylcloroisothiazolinon, methylisothiazolinon và chất khác.

Kem bôi da Solbar PF có SPF 50 chứa: Oxybenzon, octyl methoxycinamat, octocrylen.

Dịch lỏng Solbar PF có SPF 30 chứa: Oxybenzon, octyl methoxycinamat, octocrylen và cồn SD 40.

Kem dioxybenzon và oxybenzon.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Oxybenzon là dẫn chất thế của benzophenon, hầu như không hòa tan trong nước nhưng hòa tan trong rượu vàtoluen. Oxybenzon dùng để bôi ngoài như một thuốc chắn nắng. Oxybenzon thuộc nhóm benzophenon hấp thu tốt bức xạ từ ngoại B (UVB) (bước sóng 290 - 320 nm) và cũng hấp thu một phần bức xạ từ ngoại A (UVA - bước sóng 320 - 360 nm) và một số bức xạ từ ngoại C (UVC - bước sóng 250 - 290 nm). Tác dụng ở da do phơi nắng liên quan trực tiếp đến bước sóng và tổng liều bức xạ tia cực tím (UV). UVB gây cháy nắng, ung thư, rám nắng. UVA gây rám nắng và có thể hiệp đồng với UVB để gây ung thư da, làm da lão hóa sớm. UVC gây hồng ban nhưng không gây rám nắng. Do đó, benzophenon, trong đó có oxybenzon, được dùng để ngăn cháy nắng và cũng có thể bảo vệ một phần các phản ứng mẫn cảm với ánh sáng do thuốc hoặc nguyên nhân khác do UVA.

Nếu dùng đơn độc, benzophenon ít có tác dụng kéo dài, do đó thường dùng phối hợp với các thuốc chống nắng ở nhóm khác. Khi benzophenon phối hợp với các thuốc khác như PABA, ester PABA và/hoặc cinamat, thuốc phối hợp tỏ ra hiệu quả hơn bất cứ thuốc nào dùng đơn độc. Viêm da dị ứng do tiếp xúc ánh sáng có thể xảy ra khi bôi tại chỗ thuốc chống nắng benzophenon.

Khi bôi ngoài, thuốc chắn nắng benzophenon có thể xảy ra viêm da dị ứng do tiếp xúc với ánh sáng. Oxybenzon được dùng rộng rãi và đã thấy gây phản ứng dị ứng với ánh sáng (quang dị ứng).

Hiệu quả của thuốc chắn nắng được xác định bằng tính kéo dài tác dụng thuốc chống nắng và yếu tố bảo vệ chống nắng (SPF) của sản phẩm. Tác dụng điều trị kéo dài của thuốc được quyết định bởi đặc tính lý hóa của thuốc trong công thức và phản ánh thuốc xâm nhập như thế nào vào hạ bì và gắn vào protein của lớp sừng như thế nào. SPF được thực hiện trong nhà, dùng thiết bị mô phỏng mặt trời chiếu sáng. SPF có được bằng cách chia liều tối thiểu UVB cần thiết để gây hồng ban trên da được bảo vệ chống ánh sáng cho liều UVB cần thiết để gây hồng ban trên da không được bảo vệ. SPF phải được dùng theo tính cách so sánh, không có giá trị tuyệt đối.

Chọn lựa SPF:

Giá trị SPF chứng tỏ mức độ bảo vệ cháy nắng và chỉ chứng tỏ bảo vệ của thuốc đối với UVB. Thuốc chắn nắng phổ rộng (bao vệ chán UVA, UVB) có SPF 15 hoặc cao hơn không những bảo vệ được

cháy nắng mà còn làm giảm nguy cơ ung thư da và lão hóa da sớm nếu dùng theo hướng dẫn.

Thuốc chắn nắng phổ rộng có SPF càng cao (cho tới 50), mức độ bảo vệ toàn bộ càng cao.

Bất cứ thuốc chắn nắng nào có SPF từ 2 đến 14 chỉ ngăn được cháy nắng.

SPF lớn hơn hoặc bằng 15 được dùng cho da typ I và II, SPF 10 - 15 cho da typ III, SPF 6 - 10 cho da typ IV, SPF 4 - 6 cho da typ V. Không cần dùng thuốc chắn nắng cho da typ VI.

Các loại typ da:

Typ I: Bao giờ cũng dễ bị cháy nắng, hiếm khi bị rám nắng.

Typ II: Bao giờ cũng dễ bị cháy nắng, rám nắng tối thiểu.

Typ III: Cháy nắng mức độ vừa, rám nắng dần dần (nâu nhạt - bình thường).

Typ IV: Cháy nắng tối thiểu, rám nắng mạnh (nâu vừa - bình thường).

Typ V: Hiếm khi cháy nắng, rám nắng nhiều (nâu sẫm - không nhạy cảm với ánh nắng).

Typ VI: Không bao giờ cháy nắng, nhuộm sắc tố nhiều (không nhạy cảm với ánh nắng).

Dược động học

Hiện có ít thông tin về hấp thu qua da, phân bố và thải trừ của phản ứng nhuộm chắn nắng dùng bôi ngoài.

Oxybenzon có chứa trong một thuốc chắn nắng SPF-15 đã tìm thấy trong nước tiểu sau khi bôi thuốc lên cẳng tay của 9 bệnh nhân. Theo tính toán khoảng 1 - 2 % lượng thuốc bôi được hấp thu trong vòng trên 10 giờ.

Sự hấp thu qua da mặt gấp 2 - 13 lần qua da cẳng tay, sử dụng mỹ phẩm có chứa thuốc chắn nắng có thể thấy dấu hiệu hấp thu thuốc chắn nắng.

Chỉ định

Thuốc chắn nắng hóa học phổ rộng được dùng cùng với các biện pháp bảo vệ khác (hạn chế thời gian phơi nắng, mặc quần áo, chọn thuốc chắn nắng không thâm nước và ít nhất cách 2 giờ lại bôi lại) để phòng cháy nắng và lão hóa sớm của da, làm giảm tỷ lệ mắc chứng dày sừng do nắng hoặc do quang hóa và ung thư da. Thuốc chắn nắng không có phổ rộng hoặc có SPF giữa 2 và 14 thì chỉ bảo vệ chống cháy nắng.

Thành phần oxybenzon trong chế phẩm chắn nắng làm tăng sự bảo vệ chống tia UVA và UVB, đặc biệt quan trọng đối với người nhạy cảm hoặc dị ứng với ánh sáng.

Chống chỉ định

Không bôi thuốc chắn nắng lên những bệnh nhân quá mẫn cảm với các thành phần của thuốc.

Thận trọng

Phải thận trọng đối với người dị ứng với benzocain, procain, paraphenylenediamin (có trong thuốc nhuộm tóc), lợi tiểu thiazid, sulfonamid, anilin hoặc methylparaben vì cũng có thể dị ứng với thuốc chắn nắng chứa PABA và PABA ester.

Những chế phẩm thuốc chắn nắng chỉ để dùng ngoài. Tránh cho tiếp xúc với mắt và những vùng da bị viêm hoặc bị nứt. Giữ thuốc ngoài tầm với của trẻ em.

Những nhà sản xuất các chế phẩm chắn nắng dạng xịt cảnh báo rằng nếu xịt nhiều và sau đó lại hít hơi từ những chế phẩm này có thể nguy hại hoặc gây tử vong.

Trẻ em: Trẻ ≤ 6 tháng tuổi thường được khuyến cáo không nên dùng. Thuốc chắn nắng có SPF < 3 không dùng cho trẻ < 2 tuổi.

Chỉ được dùng sản phẩm chắn nắng cho trẻ em < 6 tháng tuổi khi có sự chỉ dẫn của bác sĩ.

Những đặc tính của da người cao tuổi có thể khác với da người lớn trẻ tuổi hơn, nhưng hiện nay còn ít hiểu biết về những đặc tính này

và về sự cần thiết phải quan tâm đặc biệt khi sử dụng chế phẩm chấn nắng cho người cao tuổi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Viêm da dị ứng do tiếp xúc ánh sáng có thể xảy ra. Oxybenzon được dùng rộng rãi và là một dị nguyên ánh sáng (photo-allergen) của thuốc chấn nắng phát hiện phổ biến nhất bằng test miếng dán. Phản ứng dị ứng do tiếp xúc (với oxybenzon) ít xảy ra hơn. Thuốc chấn nắng có thể cản trở đáng kể sản xuất vitamin D ở da. Phản ứng dị ứng nghiêm trọng do oxybenzon hiếm xảy ra, bao gồm cả phản ứng phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra kích ứng da hoặc ban, phải ngừng thuốc và rửa sạch thuốc. Nếu kích ứng kéo dài, phải hỏi ý kiến bác sĩ.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc chấn nắng được dùng để bôi dưới dạng kem, thuốc bôi dẻo, thuốc nhão, dung dịch và dịch treo.

Không được uống chế phẩm chấn nắng. SPF ghi ở nhãn sản phẩm là chỉ số về hiệu lực của sản phẩm.

Phải bôi thuốc chấn nắng đồng đều và rộng khắp tất cả bề mặt da hở, gồm cả môi, trước khi phơi ra tia UVB, thường bôi 2 mg thuốc chấn nắng/cm², trước khi phơi nắng 15 - 30 phút. Phải bôi lại thuốc cứ sau ít nhất 2 giờ hoặc khi bơi hoặc ra nhiều mồ hôi vì phần lớn thuốc chấn nắng dễ bị loại bỏ khỏi da.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc chấn nắng được bảo quản trong đồ đựng kín, nơi khô ráo, nhiệt độ 15 - 30 °C.

OXYBUTYNIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Oxybutynin hydrochloride.

Mã ATC: G04BD04

Loại thuốc: Thuốc chống co thắt đường tiết niệu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 2,5 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg.

Sirô 5 mg/5 ml; dung dịch cồn ngọt 2,5 mg/5 ml.

Viên nén tác dụng kéo dài: 5 mg, 10 mg, 15 mg.

Thuốc dán hấp thu qua da mỗi ngày khoảng 3,9 mg (36 mg/43 cm²). Gói gel chứa 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Oxybutynin hydrochlorid là amin bậc 3 tổng hợp, có tác dụng kháng acetylcholin tại thụ thể muscarinic tương tự atropin, đồng thời có tác dụng chống co thắt trực tiếp cơ trơn giống papaverin. Oxybutynin không có tác dụng kháng thụ thể nicotinic (nghĩa là ngăn cản tác dụng của acetylcholin tại chỗ nối tiếp thần kinh - cơ xương hoặc tại hạch thần kinh thực vật).

Tác dụng chống co thắt của thuốc đã được chứng minh trên cơ trơn (detrusor) bàng quang, ruột non và ruột kết của nhiều động vật khác nhau. Tác dụng kháng acetylcholin chỉ bằng 1/5 tác dụng của atropin, nhưng tác dụng chống co thắt trên cơ bàng quang của thỏ gấp 4 lần so với atropin. Tuy nhiên, khác với papaverin, oxybutynin có rất ít hoặc không có tác dụng trên cơ trơn mạch máu. Trên người bệnh bị bàng quang do thần kinh phân xạ và bàng quang do thần kinh mất ức chế, oxybutynin làm tăng dung tích bàng quang, giảm tần suất các co thắt không ức chế được của cơ trơn detrusor bàng quang và làm chậm sự muôn tiêu tiện. Do vậy, oxybutynin làm giảm được mức độ tiêu tiện khẩn cấp và tần suất của cá tiêu tiện chủ động và bị động.

Dạng chế phẩm giải phóng hoạt chất kéo dài gây ít ADR hơn dạng chế phẩm thông thường.

Dược động học

Sau khi uống oxybutynin dạng thuốc thông thường (viên nén, sirô, dung dịch): Nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng 1 giờ. Thuốc bị chuyển hóa bước đầu qua gan bởi hệ enzym cytochrom P₄₅₀, chủ yếu do isoenzym CYP3A4 ở gan và thành ruột nên sinh khả dụng khi uống chỉ đạt 6%. Các chất chuyển hóa gồm có acid phenylcyclohexylglycolic không có hoạt tính và desethoxybutynin có hoạt tính kháng muscarin tương tự oxybutynin. Oxybutynin bắt đầu tác dụng trong vòng 30 - 60 phút và tác dụng mạnh nhất trong vòng 3 - 6 giờ sau khi uống, tác dụng chống co thắt có thể kéo dài 6 - 10 giờ. Oxybutynin và sản phẩm chuyển hóa thải trừ trong nước tiểu và phân.

Sau khi uống 1 liều duy nhất dạng thuốc giải phóng hoạt chất kéo dài, nồng độ oxybutynin trong huyết tương tăng dần trong vòng 4 - 6 giờ và được duy trì cho tới 24 giờ. Nồng độ đạt được ổn định vào ngày thứ 3 khi dùng nhắc lại và không thấy có tích lũy hoặc thay đổi về được động học của oxybutynin cùng chất chuyển hóa còn hoạt tính là desethoxybutynin.

Thức ăn không ảnh hưởng đến tốc độ, mức độ hấp thu của viên oxybutynin giải phóng kéo dài. Các thông số được động học thay đổi nhiều giữa các người bệnh. Dung dịch uống oxybutynin cùng với thức ăn có thể làm chậm hấp thu và tăng khoảng 25% sinh khả dụng của oxybutynin.

Nửa đời thải trừ oxybutynin khoảng 2 - 3 giờ sau khi uống viên thông thường hoặc dung dịch uống và 12 - 13 giờ sau khi uống viên giải phóng kéo dài.

Oxybutynin cũng hấp thu khi dùng ngoài da. Khi dùng hệ hấp thu qua da đơn liều, thuốc không bị chuyển hóa bước đầu qua gan, nồng độ thuốc trong huyết tương tăng dần từ 24 - 48 giờ và đạt nồng độ đỉnh trong vòng 36 - 48 giờ, duy trì đến 96 giờ. Nồng độ ổn định đạt được ở lần thứ 2 khi dùng dạng thuốc hấp thu qua da. Sau khi dùng dạng thuốc hấp thu qua da nhiều liều ở bụng, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng 10 - 28 giờ. Hấp thu của oxybutynin như nhau sau khi dùng dạng thuốc hấp thu qua da ở bụng, mông, háng. Phân bố: Còn ít thông tin về phân bố oxybutynin vào mô và dịch cơ thể ở người. Ở chuột, đã thấy oxybutynin ở não, phổi, thận và gan sau khi uống. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều 5 mg oxybutynin, thể tích phân bố khoảng 193 lít.

Oxybutynin vào được sữa mẹ và có thể qua hàng rào máu - não. Được động học của viên nén tác dụng kéo dài chưa được nghiên cứu ở trẻ em dưới 18 tuổi. Dưới 0,1% liều dùng bài tiết dưới dạng không đổi (oxybutynin) và dưới 0,1% liều dùng bài tiết dưới dạng chất chuyển hóa desethoxybutynin.

Chỉ định

Đi tiểu quá nhiều lần (đái rát), đi tiểu không tự chủ được, không kiềm chế được vì những rối loạn ở bàng quang do thần kinh.

Đái dầm đêm (ở trẻ trên 5 tuổi).

(Phối hợp với phương pháp điều trị không dùng thuốc).

Chống chỉ định

Glôcôm góc đóng hoặc góc tiền phòng hẹp.

Bệnh đường niệu tắc nghẽn, bí tiểu. Nhược cơ.

Tắc hoặc bán tắc ruột, út động ở dạ dày, mất trương lực ruột, liệt ruột, viêm loét đại tràng nặng, phình đại tràng nhiễm độc.

Người cao tuổi hoặc suy nhược có giảm trương lực ruột.

Chảy máu ở người có tình trạng tim mạch không ổn định.

Không dùng cho trẻ dưới 5 tuổi vì chưa xác định được độ an toàn và tính hiệu quả.

Quá mẫn với thuốc hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Thận trọng

Báo trước cho người bệnh phải thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy vì thuốc có thể gây buồn ngủ hoặc nhìn mờ. Rượu và các thuốc an thần có thể làm tăng buồn ngủ do oxybutynin.

Dùng thuốc khi thời tiết nóng có thể gây say nóng (nghĩa là sốt, trúng nóng do không thoát mồ hôi).

Thận trọng ở người cao tuổi, người bị tiêu chảy, bệnh ở hệ thần kinh thực vật, bệnh gan hoặc thận, cường giáp, bệnh mạch vành, suy tim sung huyết, loạn nhịp tim, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, phì đại tuyến tiền liệt, viêm thực quản trào ngược, rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Liều lớn oxybutynin có thể làm tăng nhanh tình trạng liệt ruột hoặc phình to ruột kết, nhiễm độc ở người viêm loét ruột kết.

Thận trọng khi dùng viên oxybutynin tác dụng kéo dài ở người bị hẹp đường tiêu hóa nặng (do bệnh hoặc do thuốc) vì có thể xảy ra tắc nghẽn.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật không chứng minh được rõ độc tính trên sinh sản khi dùng oxybutynin liều cao. Do chưa xác định được độ an toàn của thuốc ở người mang thai, vì vậy nên tránh dùng thuốc trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Oxybutynin bài tiết vào sữa mẹ, vì vậy phải thận trọng và theo dõi chặt khi dùng thuốc trong thời kỳ này. Không khuyến cáo dùng. Thuốc còn làm mẹ mất sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Hoa mắt, chóng mặt, đau đầu, ngủ gà, mất ngủ, suy nhược, khô da, phát ban.

Thần kinh: Ảo giác (rất thường gặp ở trẻ em), kích động, anвию, lú lẫn, lâng quên, ác mộng. Trạng thái kích động thường xảy ra ở trẻ em nhiều gấp đôi ở người lớn, trong khi trạng thái anвию xảy ra ở người lớn gấp đôi trẻ em. Tình trạng lú lẫn hay gặp ở người bệnh trên 60 tuổi, thường xảy ra nhiều gấp 3 lần người bệnh trẻ tuổi. Có nghiên cứu cho thấy oxybutynin gây giảm nhận thức ở người bệnh trên 65 tuổi.

Tiêu hóa: Khô miệng (60 - 80%, liều càng cao càng nặng), buồn nôn, nôn, táo bón, tiêu chảy, trào ngược dạ dày - thực quản, khó tiêu, đầy hơi, đau bụng.

Mắt: Khô mắt, nhìn mờ.

Tiết niệu: Bí tiểu, viêm bàng quang, nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Hô hấp: Ho, khô mũi và niêm mạc xoang, viêm mũi, viêm xoang, viêm họng, viêm phế quản, hội chứng cúm.

Tuần hoàn: Giảm mạch hoặc tăng huyết áp.

Xương - khớp: Đau khớp, đau lưng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Chán ăn, sốt, mặt đỏ bừng, phù mạch, yếu mệt.

Mắt: Giảm thị lực, giãn đồng tử, tăng áp lực mắt, liệt cơ thể mi.

Tiêu hóa: Khó tiêu, giảm nhu động đường tiêu hóa.

TKTW (khi dùng liều cao): Kích động, mất định hướng, ảo giác, co giật (nguy cơ cao ở trẻ em).

Tuần hoàn: Tim đập nhanh, loạn nhịp tim.

Da: Mẫn cảm ánh sáng.

Nội tiết: Liệt dương, giảm tiết sữa.

Phản ứng dị ứng nặng: Phát ban, mày đay, các phản ứng da khác.

Làm giảm tiết mồ hôi, dẫn đến cảm giác nóng và ngát trong môi trường nóng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Oxybutynin gây nhiều ADR, nên hạn chế sử dụng. Để giảm ADR, khởi đầu nên dùng liều thấp. Khi bị tai biến nặng phải ngừng thuốc.

Tỉ lệ phải ngừng thuốc vì các ADR là 6,8%, trong đó do buồn nôn 1,9%, khô miệng 1,2%.

Chế phẩm tác dụng kéo dài của oxybutynin có hiệu quả và ít ADR hơn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc uống, nên ngừng từng đợt để theo dõi xem có cần phải tiếp tục dùng thuốc không và để giảm thiểu khả năng kháng thuốc.

Viên tác dụng kéo dài không được nhai, nghiền hoặc làm vỡ mà phải nuốt nguyên cả viên, uống vào cùng một thời gian mỗi ngày và không phụ thuộc vào bữa ăn. Cốt viên không tiêu, sẽ thải qua phân.

Dạng chế phẩm thường: Uống

Người lớn: Liều khởi đầu uống 2,5 mg, 3 lần/ngày, liều có thể tăng nếu cần tới liều tối thiểu có hiệu quả.

Liều thông thường: 5 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày. Liều tối đa 5 mg/lần, uống 4 lần/ngày.

Người cao tuổi: Liều khởi đầu uống 2,5 mg/lần, ngày uống 2 lần, liều có thể tăng nếu cần tới liều tối thiểu có hiệu quả.

Liều thông thường: 5 mg/lần, 2 lần/ngày, đặc biệt đối với người nhẹ cân.

Trẻ em trên 5 tuổi: Khởi đầu uống 2,5 mg, 2 lần/ngày, liều có thể tăng nếu cần tới liều tối thiểu có hiệu quả.

Liều khuyến cáo: 0,3 - 0,4 mg/kg/ngày.

Trẻ từ 5 - 9 tuổi: Liều tối đa 2,5 mg/lần, 3 lần/ngày.

Trẻ từ 9 - 12 tuổi: Liều tối đa 5 mg/lần, 2 lần/ngày.

Trẻ từ 12 tuổi trở lên: Liều tối đa 5 mg/lần, 3 lần/ngày.

Dạng chế phẩm giải phóng hoạt chất kéo dài (tác dụng chậm):

Người lớn: Điều trị đái dầm đêm do bàng quang tăng hoạt động, liều khởi đầu mỗi ngày một lần 5 mg hoặc 10 mg. Điều chỉnh liều theo đáp ứng và dung nạp của người bệnh, có thể tăng thêm 5 mg sau mỗi tuần nếu cần thiết, tối đa 30 mg/ngày.

Trẻ em từ 6 tuổi trở lên: Liều khởi đầu mỗi ngày một lần 5 mg, có thể tăng thêm 5 mg sau mỗi tuần nếu cần thiết, tối đa 20 mg/ngày tùy theo đáp ứng của trẻ.

Dạng thuốc dán trên da cung cấp 3,9 mg oxybutynin một ngày.

Dán thuốc vào vùng da lành ở bụng, háng hoặc mông, cách 3 - 4 ngày thay một lần. Chỉ được dán lại tại vị trí cũ sau ít nhất 7 ngày.

Có thể dùng dạng gel, một gói chứa 100 mg oxybutynin, mỗi ngày một lần, đắp lên da lành ở bụng, bắp đùi, vai, bắp tay để điều trị chứng bàng quang tăng hoạt động.

Sự an toàn và hiệu quả của dạng thuốc hấp thu qua da chưa được đánh giá ở trẻ em.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời oxybutynin với các thuốc khác có tác dụng kháng muscarinic như amantadin, một số thuốc kháng histamin H₁, thuốc an thần kinh dẫn xuất phenothiazin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng... làm tăng tần suất và mức độ nghiêm trọng của các ADR như khô miệng, táo bón, ngủ gà.

Do ức chế nhu động của đường tiêu hóa, oxybutynin có thể làm thay đổi sự hấp thu của một số thuốc khác khi dùng đồng thời.

Tránh dùng đồng thời oxybutynin với pimozid. Tác dụng của oxybutynin có thể tăng bởi conivaptan, pramlintid.

Độ ổn định và bảo quản

Các chế phẩm của oxybutynin (viên nén, viên tác dụng kéo dài, dung dịch uống, thuốc dán) phải để trong đồ bao gói kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Các triệu chứng trên TKTW bao gồm run, dễ bị kích thích, mè sảng, hưng phấn, ảo giác, co giật.

Các triệu chứng tim mạch: Đỏ bừng, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp, loạn nhịp tim. Sốt, buồn nôn, nôn, mất nước, bí đái có thể xảy ra. Quá liều nghiêm trọng có thể gây liệt, suy hô hấp, hôn mê.

Xử trí:

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Sau uống quá liều oxybutynin, rửa dạ dày ngay (nếu các dấu hiệu và triệu chứng ngộ độc cấp không quá nặng) hoặc gây nôn. Chống chỉ định gây nôn ở người tiền hôn mê, đang co giật hoặc tình trạng loạn tâm thần. Có thể dùng than hoạt và thuốc tây. Nếu quá liều do dùng viên giải phóng chậm oxybutynin phải coi là liên tục giải phóng thuốc và phải giám sát người bệnh ít nhất 24 giờ. Có thể tiêm tĩnh mạch 0,5 - 2 mg physostigmin để làm mờ rối loạn trên TKTW. Liều physostigmin có thể nhắc lại khi cần thiết tối tổng liều tối đa là 5 mg.

Điều trị sót bằng chườm đá hoặc các biện pháp làm lạnh khác.

Ở người ngộ độc nặng, tiêm tĩnh mạch chậm, chuẩn độ cẩn thận dung dịch thiopental natri 2% hoặc thut hậu môn 100 - 200 ml dung dịch cloral hydrat 2% để chống lại tình trạng quá kích thích (co giật).

Duy trì hô hấp nhân tạo nếu người bệnh bị liệt các cơ hô hấp.

Khi dùng quá liều viên nén tác dụng kéo dài, phải xem xét việc thuốc tiếp tục được giải phóng từ dạng bào chế và theo dõi người bệnh ít nhất 24 giờ.

Nếu dùng hệ hấp thu qua da thì cần bóc bỏ các miếng dán, nồng độ thuốc trong máu sẽ từ từ giảm trong vòng 1 - 2 giờ sau khi bỏ miếng dán.

OXYMETAZOLIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Oxymetazoline hydrochloride.

Mã ATC: R01AA05, R01AB07, S01GA04.

Loại thuốc: Thuốc làm giảm sung huyết. Thuốc co mạch tại chỗ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch nhỏ mũi 0,025%; 0,05%. Thuốc xịt mũi 0,05%.

Dung dịch nhỏ mắt 0,025%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Oxymetazolin hydrochlorid là một dẫn chất imidazolin có tác dụng giống kích thích thần kinh giao cảm. Oxymetazolin có cấu trúc và tác dụng được lý tương tự naphazolin và xylometazolin. Khi nhỏ thuốc vào niêm mạc mắt hoặc mũi, thuốc kích thích trực tiếp lên thụ thể α -adrenergic ở các tiêu động mạch của kết mạc và niêm mạc mũi, làm co mạch tại chỗ nhanh và kéo dài, giảm sung và sung huyết. Mũi hết ngạt và thở dễ tạm thời, sau đó thường bị ngạt mũi trở lại ở mức độ nhất định. Mắt hết đỏ tạm thời và cũng có thể bị đỏ mắt trở lại. Ngoài ra, thuốc còn có tác dụng làm thông lỗ vòi nhĩ bị tắc.

Dược động học

Sau khi nhỏ mũi dung dịch oxymetazolin hydrochlorid, tác dụng co mạch tại chỗ thường đạt được trong vòng 5 - 10 phút, duy trì 5 - 6 giờ rồi giảm dần trong 6 giờ tiếp sau. Dùng tại chỗ ở mắt, tác dụng co mạch xảy ra trong vòng 5 phút và kéo dài tới 6 giờ. Chưa có thông tin về sự phân bố và thải trừ của thuốc ở người.

Chỉ định

Nhỏ mũi hoặc xịt ở người lớn và trẻ em trên 6 tuổi để giảm tạm thời triệu chứng sung huyết do viêm mũi cấp hoặc mạn tính, sốt mùa hè, cảm lạnh, cảm mạo hoặc dị ứng.

Dùng để giảm sung, dễ quan sát niêm mạc mũi và họng trước khi phẫu thuật hoặc thủ thuật chẩn đoán, làm thông lỗ vòi nhĩ bị tắc ở người bệnh viêm tai.

Dùng nhỏ vào kết mạc mắt để giảm sung huyết, ngứa và kích ứng như dị ứng phấn hoa, lạnh, bụi, khói, gió, bụi lông hoặc đeo kính áp tròng.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc, hoặc với các thuốc có tác dụng adrenergic.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Glôcôm góc.

Thận trọng

Không được tự sử dụng thuốc nhỏ mũi oxymetazolin 0,05% và thuốc nhỏ mắt 0,025% cho trẻ em dưới 6 tuổi, do tác dụng ức chế thần kinh trung ương, đặc biệt là trẻ sơ sinh.

Không nên dùng nhiều lần và liên tục để tránh kích ứng niêm mạc mũi và tránh bị sung huyết nặng trở lại, đặc biệt ở trẻ em. Khi dùng thuốc nhỏ mũi liên tục 3 ngày không thấy đỡ, người bệnh cần ngừng thuốc và đi khám bác sĩ. Khi đang dùng oxymetazolin hydrochlorid nhỏ mắt, nếu thấy mắt vẫn đau, kích ứng hoặc nhìn mờ sau 72 giờ dùng thuốc hoặc có biểu hiện hấp thu toàn thân như nhức đầu, buồn nôn, hạ thân nhiệt, cần ngừng thuốc và đi khám bác sĩ.

Oxymetazolin có thể gây tác dụng phụ toàn thân như tăng huyết áp, hồi hộp lo lắng, buồn nôn, chóng mặt, đau đầu, đánh trống ngực hoặc nhịp tim chậm phản xạ.

Thận trọng với những người bị bệnh mạch vành, đau thắt ngực hoặc tăng huyết áp (bệnh có thể tăng lên do thuốc gây tác dụng trên tim mạch), người đái tháo đường, cường tuyến giáp, tăng nhãn áp, phì đại tuyến tiền liệt. Một số nhà sản xuất khuyến cáo không nên dùng đối với các trường hợp trên.

Thời kỳ mang thai

Sự an toàn của oxymetazolin đối với phụ nữ mang thai chưa được biết rõ. Chỉ nên sử dụng thuốc khi có sự chỉ dẫn của thầy thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ oxymetazolin có phân bố vào sữa không, vì vậy nên thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những phản ứng phụ nghiêm trọng ít xảy ra khi dùng tại chỗ oxymetazolin hydrochlorid ở liều điều trị. Một số phản ứng phụ thường gặp nhưng thoáng qua như kích ứng niêm mạc nơi tiếp xúc; phản ứng sung huyết trở lại có thể xảy ra khi dùng thuốc thường xuyên hoặc trong thời gian dài. Có thể xảy ra một số phản ứng toàn thân.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Hô hấp: Hắt hơi, khô miệng và khô họng, nóng rát tại chỗ, sung huyết trở lại với biểu hiện như đỏ, sưng và viêm mũi khi dùng thường xuyên hoặc lâu ngày.

Mắt: Nhìn mờ, nhức mắt, giãn đồng tử, tăng hoặc giảm nhãn áp.

Khác: Vã mồ hôi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Tăng huyết áp, hồi hộp, đánh trống ngực, loạn nhịp tim, xanh xao tái nhợt.

Thần kinh trung ương: Buồn nôn, đau đầu, chóng mặt, lo lắng, căng thẳng, lơ mơ, ảo giác, co giật, ức chế hệ thần kinh trung ương, bệnh về tâm lý kéo dài, kích động, dễ bị kích thích, khó ngủ, đặc biệt ở trẻ em.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc nếu có phản ứng phụ xảy ra.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Nhỏ mũi: Xịt hoặc nhỏ thuốc vào một bên lỗ mũi, đồng thời ấn nhẹ nhàng bên kia và ngược lại. Dạng thuốc phun mù thường được ưa dùng hơn vì ít bị nuốt phải thuốc nên hạn chế được hấp thu toàn thân, trừ đối với trẻ nhỏ tuổi vì khó sử dụng.

Nhỏ mắt: Nhỏ thuốc vào túi kết mạc của mắt, đồng thời dùng ngón tay ấn vào túi tuyến lệ trong 1 - 2 phút để làm giảm sự hấp thu vào cơ thể và giảm tác dụng không mong muốn của thuốc.

Lиêu dùng:

Sung huyết mũi (ngạt mũi): Thời gian dùng không nên quá 3 - 5 ngày.

Trẻ em 6 tuổi trở lên và người lớn: Nhỏ 2 - 3 giọt hoặc phun dung dịch 0,05% vào mỗi lỗ mũi, 2 lần/ngày, vào buổi sáng và tối.

Sung huyết kết mạc:

Dung dịch nhỏ mắt được nhỏ vào kết mạc người lớn và trẻ em trên 6 tuổi, 1 giọt dung dịch 0,025%, 6 giờ một lần.

Tương tác thuốc

Sử dụng các thuốc giống giao cảm nói chung cũng như oxymetazolin hydrochlorid cho người bệnh đang dùng các thuốc ức chế monoamin oxidase, maprotilin hoặc các thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể gây phản ứng tăng huyết áp nặng.

Oxymetazolin hydrochlorid hiệp đồng tác dụng với các thuốc tác dụng kiềm giao cảm khác và làm giảm tác dụng của lobenguan I 123 khi dùng đồng thời.

Tác dụng của oxymetazolin hydrochlorid có thể tăng khi dùng đồng thời với atomoxetin, cannabinoid.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong các lọ kín, tốt nhất là 25 - 30 °C. Không để đông lạnh.

Tương kỵ

Nhôm. Không đựng thuốc trong các đồ đựng bằng nhôm vì nhôm làm hỏng thuốc.

Quá liều và xử trí

Dùng quá nhiều hoặc trẻ em sơ ý uống nhầm có thể gây suy giảm nặng chức năng hệ TKTW, có thể cần phải điều trị hỗ trợ tích cực.

Tên thương mại

Mexalon Nasal; Sinatuss; Utabon; Zycks, Bicol-B, Coldi-B.

OXYTETRACYCLIN

Tên chung quốc tế: Oxytetracycline.

Mã ATC: D06AA03; G01AA07; J01AA06; S01AA04.

Loại thuốc: Kháng sinh; dẫn chất tetracyclin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 250 mg oxytetracyclin (dạng hydrochlorid).

Dạng phối hợp:

Thuốc tiêm (tiêm bắp): Dạng hydrochlorid với lidocain 2%, lọ 100 mg/2 ml, 250 mg/2 ml, 500 mg/10 ml.

Thuốc mỡ: Oxytetracyclin 30 mg, polymyxin B 10 000 đvqt/1 gam; oxytetracyclin 5 mg, hydrocortison 15 mg, polymyxin B 10 000 đvqt/1 gam.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Oxytetracyclin là một kháng sinh thuộc nhóm tetracyclin có tác dụng kim khuẩn. Cơ chế tác dụng của oxytetracyclin là làm rối loạn quá trình tổng hợp protein của tế bào vi khuẩn, làm cho vi khuẩn không thể phát triển, tăng sinh và dần dần sẽ bị chết.

Oxytetracyclin là một kháng sinh phổ rộng, có tác dụng với nhiều loài vi khuẩn Gram âm và Gram dương, với *Rickettsia*, *Mycoplasma* và *Chlamydia*. Ngày càng có thêm nhiều chủng vi khuẩn kháng thuốc như *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia* và phần lớn *Proteus*. Ở những nơi lạm dụng tetracyclin, vi khuẩn trở nên kháng thuốc với mức độ cao, đặc biệt các chủng tụ cầu, liên cầu, *Enterobacteria* và *Bacteroides fragilis*. Tính kháng

tetracyclin dễ dàng bị lan truyền khi sử dụng phổ biến tetracyclin trong cộng đồng vì plasmid mang và truyền tính kháng giữa các vi khuẩn. Hiện nay, oxytetracyclin còn được sử dụng trong điều trị một số nhiễm khuẩn gây ra bởi *Chlamydia*, *Mycoplasma* và *Rickettsia*.

Như với các tetracyclin, gần đây oxytetracyclin được dùng nhiều trong điều trị trứng cá gây ra bởi *Propionebacterium acnes*, thời gian điều trị thường kéo dài và phải theo dõi đáp ứng để điều chỉnh kịp thời.

Thuốc mỡ phối hợp oxytetracyclin với polymyxin B có hiệu quả tốt hơn với *Pseudomonas aeruginosa*.

Theo ASTS 1999, ở Việt Nam, hơn 75% chủng *E. Coli* phân lập, hơn 60% chủng *Staph. aureus*, hơn 50% *Acinetobacter*, hơn 80% *Salmonella typhi* và hơn 60% chủng *Enterococcus* phân lập được kháng tetracyclin. Do vậy, cần hạn chế sử dụng oxytetracyclin để có thể giảm tình trạng kháng thuốc nghiêm trọng và không được dùng oxytetracyclin theo kinh nghiệm để điều trị những bệnh nghi ngờ do vi khuẩn đã liệt kê ở trên. Chỉ nên sử dụng oxytetracyclin và các kháng sinh nói chung khi xác định được vi khuẩn còn nhạy cảm.

Dược động học

Khoảng 60% liều oxytetracyclin hydrochlorid uống lúc đói được hấp thu ở người lớn; nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt trong vòng 2 - 4 giờ khoảng 1,3 - 1,4 microgam/ml sau khi uống liều 250 mg và 4,0 - 4,2 microgam/ml sau khi uống liều đơn 500 mg. Thức ăn hoặc sữa làm giảm hấp thu oxytetracyclin qua đường tiêu hóa khoảng 50%. Oxytetracyclin được hấp thu kém khi tiêm bắp và đạt nồng độ huyết thanh thấp hơn so với khi uống.

Oxytetracyclin phân bố rộng rãi trong mô và dịch cơ thể gồm dịch màng phổi và phế quản, đờm, nước bọt... Thuốc tích lũy trong tế bào lười - nội mô của gan, lách, tuy xương, xương, ngà răng và men của răng chưa mọc. Thuốc vào trong nhau thai và sữa người. Nửa đời huyết thanh của oxytetracyclin là 6 - 10 giờ ở người có chức năng thận bình thường, và 47 - 66 giờ ở người suy thận nặng. Ở người có chức năng thận bình thường, khoảng 60 - 70% liều uống được bài tiết qua nước tiểu trong vòng 72 giờ, dưới dạng thuốc có hoạt tính.

Chỉ định

Vì vi khuẩn kháng thuốc ngày càng tăng, nên hạn chế sử dụng oxytetracyclin trong điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm và Gram dương thông thường. Chỉ dùng trong điều trị khi xác định vi khuẩn còn nhạy cảm với oxytetracyclin.

Hiện nay, oxytetracyclin được dùng chủ yếu để điều trị nhiễm khuẩn do *Rickettsia* (kể cả sốt Q), nhiễm *Mycoplasma* ở đường sinh dục, tiết niệu, nhiễm *Chlamydia* và bệnh do *Brucella*. Một số trường hợp nhiễm khuẩn đường hô hấp, tiết niệu không đặc hiệu, nhiễm khuẩn ở tai, mắt, nhưng chỉ nên dùng khi bệnh nhân không thể dùng được penicillin hoặc các kháng sinh khác do dị ứng và vi khuẩn nhạy cảm với oxytetracyclin.

Bệnh tả và dịch hạch.

Trứng cá bọc và trứng cá đỗ.

Thuốc mỡ phối hợp oxytetracyclin và polymyxin B được dùng điều trị vết thương và nhiễm khuẩn da, bệnh mủ da như chốc lở.

Thuốc mỡ phối hợp oxytetracyclin, polymyxin B và hydrocortison được dùng điều trị nhiễm khuẩn nồng ở mắt như viêm mí mắt, viêm kết mạc dị ứng và ở tai như viêm tai ngoài.

Chống chỉ định

Quá mẫn với các tetracyclin.

Hẹp thực quản và/hoặc tắc nghẽn ở đường tiêu hóa. Trẻ em dưới 8 tuổi (nếu dùng uống).

Thận trọng

Sử dụng oxytetracyclin có thể gây tăng phát triển những vi sinh vật không nhạy cảm, kể cả nấm. Nếu xảy ra bội nhiễm, phải ngừng oxytetracyclin và điều trị với liệu pháp thích hợp. Để tránh kích ứng thực quản, nên uống oxytetracyclin với đủ lượng nước (một cốc to) ở tư thế thẳng, người bệnh không nên nằm ngay sau khi uống thuốc, không nên uống thuốc trước khi đi ngủ; không nên dùng cho bệnh nhân bị tắc nghẽn thực quản.

Sử dụng oxytetracyclin ở trẻ nhỏ gây châm phát triển bộ xương và sinh trưởng xương. Vì oxytetracyclin tích lũy trong xương và men của răng đang phát triển, dùng thuốc trong thời kỳ răng đang phát triển có thể gây giảm sản men răng và làm biến đổi vĩnh viễn màu răng thành vàng xám hoặc nâu.

Thời kỳ mang thai

Sử dụng oxytetracyclin ở người mang thai có thể gây chậm phát triển bộ xương và sinh trưởng xương, gây biến thẫm màu răng vĩnh viễn và giảm sản men răng ở thai nhi. Do đó không dùng oxytetracyclin tác dụng toàn thân trong nửa cuối thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Oxytetracyclin phân bố trong sữa mẹ. Mặc dù các tetracycline có thể tạo pharc không tan với calci trong sữa mẹ nên không được hấp thu, vẫn không nên dùng oxytetracyclin trong thời kỳ cho con bú vì khả năng biến màu răng vĩnh viễn, giảm sản men răng, ức chế sự phát triển xương. Bà mẹ cần nhắc không nên dùng oxytetracyclin hoặc không cho con bú khi dùng thuốc này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những ADR thường gặp nhất của oxytetracyclin là ở đường tiêu hóa và phụ thuộc vào liều như buồn nôn, nôn, ỉa chảy, chán ăn và khó chịu ở bụng. Những phản ứng ở đường tiêu hóa xảy ra nhiều nhất khi uống, nhưng cũng có thể xảy ra khi tiêm bắp.

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy.

Khác: Biến thẫm màu răng vĩnh viễn và giảm sản men răng (trẻ nhỏ).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Hệ TKTW: Tăng áp lực nội sọ, thóp phòng ở trẻ nhỏ, giả u não.

Da: Ngứa, viêm da tróc vảy, phản ứng da, mẩn cảm ánh sáng.

Nội tiết và chuyển hóa: Hội chứng đái tháo nhạt.

Tiêu hóa: Viêm thực quản, loét thực quản.

Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch huyết khối (khi tiêm).

Khác: Bội nhiễm, phản vệ, nhiễm sắc tố ở móng tay chân, phản ứng quá mẫn, bội nhiễm nấm *Candida*.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi có phản ứng mẫn cảm ánh sáng nặng, phải ngừng oxytetracyclin và điều trị bằng thuốc kháng histamin và corticosteroid.

Nếu dùng các tetracycline để điều trị nhiễm khuẩn *Brucella* hoặc xoắn khuẩn, cần báo cho người bệnh biết có thể xảy ra phản ứng Jarisch - Herxheimer (gồm nhức đầu, sốt, rét run, khó chịu, đau cơ, tăng thương tổn da và tăng bạch cầu), có thể điều trị bằng cách nằm nghỉ và dùng aspirin nếu cần.

Chườm lạnh có thể làm giảm đau và nổi cứng chỗ tiêm sau khi tiêm bắp oxytetracyclin.

Khi xảy ra bội nhiễm, kê cả nhiễm nấm, phải ngừng oxytetracyclin và điều trị bằng liệu pháp thích hợp.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Oxytetracyclin được dùng uống. Khi không uống được, có thể tiêm bắp. Tuy vậy, cần chuyển sang dùng uống càng sớm càng tốt. Ít dùng oxytetracyclin tiêm bắp vì gây đau và với liều thường dùng, cho nồng độ thuốc trong huyết thanh thấp hơn so với khi uống.

Vì thức ăn và sữa làm giảm hấp thu oxytetracyclin qua đường tiêu hóa, nên phải uống thuốc 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn hoặc uống sữa.

Để giảm đau, tiêm bắp sâu vào trong khối cơ tương đối lớn và thay đổi chỗ tiêm. Cần thận để bảo đảm không chọc kim vào mạch máu.

Liều lượng:

Liều lượng oxytetracyclin hydrochlorid được biểu thị bằng oxytetracyclin base.

Người lớn:

Liều thường dùng: Uống mỗi lần 250 - 500 mg, 6 giờ một lần. Liều tối đa 4 g/ngày.

Tiêm bắp: 100 mg, 8 giờ một lần; 150 mg, 12 giờ một lần hoặc 250 mg ngày một lần. Liều tiêm tối đa 500 mg/ngày.

Trẻ em 8 tuổi trở lên:

Uống: 6,25 đến 12,5 mg/kg thể trọng/lần, 6 giờ một lần.

Tiêm bắp: 5 mg - 8,3 mg/kg thể trọng/lần, 8 giờ một lần; hoặc 7,5 mg - 12,5 mg/kg thể trọng, 12 giờ một lần. Liều tối đa 250 mg/ngày.

Liều cho một số trường hợp đặc biệt:

Nhiễm Brucella: Mỗi lần uống 500 mg, 6 giờ một lần, dùng trong 3 tuần. Điều trị phối hợp với streptomycin tiêm bắp 1 g/lần, cách 12 giờ một lần trong tuần đầu và ngày một lần trong tuần thứ hai.

Bệnh lậu không biến chứng: Uống 500 mg/lần, 6 giờ một lần. Tổng liều tối đa 9 g.

Giang mai: Uống 500 mg/lần, 6 giờ một lần dùng trong 15 ngày (giang mai sớm), hoặc trong 30 ngày (giang mai thời kỳ muộn).

Trứng cá: Uống 250 - 500 mg/lần, 2 - 4 lần/ngày, tùy tình trạng bệnh, điều trị trong 6 - 8 tuần. Theo dõi và thay đổi phác đồ nếu tình trạng bệnh không tiến triển tốt.

Vì cơ chế tác dụng của các tetracycline là kìm khuẩn nên thời gian điều trị với các tetracycline thường phải đủ dài để đảm bảo vi khuẩn sau thời gian không sản sinh được sẽ chết, tức là nhiễm khuẩn không tái phát. Với các trường hợp nhiễm khuẩn cấp thông thường, thời gian điều trị thường là 10 ngày, hoặc ít nhất 3 ngày sau khi hết các triệu chứng lâm sàng, 7 - 14 ngày sau khi hết sốt (sốt vẹt); 6 - 8 tuần (trứng cá) và thay thuốc nếu như tình trạng bệnh không được cải thiện.

Tương tác thuốc

Sử dụng đồng thời oxytetracyclin với các thuốc kháng acid chứa nhôm, calci hoặc magnesi làm giảm tác dụng của oxytetracyclin. Các chế phẩm sắt và bismuth subsalicylat uống có thể làm giảm sinh khả dụng của oxytetracyclin.

Barbiturat, phenytoin, và carbamazepine có thể làm giảm nửa đời của oxytetracyclin. Oxytetracyclin có thể làm tăng tác dụng của warfarin.

Độ ổn định và bảo quản

Oxytetracyclin và các tetracycline nói chung đều ổn định trong môi trường pH > 2 nhưng bị mất tác dụng rất nhanh trong môi trường trung tính và kiềm. Các tetracycline dễ biến màu và không bền dưới ánh sáng từ ngoại.

Bảo quản các chế phẩm oxytetracyclin ở nhiệt độ phòng, trong các đồ đựng kín, tránh ánh sáng. Thuốc tiêm oxytetracyclin không nên bảo quản đông lạnh.

Tương ky

Dung dịch tiêm oxytetracyclin có pH acid và tương ky có thể xảy ra với các chế phẩm có tính base hay các thuốc không ổn định ở pH thấp. Oxytetracyclin tương ky tạo tủa với sữa và các alcaloid. Trong dung dịch, oxytetracyclin có thể tạo pharc không tan với các ion kim loại, do vậy không nên dùng đồng thời với các dung dịch có chứa calci, magnesi, mangan, nhôm, sắt.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều oxytetracyclin gồm buồn nôn, chán ăn và ỉa chảy. Điều trị quá liều cần rửa dạ dày ruột và điều trị hỗ trợ.

OXYTOCIN

Tên chung quốc tế: Oxytocin.

Mã ATC: H01BB02.

Loại thuốc: Thuốc thúc đẻ - Hormon thùy sau tuyến yên.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ông tiêm: 1 ml chứa 2 đơn vị, 5 đơn vị, 10 đơn vị; Ông tiêm có loại 2 đơn vị/2 ml, 5 đơn vị/5 ml; Lọ nhỏ mũi 5 ml, 40 đơn vị/ml. Chế phẩm có bán trên thị trường thường là dạng oxytocin tổng hợp, pH của dung dịch tiêm được điều chỉnh đến 2,5 - 4,5 bằng acid acetic. Hiệu lực của oxytocin được tính theo hoạt tính hạ huyết áp trên gà. Mỗi đơn vị tương ứng với 2 - 2,2 microgam hormon tinh khiết.

Được lý và cơ chế tác dụng

Oxytocin dùng để gây sảy thai, gây chuyển dạ đẻ hoặc thúc đẻ và để giảm chảy máu nơi nhau bám. Oxytocin gây co bóp tử cung với mức độ đau thay đổi tùy theo cường độ co bóp tử cung. Oxytocin là một hormon nonapeptid, oxytocin ngoại sinh cũng có tất cả các tác dụng được lý như oxytocin nội sinh.

Oxytocin kích thích gián tiếp lên co bóp cơ trơn tử cung bằng cách làm tăng tính thẩm natri của sợi tơ cơ tử cung. Nồng độ cao estrogen làm hạ thấp ngưỡng đáp ứng của tử cung với oxytocin. Tử cung đáp ứng với oxytocin tăng theo thời gian mang thai và cao hơn ở người đang chuyển dạ (thai kỳ càng lớn, tử cung càng đáp ứng với oxytocin, gây ra co cơ tử cung giống như khi chuyển dạ đẻ tự nhiên); chỉ liều rất cao mới gây co bóp tử cung ở đầu thai kỳ. Tử cung đến hạn đẻ co bóp do oxytocin gây ra giống như khi chuyển dạ đẻ tự nhiên. Ở tử cung đến hạn đẻ, oxytocin làm tăng biên độ và tần số co cơ tử cung, đồng thời làm giảm hoạt động của cổ tử cung nên làm giãn, làm cổ tử cung mở hết và nhất thời cản trở máu tới tử cung.

Oxytocin gây co bóp tử cung quanh nang tuyến sữa, làm sữa từ các nang tuyến sữa dồn vào các ống dẫn lớn hơn, vì vậy oxytocin làm sữa dễ chảy ra. Oxytocin không phải là chất tăng sinh sữa.

Oxytocin gây giãn mạch, tăng lưu lượng máu tới thận, mạch vành và não. Huyết áp thường không thay đổi, nhưng sau khi tiêm tĩnh mạch liều cao hoặc dung dịch không pha loãng, huyết áp có thể giảm thoáng qua, tim đập nhanh và cung lượng tim tăng do phản xạ. Bất kỳ một giảm huyết áp nào lúc đầu thường kéo theo tăng huyết áp nhẹ nhưng kéo dài sau đó, điều này có thể nguy hiểm cho người bệnh đã bị giảm thể tích máu hoặc có bệnh tim. Do đó không nên tiêm tĩnh mạch mà nên pha loãng truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Trái với vasopressin, oxytocin có tác dụng chống bài niệu yếu; tuy nhiên ngộ độc nước có thể xảy ra khi dùng oxytocin với một thể tích quá nhiều dịch truyền không có chất điện giải và/hoặc tiêm truyền quá nhanh.

Oxytocin bị chymotrypsin phân hủy ở hệ tiêu hóa. Sau khi tiêm tĩnh mạch oxytocin, tử cung đáp ứng hầu như ngay lập tức và giảm xuống trong vòng 1 giờ. Sau khi tiêm bắp, tử cung đáp ứng trong vòng 3 - 5 phút và kéo dài 2 - 3 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch với liều 100 - 200 mili đơn vị, tác dụng gây chảy sữa của oxytocin xảy ra trong vòng vài phút và kéo dài khoảng 20 phút. Oxytocin được phân bố khắp dịch ngoại bào. Một lượng nhỏ oxytocin có thể vào vòng tuần hoàn thai nhi. Oxytocin có nửa đời trong huyết

tương khoảng 3 - 5 phút. Thuốc bị phân hủy nhanh ở gan và thận. Oxytocinase là enzym trong tuần hoàn được sản xuất sớm từ đầu thai kỳ cũng có khả năng làm mất hoạt tính của oxytocin. Chỉ một lượng nhỏ oxytocin thải trừ vào nước tiểu ở dạng không đổi.

Chỉ định

Gây chuyển dạ đẻ cho người mang thai đến hoặc sắp đến hạn đẻ (ngày dự kiến sinh nở) mà nếu tiếp tục mang thai có thể có nguy cơ cho mẹ hoặc thai (thí dụ, thai phụ bị rái tháo đường, tăng huyết áp, suy nhau thai...).

Thúc đẻ khi tăng chuyển dạ kéo dài.

Phòng và điều trị chảy máu sau đẻ do đờ tử cung.

Gây sảy thai (sảy thai không hoàn toàn, thai chết lưu).

Chống chỉ định

Còn co tử cung cường tính, tắc cơ học đường sô thai; suy thai khi chưa đẻ; trường hợp không thể đẻ theo đường tự nhiên được (ví dụ: không tương ứng kích thước giữa đầu thai nhi và khung chậu, ngôi bất thường, nhau tiền đạo, mạch tiền đạo, nhau bong non, sa dây nhau, dễ bị vỡ tử cung do mang thai nhiều lần, đa ối, hoặc có sẹo tử cung do phẫu thuật, kẽ cá sẹo nạo thông, bóc nhân xơ tử cung); tránh dùng thuốc kéo dài ở người bị đờ tử cung do oxytocin, nhiễm độc thai nghén, sản giật, hoặc bệnh tim mạch. Người bệnh có tiền sử quá mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Chỉ các cán bộ chuyên khoa cao trong bệnh viện có sẵn phương tiện chăm sóc tăng cường và phẫu thuật mới được dùng oxytocin. Trong khi dùng oxytocin, phải theo dõi liên tục con co tử cung, tần số tim thai nhi và mẹ, huyết áp mẹ và áp lực trong tử cung (nếu có thể) để tránh các biến chứng. Nếu xảy ra co tử cung cường tính, phải ngừng ngay oxytocin. Kích thích tử cung co do oxytocin thường giảm ngay sau khi ngừng thuốc.

Vì oxytocin có thể gây một vài tác dụng chống bài niệu, nên được khuyến cáo hạn chế đưa dịch vào cơ thể, tránh dùng các dịch tiêm truyền nồng độ natri thấp. Tránh dùng oxytocin liều cao trong giai đoạn dài, đồng thời giám sát lượng dịch đưa vào, thải ra trong khi dùng thuốc.

Thời kỳ mang thai

Oxytocin không được dùng trong 3 hoặc 6 tháng đầu thai kỳ, trừ trường hợp sảy thai tự nhiên hay gây sảy thai. Oxytocin không gây dị dạng thai khi dùng theo chỉ định, tuy nhiên có thể gây các tác dụng không mong muốn khác không phải quái thai.

Thời kỳ cho con bú

Oxytocin có thể vào sữa mẹ một lượng nhỏ. Khi cần điều trị oxytocin sau đẻ (kiểm soát chảy máu nặng), chỉ cho con bú sau khi ngừng thuốc ít nhất 1 ngày.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Chuyển hóa: Tác dụng chống bài niệu có thể gây ngộ độc nước thoảng qua kèm đau đầu và buồn nôn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Da: Ban da, mày đay.

Hô hấp: Phù thanh quản.

Liều cao hoặc tử cung quá mẫn cảm với oxytocin: Tăng trương lực tử cung, co thắt, co cứng tử cung hoặc vỡ tử cung.

Liều lượng và cách dùng

Gây chuyển dạ đẻ:

Truyền tĩnh mạch bằng dung cụ kiểm soát được tốc độ truyền; trước khi truyền tĩnh mạch, thuốc thường phải pha loãng với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch Ringer lactat hoặc dung dịch

dextrose 5% đến nồng độ thích hợp. Dung dịch oxytocin có nồng độ 10 mili đơn vị/ml thường được sử dụng. Dung dịch này được chuẩn bị bằng cách thêm dung dịch chứa 5 đơn vị vào 500 ml dung dịch pha loãng.

Dung dịch oxytocin có nồng độ 20 mili đơn vị/ml cũng có thể được sử dụng trong những trường hợp cần thiết, được chuẩn bị bằng cách thêm 10 đơn vị vào 500 ml dung dịch pha loãng.

Liều lượng và tốc độ truyền được xác định theo đáp ứng của tử cung. Phải giám sát liên tục tần số tim thai và cơn co tử cung. Phải ngừng truyền oxytocin khi có cơn co tử cung cường tính hoặc suy thai, thêm vào đó cần kết hợp cho sản phụ thở oxygen và áp dụng các xử lý cần thiết khác.

Tốc độ truyền ban đầu là 1 - 2 mili đơn vị (0,001 - 0,002 dv)/phút, sau đó tăng dần thêm 1 - 2 mili đơn vị (0,001 - 0,002 dv)/phút, cách nhau ít nhất 30 phút, cho tới khi có cơn co tử cung như chuyển dạ bình thường (khoảng 3 - 4 cơn co trong 10 phút thường đáp ứng ở liều 0,01 mili đơn vị/phút) và tối đa 0,02 mili đơn vị/phút; nếu cơn co tử cung như chuyển dạ bình thường không đạt được sau khi dùng 5 đơn vị thì phải ngừng dùng thuốc (có thể nhắc lại vào ngày tiếp theo và bắt đầu truyền 0,001 - 0,004 đơn vị/phút).

Tốc độ tối đa 6 mili đơn vị/phút (0,006 dv/phút) đã được báo cáo cho nồng độ oxytocin huyết tương giống như khi chuyển dạ đẻ tự nhiên. Một khi chuyển dạ đã tiến triển, có thể ngừng dần dần tiêm truyền oxytocin.

Mổ lấy thai: Tiêm tĩnh mạch chậm 5 đơn vị ngay sau khi lấy thai ra.

Phòng chảy máu sau khi đẻ, sau khi đã xổ nhau:

Ngay sau khi bong nhau, tiêm tĩnh mạch chậm 5 đơn vị (nếu đã tiêm truyền tĩnh mạch để gây chuyển dạ đẻ hoặc thúc đẻ, tăng tốc độ truyền trong giai đoạn 3 và trong vài giờ sau).

Chú ý: Có thể tiêm bắp ergometrin thay cho oxytocin nếu không cần tác dụng nhanh.

Điều trị chảy máu sau khi đẻ: Tiêm tĩnh mạch chậm 5 đơn vị (liều này có thể nhắc lại), tiếp theo trong trường hợp nặng có thể truyền tĩnh mạch 40 đơn vị/500 ml dịch truyền với tốc độ thích hợp để kiểm soát đờ tử cung.

Chú ý: Tránh tiêm tĩnh mạch nhanh (có thể gây tụt huyết áp nhất thời), cần tiêm chậm.

Sảy thai thường, nhất là thai chét lưu: Tiêm tĩnh mạch chậm 5 đơn vị, sau đó nếu cần thiết truyền tĩnh mạch 0,02 - 0,04 đơn vị/phút hoặc nhanh hơn. Tổng liều trong 12 giờ không vượt quá 30 đơn vị để tránh gây ngộ độc nước cùng với hạ natri huyết.

Tương tác thuốc

Dùng cyclopropan gây mê phối hợp với dùng oxytocin sẽ gây hạ huyết áp.

Oxytocin sử dụng đồng thời với dinoproston có thể gây tăng trương lực cơ tử cung. Oxytocin làm chậm tác dụng gây mê của thiopental.

Độ ổn định và bảo quản

Oxytocin bảo quản theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Oxytocin tiêm đã được khuyến cáo bảo quản ở nhiệt độ lạnh, không để đông băng, nhưng một chế phẩm thương mại oxytocin tiêm trong đồ đựng kín đã ghi nhận ổn định trong vòng 5 năm ở nhiệt độ không quá 25 °C.

Tương ky

Tương ky với fibrinolysin, norepinephrin bitartrat, proclorperazin edisylat, và natri warfarin. Oxytocin cũng tương ky với nhiều thuốc khác, nhưng sự tương hợp phụ thuộc vào nhiều thông số (nồng độ của thuốc, pH, nhiệt độ).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Suy thai, ngạt và tử vong thai nhi, có thể làm tăng trương lực cơ tử cung, tử cung co cứng, vỡ tử cung và tổn thương

mô mềm, bong nhau non và nghẽn mạch do nước ối.

Xử trí: Ngừng sử dụng oxytocin ngay. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ nói chung.

Thông tin qui chế

Oxytocin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Ofost; Oxylpan; Oxytocine-Mez; Pitocin; Vinphatoxin.

PACLITAXEL

Tên chung quốc tế: Paclitaxel.

Mã ATC: L01CD01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, thuộc nhóm taxan.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ thủy tinh 5 ml; 16,7 ml; 25 ml và 50 ml dung dịch đậm đặc 6 mg/ml để pha dịch truyền tĩnh mạch và các tá dược Cremophor EL, dầu thầu dầu polyoxyl - hóa, chất điện hoạt và ethanol tuyệt đối. Có dạng còn thêm anhydrid citric.

Paclitaxel được sử dụng ở 2 dạng công thức: Paclitaxel thông thường (trong dung dịch khan, không chứa nước) và dạng paclitaxel liên kết với albumin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Paclitaxel, hoạt chất có trong vỏ cây thông đỏ *Taxus brevifolia*, là một thuốc chống ung thư. Paclitaxel làm tăng quá trình trùng hợp các dime tubulin tạo thành các ống vi thể và làm ổn định các ống vi thể sẵn có do úc chế quá trình giải trùng hợp. Do đó, úc chế sự tái cấu trúc bình thường của mạng ống vi thể rất quan trọng ở gian kỳ của quá trình phân bào và cả với hoạt động của ty lạp thể. Paclitaxel cũng gây tạo thành các cấu trúc bất thường trong các ống vi thể trong quá trình phân bào, kết quả là phá vỡ các nhiễm sắc thể. Tuy chưa được nghiên cứu kỹ nhưng do cơ chế tác dụng của nó, paclitaxel được coi là chất gây ung thư và độc đối với gen. Paclitaxel có thể úc chế sự tăng sinh tế bào và điều hòa đáp ứng miễn dịch.

Nồng độ thuốc trong huyết tương tỷ lệ thuận với liều được truyền vào tĩnh mạch và giảm theo mô hình 2 pha. Thuốc phân bố rộng vào các mô và dịch cơ thể, có thể bị ảnh hưởng bởi liều và thời gian truyền. Tỷ lệ gắn với protein là 89% đến 98% và không bị thay đổi khi dùng cùng với cimetidin, ranitidin, dexamethason hoặc diphenhydramin. Ở giai đoạn ổn định, thể tích phân bố là 5 - 6 lít/kg thể trọng, thể tích phân bố của người tiêm truyền từ 1 đến 6 giờ là 67,1 lít/m² và của người tiêm truyền 24 giờ là 227 đến 688 lít/m² cho thấy thuốc khuếch tán nhiều ra ngoài mạch và/hoặc gắn nhiều với các thành phần của mô. Nửa đời trong huyết thanh là 6 - 13 giờ, nếu thời gian tiêm truyền từ 1 đến 6 giờ, nửa đời thải trừ là 6,4 giờ; nếu thời gian tiêm truyền từ 24 giờ trở lên, nửa đời thải trừ là 15,7 đến 52 giờ. Sau khi truyền tĩnh mạch, có khoảng 2 - 13% lượng thuốc được thải qua nước tiểu dưới dạng ban đầu; như vậy là ngoài thận còn có những đường đào thải khác (đào thải qua phân ~ 70%, trong đó 5% là dạng chưa chuyển hóa). Paclitaxel được chuyển hóa tại gan thông qua cytochrom P₄₅₀; isoenzym CYP2C8 và CYP3A4, và tạo ra chất chuyển hóa chủ yếu là 6α-hydroxypaclitaxel. Độ thanh thải dao động từ 0,3 đến 0,8 lít/giờ/kg (hay 6,0 - 15,6 lít/giờ/m²). Độ thanh thải khi thời gian truyền từ 1 đến 6 giờ là 5,8 đến 16,3 lít/giờ/m² và trong trường hợp tiêm truyền trong 24 giờ là 14,2 đến 17,2 lít/giờ/m².

Với chế phẩm nano paclitaxel liên kết với albumin, thể tích phân bố và độ thanh thải tăng lên đáng kể (45 - 55%) so với dạng quy ước. Ngoài ra, tỷ lệ paclitaxel tự do trong máu cũng cao hơn so với dạng thông thường.

Chỉ định

Điều trị ung thư buồng trứng di căn khi các biện pháp điều trị thông thường bằng các anthracyclin và platin đã thất bại hay bị chống chỉ định.

Paclitaxel được sử dụng kết hợp với doxorubicin trong điều trị hỗ trợ là phác đồ được lựa chọn hàng đầu trong điều trị ung thư vú di căn. Điều trị ung thư vú di căn khi liệu pháp thông thường với các anthracyclin đã thất bại hoặc ung thư vú tái phát trong thời gian 6 tháng sau điều trị hỗ trợ.

Điều trị ung thư phổi không tế bào nhô, ung thư Kaposi liên quan đến AIDS.

Chống chỉ định

Không dùng cho người bệnh quá mẫn với paclitaxel hay với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm, đặc biệt là quá mẫn với dầu Cremophor EL. Chú ý là người bệnh thường quá mẫn không ít thì nhiều với dầu Cremophor EL.

Không dùng cho người bệnh có số lượng bạch cầu trung tính $< 1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{lít}$) hoặc có biểu hiện rõ bệnh lý thần kinh vận động.

Người mang thai hay đang cho con bú.

Thận trọng

Cần giảm liều ở người bệnh có rối loạn hoặc suy chức năng gan. Paclitaxel được khuyến cáo không sử dụng trong trường hợp transaminase tăng 10 lần so với giá trị giới hạn trên người bình thường, hoặc bilirubin $> 7,5\,\text{mg}/100\,\text{ml}$ hoặc 5 lần so với giới hạn trên của người bình thường.

Sử dụng thận trọng ở người bệnh có bệnh tim.

Trong chế phẩm có chứa tá dược Cremophor EL, chất này có nhiều khả năng gây ra các đáp ứng kiều phản vệ do làm giải phóng nhiều histamin ở người quá mẫn với Cremophor EL. Do đó, cần dùng thuốc dự phòng quá mẫn trước khi điều trị và cần chuẩn bị sẵn sàng để đối phó với các đáp ứng phản vệ.

Thận trọng với bệnh nhân có tiền sử mắc bệnh thần kinh ngoại vi (do hóa trị liệu hoặc bệnh thần kinh do đái tháo đường).

Khi tiêm truyền lát lượt nhiều thuốc, các dẫn xuất của taxan (paclitaxel, docetaxel) nên dùng trước các dẫn xuất của platin để giảm nguy cơ suy tụy.

Những người già thường tăng nguy cơ bị độc tính (bệnh thần kinh, giảm bạch cầu hạt).

Thời kỳ mang thai

Theo nguyên tắc chung, không được dùng hóa trị liệu để điều trị ung thư trong khi mang thai, nhất là trong 3 tháng đầu. Cần phải cân nhắc thật kỹ giữa lợi ích và nguy cơ đối với thai nhi, cũng như nguy cơ đối với người mẹ. Paclitaxel độc đối với phôi và bào thai và làm giảm khả năng sinh sản của chuột cống.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ nồng độ paclitaxel trong sữa mẹ. Do đó, tránh dùng paclitaxel khi đang nuôi con bú hoặc phải ngừng nuôi con bằng sữa mẹ nếu phải dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết các người bệnh dùng paclitaxel đều bị rụng tóc. Gần 90% bệnh nhân bị suy tụy, khi liều càng cao, tần suất tiêm truyền càng lớn và thời gian tiêm truyền càng dài thì nguy cơ càng cao. Tuy nhiên, khi dùng thuốc, bệnh nhân nhanh chóng phục hồi.

Thường gặp, $ADR > 1/100$

Toàn thân: Các phản ứng quá mẫn (ở mức độ nghiêm trọng $> 2\%$) như sung huyết, ngoại ban (39%), kém ăn (25%), phù ngoại vi (17 - 21%).

Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại vi (42 - 70%).

Máu: Suy tụy, giảm nặng bạch cầu trung tính, tối dưới $500/\text{mm}^3$ (14 - 75%), giảm tiểu cầu (17 - 52%), thiếu máu với $\text{Hb} < 80\,\text{g/lít}$ (16 - 22%) trong đó 6% có thể chuyển thành thiếu máu nặng. Tuần hoàn: Hạ huyết áp không biểu hiện triệu chứng (4 - 12%), nhịp tim chậm không biểu hiện triệu chứng (3%), rối loạn điện tâm đồ (14 - 23%).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn (52 - 88%), ỉa chảy (khoảng 38%), viêm niêm mạc (20%), táo bón (18%), tắc ruột (4%).

Da: Rụng tóc ($> 90\%$), kích ứng tại nơi truyền thuốc (13%).

Gan: Tăng transaminase huyết thanh lên tới hơn 5 lần so với bình thường (5%), tăng photphatase kiềm lên hơn 5 lần (5%) và tăng mạnh bilirubin huyết thanh (1%).

Cơ - xương: Đau cơ, đau khớp (60%) trong đó 12% trường hợp rất nặng.

Khác: Nhiễm khuẩn (12 - 30%).

Ít gặp, $1/1\,000 < ADR < 1/100$

Toàn thân: Các phản ứng quá mẫn, như hạ huyết áp, phù mạch, khó thở, nổi mày đay toàn thân.

Tuần hoàn: Blốc nhĩ - thất, ngất, hạ huyết áp kèm hẹp động mạch vành.

Máu: Giảm nặng bạch cầu trung tính tối dưới $500/\text{mm}^3$ không kèm theo sốt (27%) và kéo dài tới 7 ngày hoặc lâu hơn (1%). 1% số người bệnh bị giảm tiểu cầu với số lượng tiểu cầu dưới $50\,000/\text{mm}^3$ ít nhất là 1 lần trong quá trình điều trị.

Thần kinh: Bệnh thần kinh có thể xuất hiện tùy theo liều dùng và có liên quan tới tích lũy thuốc.

Dự phòng quá mẫn trước khi điều trị

Do có nguy cơ gây đáp ứng phản vệ, nên cần có bước chuẩn bị điều trị bằng glucocorticoid và kháng histamin (thuốc kháng thụ thể H_1 và H_2) trước khi dùng paclitaxel cũng như sẵn sàng để điều trị những đáp ứng phản vệ nguy hiểm tới tính mạng. Đối với dạng bào chế nano paclitaxel liên kết với albumin không cần sử dụng kháng histamin hay corticosteroid. Người bệnh cần phải được chuẩn bị trước như sau:

Prednisolon: 30 - 40 mg (6 - 8 viên, 5 mg/viên), uống 12 giờ và 6 giờ trước khi truyền paclitaxel, cộng với thuốc kháng thụ thể H_1 ví dụ clemastin: Truyền tĩnh mạch 2 mg trước khi truyền paclitaxel 30 - 60 phút (có thể dùng các thuốc kháng histamin khác), cộng với cimetidin (300 mg) hay ranitidin (50 mg): Truyền tĩnh mạch 30 - 60 phút trước khi truyền paclitaxel.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tất cả phương tiện và thuốc men cần thiết cho cấp cứu hối súc (adrenalin, corticoid, oxygen, dịch truyền, máy trợ tim - hô hấp...) cần phải sẵn sàng.

Trong trường hợp có bệnh thần kinh gây rối loạn vận động thì phải ngừng thuốc, hoặc có thể giảm liều 20%.

Có thể tiếp tục dùng thuốc cho người bệnh bị blốc nhĩ - thất cấp I và phải theo dõi điện tâm đồ. Ở người bệnh có rối loạn dẫn truyền nặng hơn thì phải ngừng dùng paclitaxel và cần điều trị trợ tim thích hợp.

Ở bệnh nhân có triệu chứng mẫn cảm nghiêm trọng với paclitaxel, dừng tiêm truyền thuốc kết hợp với các biện pháp điều trị triệu chứng tích cực. Các biện pháp này thường bao gồm sử dụng epinephrin, kháng histamin hay corticosteroid trong trường hợp cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Mức độ đáp ứng với liệu pháp điều trị sử dụng paclitaxel phụ thuộc vào tính chất khối u, thể tích khối u và sự gia tăng mức độ chịu đựng với hóa trị liệu có chứa platin trước đó.

Việc điều trị phải được tiến hành bởi thầy thuốc có kinh nghiệm về hóa trị liệu chống ung thư.

Điều trị trước khi sử dụng paclitaxel

Trước khi tiêm truyền paclitaxel, sử dụng dexamethason, liều 20 mg đường uống (trước 12 giờ và 6 giờ) hoặc tiêm truyền tĩnh mạch (14 giờ và 7 giờ). Trong trường hợp bệnh nhân bị HIV, có thể giảm liều uống dexamethason đến 10 mg. Khuyến cáo sử dụng diphenhydramin (50 mg tiêm tĩnh mạch, 30 - 60 phút trước khi dùng thuốc) và cimetidin, famotidin, ranitidin.

Không cần sử dụng các thuốc khác để phòng các phản ứng quá mẫn trước khi sử dụng paclitaxel dạng liên kết với albumin.

Ung thư buồng trứng:

Phác đồ lựa chọn hàng đầu để điều trị ung thư biểu mô buồng trứng tiền triền

Khi phối hợp cisplatin để điều trị khỏi đầu ung thư buồng trứng tiền triền, có 2 phác đồ có paclitaxel được khuyến cáo. Cần quan tâm đến độc tính khi chọn phác đồ thích hợp cho bệnh nhân. Một phác đồ dùng paclitaxel 175 mg/m² (diện tích cơ thể) truyền tĩnh mạch 3 giờ, sau đó truyền tĩnh mạch cisplatin 75 mg/m², cách 3 tuần một đợt. Một phác đồ khác dùng paclitaxel 135 mg/m² truyền tĩnh mạch 24 giờ, sau đó truyền tĩnh mạch cisplatin 75 mg/m², cách 3 tuần một đợt.

Phác đồ lựa chọn hàng hai hoặc điều trị kế tiếp đối với ung thư buồng trứng tiền triền

Dùng đơn trị liệu ở bệnh nhân ung thư buồng trứng di căn không đáp ứng với phác đồ lựa chọn hàng đầu hoặc hóa trị liệu kế tiếp, phác đồ khuyên dùng paclitaxel là 135 hoặc 175 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 3 giờ và cách 3 tuần nhắc lại nếu dung nạp được. Liều tối ưu của paclitaxel chưa xác định được đối với quần thể bệnh nhân này.

Ung thư vú:

Điều trị hỗ trợ ung thư vú có hạch

Dùng paclitaxel 175 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, cách 3 tuần một đợt, dùng 4 đợt, sau khi đã hoàn tất dùng doxorubicin trong phác đồ phối hợp. Đã thử nghiệm trên rất nhiều bệnh nhân dùng 4 đợt doxorubicin và cyclophosphamid, sau đó điều trị bổ trợ bằng paclitaxel.

Pháp đồ lựa chọn hàng hai điều trị ung thư vú tiền triền

Paclitaxel thông thường: Đối với ung thư vú di căn đã trơ với dùng hóa trị liệu hoặc ung thư vú tái phát trong vòng 6 tháng sau khi điều trị hỗ trợ, dùng paclitaxel thông thường 175 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, cách 3 tuần một lần.

Paclitaxel liên kết albumin: Đối với ung thư vú di căn đã trơ với hóa trị liệu phối hợp hoặc ung thư vú tái phát trong vòng 6 tháng sau khi điều trị bổ trợ, dùng paclitaxel liên kết albumin truyền tĩnh mạch trong 30 phút, cách 3 tuần một lần.

Ung thư phổi không tế bào nhô:

Khi dùng phối hợp với cisplatin để điều trị khỏi đầu ung thư phổi không tế bào nhô ở bệnh nhân không có chỉ định phẫu thuật hoặc xạ trị, phác đồ khuyên cáo là paclitaxel 135 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 24 giờ, sau đó truyền tĩnh mạch cisplatin 75 mg/m², cách 3 tuần một đợt. Một phác đồ khác, paclitaxel 175 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, sau đó truyền cisplatin 80 mg/m², cách 3 tuần một đợt cũng đã được dùng cho bệnh nhân bị ung thư phổi không tế bào nhô.

Sarcom Kaposi có liên quan đến AIDS:

Đối với bệnh nhân nhiễm HIV tiền triền, chỉ được bắt đầu dùng paclitaxel nếu bạch cầu trung tính ít nhất là 1 000/mm³.

Đối với bệnh nhân bị sarcom Kaposi có liên quan đến AIDS không đáp ứng với phác đồ lựa chọn hàng đầu hoặc hóa trị liệu kế tiếp, có 2 phác đồ với paclitaxel được khuyến cáo. Một phác đồ dùng

paclitaxel 135 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 3 giờ cách 3 tuần một lần. Một phác đồ khác dùng paclitaxel 100 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, cách 2 tuần một lần. Các phác đồ này có mức liều là 45 và 50 mg/m² mỗi tuần. Trong các nghiên cứu giai đoạn II, thấy phác đồ liều cao có độc tính lớn hơn, và bệnh nhân có tình trạng kém ở phác đồ dùng paclitaxel 100 mg/m², cách 2 tuần một lần. Mức liều của paclitaxel có thể giảm trong trường hợp bệnh nhân bị suy gan.

Ở người bệnh có số lượng bạch cầu hạt bị giảm nặng (dưới 0,5 × 10⁹/lít) (500/mm³) trong quá trình điều trị dài bằng paclitaxel thì nên giảm 20% liều dùng, với paclitaxel liên kết albumin, liều có thể giảm xuống 180 mg/m². Đợt điều trị nhắc lại paclitaxel chỉ tiến hành khi số lượng bạch cầu hạt ≥ 1 500 tế bào/mm³ và số lượng tiểu cầu ≥ 100 000 tế bào/mm³. Với bệnh nhân bị nhiễm HIV, chu kỳ sử dụng paclitaxel chỉ nhắc lại khi số lượng bạch cầu hạt đạt ít nhất 1 000/mm³.

Việc pha thuốc để truyền tĩnh mạch phải do người có kinh nghiệm tiến hành tại một phòng thích hợp. Khi pha thuốc cần phải mang găng tay và tiến hành thận trọng để tránh thuốc tiếp xúc với da và niêm mạc. Nếu da bị tiếp xúc với thuốc thì phải cọ rửa kỹ da bằng nước và xà phòng; nếu niêm mạc bị tiếp xúc với thuốc thì phải dùng nước súc rửa thật kỹ. Việc pha thuốc phải đảm bảo vô khuẩn. Dung môi để pha loãng thuốc có thể là: Dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch glucose 5%, hỗn hợp dung dịch natri clorid 0,9% và dung dịch glucose 5%, hoặc hỗn hợp dung dịch glucose 5% và dung dịch Ringer.

Thông thường thuốc được pha vào một trong các dung dịch trên sao cho dịch truyền có nồng độ paclitaxel là 0,3 - 1,2 mg/ml. Chỉ dùng các lọ, chai truyền làm bằng thủy tinh, polypropylene hay polyolefin. Bộ dây truyền phải được làm bằng polyethylene. Không dùng dụng cụ làm từ vật liệu PVC (polyvinyl clorid) vì chất dẻo PVC có thể bị phá hủy và giải phóng di-(2-ethyl-hexyl) phtalat (DEHP) khi tiếp xúc với dung dịch paclitaxel. Paclitaxel không ảnh hưởng đến DEHP, nhưng chất điện hoạt trong dung dịch, Cremophor EL, làm giải phóng DEHP từ bao bì PVC. Dịch truyền chuẩn bị như trên ổn định về mặt lý hóa trong vòng 27 giờ ở nhiệt độ phòng (khoảng 25 °C) và có ánh sáng. Tiến hành truyền dịch ngay hoặc trong vòng 3 giờ sau khi pha xong. Không để dịch truyền đã pha vào tủ lạnh. Trong quá trình pha chế, dịch truyền có thể trở nên hơi đặc. Điều này là do dung môi của chế phẩm nên dù lọc cũng không làm cho trong lại được. Khi truyền nên cho dịch chảy qua một bầu lọc có lỗ lọc không lớn hơn 0,22 micromet trên đường truyền. Điều này không ảnh hưởng đến chất lượng thuốc.

Tiêm màng bụng: Tiêm truyền trong khoảng 1 đến 2 giờ.

Tương tác thuốc

Với các chất chống ung thư khác, các tương tác thuốc có thể xảy ra tùy theo thuốc được sử dụng kết hợp với paclitaxel. Cisplatin (thường được dùng sau paclitaxel) nếu dùng trước sẽ làm giảm sự đào thải paclitaxel qua thận từ 20 đến 25%, và làm tăng sự úc chế tuy xương. Dùng paclitaxel với doxorubicin sẽ làm tăng nồng độ trong máu của doxorubicin, tăng hiệu quả chống ung thư nhưng cũng làm tăng tác dụng không mong muốn trên tim.

Paclitaxel có thể tăng mức độ/nồng độ điều trị khi sử dụng cùng với các chất gây giảm khả năng chuyển hóa hoặc thải trừ trong cơ thể, đặc biệt các chất úc chế, hoặc các chất cạnh tranh chuyển hóa qua isoenzym CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 và cytochrome P₄₅₀. Trên *in vitro*, ketoconazol, verapamil, diazepam, quinidin, dexamethason, cyclosporin, teniposid, etoposid, và vincristin, các chất úc chế protease úc chế sự chuyển hóa và thải trừ của paclitaxel.

Ngược lại, các thuốc cảm ứng cytochrome P₄₅₀ hoặc isoenzym CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 sẽ làm giảm nồng độ của paclitaxel trong máu, như các thuốc chống co giật phenobarbital, phenytoin.

Độ ổn định và bảo quản

Các lọ thuốc chưa pha loãng phải để trong hộp, ở nơi có nhiệt độ 15 - 25 °C, tránh ánh sáng mặt trời. Pha loãng trong các dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% đến nồng độ 0,3 - 1,2 mg/ml, ổn định trong 3 ngày ở nhiệt độ phòng (25 °C).

Bảo quản thuốc chưa pha loãng trong tủ lạnh thì có thể bị túa. Nhưng nếu đưa lọ thuốc có túa ra nhiệt độ phòng mà túa tan dù có hay không lắc thì chất lượng thuốc vẫn tốt. Nếu thuốc vẫn đặc hay có túa thì phải loại bỏ.

Để thuốc vào tủ đông lạnh không làm ảnh hưởng đến chất lượng thuốc.

Thông tin qui chế

Paclitaxel có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Anzatax; Canpaxel 30; Ciplaxel; Genepaxel Crem Less; Inoxel; Intas Cytax 30; Intaxel; Kingxol; Mitotax; Paclirich; Paclitaxelum Actavis; Paclitaxin; Padexol; Panataxel; Pastaxel; Pataxel; Paxus; Plaxel 30; Shu su.

PALIVIZUMAB

Tên chung quốc tế: Palivizumab

Mã ATC: J06BB16

Loại thuốc: Kháng thể đơn dòng đặc hiệu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột và dung môi để pha tiêm bắp 50 - 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Palivizumab là một kháng thể đơn dòng có tính đặc hiệu cao dùng để tạo miễn dịch thụ động chống lại virus hợp bào hô hấp (RSV) là loại virus hay gây bệnh đường hô hấp dưới thể nặng ở trẻ nhỏ có nguy cơ cao bị bệnh này. Thuốc là một dạng sinh tổng hợp nhân tính hóa của kháng thể đơn dòng chuột nhắt dùng để trung hòa và ngăn chặn sự tự hợp của virus, dẫn đến ngăn chặn virus sao chép. Đặc điểm của kháng thể trung hòa của palivizumab là chống lại glycoprotein bề mặt F của virus, là một trong 2 protein bề mặt (protein kia là G) có nhiệm vụ chủ yếu nhận biết virus và virus vào trong tế bào; glycoprotein F thúc đẩy kết hợp với virus với màng tế bào nhiễm virus (của tủy chũ) trong giai đoạn đầu nhiễm virus. Glycoprotein F cũng bộc lộ trên bề mặt của tế bào nhiễm virus và có nhiệm vụ tụ hợp các tế bào khác để tạo thành hợp bào. Như vậy, bằng cách gắn vào glycoprotein bề mặt F của RSV, palivizumab có thể trực tiếp trung hòa virus và/hoặc ngăn chặn virus vào trong tế bào và/hoặc ngăn chặn tạo thành hợp bào. Các kháng thể kháng glycoprotein bề mặt F của RSV có phản ứng tính chéo cao giữa hai dòng (strains) chủ yếu của virus (nhóm phụ A và B) và palivizumab đã chứng tỏ trung hòa có hiệu quả cả hai dòng đó *in vitro*.

Phổ tác dụng: Palivizumab có phổ kháng virus hẹp, chỉ tác dụng kháng virus hợp bào hô hấp (RSV). Thuốc có tác dụng đối với cả 2 chủng phụ A và B, là 2 chủng chính của RSV. Nghiên cứu trên động vật cho thấy dùng palivizumab không ngăn cản phát triển đáp ứng miễn dịch bảo vệ đối với RSV.

Kháng thuốc: Các chủng RSV kháng thuốc đã được phân lập *in vitro* trong điều kiện khi thao tác trong phòng thí nghiệm để tạo thành chủng đột biến. Tuy nhiên, cho tới nay các chủng nhóm phụ A và B của RSV phân lập trong lâm sàng vẫn nhạy cảm với thuốc. Ngoài ra, RSV tiếp xúc với nồng độ thuốc dưới mức ức chế không làm tăng virus sao chép hoặc thúc đẩy xuất hiện các chủng đột

biến. Vì các thuốc thuộc nhóm kháng thể đơn dòng khác đã gây virus kháng thuốc nên palivizumab cũng có thể có khả năng đó.

Dược động học:

Hấp thu: Palivizumab hấp thu tốt sau khi tiêm bắp ở trẻ nhỏ, đạt được nồng độ vượt 40 microgam/ml trong vòng 2 ngày và đạt C_{max} trong vòng 5 - 7 ngày sau khi tiêm một liều duy nhất 15 mg/kg. Sau khi tiêm bắp liều 15 mg/kg cách nhau hàng tháng cho trẻ em 24 tháng tuổi và cho trẻ nhỏ tuổi hơn không mắc bệnh tim bẩm sinh, bao gồm cả trẻ em 6 tháng tuổi và nhỏ tuổi hơn để thiếu tháng lúc 35 tuần mang thai hoặc ít tuần hơn, nồng độ huyết thanh của palivizumab định lượng 30 ngày sau khi tiêm một liều (nồng độ đáy) có giá trị trung bình từ 37 - 49, 57 - 69, 68 - 70, 70 - 72, và 73 microgam/ml, theo thứ tự, sau liều thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư và thứ năm. Sau khi tiêm bắp liều 15 mg/kg hàng tháng một lần cho trẻ em mắc bệnh tim bẩm sinh, nồng độ đáy là 55,5 và 90,8 microgam/ml sau liều thứ nhất và liều thứ tư, theo thứ tự.

Nghiên cứu dược động học tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch với liều 15 mg/kg hàng tháng đủ để duy trì nồng độ đáy palivizumab trong huyết thanh vượt nồng độ đích lý tưởng suốt thời kỳ dùng thuốc (trừ ở trẻ em phải phẫu thuật nối tắt tim phổi). Các liều thấp (3 hoặc 10 mg/kg tiêm tĩnh mạch, hoặc 5 hoặc 10 mg/kg tiêm bắp) cho nồng độ đáy không thỏa đáng.

Phân bố: Ở một số ít người bệnh điều trị bằng palivizumab, đã thấy có gắn kháng thể kháng palivizumab không đặc hiệu nhất thời nhưng không làm thay đổi nét chung dược động học của palivizumab.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của palivizumab tương tự như của kháng thể IgG người, trung bình khoảng 18 ngày ở người khoẻ mạnh và 19 - 27 ngày ở trẻ em nhỏ hơn hoặc bằng 24 tháng tuổi, bao gồm cả trẻ nhỏ hơn hoặc bằng 6 tháng tuổi để thiếu tháng lúc bằng hoặc ít hơn 35 tuần thai.

Chỉ định

Dự phòng (không dùng để điều trị) nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới thể nặng do virus hợp bào hô hấp (RSV) cho trẻ em có nguy cơ cao đối với bệnh này trong mùa dịch RSV cần phải nằm bệnh viện:

Trẻ nhỏ < 3 tháng tuổi sinh ra giữa 32 tuần tuổi thai 0 ngày và 34 tuần 6 ngày và chăm sóc ở nhà trẻ hoặc có 1 hoặc nhiều anh chị em < 5 tuổi sống cùng nhà;

Trẻ < 6 tháng tuổi sinh ra từ 29 tuần tuổi thai cho tới 31 tuần 6 ngày;

Trẻ < 12 tháng tuổi sinh ra dưới hay bằng 28 tuần tuổi thai;

Trẻ < 12 tháng tuổi có dị dạng đường thở bẩm sinh hoặc có rối loạn thần kinh cơ làm giảm khả năng bài tiết;

Trẻ < 24 tháng tuổi bị loạn sản phế quản phổi (bệnh phổi mạn tính do đê non) cần phải điều trị nội khoa trong vòng 6 tháng trước khi bắt đầu mùa RSV;

Trẻ < 24 tháng mắc bệnh tim bẩm sinh được điều trị nội khoa suy tim sung huyết hoặc bị tăng áp lực phổi từ vừa tới nặng hoặc bệnh tim xanh tim.

Chống chỉ định

Mẫn cảm đã biết với hoạt chất, hoặc với một chất trong thành phần hoặc với kháng thể đơn dòng nhân tính hóa khác.

Thận trọng

Palivizumab hiện nay chỉ dùng để tiêm bắp. Cần thận trọng khi tiêm bắp bất cứ thuốc nào, kể cả palivizumab, cho người bệnh bị giảm tiểu cầu hoặc bất cứ rối loạn đông máu nào.

Độ an toàn và tính hiệu quả của palivizumab để điều trị bệnh do RSV còn đang nghiên cứu, nên hiện nay chưa có khuyến cáo.

Phản ứng dị ứng bao gồm cả phản ứng phản vệ đã xảy ra tuy rất hiếm ở người dùng palivizumab. Phải sẵn sàng cấp cứu hỗ trợ

(adrenalin). Palivizumab không được dùng cho trẻ em có tiền sử phản ứng nặng với thuốc.

Một nhiễm khuẩn cấp từ nhẹ tới vừa hoặc một bệnh gây sốt có thể phải hoãn dùng palivizumab, trừ khi thầy thuốc cho rằng nếu không dùng thuốc có nguy cơ cao hơn. Một bệnh sốt nhẹ, như viêm đường hô hấp trên nhẹ, thường không cần phải trì hoãn dùng palivizumab.

Tính hiệu quả của palivizumab khi dùng cho người bệnh ở đợt phòng bệnh thứ hai, trong mùa dịch RSV tiếp theo, chưa được đánh giá đặc biệt trong thử nghiệm lâm sàng. Chưa có nghiên cứu nào loại bỏ dứt khoát được nguy cơ có thể xảy ra nhiễm RSV nặng hơn trong mùa dịch tiếp theo mà bệnh nhân đã được tiêm phòng bằng palivizumab.

Thời kỳ mang thai

Thuốc không có chỉ định dùng cho người lớn.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc không có chỉ định dùng cho người lớn.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong nghiên cứu dự phòng bệnh RSV ở trẻ em, ADR tương tự giữa nhóm placebo và palivizumab. Đa số các ADR nhất thời từ nhẹ cho tới vừa. Phải ngừng palivizumab vì lý do ADR rất hiếm (0,2%). Tỷ lệ tử vong tương đương giữa nhóm già được và palivizumab, và chưa thấy có liên quan đến thuốc.

Nhóm trẻ để non và bị loạn sản phế quản phổi:

Thường gặp, $1/10 > ADR > 1/100$

Tiêu hoá: ỉa chảy

Thần kinh: Dễ kích động

Toàn thân: Sốt

Vị trí tiêm: Phản ứng

Ít gặp, $1/100 > ADR > 1/1000$

Nhiễm khuẩn: Nhiễm virus, viêm đường hô hấp trên

Huyết học: Giảm bạch cầu.

Hô hấp: Thở khò khè, viêm mũi, ho.

Tiêu hoá: Nôn.

Da: Phát ban

Vị trí tiêm: Đau.

Chức năng gan: Tăng ASAT, ALAT

Nhóm trẻ bị bệnh tim bẩm sinh:

Thường gặp, $1/10 > ADR > 1/100$

Toàn thân: Sốt, phản ứng tại chỗ tiêm

Ít gặp, $1/100 > ADR > 1/1000$

Nhiễm khuẩn: Viêm ruột - dạ dày, viêm đường hô hấp trên.

Thần kinh: Dễ kích thích, buồn ngủ, không yên.

Mạch máu: Xuất huyết.

Hô hấp: Viêm mũi.

Tiêu hoá: Nôn, ỉa chảy, táo bón.

Da: Phát ban, eczema.

Toàn thân: Mệt mỏi.

ADR sau khi đưa ra thị trường:

Giảm tiểu cầu, phản vệ, co giật, ngừng thở, mày đay.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR thường nhẹ, nhất thời, rất hiếm, tuy vậy luôn luôn phải sẵn sàng phong tiện cấp cứu.

Kháng thể kháng palivizumab đã phát hiện ở khoảng 1% người bệnh. Tác dụng này nhất thời, hiệu giá yếu và biến mất mặc dù tiếp tục điều trị. Do đó, đáp ứng kháng - kháng thể người có vẻ không có ý nghĩa lâm sàng. Khả năng miễn dịch chưa được nghiên cứu ở người bệnh bị tim bẩm sinh.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Palivizumab dùng để tiêm bắp, nên tiêm vào mặt trước - bên đùi. Tránh tiêm mông vì sợ tổn thương dây thần kinh hông to.

Tuy palivizumab đã từng được truyền tĩnh mạch trong 3 - 5 phút cho một số ít trẻ nhỏ, nhưng nhà sản xuất cho rằng thuốc hiện nay chủ yếu chỉ dùng để tiêm bắp.

Palivizumab phải tiêm ngay sau khi được lấy ra khỏi lọ, không pha loãng. Thuốc chỉ dùng một lần, nếu không hết, phải bỏ đi. Liều phải chia nhỏ nếu thể tích tiêm vượt quá 1 ml.

Liều đầu tiên palivizumab phải cho trước mùa RSV và các liều sau cho mỗi tháng một lần suốt trong mùa RSV. Về mặt dịch tễ, trên thế giới ở vùng bắc bán cầu, mùa RSV diễn hình bắt đầu từ tháng Mười một và kéo dài hết tháng Tư, nhưng cũng có thể bắt đầu sớm hơn hoặc kéo dài lâu hơn ở một số vùng. Trong đa số các mùa và trong đa số các vùng của bắc bán cầu, liều đầu tiên palivizumab phải cho lúc bắt đầu tháng Mười một và liều cuối cùng cho vào lúc bắt đầu tháng Ba. 5 liều đó thường đủ để bảo vệ đứa trẻ trong toàn bộ mùa RSV.

Trẻ nhỏ bị nhiễm RSV trong khi đang tiêm palivizumab phải tiếp tục tiêm liều thông thường hàng tháng trong thời gian mùa RSV.

Liều lượng: Liều thông thường để dự phòng bệnh nặng đường hô hấp dưới do RSV ở trẻ nhỏ có nguy cơ cao mắc bệnh là 15 mg/kg tiêm bắp mỗi tháng một lần. Liều đầu tiên palivizumab cho trước khi bắt đầu mùa RSV và các liều sau cho mỗi tháng một lần cho tới cuối mùa RSV. Tổng cộng 5 liều.

Ở trẻ em phải phẫu thuật tim với tuần hoàn ngoài cơ thể, được khuyến cáo cho bổ sung thêm một liều palivizumab 15 mg/kg ngay khi bệnh nhân ổn định sau phẫu thuật (ngay cả khi sớm hơn 1 tháng sau liều cuối). Sau đó, các liều thông thường cho mỗi tháng một lần.

Tương tác thuốc

Chưa có một nghiên cứu chính thức nào về tương tác thuốc giữa palivizumab với các thuốc khác. Trong thử nghiệm lâm sàng ở trẻ để non và trẻ bị loạn sản phế quản phổi, tỷ lệ bệnh nhân trong nhóm placebo và palivizumab đã được tiêm chung vắc xin thông thường cho trẻ em, vắc xin phòng cúm, thuốc giãn phế quản hoặc corticosteroid tương tự nhau nhưng không thấy tăng ADR nào trong các nhóm bệnh nhân đó.

Vì là kháng thể đơn dòng đặc hiệu đối với RSV, nên palivizumab không thể ngăn cản đáp ứng miễn dịch với các vắc xin. Tuy vậy, nên tránh phối hợp palivizumab với belimumab vì nồng độ belimumab có thể tăng lên.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Không làm đông lạnh. Sau khi pha: Dung dịch phải dùng ngay. Tuy nhiên, dung dịch ổn định trong 3 giờ sau khi pha ở nhiệt độ 20 - 24 °C.

Tương kỵ

Palivizumab không được trộn với các thuốc khác hoặc các dung môi khác ngoài nước cất để tiêm.

Quá liều và xử trí

Trong thử nghiệm lâm sàng, 3 trẻ nhỏ đã dùng một liều quá cao, vượt 15 mg/kg. Một liều 20,25 mg/kg, một liều 21,1 mg/kg và một liều 22,27 mg/kg. Các liều này không gây hậu quả nào.

Khi đưa ra thị trường, quá liều tới 60 mg/kg đã được báo cáo nhưng không gây hậu quả nào về mặt lâm sàng.

PAMIDRONAT

Tên chung quốc tế: Pamidronate.

Mã ATC: M05BA03 (acid pamidronic).

Loại thuốc: Thuốc chống tăng calci huyết, thuốc úc chẽ tiêu xương, chất dẫn bisphosphonat.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ thuốc bột để pha loãng thành dung dịch đậm đặc (15, 30, 60, 90 mg, có kèm ống dung môi).

Dung dịch đậm đặc 15 mg/ml (lọ 1 ml, 2 ml, 4 ml, 6 ml).

Dung dịch đậm đặc 3 mg/ml (lọ 5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml).

Dung dịch đậm đặc phải pha loãng trước khi tiêm truyền.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tác dụng dược lý chủ yếu của pamidronat là ức chế tiêu xương. Mặc dù, không biết đầy đủ cơ chế tác dụng chống tiêu xương, người ta cho rằng có nhiều yếu tố tham gia vào tác dụng này. Pamidronat hấp thụ vào các tinh thể calci phosphat (hydroxyapatit) trong xương và có thể ngăn chặn trực tiếp sự hòa tan thành phần khoáng này của xương thông qua tác động lên tế bào hủy xương (hủy cốt bào) cũng như tiền tế bào hủy xương (tiền hủy cốt bào). Mặt khác, các bisphosphonat không tác động rõ ràng - nồng độ calci trong ống thận. Nghiên cứu *in vitro* gợi ý ức chế hoạt động hủy cốt bào góp phần vào tác dụng ức chế tiêu xương.

Trong nghiên cứu trên động vật, với liều dùng để điều trị chứng tăng calci huyết, pamidronat ức chế tiêu xương mà không ức chế tạo xương và ngầm khoáng. Việc sử dụng pamidronat để điều trị chứng tăng calci huyết trong ung thư có liên quan - phát hiện trong các nghiên cứu trên động vật rằng thuốc này ức chế được sự tiêu xương xảy ra do một số khối u tăng hoạt động hủy cốt bào gây nên. Nồng độ phosphat huyết thanh giảm xuống sau khi dùng pamidronat là do phosphat giảm giải phóng khỏi xương và tăng thải trừ qua thận, vì nồng độ hormon tuyến cận giáp thường bị suy giảm trong tăng calci huyết do ung thư, nay trở về bình thường. Khi dùng liệu pháp phosphat cho người có đáp ứng giảm nồng độ phosphat huyết thanh thì nồng độ phosphat thường trở về bình thường trong vòng 7 - 10 ngày.

Tỷ lệ calci/creatinin và hydroxyprolin/creatinin trong nước tiểu giảm và thường trở về bình thường hoặc dưới bình thường sau khi điều trị bằng pamidronat. Những thay đổi này xảy ra trong tuần đầu sau khi điều trị, nồng độ calci trong huyết thanh cũng giảm và phù hợp với tác dụng dược lý chống tiêu xương.

Khi truyền tĩnh mạch pamidronat từ 60 - 90 mg trong 4 - 6 giờ, chứng tăng calci huyết do ung thư giảm đi sau vài ngày và tác dụng thường kéo dài trong vài tuần.

Trong nghiên cứu thực nghiệm, tiêm truyền một liều 60 - 90 mg pamidronat có tác dụng cải thiện về triệu chứng và hóa sinh trong bệnh Paget.

Dược động học

Xuất hiện tác dụng sau 24 - 48 giờ tiêm thuốc, tác dụng mạnh nhất sau 5 - 7 ngày. Giống như các thuốc có bản chất bisphosphonat, pamidronat kém hấp thu qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng khoáng 1 - 3%. Tỷ lệ liên kết protein huyết tương khoảng 54%.

Sau khi tiêm truyền 30 mg, 60 mg và 90 mg pamidronat trong 4 giờ và 90 mg pamidronat trong 24 giờ, tổng cộng trung bình $46 \pm 16\%$ lượng thuốc được bài tiết dưới dạng không thay đổi trong nước tiểu trong vòng 120 giờ, theo mô hình hai ngắn.

Lượng thuốc tổng cộng bài tiết vào nước tiểu liên quan tuyến tính với liều dùng. Nửa đời thải trừ trung bình là 28 ± 7 giờ. Chú ý nửa đời thải trừ trong huyết tương của các bisphosphonat từ 1 - 6 giờ nhưng nửa đời thải trừ trong xương thì rất dài. Tốc độ thải trừ khỏi xương chưa được xác định. Người suy thận có xu hướng giảm tỷ lệ phân tán thuốc thải trừ dưới dạng không thay đổi trong nước tiểu.

Chỉ định

Tăng calci huyết trong ung thư xương, bệnh Paget, tổn thương tiêu xương trong bệnh đa u tuy hoặc trong ung thư vú di căn.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với pamidronat hoặc với những bisphosphonat khác hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Các thông số chuyển hóa liên quan - tăng calci huyết như hàm lượng calci, phosphat, magnesi, và kali trong huyết thanh phải được giám sát cẩn thận sau khi bắt đầu liệu pháp pamidronat.

Tránh tiếp nước quá mức khi dùng pamidronat cho người suy tim; trong trường hợp này, nên truyền pamidronat với lượng dung dịch pha loãng nhỏ hơn.

Tính an toàn và hiệu lực của pamidronat ở bệnh nhân suy thận nặng có nồng độ creatinin huyết thanh trên 5 mg/dl còn chưa nghiên cứu. Chỉ một số ít bệnh nhân bị đa u tuy có nồng độ creatinin huyết thanh 3 mg/dl được thử nghiệm lâm sàng.

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu lực của pamidronat đối với trẻ em.

Thận trọng với bệnh nhân tim mạch, đặc biệt bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật tuyến giáp hoặc suy giáp (có nguy cơ giảm calci huyết).

Kiểm tra răng miệng khi sử dụng thuốc thuộc nhóm bisphosphonat do có nguy cơ hoại tử răng.

Tránh sử dụng đồng thời với các bisphosphonat khác. Bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy ngay sau khi dùng thuốc do có thể gây ra buồn ngủ hoặc chóng mặt.

Pamidronat không nên tiêm tĩnh mạch nhanh (có thể gây ra ADR như viêm tại chỗ, suy giảm chức năng thận).

Thời kỳ mang thai

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và được kiểm tra kỹ ở người mang thai.

Không được dùng pamidronat cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết pamidronat có bài tiết vào sữa người mẹ hay không, tuy nhiên vẫn cần phải thận trọng khi dùng pamidronat trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR >10/100

Toàn thân: Sốt (18 - 39%), mệt nhọc (10 - 37%), suy nhược.

TKTW: Nhức đầu (10 - 26%), mất ngủ (10 - 22%).

Tiêu hóa: Buồn nôn (10 - 54%), nôn (10 - 36%), chán ăn (10 - 26%), táo bón, khó tiêu (10 - 23%), đau bụng (10 - 23%), ỉa chảy.

Hô hấp: Ho (10 - 26%), khó thở (10 - 30%), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (10 - 24%), viêm xoang (10 - 16%), tràn dịch màng phổi (10 - 11%).

Cơ - xương: Nhược cơ (10 - 22%), đau cơ (10 - 26%), đau xương, đau khớp (10 - 14%), hoại tử răng ở bệnh nhân ung thư (1 - 11%).

Máu và bạch huyết: Thiếu máu (10 - 43%), giảm bạch cầu hạt (10 - 20%), giảm tiểu cầu.

Tiết niệu - sinh dục: Nhiễm khuẩn đường tiết niệu (10 - 19%), tăng creatinin huyết (10 - 19%).

Chuyển hóa: Hạ magnesi huyết (4 - 12%), hạ calci huyết (10 - 12%), hạ kali huyết (từ 4 - 18%), hạ phosphat huyết (từ 10 - 18%).

Tác dụng tại chỗ: Phản ứng viêm, xơ hóa vùng tiêm, tiêm truyền (10 - 18%, bao gồm cả xơ cứng, hay sưng, đỏ và đau).

Thường gặp, 1/100 ≤ ADR ≤ 1/10

Tim mạch: Rung nhĩ (1 - 6%), cuồng nhĩ (xấp xỉ 1%), ngất (1 - 6%), tăng huyết áp (1 - 6%), nhịp tim nhanh (1 - 6%), suy tim (xấp xỉ 1%), phù (xấp xỉ 1%), tăng và giảm huyết áp.

TKTW: Buồn ngủ (1 - 6%), loạn thần (1 - 4%).

Tiêu hóa: Táo bón (1 - 6%), xuất huyết tiêu hóa (1 - 6%), ỉa chảy (1%), viêm miệng (1%).

Máu: Giảm bạch cầu (1 - 4%), giảm bạch cầu trung tính (1%), giảm tiểu cầu (1%).

Cơ, xương: Đau lưng (1 - 5%), đau xương (1 - 5%).

Thận: Tăng urê huyết (1 - 4%).

Hô hấp: Có ran (1 - 6%), viêm mũi (1 - 6%).

Chuyển hóa: Suy giáp (1 - 6%).

Khác: Nhiễm *Candida* (1 - 6%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

TKTW: Đau, ảo giác, khó chịu.

Tiêu hóa: Phân có máu vi thể, vị giác bất thường.

Da: Phù mạch, ban da.

Máu và bạch huyết: Giảm bạch cầu, giảm lympho bào.

Cơ - xương: Tăng nguy cơ gãy xương, hoại tử xương, đặc biệt hoại tử xương hàm.

Thận: Nhiễm độc thận, suy thận cấp.

Tim mạch: Phù mạch, viêm tĩnh mạch nơi tiêm, viêm tĩnh mạch huyết khối, suy thất trái.

Mắt: Viêm kết mạc và triệu chứng các bệnh về mắt khác.

Khác: Phản ứng dị ứng, sốc phản vệ, triệu chứng của nhiễm khuẩn *Herpes*.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những người được tiêm truyền tĩnh mạch pamidronat, cần kiểm tra định kỳ 2 tuần/lần những thông số xét nghiệm và lâm sàng thường về chức năng thận.

Nếu thấy giảm calci huyết, có thể cần phải điều trị đợt ngắn với calci. Đôi với người suy thận có nồng độ creatinin huyết thanh trên 50 mg/lít và đối với người bệnh đa u tuy có creatinin huyết thanh ≥ 30 mg/lít, cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ về lâm sàng trên những bệnh nhân này.

Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ trong huyết thanh của calci, chất điện giải, phosphat, magnesi và creatinin, công thức máu, và hematocrit/hemoglobin ở những người điều trị bằng pamidronat. Phải theo dõi cẩn thận những người bệnh đã có từ trước các chứng thiếu máu, giảm bạch cầu, hoặc giảm tiểu cầu, trong hai tuần đầu sau khi bắt đầu điều trị.

Liệu pháp điều trị bisphosphonat thường đi kèm với hoại tuy (đặc biệt là hoại tuy răng), cần kiểm tra kết hợp với các biện pháp bảo vệ răng miệng đặc biệt là ở bệnh nhân có nguy cơ cao (chủ yếu là bệnh nhân ung thư, nhưng cũng xảy ra ở bệnh nhân loãng xương, người tiền mãn kinh).

Trong trường hợp điều trị tăng calci huyết trong ung thư hay đa u tuy (xuất hiện protein niệu Bence-Jones đáng kể) có thể bổ sung nước bằng dung dịch natri clorid 0,9% trước khi tiêm truyền cho bệnh nhân.

Đau xương, cơ, hay khớp thường xảy ra, kéo dài từ một vài ngày - hàng tháng. Thông thường, triệu chứng này sẽ hết sau khi ngừng dùng thuốc, tuy nhiên cũng có những bệnh nhân được báo cáo là tăng mức độ đau sau khi ngừng thuốc. Chú ý bệnh nhân có thể đau trở lại khi sử dụng các thuốc cùng nhóm.

Bệnh nhân cần thông báo ngay các trường hợp mất hoặc giảm thị lực, cũng như các trường hợp phản ứng viêm, quá mẫn tại nơi tiêm thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Dạng thuốc bột phải pha với ống dung môi đính kèm để được dung dịch đậm đặc. Các dung dịch đậm đặc trước khi tiêm truyền phải pha loãng với dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,45% hoặc 0,9%, hoặc glucose 5% - nồng độ cao nhất là 60 mg/250 ml (0,24 mg/ml). Tốc độ tiêm truyền không vượt quá 60 mg/giờ. Nên tiêm thuốc vào những mạch máu lớn để giảm đau và ADR khác.

Tăng calci huyết trong ung thư

Cần quan tâm - mức độ nặng nhẹ và cả những triệu chứng của tăng calci huyết. Chỉ riêng việc tiếp nhiều nước bằng dung dịch

muối cũng có thể đủ để điều trị tăng calci huyết nhẹ, không có triệu chứng. Cần tránh tiếp nước quá mức ở người có nguy cơ suy tim. Khi tăng calci huyết trong ung thư máu, dùng liệu pháp glucocorticoid có thể có tác dụng tốt.

Liều pamidronat nên dùng trong tăng calci huyết vừa phải (12 - 13,5 mg/dl): Liều khởi đầu 60 mg, truyền tĩnh mạch một liều duy nhất trong ít nhất 4 giờ. Với liều khởi đầu 90 mg, truyền tĩnh mạch một liều duy nhất trong 24 giờ.

Liều pamidronat nên dùng trong tăng calci huyết nặng khi nồng độ calci trong máu vượt quá 13,5 mg/dl là 90 mg. Khởi đầu, truyền tĩnh mạch một liều duy nhất trong 24 giờ. Điều trị nhảc lại: Một số ít người bệnh đã được điều trị nhảc lại bằng pamidronat khi calci huyết vẫn cao. Ở những người đã đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần với điều trị ban đầu, có thể điều trị nhảc lại bằng pamidronat, nếu calci huyết thanh không trở về bình thường hoặc không được duy trì ở mức bình thường sau điều trị ban đầu.

Nên chờ một thời gian ít nhất 7 ngày trước khi điều trị nhảc lại, để có sự đáp ứng đầy đủ với liều khởi đầu. Liều và cách điều trị nhảc lại tương tự như trong điều trị khởi đầu.

Bệnh Paget

Liều pamidronat nên dùng mỗi ngày trong bệnh Paget từ vừa - nặng là 30 mg, pha dung dịch đậm đặc trong 500 ml dung dịch pha loãng để truyền tĩnh mạch trong 4 giờ; điều trị trong 3 ngày liên tiếp, với tổng liều là 90 mg. Với bệnh Paget điều trị bằng pamidronat, đáp ứng điều trị xuất hiện trong tuần đầu tiên. Tác dụng thường kéo dài 5 - 12 tháng sau đợt điều trị.

Điều trị nhảc lại: Một số ít người bệnh Paget được điều trị nhảc lại với pamidronat. Khi có chỉ định lâm sàng, điều trị nhảc lại cho người bệnh với liều như trong điều trị khởi đầu.

Thương tổn tiêu xương trong bệnh đa u tuy

Liều pamidronat nên dùng là 90 mg, pha dung dịch đậm đặc trong 500 ml dung dịch pha loãng để truyền tĩnh mạch trong 4 giờ, mỗi tháng một lần. Người bệnh có protein niệu và mắt nước rõ rệt phải được tiếp nước đầy đủ trước khi tiêm truyền pamidronat. Thời gian điều trị chưa xác định, nhưng pamidronat phải dùng với liều hàng tháng (1 lần/3 - 4 tuần) trong khoảng thời gian ít nhất là 21 tháng.

Tổn thương tiêu xương trong ung thư vú di căn

Liều pamidronat nên dùng là 90 mg pha dung dịch đậm đặc trong 250 ml dung dịch pha loãng để truyền tĩnh mạch trong 2 giờ, cách 3 - 4 tuần một lần. Hiệu quả giảm đau xương thường chỉ xuất hiện trong 2 tuần. Thời gian đợt điều trị chưa xác định, nhưng một số bệnh nhân có các đợt điều trị cách nhau 2 năm. Pamidronat thường được sử dụng cùng với các thuốc chống ung thư khác.

Trong trường hợp thương tổn tiêu xương, đau xương do di căn liên quan - ung thư vú hay đa u tuy, sử dụng liều 90 mg, cách 3 hoặc 4 tuần một lần, kết hợp với hóa trị liệu điều trị ung thư vú.

Liều ở người có tổn thương thận: Nhà sản xuất không có khuyến cáo đặc biệt về liều ở người có tổn thương thận, do đó phải cân nhắc nguy cơ và lợi ích khi điều trị cho người bệnh. Liều điều trị không vượt quá 90 mg và thời gian tiêm truyền tĩnh mạch trên 2 giờ, kiểm tra hàm lượng creatinin trong máu để đánh giá chức năng thận. Đôi với bệnh nhân suy thận, tốc độ truyền dịch tối đa là 20 mg/giờ. Cần theo dõi nồng độ creatinin huyết thanh (C_{cr}) ở tất cả các bệnh nhân dùng pamidronat, và chức năng thận cần được đánh giá trước mỗi lần dùng.

Nếu bệnh nhân bị di căn xương kèm u rắn hoặc bị tổn thương tiêu xương kèm đa u tuy mà chức năng thận xấu hơn trong điều trị bằng pamidronat thì cần ngừng thuốc cho đến khi C_{cr} trở lại mức trong phạm vi 10% C_{cr} cơ bản (C_{cr} trước khi dùng thuốc lần đó). Khi đó thời gian tiêm truyền nên kéo dài tối thiểu là 4 giờ.

Chức năng thận xấu hơn được xác định bằng C_{cr} tăng thêm ít nhất 0,5 mg/dl ở bệnh nhân có C_{cr} cơ bản trong giới hạn bình thường

(<1,4 mg/dl) và tăng thêm ít nhất 1 mg/dl ở bệnh nhân có C_{cr} cơ bản tăng (C_{cr} trước khi dùng thuốc lần đó $\geq 1,4$ mg/dl).

Hoặc dựa vào độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}) áp dụng cho trường hợp bệnh nhân tăng calci huyết trong ung thư:

$Cl_{cr} \geq 10$ ml/phút: dùng liều bình thường

$Cl_{cr} < 10$ ml/phút, có 2 trường hợp:

[Ca]> 4,0 mmol/l, dùng liều 60 mg;

[Ca] < 4,0 mmol/l, dùng liều 30 mg.

Trong quá trình điều trị, nên bổ sung calci và vitamin D nhằm giảm nguy cơ thiếu calci huyết đối với những bệnh nhân bị tiêu xương do di căn, bệnh nhân đa u tủy.

Tương tác thuốc

Các chế phẩm chứa calci hoặc vitamin D (bao gồm cả calcifediol và calcitriol) dùng đồng thời với pamidronat có thể đổi kháng lại tác dụng của pamidronat trong điều trị tăng calci huyết.

Việc dùng đồng thời một thuốc lợi tiểu quai với pamidronat không ảnh hưởng - tác dụng làm giảm calci huyết của pamidronat.

Sử dụng đồng thời pamidronat với các kháng sinh nhóm aminoglycosid gây giảm calci huyết nghiêm trọng. Do đó, cần phải theo dõi, kiểm soát các ion calci, magnesi trong máu.

Pamidronat có thể tăng tác dụng khi sử dụng kèm NSAID. Các thuốc cùng nhóm bisphosphonat có thể tương tác với thalidomid. Cụ thể, thalidomid cũng ảnh hưởng - chức năng thận, sử dụng thuốc này có thể gây cơn suy thận cấp. Mặt khác, thalidomid cũng ức chế sự tạo thành mạch, gây nguy cơ hoại tử xương, đặc biệt xương răng. Alendronat (thuốc cùng nhóm bisphosphonat) làm mất tác dụng của hormon cận giáp và các hợp chất tương tự, mặc dù chưa có nghiên cứu cụ thể, nhưng các thuốc thuộc nhóm bisphosphonat không nên sử dụng cùng với hormon cận giáp.

Các thuốc thuộc nhóm bisphosphonat có thể gây cản trở với các thuốc sử dụng trong chẩn đoán hình ảnh khi chụp xương như technetium-99m-diphosphonat.

Độ ổn định và bảo quản

Pamidronat dinatri dạng bột được bảo quản dưới 30 °C. Dung dịch pha với ống dung môi dinh kẽm rời pha loãng để tiêm truyền được bảo quản ở 2 - 8 °C và truyền ở nhiệt độ phòng trong vòng 24 giờ.

Pamidronat dinatri dạng dung dịch được bảo quản ở 20 - 25 °C.

Dung dịch pha với dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,45% hoặc 0,9%; hoặc glucose 5% ổn định 24 giờ ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ

Không được trộn lẫn pamidronat với những dung dịch tiêm truyền chứa calci như dung dịch Ringer, và phải dùng pamidronat trong một dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch riêng, không trộn lẫn với những thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều của pamidronat tiêm tĩnh mạch gồm: Giảm calci huyết, biến đổi điện tâm đồ, co giật, xuất huyết, dị cảm, chuột rút, sốt.

Điều trị giảm calci huyết bằng calci tiêm tĩnh mạch (calci gluconat), ngừng thuốc và điều trị hỗ trợ chung, kiểm soát các ion calci, phosphat, magnesi, kali trong máu; sốt và hạ huyết áp có thể điều trị bằng corticosteroid.

Với những thuốc thuộc nhóm bisphosphonat nói chung, cần kiểm tra thường xuyên công thức máu đặc biệt những người sử dụng quá liều hoặc sử dụng dài ngày. Điện tâm đồ, kiểm tra tim mạch, huyết áp, nhiệt độ cơ thể để kiểm soát tình trạng tim mạch. Tiến hành nội soi để xác định tình trạng đường tiêu hóa bệnh nhân.

Thông tin qui chế

Pamidronat có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Pamidronat disodium; Pamidronate Acetate.

PANCRELIPASE

Tên chung quốc tế: Multienzymes (Lipase, protease etc.).

Mã ATC: A09AA02.

Loại thuốc: Đa enzym, thuốc lợi tiêu hóa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang, viên nén: 8 000 đơn vị USP lipase, 30 000 đơn vị USP amylase, 30 000 đơn vị USP protease.

Nang giải phóng chậm (chứa dược chất dạng vi hạt), viên nén bao tan trong ruột: 4 000 đơn vị USP lipase, 12 000 đơn vị USP amylase, 70 000 đơn vị USP protease.

Bột: 0,7 g bột chứa 16 800 đơn vị USP lipase, 70 000 đơn vị USP amylase và 70 000 đơn vị USP protease.

Lưu ý: Trên thị trường, trong các chế phẩm pancrelipase, hàm lượng lipase, amylase và protease thay đổi nhiều và có thể biểu thị bằng đơn vị USP (Dược điển Mỹ), BP (Dược điển Anh) và Ph. Eur (Dược điển châu Âu). Do điều kiện thử nghiệm khác nhau, nên khó so sánh sự tương đương giữa các đơn vị này. Vì vậy, khi sử dụng nên đọc kỹ hướng dẫn của nhà sản xuất.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pancrelipase là chế phẩm đã tiêu chuẩn hóa, được làm từ tụy lợn có chứa các enzym, chủ yếu là lipase, amylase và protease. Chế phẩm cung cấp enzym có hoạt tính tại tá tràng để xúc tác thủy phân mỡ thành glycerol và acid béo, protein thành proteose (hoặc các oligopeptid) và các dẫn xuất tinh bột thành dextrin và đường. Khả năng tác dụng của enzym phụ thuộc vào lượng enzym đi tới ruột non là nơi thuốc có tác dụng. Pancrelipase bị bắt hoạt bởi acid dạ dày, nên các chế phẩm chứa pancrelipase dưới dạng vi hạt có bao tan trong ruột để giảm sự phân hủy enzym tụy khi uống vào dạ dày và do đó bảo vệ và làm tăng tác dụng của enzym. Các enzym bị phân giải trong ống tiêu hóa, và đào thải theo phân.

Pancrelipase dùng để điều trị thiếu hụt enzym tụy do nhiều nguyên nhân khác nhau.

Pancrelipase uống cùng với bữa ăn cũng có tác dụng như khi uống trước ăn; tuy nhiên uống vào lúc ăn có thể thuận tiện hơn và có tác dụng hơn để giảm chứng mất quá nhiều nitrogen ra phân.

Chỉ định

Suy tụy, suy tụy kèm viêm tụy mạn tính, viêm tụy mạn.

Trợ giúp tiêu hóa sau cắt bỏ tụy và tắc ống tụy; sau mở cắt tụy, sau nối dạ dày ruột, tắc ống tụy.

Điều trị bệnh xơ nang tụy (xơ hóa tụy dạng nang).

Phân sống (phân có mỡ, có rau).

Chống chỉ định

Người quá mẫn với protein lợn.

Người bị viêm tụy cấp tính.

Đợt kích phát cấp tính của viêm tụy mạn.

Thận trọng

Liều cao hơn 6 000 đơn vị lipase/kg/bữa ăn có thể gây xơ hóa đại tràng. Điều này là do lớp bao của viên thuốc pancrelipase có chứa chất dẻo trùng hợp của acid metacrylic. Ngoài ra, xơ hóa đại tràng cũng có thể còn do dùng liều cao (trên 6 000 đơn vị lipase/kg/bữa ăn). Nếu viên nang bị tụt ra thì không được để bám dính vào da và tránh hít bột vì thuốc gây kích ứng phổi rất mạnh.

Không được nhai hoặc cắn nát viên nén hoặc nang thuốc. Cần nuốt cả viên thuốc, không để thuốc tan trong miệng. Nếu viên thuốc quá to, khó nuốt thì có thể mở nang ra và cho phần thuốc vào thức ăn

mềm rồi nuốt (không nhai) thức ăn cùng với thuốc. Không trộn nang với thức ăn kiềm hay với thức ăn lỏng như sữa.

Nếu quên không uống thuốc thì cần uống ngay sau bữa ăn.

Không được uống 2 liều cùng một lúc.

Thời kỳ mang thai

Thuốc dùng được cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc dùng được cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR của pancrelipase hiếm gặp (ADR < 1/1 000) và thường xảy ra khi uống các enzym tụy ngoại sinh liều cao.

Hít phải bột pancrelipase có thể kích ứng niêm mạc mũi và gây con hen; cũng đã thấy có trường hợp phổi bị quá mẫn.

Liều pancrelipase cao có thể gây buồn nôn, đau quặn dạ dày, ợ chẩy với cảm giác nôn nao khó chịu ở ruột thoảng qua.

Da: Nổi ban, ngứa.

Tăng acid uric niệu, tái ra tinh thể ở trẻ bị bệnh xơ nang tụy.

Pancrelipase dạng bột hoặc viên có thể gây loét miệng, loét mép nặng. Người ta cho rằng đó là do niêm mạc bị pancrelipase tiêu hủy. Ngừng thuốc thì loét khỏi nhanh. Cần dặn người bệnh phải nuốt nhanh thuốc để tránh niêm mạc miệng bị tổn thương.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Liều lượng và cách dùng

Liều tùy theo từng người. Thuốc được uống cùng bữa ăn chính hoặc ăn nhẹ. Không được nhai viên nén hoặc nang thuốc. Hoạt độ enzym nêu ở phần này được tính theo đơn vị USP.

Liều gợi ý đối với trẻ em: Cần tính liều cho từng trường hợp, dựa vào lượng nitrogen và mỡ có trong phân. Liều ban đầu là 1 - 3 nang hoặc viên nén, uống cùng bữa ăn. Thông thường: Trẻ 7 - 12 tuổi: 4 000 - 12 000 đơn vị lipase; 1 - 6 tuổi: 4 000 - 8 000 đơn vị lipase; 6 tháng - 1 tuổi: 2 000 đơn vị lipase.

Điều trị bệnh xơ nang tụy

Trẻ còn bú: 2 000 - 4 000 đơn vị lipase/120 ml thức ăn trẻ em, hoặc uống vào một lần bú; trẻ nhỏ dưới 4 tuổi: 1 000 đơn vị lipase/kg/bữa; trẻ nhỏ trên 4 tuổi: 500 đơn vị lipase/kg/bữa. Trị liệu phải tùy theo từng trường hợp, dựa trên kết quả đáp ứng điều trị (mức độ mỡ trong phân). Để tăng cường tiêu hóa ở người bệnh có chế độ ăn tăng cường, có thể dùng liều cao hơn: 1 - 3 viên nén hoặc nang (có chứa 8 000 đơn vị lipase, 30 000 đơn vị protease và 30 000 đơn vị amylase).

Trợ giúp tiêu hóa sau khi cắt tuyến tụy hoặc tắc ống tụy

Người lớn: 1 - 2 viên nén hoặc nang (có chứa khoảng 8 000 đơn vị lipase, 30 000 đơn vị protease, 30 000 đơn vị amylase) cách nhau 2 giờ sẽ làm giảm đào thải nitrogen và mỡ trong phân. Nên chỉnh liều theo từng người bệnh.

Thiếu enzym tụy do viêm tụy mạn tính

Pancrelipase có tác dụng tốt trong điều trị người bệnh bị thiếu enzym tụy ngoại tiết do viêm tụy mạn tính. Liều thường dùng là 1 - 3 viên nén hoặc nang (chứa xấp xỉ 8 000 đơn vị lipase, 30 000 đơn vị protease, 30 000 đơn vị amylase) hay 0,7 gam bột (16 800 đơn vị lipase, 70 000 đơn vị protease, 70 000 đơn vị amylase) có tác dụng tốt làm giảm lượng nitrogen và mỡ trong phân.

Nên tính liều theo từng người. Có thể dùng thêm các thuốc kháng acid hoặc thuốc kháng thụ thể H₂ histamin để làm tăng tác dụng ở những người đáp ứng lâm sàng kém vì làm giảm sự phân hủy enzym dưới tác động của acid dạ dày.

Phân có mỡ

Pancrelipase có tác dụng tốt để điều trị trường hợp phân có mỡ thứ phát do thiếu enzym tụy. Liều lượng tùy theo từng trường hợp, phụ thuộc vào kết quả điều trị và bệnh nguyên. Các chế phẩm có

hàm lượng lipase cao có tác dụng tốt hơn vì rối loạn hấp thu mỡ khó điều trị hơn là rối loạn hấp thu protein và carbohydrate. Viên pancrelipase bao tan trong ruột có khi không có hiệu quả làm giảm phân có mỡ, nếu thuốc vẫn còn nguyên vẹn khi đi qua ruột non hoặc nằm lại trong dạ dày, và không đi theo thức ăn. Nhưng nói chung thì viên pancrelipase bao tan trong ruột có hiệu quả lên sự hấp thu mỡ mạnh hơn là enzym dạng bột và các dạng bổ sung enzym tiêu hóa khác.

Tương tác thuốc

Uống đồng thời ciprofloxacin với enzym tụy có thể làm mất tác dụng được động học của ciprofloxacin ở người bị bệnh xơ nang tụy. Điều trị cimetidine đồng thời với pancrelipase làm tăng pH dạ dày, do đó ức chế sự phân hủy enzym uống dẫn đến làm tăng tác dụng của pancrelipase. Vì tất cả các thuốc ức chế thụ thể H₂ histamin đều làm giảm độ acid của dịch dạ dày nên khi dùng ranitidine, famotidine, hay nizatidine, cần giảm liều pancrelipase.

Độ ổn định và bảo quản

Có sự khác biệt lớn về hiệu quả giữa các lô thuốc.

Hoạt tính của enzym, nhất là của lipase và amylase, bị giảm theo thời gian.

Bảo quản trong lọ kín, để nơi khô ráo, nhiệt độ từ 15 đến 30 °C. Không để trong tủ lạnh.

Tương kỵ

Nang thuốc được hòa trong thức ăn mềm, nhưng không được dùng thức ăn có pH > 5,5.

PANCURONIUM

Tên chung quốc tế: Pancuronium.

Mã ATC: M03AC01.

Loại thuốc: Chẹn thần kinh - cơ loại không khử cực.

Dạng thuốc và hàm lượng

Pancuronium thường được dùng dưới dạng muối bromid.

Óng tiêm: 1 mg/ml (óng 10ml), 2 mg/ml (óng 2 ml, 5 ml), 4 mg/ml, chi tiêm tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pancuronium bromid là thuốc tổng hợp có tác dụng chẹn thần kinh - cơ không khử cực. Vì vậy pancuronium bromid có tác dụng gián cơ như các thuốc chẹn thần kinh - cơ không khử cực khác. Tác dụng gián cơ của thuốc là do thuốc tranh chấp với acetylcholin trên thụ thể ở tận cùng thần kinh - cơ và ức chế dẫn truyền xung động thần kinh vận động tới cơ vận. Tác dụng gián cơ bắt đầu 1,5 đến 3 phút sau khi tiêm và kéo dài trong khoảng 45 - 60 phút. Thuốc được dùng trong trường hợp đặt ống nội khí quản hoặc nhằm gián cơ trong thủ thuật gây mê cho các phẫu thuật và hỗ trợ thông khí cho người bệnh.

Thuốc có thể làm tăng nhịp tim do tác dụng ức chế trực tiếp lên thụ thể acetylcholin của tim. Sự tăng nhịp tim liên quan đến liều và ở mức rất nhỏ với liều thường dùng. Pancuronium không hoặc ít gây giải phóng histamin và ức chế hạch, do đó không gây hạ huyết áp hoặc co thắt phế quản. Về mặt hóa học, mặc dù pancuronium bromid là một aminosteroid nhưng thuốc không có tác dụng hormon.

Dược động học

Hấp thu: Thuốc không hấp thu theo đường tiêu hóa. Sau khi tiêm tĩnh mạch với liều 0,06 mg/kg, sự giãn cơ đạt mức phù hợp cho việc đặt nội khí quản trong khoảng 2 - 3 phút, nhanh hơn một chút so với tubocurarin. Thời gian bắt đầu có tác dụng và thời gian kéo dài tác dụng liệt cơ phụ thuộc vào liều. Với liều 0,06 mg/kg, tác

dụng giảm dần sau 35 - 45 phút. Liều bổ sung có thể tăng mức độ và thời gian tác dụng ức chế thần kinh - cơ.

Phân bố: Sau khi tiêm tĩnh mạch thuốc được phân bố nhanh chóng và vào hầu hết các mô trong cơ thể. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 80%, chủ yếu với gama globulin và một ít với albumin. Cũng có tài liệu ghi pancuronium liên kết với protein ít hơn (13 - 30%), có thể do sự liên kết này phụ thuộc vào nồng độ.

Một lượng nhỏ pancuronium qua được hàng rào nhau thai.

Chuyển hóa: Một lượng nhỏ pancuronium bromid được chuyển hóa qua gan thành chất chuyển hóa có tác dụng giãn cơ yếu.

Thải trừ: Nồng độ pancuronium trong huyết tương giảm dần theo 3 pha. Ở người lớn có chức năng gan thận bình thường, nửa đời thải trừ của pha cuối là 2 giờ. Ở người chức năng gan thận kém, thời gian này kéo dài. Khoảng 55 - 70% thuốc được đào thải qua nước tiểu chủ yếu dưới dạng không biến đổi mặc dù một lượng nhỏ có thể bị chuyển hóa; một ít thuốc đào thải qua mật.

Chỉ định

Pancuronium được sử dụng để thuận tiện cho thủ thuật đặt nội khí quản.

Thuốc còn được dùng để đạt được sự giãn cơ cần thiết trong gây mê cho phẫu thuật.

Chẹn thần kinh - cơ trong điều trị tích cực nhiều bệnh khác nhau kể cả hen dai dài, uốn ván.

Làm dễ dàng đặt máy thở nhân tạo cho các bệnh nhân cần chăm sóc đặc biệt.

Dùng cho phụ nữ trong thủ thuật mở cổ tử cung.

Chống chỉ định

Quá mẫn với Pancuronium hay bromid và bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Dùng đồng thời với các thuốc chẹn thần kinh - cơ khử cực.

Không dùng cho người bệnh có nhịp tim nhanh từ trước hoặc người bệnh cảm thấy khó chịu khi nhịp tim hơi tăng.

Bệnh nhân suy thận có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 10 \text{ ml/phút}$.

Thận trọng

Cần kiểm soát hô hấp trong suốt quá trình sử dụng pancuronium bromid.

Cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho các bệnh nhân bị suy gan và suy thận (nên điều chỉnh liều dùng), đặc biệt trên thận vì thuốc đào thải chủ yếu qua thận và nửa đời thải trừ bị kéo dài trên người suy thận, làm giảm sự thanh thải và kéo dài tác dụng của thuốc.

Bệnh gan, mật: Thời gian tác dụng của thuốc có thể bị kéo dài.

Thuốc cũng cần thận trọng khi sử dụng cho các bệnh nhân có nồng độ các chất cường giao cảm tăng hoặc ở các đối tượng đang sử dụng các thuốc có tác dụng cường giao cảm vì các ADR trên tim mạch có khả năng tăng trên các bệnh nhân này.

Các tình trạng của người bệnh: Thuốc có thể tăng tác dụng khi người bệnh bị giảm kali huyết, giảm magnezi huyết, giảm calci huyết, giảm protein huyết, mất nước, nhiễm toan, tăng CO_2 huyết, suy mòn, bệnh nhược cơ, hội chứng nhược cơ, suy gan, thận. Thuốc có thể giảm tác dụng khi người bệnh bị hạ nhiệt, tăng bài niệu.

Đặc biệt trên đối tượng trẻ sinh non: Có thể gặp biểu hiện lâm sàng trầm trọng của methemoglobin huyết khi sử dụng phối hợp pancuronium với fentanyl hay atropine trong điều trị hen cấp hoặc trong phẫu thuật.

Thời kỳ mang thai

Pancuronium ít qua hàng rào nhau thai, nhưng độ an toàn chưa được xác định. Pancuronium chỉ được dùng theo chỉ định của bác sĩ. Đối với bệnh nhân đang sử dụng magnezi sulfat để điều trị nhiễm độc thai nghén cần phải giảm liều vì muối magnezi làm tăng tác dụng chẹn thần kinh - cơ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Mạch nhanh và tăng lưu lượng tim, tăng huyết áp.

Đôi khi tăng tiết nước bọt trong khi gây mê.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Loạn nhịp.

Quá mẫn.

Phản ứng tại chỗ tiêm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Co thắt phế quản.

Người bệnh carcinoma có thể nhạy cảm đặc biệt với tác nhân này và tác dụng chẹn thần kinh - cơ ít đáp ứng với neostigmin.

Choáng phản vệ nặng.

Liều lượng và cách dùng

Pancuronium chỉ dùng tiêm tĩnh mạch, không được dùng theo đường tiêm truyền. Liều dùng tùy theo từng cá thể, phụ thuộc vào đáp ứng của mỗi người bệnh, vào kỹ thuật gây mê, vào thời gian phẫu thuật dự tính, vào tương tác các thuốc trước và trong gây mê và vào tình trạng người bệnh.

Nên sử dụng máy kích thích thần kinh ngoại vi để theo dõi sự chẹn thần kinh - cơ và sự hồi phục.

Trong phẫu thuật:

Trẻ em trên 1 tháng tuổi, trẻ em và người lớn:

Liều khởi đầu khoảng 60 - 100 microgram/kg, tùy thuộc quá trình phẫu thuật. Liều duy trì: 10 microgram/kg sau 60 - 100 phút sử dụng liều khởi đầu, sau đó có thể cho thêm 10 microgram/kg sau mỗi 25 - 60 phút.

Trẻ sơ sinh dưới 1 tháng tuổi:

Liều kiểm tra đáp ứng: Tiêm liều 20 microgram/kg.

Liều khởi đầu: 30 microgram/kg/liều, có thể tiêm thêm lần thứ 2 sau 5 - 10 phút nếu thấy cần thiết. Liều duy trì: Tiêm liều 30 - 90 microgram/kg sau mỗi 30 phút đến 4 giờ nếu cần.

Để đặt nội khí quản:

Người lớn và trẻ em trên 1 tháng tuổi:

Liều khởi đầu: Sử dụng mức liều từ 50 - 100 microgram/kg thể trọng, sau đó sử dụng mức liều 10 - 20 microgram/kg để duy trì nếu cần.

Trẻ em dưới 1 tháng tuổi: Tiêm liều khởi đầu từ 30 - 40 microgram/kg và sau đó sử dụng mức liều 10 - 20 microgram/kg để duy trì nếu cần.

Sử dụng trong máy thở: Có thể sử dụng mức liều 60 microgram/kg mỗi 1 - 1,5 giờ hoặc có thể giãn thời gian ít hơn.

Người cao tuổi: Tác dụng chẹn thần kinh - cơ kéo dài tác dụng ở người cao tuổi, do đó cần dùng liều thấp hơn liều người lớn.

Người suy thận: Nửa đời đào thải hay độ thanh thải trong huyết tương của pancuronium tăng trên người suy thận, vì vậy cần điều chỉnh liều cho đối tượng bệnh nhân này:

$\text{Cl}_{\text{cr}} : 10 - 50 \text{ ml/phút}$: Liều bằng 50% liều thường dùng.

$\text{Cl}_{\text{cr}} < 10 \text{ ml/phút}$: Không được dùng.

Người béo phì: Nếu tính liều theo kg thể trọng có thể bị quá liều. Phải điều chỉnh liều tùy theo đáp ứng của người bệnh.

Để kiểm soát uốn ván, thời gian giãn cơ của pancuronium tùy thuộc vào mức độ nặng của các cơn co nên thời gian tác dụng rất khác nhau.

Nhìn chung thời gian tác dụng của thuốc tùy thuộc vào tình trạng người bệnh và liều, nhưng ở người bình thường dùng liều giãn cơ cho phẫu thuật, tác dụng giãn cơ kéo dài 45 - 60 phút.

Tương tác thuốc

Suxamethonium: Dùng suxamethonium trước khi dùng pancuronium sẽ làm tăng và kéo dài tác dụng của pancuronium.

Do vậy nên để chậm lại việc dùng pancuronium cho đến khi dấu hiệu của suxamethonium đã hết.

Succinyl cholin: Khi dùng succinylcholin trước khi dùng pancuronium có thể làm tăng cường độ và kéo dài thời gian tác dụng giãn cơ của thuốc. Để làm giảm ảnh hưởng của succinyl cholin có thể giảm liều succinylcholin trước khi sử dụng pancuronium.

Thuốc mê: Một số thuốc làm tăng tác dụng của pancuronium: Halothan, ether, enfluran, isofluran, methoxyfluran, cyclopropan, thiopental, methohexiton.

Các thuốc sau đây ảnh hưởng đến thời gian và mức độ chẹn thần kinh - cơ của pancuronium.

Tăng tác dụng: Các thuốc giãn cơ (thí dụ D-tubocurarin), các kháng sinh polypeptid và aminoglycosid (neomycin, streptomycin, kanamycin), diazepam, propranolol, thiamin (liều cao), các IMAO, quinidin, magnesi sulfat, protamin, nitroglycerin, các thuốc giảm đau gây ngủ, các thuốc lợi tiểu, phenytoin, các thuốc chẹn alpha-adrenergic, imidazol, metronidazol, adrenalin, noradrenalin.

Giảm tác dụng: Neostigmin, edrophonium, corticosteroid (liều cao), kali clorid, calci clorid, heparin (giảm tạm thời), azathioprin, theophyllin, pyridostigmin.

Phải dùng pancuronium rất cẩn thận với người bệnh đang điều trị bằng các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, mà được gây mê bằng halothan hoặc một thuốc mê đường thở nào đó vì điều này dễ gây loạn nhịp tim liên quan đến dùng thuốc trầm cảm 3 vòng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản tốt nhất ở nhiệt độ 2 - 8 °C (để được 18 - 24 tháng), nếu bảo quản ở nhiệt độ dưới 25 °C để được 6 tháng.

Tương kỵ

Khi tiêm trộn phối hợp với barbituric sẽ gây tủa.

Do cấu trúc hóa học là steroid, pancuronium có thể được hấp thụ vào bình chứa nhựa nếu tiếp xúc lâu. Tuy nhiên, ở nồng độ 74 - 78 microgam/ml, pancuronium có thể ổn định về hóa học và vật lý trong 48 giờ ở 15 - 30 °C trong bình thủy tinh hoặc bình chất dẻo có chứa các dung dịch tiêm tĩnh mạch sau: Dextrose 5%, lactat Ringer, natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5% và natri clorid 0,45% hoặc 0,9% mà không xảy ra sự hấp thụ trên thủy tinh hoặc chất dẻo.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngừng thở kéo dài, suy hô hấp và/hoặc yếu cơ, có thể tử vong do suy hô hấp.

Xử trí: Neostigmin 2,5 mg và atropin 1,2 mg để hủy tác dụng chẹn thần kinh cơ của pancuronium, trong khi đó cần tiếp tục duy trì thông khí nhân tạo.

Khi dùng các thuốc ức chế cholinesterase mà không hủy được tác dụng ức chế thần kinh - cơ của pancuronium thì thông khí nhân tạo vẫn phải tiếp tục cho đến khi thở tự nhiên được phục hồi.

Thông tin qui chế

Pancuronium bromid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

PANTOPRAZOL

Tên chung quốc tế: Pantoprazole.

Mã ATC: A02BC02.

Loại thuốc: Thuốc ức chế bơm proton, ức chế tiết acid dịch vị.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao tan trong ruột: 20 mg, 40 mg.

Viên nang tan trong ruột: 40 mg.

Bột pha tiêm: Lọ 40 mg (dạng muối natri).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pantoprazol là thuốc ức chế bơm proton có cấu trúc và tác dụng tương tự như omeprazol. Là một benzimidazol đã gắn nhóm thế, pantoprazol được proton hóa thành dạng hoạt động trong các ông tiết acid của tế bào thành dạ dày, tại đó thuốc ức chế enzym H⁺/K⁺ATPase còn gọi là bơm proton, giai đoạn cuối cùng của bài tiết acid dạ dày. Sau khi uống, tác dụng chống tiết của pantoprazol kéo dài hơn 24 giờ. Trong vòng 2,5 giờ sau khi cho người khỏe mạnh uống 40 mg pantoprazol, bài tiết acid của dạ dày bị ức chế khoảng 51%. Nếu uống ngày một lần 40 mg trong 7 ngày thì sự ức chế này lên tới 85 %. Bài tiết acid dạ dày trở lại bình thường trong vòng 1 tuần sau khi ngừng pantoprazol và không thấy có hiện tượng tăng tiết trở lại. Sau khi tiêm tĩnh mạch, tác dụng chống tiết acid của pantoprazol kéo dài 24 giờ. Với 1 liều tiêm tĩnh mạch từ 20 đến 120 mg pantoprazol cho người khỏe mạnh, tác dụng của thuốc bắt đầu trong vòng 15 - 30 phút và sự ức chế lượng acid dạ dày tiết ra trong 24 giờ phụ thuộc theo liều trong khoảng 20 - 80 mg. Trong vòng 2 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch 80 mg pantoprazol, đã đạt được sự kiềm hãm tối ưu lượng acid tiết ra; với liều 120 mg, sự kiềm hãm này không thấy tăng thêm đáng kể.

Pantoprazol có thể kiềm hãm được vi khuẩn *Helicobacter pylori* ở người bệnh loét dạ dày tá tràng và/hoặc viêm thực quản trào ngược bị nhiễm vi khuẩn này. Phối hợp điều trị pantoprazol với thuốc kháng sinh (thí dụ clarithromycin, amoxicilin) có thể tiêu trừ *H. pylori* kèm theo liều ồ loét và thuyên giảm bệnh lâu dài hạn.

Dược động học

Pantoprazol hấp thu nhanh vì nồng độ trong huyết tương đạt cao nhất sau khi uống khoảng 2 - 2,5 giờ. Thuốc ít bị chuyển hóa bước một ở gan, sinh khả dụng đường uống khoảng 77%. Khoảng 98% pantoprazol gắn vào protein huyết tương, thể tích phân bố khoảng 0,17 lít/kg. Pantoprazol chuyển hóa chủ yếu ở gan nhờ isoenzym CYP2C19 của cytochrom P₄₅₀ để thành desmethylpantoprazol. Một phần nhỏ được chuyển hóa bởi CYP3A4, CYP2D6 và CYP2C9. Các chất chuyển hóa được đào thải chủ yếu qua nước tiểu (80%), phần còn lại qua mật vào phân. Nửa đời thải trừ của pantoprazol khoảng 1 giờ, và kéo dài trong suy gan; nửa đời thải trừ ở người xơ gan là 3 - 6 giờ.

Chỉ định

Trào ngược dạ dày - thực quản.

Loét dạ dày, tá tràng.

Dự phòng loét dạ dày, tá tràng do dùng thuốc chống viêm không steroid, do stress.

Hội chứng Zollinger - Ellison.

Chống chỉ định

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Trước khi dùng pantoprazol hoặc các thuốc ức chế bơm proton khác, phải loại trừ khả năng bị ung thư dạ dày hoặc thực quản vì thuốc có thể che lấp các triệu chứng và làm chậm chẩn đoán ung thư.

Ở người suy gan nặng, cần xem xét giảm liều pantoprazol hoặc dùng cách ngày. Có thể dùng liều uống hoặc tiêm tĩnh mạch tối đa là 20 mg/ngày hoặc uống 40 mg, cách 1 ngày 1 lần. Liều trên 40 mg/ngày chưa được nghiên cứu ở người bệnh suy gan. Phải theo dõi các enzym gan trong quá trình điều trị. Nếu thấy tăng, phải ngừng thuốc.

Ở người suy thận: Đa số các nghiên cứu đều không thấy sự thay đổi về дược động học của pantoprazol. Không khuyến cáo phải điều chỉnh liều ở nhóm bệnh nhân này. Tuy nhiên chỉ nên dùng liều uống đến tối đa là 40 mg.

Trẻ em: Dữ liệu ở trẻ em còn hạn chế. Không dùng pantoprazol cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ khi dùng pantoprazol trên người trong thời kỳ mang thai. Chỉ dùng pantoprazol khi thật cần thiết trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Pantoprazol có phân bố vào sữa mẹ, cần cân nhắc ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc tùy theo lợi ích của pantoprazol với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn

Nhìn chung, pantoprazol dung nạp tốt cả khi điều trị ngắn hạn và dài hạn. Các thuốc ức chế bom proton làm giảm độ acid dạ dày, có thể tăng nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt, chóng mặt, nhức đầu.

Da: Ban da, mày đay.

Tiêu hóa: Khô miệng, buồn nôn, nôn, đầy hơi, đau bụng, táo bón, ỉa chảy.

Cơ khớp: Đau cơ, đau khớp.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Suy nhược, choáng váng, chóng mặt, mất ngủ.

Da: Ngứa.

Gan: Tăng enzym gan.

Hiem gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Toát mồ hôi, phù ngoại biên, tình trạng khó chịu, phản vệ.

Da: Ban dát sần, trứng cá, rụng tóc, viêm da tróc vảy, phù mạch, hồng ban đa dạng.

Tiêu hóa: Viêm miệng, ợ hơi, rối loạn tiêu hóa.

Mắt: Nhìn mờ, chứng sợ ánh sáng.

Thần kinh: Ngủ gà, tình trạng kích động hoặc ức chế, ù tai, nhầm lẫn, ảo giác, dị cảm.

Máu: Tăng bạch cầu ura acid, giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Nội tiết: Liệt dương, bất lực ở nam giới.

Tiết niệu: Đái máu, viêm thận kẽ.

Gan: Viêm gan vàng da, bệnh não ở người suy gan, tăng triglycerid.

Rối loạn điện giải: Giảm natri huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Pantoprazol thường dung nạp tốt: Đau bụng, ỉa chảy, nhức đầu, mệt mỏi thường hết khi tiếp tục điều trị, rất ít khi phải ngừng thuốc. Cần phải theo dõi các triệu chứng như nhìn mờ, trầm cảm, viêm da, đái ra máu, phát ban, liệt dương... Nếu kéo dài phải ngừng thuốc hoặc chuyển sang thuốc khác.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Pantoprazol được dùng dưới dạng muối natri: 11,28 mg pantoprazol natri tương đương với 10 mg pantoprazol.

Đường uống: Dùng mỗi ngày một lần vào buổi sáng, trước hoặc sau bữa ăn đều được. Thuốc kháng acid có thể uống đồng thời với thuốc này.

Vì pantoprazol bị phá hủy ở môi trường acid nên phải dùng dưới dạng viên bao tan trong ruột. Khi uống pantoprazol phải nuốt cả viên, không được bẻ, nhai làm vỡ viên thuốc. Phải tuân thủ cả đợt điều trị.

Liều dùng:

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản: Uống mỗi ngày một lần từ 20 - 40 mg vào buổi sáng trong 4 tuần, có thể tăng tối 8 tuần nếu cần thiết. Để lành viêm trót thực quản, điều trị có thể được phép kéo dài đến 16 tuần.

Điều trị duy trì có thể tiếp tục với 20 tới 40 mg mỗi ngày. Một cách khác, với các triệu chứng hay tái diễn, có thể dùng phác đồ 20 mg mỗi ngày theo nhu cầu.

Loét dạ dày - tá tràng: Uống mỗi ngày một lần 40 mg trong 2 - 4 tuần đối với loét tá tràng và 4 - 8 tuần đối với loét dạ dày lành tính. Để kiểm soát *H. pylori*, có thể phối hợp pantoprazol với 2 kháng sinh trong phác đồ điều trị 3 thuốc hoặc 4 thuốc trong một tuần. Một phác đồ hiệu quả gồm pantoprazol 40 mg, 2 lần mỗi ngày (uống buổi sáng và tối) phối hợp với clarithromycin 500 mg, ngày 2 lần và amoxicilin 1 g, ngày 2 lần hoặc phối hợp với clarithromycin 250 mg, ngày 2 lần và metronidazol 400 mg, ngày 2 lần.

Dụ phòng loét đường tiêu hóa do thuốc chống viêm không steroid: uống ngay một lần 20 mg.

Tình trạng tăng tiết acid bệnh lý trong hội chứng Zollinger - Ellison: Uống liều khởi đầu là 80 mg mỗi ngày sau đó điều chỉnh theo yêu cầu, có thể lên tới 240 mg mỗi ngày. Nếu liều hàng ngày lớn hơn 80 mg thì chia làm 2 lần.

Đường tiêm: Pantoprazol có thể tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất trên 2 phút hoặc truyền tĩnh mạch khi bệnh nặng, chủ yếu trong loét dạ dày, tá tràng đang chảy máu.

Loét dạ dày - tá tràng, trào ngược dạ dày thực quản: Tiêm tĩnh mạch mỗi ngày một lần 40 mg, trong thời gian ít nhất 2 phút hoặc truyền tĩnh mạch trong vòng 15 phút (pha lọ 40 mg pantoprazol với 10 ml dung dịch natri clorid 0,9%, hòa loãng với 100 ml dịch truyền. Dịch truyền có thể là dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, dextrose 5% hoặc dung dịch Ringer lactat. Khi pha loãng như vậy, có thể có kết tủa tuy vậy không làm thay đổi chất lượng thuốc nhưng phải truyền qua bộ lọc của dây truyền và phải truyền riêng rẽ với các dung dịch tiêm khác.

Tương tác thuốc

Pantoprazol được chuyển hóa qua gan nhờ hệ thống enzym cytochrom P₄₅₀. Không loại trừ có thể có tương tác với một chất khác cũng được chuyển hóa qua chính hệ thống enzym này. Tuy nhiên không thấy có tương tác nào có ý nghĩa lâm sàng giữa pantoprazol với các thuốc như carbamazepin, cafein, diazepam, diclofenac, digoxin, ethanol, glibenclamid, metoprolol, naproxen, nifedipin, phenytoin, piroxicam, theophyllin và thuốc tránh thai uống.

Giống như các thuốc ức chế bom proton khác, pantoprazol có thể làm giảm hấp thu một số thuốc mà sự hấp thu của chúng phụ thuộc vào pH dạ dày như ketoconazol, itraconazol. Không có tương tác giữa pantoprazol với các antacid uống cùng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trong bao bì kín.

Quá liều và xử trí

Không có triệu chứng quá liều nào được biết ở người. Các liều tới 240 mg được tiêm trong 2 phút bằng đường tĩnh mạch mà vẫn dung nạp tốt.

Trường hợp quá liều mà có những dấu hiệu ngộ độc trên lâm sàng, thì áp dụng cách điều trị triệu chứng.

Thông tin quy chế

Pantoprazol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Amfapraz 40; Antaloc; Cadipanto; Cafocid; Dogastrol; Duomeprin; Hansazol; Hasanloc 40; Helisec; Mepantop; Meyerpanzol; Naptogast 20; Opepanto; Pandonam; Pantagi; Pantonew; Pantopil; Pantostad 40; Pantozed 40; Pipanzin; Prohibit; Razopral; Vintolox.

PAPAVERIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Papaverine hydrochloride.

Mã ATC: A03AD01, G04BE02.

Loại thuốc: Thuốc chống co thắt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 30 mg, 40 mg, 60 mg, 100 mg. Nang uống giải phóng kéo dài: 150 mg.

Thuốc tiêm: 30 mg/ml, 40 mg/2 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Papaverin là alkaloid chiết xuất từ nhựa thuốc phiện hoặc tông hợp, thuộc nhóm benzylisoquinolin. Tác dụng điều trị chủ yếu của papaverin là chống co thắt cơ trơn. Tác dụng chống co thắt của papaverin chủ yếu ở các mạch máu gồm cơ động mạch vành, não, phổi và mạch máu ngoại vi. Papaverin cũng gây giãn cơ trơn phế quản, đường tiêu hóa, niệu quản và đường mật. Papaverin làm thư giãn cơ tim do ức chế trực tiếp tính kích thích của cơ tim, kéo dài thời gian tro và làm giảm sự dẫn truyền.

Tác dụng chống co thắt của papaverin trực tiếp và không liên quan tới sự phân bố thần kinh ở cơ và cơ vẫn đáp ứng với thuốc và những kích thích khác gây co. Khi có tắc mạch, thuốc có thể tác dụng, do chống lại sự co mạch phản xạ ở mạch nhánh. Papaverin có hai cơ chế tác dụng chống co thắt, gồm ức chế phosphoryl-hóa do oxy-hóa và cản trở calci trong khi co cơ. Thuốc ít tác dụng trên hệ thần kinh trung ương, mặc dù liều cao có thể gây ức chế ở một số người bệnh. Cũng có hoạt tính chẹn kênh calci yếu khi dùng liều cao. Papaverin ít có tác dụng giảm đau.

Trước kia papaverin đã được dùng để chống thiếu máu não, thiếu máu ngoại vi do co thắt động mạch, thiếu máu cơ tim, co thắt phế quản hen, con đau thắt ngực. Tuy nhiên, tác dụng và hiệu quả không rõ rệt nên ngày nay các chỉ định này đã bị loại bỏ và thay thế bằng các thuốc có hiệu quả hơn.

Ngoài các tác dụng đã nêu trên, papaverin còn được dùng để điều trị rối loạn cương dương vật ở nam giới bằng cách tiêm thuốc vào thể hang. Tác dụng không mong muốn khi tiêm thuốc vào thể hang thường là gây cương đau dương vật kéo dài, hoặc gây nhiễm khuẩn, tụ máu tại chỗ, có thể bị xơ hóa hoặc vẹo dương vật nếu dùng trong thời gian dài.

Papaverin thường được dùng dưới dạng muối hydrochlorid. Các dạng muối papaverin codecarboxylat, cromesilat, hydrobromid, nicotinat, sulfat và teprsiglat đã được dùng.

Dược động học

Papaverin hydrochlorid hấp thu tốt qua đường tiêu hóa và tác dụng xuất hiện khá nhanh. Thuốc phân bố khắp cơ thể, có nồng độ cao nhất ở mô mỡ và gan. Nửa đời sinh học theo đường uống khoảng 1 - 2 giờ, nhưng trị số này thay đổi với từng người bệnh. Tuy nhiên có thể duy trì nồng độ huyết tương khá hàng định bằng cách uống thuốc cách nhau 6 giờ. Uống dạng thuốc giải phóng kéo dài có thể giải phóng liên tục papaverin hydrochlorid trong thời gian 12 giờ. Có tới 90% thuốc gắn với protein huyết tương. Thuốc chuyển hóa chính và nhanh ở gan, bài tiết trong nước tiểu, chủ yếu dưới dạng liên hợp glucuronid của các chất chuyển hóa dạng phenolic. Sinh khả dụng khi uống khoảng 54%. Nửa đời của thuốc khoảng 30 - 120 phút.

Chỉ định

Papaverin có thể dùng để chống co thắt cơ trơn đường tiêu hóa, đường niệu, đường mật, nhưng không dùng để chữa co thắt mạch vành, mạch não, co thắt phế quản như trước kia. Cho nên chỉ định của papaverin chỉ nên cho khi có:

Đau bụng do tăng nhu động ruột, dạ dày.

Cơn đau quặn thận.

Cơn đau quặn mật.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với papaverin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Khi có bล襆 nhĩ - thất hoàn toàn và phải dùng hết sức thận trọng khi có suy giảm dẫn truyền, vì thuốc có thể gây ngoại tâm thu thất nhất thời, có thể là ngoại tâm thu hoặc con nhịp nhanh kịch phát. Bệnh Parkinson.

Thận trọng

Phải dùng papaverin hydrochlorid một cách hết sức thận trọng cho người bệnh tăng nhãn áp, bệnh glôcôm. Thuốc tiêm papaverin hydrochlorid được dùng dưới sự giám sát của bác sĩ có kinh nghiệm. Phải tiêm tĩnh mạch chậm và rất thận trọng vì nếu tiêm nhanh, có thể gây loạn nhịp và ngừng thở dẫn đến tử vong.

Ngừng dùng papaverin khi những triệu chứng quá mẫn gan trở nên rõ ràng (triệu chứng về tiêu hóa, vàng da), hoặc thấy có tăng bạch cầu ura eosin, hoặc khi những kết quả xét nghiệm chức năng gan biến đổi.

Không dùng cho trẻ sơ sinh do tăng nguy cơ giãn mạch não của thuốc và có thể chảy máu trong sọ.

Độ an toàn và hiệu quả của papaverin ở trẻ em chưa được xác định. Không dùng papaverin trong thời gian dài vì có thể dẫn đến phụ thuộc vào thuốc.

Thời kỳ mang thai

Không biết papaverin có thể gây độc hại với thai nhi khi dùng cho người mang thai, hoặc có thể ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hay không. Không dùng papaverin cho người mang thai trừ khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Không biết papaverin có bài tiết trong sữa người hay không. Vì nhiều thuốc được bài tiết trong sữa người, nên cần thận trọng cân nhắc lợi ích và nguy cơ khi dùng papaverin cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Mặc dù độc tính của papaverin hydrochlorid thấp sau khi uống, nhưng đã gặp những ADR do tác dụng trên các hệ thần kinh thực vật và trung ương. Những ADR về tiêu hóa, viêm gan và quá mẫn gan cũng đã được thông báo.

Ít gặp, $1/1\,000 < ADR < 1/100$

Tim mạch: Đỏ bừng mặt, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp nhẹ, loạn nhịp khi tiêm tĩnh mạch nhanh.

TKTW: Chóng mặt, ngủ gà, an thần, ngủ lịm, nhức đầu.

Tiêu hóa: Buôn nôn, táo bón, chán ăn, ỉa chảy.

Gan: Quá mẫn gan, viêm gan mạn tính.

Hô hấp: Ngừng thở (nếu tiêm tĩnh mạch nhanh).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng dùng papaverin khi thấy có quá mẫn gan với những triệu chứng về tiêu hóa, vàng da, hoặc có tăng bạch cầu ura eosin, hoặc nếu kết quả xét nghiệm chức năng gan biến đổi.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Papaverin hydrochlorid có thể dùng uống hoặc tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm.

Có thể dùng papaverin uống trong hoặc sau bữa ăn, hoặc với sữa hoặc các antacid để làm giảm rối loạn tiêu hóa. Tiêm tĩnh mạch khi cần có tác dụng ngay, nhưng phải tiêm chậm trong thời gian 1 - 2 phút để tránh những ADR nghiêm trọng.

Liều lượng:**Uống:**

Liều papaverin hydrochlorid thường dùng uống cho người lớn một lần 40 - 100 mg, ngày 2 - 3 lần; có thể dùng tới 600 mg/ngày. Trong các trường hợp cần thiết, có thể dùng viên nang giải phóng kéo dài 150 mg: 1 viên/lần, ngày 3 lần hoặc 2 viên/lần, ngày 2 lần.

Tiêm:

Liều thuốc tiêm papaverin hydrochlorid thường dùng cho người lớn là 30 mg; tuy nhiên có thể dùng liều 30 - 120 mg, tiêm nhắc lại cứ 3 - 4 giờ một lần, nếu cần. Trong điều trị ngoại tâm thu tim, 2 liều có thể cho cách nhau 10 phút. Người cao tuổi thường dùng liều 30 - 65 mg (hiếm khi tới 120 mg), tiêm nhắc lại cứ 3 giờ một lần. Liều tối 30 mg được phối hợp với phenolamin.

Trẻ em có thể dùng 4 - 6 mg/kg/24 giờ, chia thành 4 liều nhỏ, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch.

Tương tác thuốc

Các thuốc ức chế hệ TKTW làm tăng nhẹ tác dụng của papaverin. Morphin có tác dụng hiệp đồng với papaverin.

Khi dùng đồng thời, papaverin có thể cản trở tác dụng điều trị của levodopa ở người bệnh Parkinson; papaverin có thể phong bế các thụ thể dopamin. Tránh dùng papaverin ở người bệnh Parkinson, đặc biệt khi người bệnh này đang điều trị với levodopa.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản các chế phẩm papaverin hydrochlorid ở nhiệt độ 15 - 30 °C; viên tác dụng kéo dài phải bảo quản tránh ánh nắng. Thuốc tiêm papaverin hydrochlorid phải bảo quản tránh ánh sáng (giữ nguyên bao bì carton đến khi sử dụng) và không để đóng lạnh thuốc tiêm.

Tương kỵ

Không trộn lẫn thuốc tiêm papaverin hydrochlorid với dung dịch tiêm Ringer lactat vì có thể gây tủa.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Nói chung, những biểu hiện của quá liều do vận mạch không ổn định, gồm buồn nôn, nôn, yếu cơ, ức chế hệ TKTW, rung giật nhân cầu, song thị, toát mồ hôi, đỏ bừng, chóng mặt, và nhịp tim nhanh xoang; khi quá liều nặng, papaverin ức chế mạnh hô hấp tế bào và là thuốc chẹn kênh calci yếu. Sau khi uống liều 15 g papaverin hydrochlorid, đã nhận thấy có nhiễm acid với tăng thông khí, tăng glucose huyết, và giảm kali huyết.

Xử trí: Khi quá liều papaverin, phải bảo vệ đường thở của người bệnh thông khí và truyền dịch hỗ trợ. Theo dõi cẩn thận những dấu hiệu nặng đe dọa cuộc sống, các khí trong máu và các chỉ số hóa sinh trong máu.

Nếu co giật xảy ra, điều trị bằng diazepam, phenytoin hoặc phenobarbital. Khi có những co giật khó điều trị, có thể dùng thiopental hoặc halothan để gây mê, và thuốc phong bế thần kinh - cơ để gây liệt. Có thể truyền dịch tĩnh mạch, đặt chân người bệnh ở tư thế nâng cao và/hoặc có thể dùng một thuốc tăng huyết áp như dopamin, noradrenalin để điều trị hạ huyết áp. Có thể dùng calci gluconat để điều trị các tác dụng có hại về tim; theo dõi nồng độ calci huyết tương và điện tâm đồ. Không biết có thể loại bỏ papaverin bằng tăng cường bài niệu, thải tách màng bụng hoặc thải tách máu hay không.

Thông tin qui chế

Papaverin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Opispas; Paparin; Paverid.

PARACETAMOL

(Acetaminophen)

Tên chung quốc tế: Paracetamol.

Mã ATC: N02BE01.

Loại thuốc: Giảm đau; hạ sốt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang (uống): 500 mg.

Nang (chứa bột để pha dung dịch): 80 mg.

Gói để pha dung dịch uống: 80 mg, 120 mg, 150 mg/5 ml.

Dung dịch uống: 130 mg/5 ml, 160 mg/5 ml, 48 mg/ml, 167 mg/5 ml, 100 mg/ml.

Dung dịch truyền tĩnh mạch: 10 mg/ml (100 ml).

Viên nén sủi bọt: 500 mg.

Hỗn dịch: 160 mg/5 ml, 100 mg/ml.

Viên nhai: 80 mg, 100 mg, 160 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài, bao phim: 650 mg.

Viên nén bao phim: 160 mg, 325 mg, 500 mg.

Thuốc đạn: 80 mg, 120 mg, 125 mg, 150 mg, 300 mg, 325 mg, 650 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Paracetamol (acetaminophen hay N-acetyl-p-aminophenol) là chất chuyển hóa có hoạt tính của phenacetin, là thuốc giảm đau - hạ sốt hữu hiệu có thể thay thế aspirin; tuy vậy, khác với aspirin, paracetamol không có hiệu quả điều trị viêm. Với liều ngang nhau tính theo gam, paracetamol có tác dụng giảm đau và hạ sốt tương tự như aspirin.

Paracetamol làm giảm thân nhiệt ở người bệnh sốt, nhưng hiếm khi làm giảm thân nhiệt ở người bình thường. Thuốc tác động lên vùng dưới đồi gây hạ nhiệt, tỏa nhiệt tăng do giãn mạch và tăng lưu lượng máu ngoại biên.

Với liều điều trị, paracetamol ít tác động đến hệ tim mạch và hô hấp, không làm thay đổi cân bằng acid - base, không gây kích ứng, loét hoặc chảy máu dạ dày như khi dùng salicylat. Tác dụng của paracetamol trên hoạt tính cyclooxygenase chưa được biết đầy đủ. VỚI LIỀU 1 g/ngày, paracetamol là một thuốc ức chế cyclooxygenase yếu. Tác dụng ức chế của paracetamol trên cyclooxygenase-1 yếu. Paracetamol thường được chọn làm thuốc giảm đau và hạ sốt, đặc biệt ở người cao tuổi và ở người có chống chỉ định dùng salicylat hoặc NSAID khác, như người bị hen, có tiền sử loét dạ dày tá tràng và trẻ em.

Paracetamol không có tác dụng trên sự kết tập tiểu cầu hoặc thời gian chảy máu.

VỚI LIỀU ĐIỀU TRỊ, paracetamol chuyển hóa chủ yếu qua phản ứng liên hợp sulfat và glucuronid. Một lượng nhỏ thường chuyển thành một chất chuyển hóa độc, *N*-acetyl-*p*-benzoquinonimin (NAPQI). NAPQI được khử độc bằng glutathion và đào thải vào nước tiểu và/hoặc mật. Khi chất chuyển hóa không được liên hợp với glutathion sẽ gây độc cho các tế bào gan và gây hoại tử tế bào. Paracetamol thường an toàn khi dùng với liều điều trị, vì lượng NAPQI được tạo thành tương đối ít và glutathion tạo thành trong tế bào gan đủ liên hợp với NAPQI. Tuy nhiên, khi quá liều hoặc đôi khi với liều thường dùng ở một số người nhạy cảm (như suy dinh dưỡng, hoặc tương tác thuốc, nghiện rượu, cơ địa di truyền), nồng độ NAPQI có thể tích luỹ gây độc cho gan.

Dược động học

Hấp thu: Paracetamol được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Thức ăn có thể làm viên nén giải phóng kéo dài paracetamol chậm được hấp thu một phần. Thức ăn giàu

carbohydrat làm giảm tỷ lệ hấp thu của paracetamol. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt trong vòng 30 - 60 phút sau khi uống với liều điều trị.

Phân bố: Paracetamol phân bố nhanh và đồng đều trong phần lớn các mô của cơ thể. Khoảng 25% paracetamol trong máu kết hợp với protein huyết tương.

Thải trừ: Nửa đời huyết tương của paracetamol là 1,25 - 3 giờ, có thể kéo dài với liều gây độc hoặc ở người bệnh có thương tổn gan. Sau liều điều trị, có thể tìm thấy 90 - 100% thuốc trong nước tiểu trong ngày thứ nhất, chủ yếu sau khi liên hợp trong gan với acid glucuronic (khoảng 60%), acid sulfuric (khoảng 35%) hoặc cystein (khoảng 3%); cũng phát hiện thấy một lượng nhỏ những chất chuyển hóa hydroxyl - hoá và khử acetyl. Trẻ nhỏ ít khả năng glucuro liên hợp với thuốc hơn so với người lớn.

Paracetamol bị N-hydroxyl hóa bởi cytochrom P₄₅₀ để tạo nên N-acetyl-benzoquinonimin (NAPQ), một chất trung gian có tính phản ứng cao. Chất chuyển hóa này bình thường phản ứng với các nhóm sulphydryl trong glutathion và bị khử hoạt tính. Tuy nhiên, nếu uống liều cao paracetamol, chất chuyển hóa này được tạo thành với lượng đủ để làm cạn kiệt glutathion của gan; trong tình trạng đó, chất NAPQ không được liên hợp với glutathion gây độc cho tế bào gan, dẫn đến viêm và có thể dẫn đến hoại tử gan.

Chỉ định

Paracetamol được dùng rộng rãi trong điều trị các chứng đau và sốt từ nhẹ đến vừa.

Dau

Paracetamol được dùng giảm đau tạm thời trong điều trị chứng đau nhẹ và vừa. Thuốc có hiệu quả nhất là làm giảm đau cường độ thấp có nguồn gốc không phải nội tạng.

Paracetamol không có tác dụng trị thấp khớp. Paracetamol là thuốc thay thế salicylat (được ưa thích ở người bệnh chống chỉ định hoặc không dung nạp salicylat) để giảm đau nhẹ hoặc hạ sốt.

Sốt

Paracetamol thường được dùng để giảm thân nhiệt ở người bệnh sốt do mọi nguyên nhân nhưng không làm giảm thân nhiệt ở người bình thường. Tuy vậy, liệu pháp hạ sốt nói chung không đặc hiệu, không ảnh hưởng đến tiến trình của bệnh cơ bản, và có thể che lấp tình trạng bệnh của người bệnh.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với paracetamol hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Suy gan nặng.

Thận trọng

Paracetamol tương đối không độc với liều điều trị, và khi dùng dưới sự hướng dẫn của thầy thuốc. Tuy nhiên, dùng quá liều paracetamol là nguyên nhân chính gây suy gan cấp. Dùng nhiều chế phẩm chứa paracetamol (acetaminophen) đồng thời có thể dẫn đến hậu quả có hại (như quá liều paracetamol).

Phản ứng da nghiêm trọng, có khả năng gây tử vong bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân (AGEP: Acute generalized exanthematous), hội chứng Lyell tuy hiếm nhưng đã xảy ra với paracetamol, thường không phụ thuộc vào tác dụng của các thuốc khác. Tuy các thuốc giảm đau và hạ sốt khác (như NSAID) có thể gây các phản ứng tương tự, mẫn cảm chéo với paracetamol không xảy ra. Người bệnh cần phải ngừng dùng paracetamol và đi khám thầy thuốc ngay khi thấy phát ban hoặc các biểu hiện khác ở da hoặc các phản ứng mẫn cảm trong khi điều trị. Người bệnh có tiền sử có các phản ứng như vậy không nên dùng các chế phẩm chứa paracetamol.

Đôi khi có những phản ứng da gồm ban đỏ sần ngứa và mày đay; những phản ứng mẫn cảm khác gồm phù thanh quản, phù mạch,

và những phản ứng kiêu phản vệ có thể ít khi xảy ra. Giảm tiêu cầu, giảm bạch cầu, và giảm toàn thể huyết cầu đã xảy ra với việc sử dụng những dẫn chất p-aminophenol, đặc biệt khi dùng kéo dài các liều lớn. Giảm bạch cầu trung tính và ban xuất huyết giảm tiêu cầu đã xảy ra khi dùng paracetamol. Hiếm gặp mất bạch cầu hạt ở người bệnh dùng paracetamol.

Người bị phenylketon - niệu (nghĩa là, thiếu hụt gen xác định tình trạng của phenylalanin hydroxylase) và người phải hạn chế lượng phenylalanin đưa vào cơ thể phải được cảnh báo là một số chế phẩm paracetamol chứa aspartam, sẽ chuyển hóa trong dạ dày - ruột thành phenylalanin sau khi uống.

Một số dạng thuốc paracetamol có trên thị trường chứa sulfit có thể gây phản ứng kiêu dị ứng, gồm cả phản vệ và những cơn hen de dọa tính mạng hoặc ít nghiêm trọng hơn ở một số người quá mẫn. Thường gặp ở người bệnh hen nhiều hơn ở người không hen.

Phai thận trọng khi dùng paracetamol cho người bị suy gan, suy thận, người nghiện rượu, suy dinh dưỡng mạn tính hoặc bị mất nước. Tránh dùng liều cao, dùng kéo dài và dùng theo đường tĩnh mạch cho người bị suy gan.

Phai dùng paracetamol thận trọng ở người bệnh có thiếu máu từ trước, vì chúng xanh tim có thể không biểu lộ rõ, mặc dù nồng độ cao ở mức nguy hiểm của methemoglobin trong máu.

Uống nhiều rượu có thể gây tăng độc tính với gan của paracetamol, nên tránh hoặc hạn chế uống rượu.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được tính an toàn của paracetamol dùng khi thai nghén liên quan đến ADR có thể có đối với phát triển thai. Do đó, chỉ nên dùng paracetamol ở người mang thai khi thật cần.

Thời kỳ cho con bú

Nghiên cứu ở người mẹ cho con bú, dùng paracetamol không thấy có ADR ở trẻ nhỏ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phản ứng da nghiêm trọng như hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, hoại tử biểu bì nhiễm độc, mụn mủ ban đỏ toàn thân cấp tuy hiếm xảy ra, nhưng có khả năng gây tử vong. Nếu thấy xuất hiện ban hoặc các biểu hiện khác về da, phải ngừng dùng thuốc và thăm khám thầy thuốc.

Ban da và những phản ứng dị ứng khác thỉnh thoảng xảy ra. Thường là ban đỏ hoặc mày đay, nhưng đôi khi nặng hơn và có thể kèm theo sốt do thuốc và thương tổn niêm mạc. Nếu thấy sốt, bọng nước quanh các hốc tự nhiên, nên nghĩ đến hội chứng Stevens-Johnson, phải ngừng thuốc ngay. Quá liều paracetamol có thể dẫn đến tổn thương gan nặng và đôi khi hoại tử ống thận cấp. Người bệnh mẫn cảm với salicylat hiếm khi mẫn cảm với paracetamol và những thuốc có liên quan. Trong một số ít trường hợp riêng lẻ, paracetamol đã gây giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và giảm toàn thể huyết cầu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Ban.

Dạ dày - ruột: Buồn nôn, nôn.

Huyết học: Loạn tao máu (giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu), thiếu máu.

Thận: Bệnh thận, độc tính thận khi lạm dụng dài ngày.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da: Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Lyell, mụn mủ ngoại ban toàn thân cấp tính.

Khác: Phản ứng quá mẫn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra ADR nghiêm trọng, phải ngừng dùng paracetamol. Về điều trị, xin đọc phần: "Quá liều và xử trí".

Khuyến cáo: Các thày thuốc nếu kê đơn các chế phẩm phối hợp chứa paracetamol thì chế phẩm này chỉ chứa bằng hoặc ít hơn 325 mg paracetamol. Tuy liều 2 viên vẫn có thể kê đơn, nếu thích hợp, nhưng trong trường hợp này, tổng liều paracetamol là 650 mg. Phải luôn nhớ đến liều thuốc thứ 2 phối hợp.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Paracetamol thường được dùng theo đường uống. Viên nén paracetamol giải phóng kéo dài, không được nghiền nát, nhai hoặc hòa tan trong chất lỏng. Đôi với người bệnh không uống được, có thể dùng dạng thuốc dạng đặt trực tràng; tuy vậy liều đặt trực tràng cần thiết để có cùng nồng độ huyết tương có thể cao hơn liều uống. Phải lắc kỹ dung dịch treo trước khi dùng.

Dung dịch để truyền tĩnh mạch phải được pha loãng với nồng độ tối thiểu là 1 mg/ml trong dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5% và phải được dùng trong vòng 1 giờ sau khi pha. Không được dùng paracetamol để tự điều trị giảm đau quá 10 ngày ở người lớn hoặc quá 5 ngày ở trẻ em, trừ khi do thày thuốc hướng dẫn, vì đau nhiều và kéo dài như vậy có thể là dấu hiệu của một tình trạng bệnh lý cần được chẩn đoán và điều trị có giám sát bởi thày thuốc.

Không dùng paracetamol cho người lớn và trẻ em để tự điều trị sốt cao (trên 39,5 °C), sốt kéo dài trên 3 ngày, hoặc sốt tái phát, trừ khi do thày thuốc hướng dẫn, vì sốt như vậy có thể là dấu hiệu của một bệnh nặng cần được thày thuốc chẩn đoán nhanh chóng.

Uống, đặt trực tràng: Để giảm thiểu nguy cơ quá liều, không nên cho trẻ em quá 5 liều paracetamol để giảm đau hoặc hạ sốt trong vòng 24 giờ, trừ khi do thày thuốc hướng dẫn. Để hạ sốt sau tiêm chủng cho trẻ 2 - 3 tháng tuổi: Liều dùng là 60 mg; có thể thêm liều thứ hai sau 6 giờ nếu cần. Nếu sau đó trẻ vẫn bị sốt thì cần đi khám.

Liều lượng:

Người lớn:

Liều uống thường dùng là 0,5 - 1 g/lần, 4 - 6 giờ một lần; tối đa là 4 g/ngày. **Đặt trực tràng:** 0,5 - 1 g/lần, 4 - 6 giờ một lần, tối đa 4 lần/ngày.

Truyền tĩnh mạch trong 15 phút: Liều được tính theo cân nặng như sau: Trên 50 kg: Liều một lần là 1 g, cứ cách 4 - 6 giờ truyền một lần, liều tối đa là 4 g/ngày. Dưới 50 kg: Liều một lần là 15 mg/kg, cứ cách 4 - 6 giờ truyền một lần; tối đa là 60 mg/kg/ngày. Không được vượt quá liều tối đa 3 g/ngày ở bệnh nhân nghiện rượu, suy dinh dưỡng mạn, bị mất nước.

Trẻ em:

Dau, sốt:

Uống: Sơ sinh 28 - 32 tuần chỉnh theo tuổi thai: 20 mg/kg một liều duy nhất; sau đó nếu cần, 10 - 15 mg/kg, cách 8 - 12 giờ, tối đa 30 mg/kg/ngày chia làm nhiều liều nhỏ. Sơ sinh trên 32 tuần chỉnh theo tuổi thai: 20 mg/kg một liều duy nhất; sau đó, 10 - 15 mg/kg cách 8 - 12 giờ nếu cần; tối đa 60 mg/kg/ngày, chia thành nhiều liều nhỏ. Trẻ em 1 - 3 tháng tuổi: 30 - 60 mg, uống nhắc lại sau 8 giờ nếu cần.

Trẻ em 3 - 6 tháng tuổi: 60 mg; Trẻ em 6 tháng - 2 tuổi: 120 mg; Trẻ em 2 - 4 tuổi: 180 mg; Trẻ em 4 - 6 tuổi: 240 mg; Trẻ em 6 - 8 tuổi: 240 - 250 mg; Trẻ em 8 - 10 tuổi: 360 - 375 mg; Trẻ em 10 - 12 tuổi: 480 - 500 mg; Trẻ em 12 - 16 tuổi: 480 - 750 mg; Trẻ em 16 - 18 tuổi: 500 mg - 1 g. Các liều cho trẻ từ 3 tháng - 18 tuổi có thể nhắc lại sau 4 - 6 giờ nếu cần, tối đa 4 liều/24 giờ.

Đặt trực tràng: Sơ sinh 28 - 32 tuần (chỉnh theo tuổi thai): Liều một lần là 20 mg/kg sau đó cứ 12 giờ lại dùng 10 - 15 mg/kg nếu cần thiết; liều tối đa là 30 mg/kg/ngày chia thành nhiều liều nhỏ. Sơ sinh > 32 tuần chỉnh theo tuổi thai: Liều ban đầu là 30 mg/kg sau đó 15 - 20 mg/kg, cứ 8 giờ một lần; tối đa là 60 mg/kg/ngày

chia thành nhiều liều nhỏ. Trẻ 1 - 3 tháng tuổi: 30 - 60 mg/lần, 8 giờ một lần nếu cần thiết. Trẻ 3 tháng - 1 tuổi: 60 - 125 mg/lần; 1 - 5 tuổi: 125 - 250 mg/lần; 5 - 12 tuổi: 250 - 500 mg/lần. Trẻ 3 tháng - 12 tuổi dùng tối đa 4 lần/24 giờ. Trẻ em 12 - 18 tuổi: 500 mg cách 4 - 6 giờ/lần.

Truyền tĩnh mạch trong 15 phút: Liều được tính theo cân nặng. Sơ sinh thiếu tháng trên 32 tuần chỉnh theo tuổi thai, 7,5 mg/kg cách 8 giờ/lần, tối đa 25 mg/kg/24 giờ. Sơ sinh: 10 mg/kg cách 4 - 6 giờ/lần; tối đa 30 mg/kg/24 giờ. Trẻ em cân nặng < 10 kg: 10 mg/kg cách 4 - 6 giờ/lần; tối đa 30 mg/kg/24 giờ. Trẻ em cân nặng 10 - 50 kg: 15 mg/kg cách nhau 4 - 6 giờ/lần; tối đa 60 mg/kg/24 giờ. Trẻ em cân nặng > 50 kg: Dùng liều như người lớn. Đau sau phẫu thuật:

Uống: Trẻ em 1 tháng - 6 tuổi: 20 - 30 mg/kg một liều duy nhất, sau đó 15 - 20 mg/kg, cách 4 - 6 giờ/lần; tối đa 90 mg/kg/24 giờ chia thành nhiều liều nhỏ. Trẻ em 6 - 12 tuổi: 20 - 30 mg/kg (tối đa 1 g) một liều duy nhất, sau đó 15 - 20 mg/kg cách nhau 4 - 6 giờ/lần; tối đa 90 mg/kg/24 giờ (tối đa 4 g/24 giờ) chia làm nhiều liều nhỏ. Trẻ em 12 - 18 tuổi: 1 g cách nhau 4 - 6 giờ/lần (tối đa 4 liều/24 giờ).

Đường trực tràng: Trẻ em 1 - 3 tháng tuổi: 30 mg/kg một liều duy nhất, sau đó 15 - 20 mg/kg, cách 4 - 6 giờ/lần; tối đa 90 mg/kg/24 giờ chia thành nhiều liều nhỏ. Trẻ em 3 tháng - 6 tuổi: 30 - 40 mg/kg một liều duy nhất, sau đó 15 - 20 mg/kg cách nhau 4 - 6 giờ/lần; tối đa 90 mg/kg/24 giờ chia thành nhiều liều nhỏ. Trẻ em 6 - 12 tuổi: 30 - 40 mg/kg (tối đa 1 g) một liều duy nhất, sau đó 20 mg/kg cách 4 - 6 giờ/lần; tối đa 90 mg/kg/24 giờ (tối đa 4 g/24 giờ) chia thành nhiều liều nhỏ. Trẻ em 12 - 18 tuổi: 1 g cách 4 - 6 giờ/lần (tối đa 4 liều/24 giờ).

Sốt sau khi tiêm chủng ở trẻ nhỏ: **Uống:** Trẻ nhỏ 2 - 3 tháng tuổi: 60 mg một liều duy nhất, lặp lại 1 lần sau 4 - 6 giờ nếu cần.

Suy thận: Tiêm tĩnh mạch: $Cl_{cr} \leq 30 \text{ ml/phút}$, giảm liều hàng ngày hoặc giãn rộng khoảng cách tiêm truyền giữa 2 lần truyền. Nếu uống, ở trẻ em, $Cl_{cr} < 10 \text{ ml/phút}$, cho cách nhau 8 giờ/lần. Người lớn, $Cl_{cr} 10 - 50 \text{ ml/phút}$, cho cách nhau 6 giờ/lần. $Cl_{cr} < 10 \text{ ml/phút}$, cho cách nhau 8 giờ/lần.

Suy gan: Dùng thận trọng, dùng liều thấp. Tránh dùng kéo dài.

Tương tác thuốc

Thuốc uống chống đông máu: Uống dài ngày liều cao paracetamol làm tăng nhẹ tác dụng chống đông của coumarin và dẫn chất indandion. Dữ liệu nghiên cứu còn mâu thuẫn nhau và còn ngờ về tương tác này, nên paracetamol được ưa dùng hơn salicylat khi cần giảm đau nhẹ hoặc hạ sốt cho người bệnh đang dùng coumarin hoặc dẫn chất indandion.

Cần phải chú ý đến khả năng gây hạ thân nhiệt nghiêm trọng ở người bệnh dùng đồng thời phenothiazin và liệu pháp hạ nhiệt (như paracetamol).

Uống rượu quá nhiều và dài ngày có thể làm tăng nguy cơ gây độc cho gan của paracetamol.

Thuốc chống co giật (gồm phenytoin, barbiturat, carbamazepin) gây cảm ứng enzym ở microsom gan, có thể làm tăng tính độc hại gan của paracetamol do tăng chuyển hóa thuốc thành những chất độc hại với gan. Ngoài ra, dùng đồng thời isoniazid với paracetamol cũng có thể dẫn đến tăng nguy cơ độc tính với gan, nhưng chưa xác định được cơ chế chính xác của tương tác này. Nguy cơ paracetamol gây độc tính gan gia tăng đáng kể ở người bệnh uống liều paracetamol lớn hơn liều khuyên dùng trong khi đang dùng thuốc chống co giật hoặc isoniazid. Thường không cần giảm liều ở người bệnh dùng đồng thời liều điều trị paracetamol và thuốc chống co giật; tuy vậy, người bệnh phải hạn chế tự dùng paracetamol khi đang dùng thuốc chống co giật hoặc isoniazid. Probenecid có thể làm giảm đào thải paracetamol và làm tăng thời gian nửa đời trong huyết tương của paracetamol.

Isoniazid và các thuốc chống lao làm tăng độc tính của paracetamol đối với gan.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C; tránh để đông lạnh dung dịch hoặc hổn dịch uống.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện

Nhiễm độc paracetamol có thể do dùng một liều độc duy nhất, hoặc do uống lặp lại liều lớn paracetamol (ví dụ, 7,5 - 10 g mỗi ngày, trong 1 - 2 ngày), hoặc do uống thuốc dài ngày. Hoại tử gan phụ thuộc liều là tác dụng độc cấp tính nghiêm trọng nhất do quá liều và có thể gây tử vong.

Buồn nôn, nôn, và đau bụng thường xảy ra trong vòng 2 - 3 giờ sau khi uống liều độc của thuốc. Methemoglobin máu, dẫn đến chứng xanh tím da, niêm mạc và móng tay là một dấu hiệu đặc trưng nhiễm độc cấp tính dẫn chất p-aminophenol; một lượng nhỏ sulfhemoglobin cũng có thể được sản sinh. Trẻ em có khuynh hướng tạo methemoglobin dễ hơn người lớn sau khi uống paracetamol.

Khi bị ngộ độc nặng, ban đầu có thể có kích thích hệ thần kinh trung ương, kích động, và mê sảng. Tiếp theo có thể là ức chế hệ thần kinh trung ương: sưng sờ, hạ thân nhiệt, mệt lá, thở nhanh, nồng; mạch nhanh, yếu, không đều, huyết áp thấp và suy tuần hoàn. Trụy mạch do giảm oxy huyết tương đối và do tác dụng ức chế trung tâm, tác dụng này chỉ xảy ra với liều rất lớn. Sốc có thể xảy ra nếu giãn mạch nhiều. Cơn co giật nghẹt thở gây tử vong có thể xảy ra. Thường hôn mê xảy ra trước khi chết đột ngột hoặc sau vài ngày hôn mê.

Dấu hiệu lâm sàng thương tổn gan trở nên rõ rệt trong vòng 2 đến 4 ngày sau khi uống liều độc. Aminotransferase huyết tương tăng (đôi khi tăng rất cao) và nồng độ bilirubin trong huyết tương cũng có thể tăng; thêm nữa, khi thương tổn gan lan rộng, thời gian prothrombin sẽ kéo dài. Có thể 10% người bệnh bị ngộ độc không được điều trị đặc hiệu đã có thương tổn gan nghiêm trọng; trong số đó 10% đến 20% cuối cùng chết vì suy gan. Suy thận cấp cũng xảy ra ở một số người bệnh. Sinh thiết gan phát hiện hoại tử trung tâm tiêu thùy trừ vùng quanh tĩnh mạch cửa. Ở những trường hợp không tử vong, thương tổn gan phục hồi sau nhiều tuần hoặc nhiều tháng.

Điều trị

Chẩn đoán sớm rất quan trọng trong điều trị quá liều paracetamol. Có những phương pháp xác định nhanh nồng độ thuốc trong huyết tương. Tuy vậy, không được trì hoãn điều trị trong khi chờ kết quả xét nghiệm nếu bệnh sử gợi ý là quá liều nặng. Khi nhiễm độc nặng, điều quan trọng là phải điều trị hỗ trợ tích cực. Cần rửa dạ dày trong mọi trường hợp, tốt nhất trong vòng 4 giờ sau khi uống. Liệu pháp giải độc chính là dùng những hợp chất sulphydryl, có lẽ tác động một phần do bổ sung dự trữ glutathion ở gan. N-acetylcysteine có tác dụng khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Phải dùng thuốc giải độc ngay lập tức, càng sớm càng tốt nếu chưa đến 36 giờ kể từ khi uống paracetamol. Điều trị với N-acetylcysteine có hiệu quả hơn khi cho thuốc trong thời gian dưới 10 giờ sau khi uống paracetamol. Khi cho uống, hòa loãng dung dịch N-acetylcysteine với nước hoặc đồ uống không có rượu để đạt dung dịch 5% và phải uống trong vòng 1 giờ sau khi pha. Cho uống N-acetylcysteine với liều đầu tiên là 140 mg/kg, sau đó cho tiếp 17 liều nữa, mỗi liều 70 mg/kg cách nhau 4 giờ một lần. Chấm dứt điều trị nếu xét nghiệm paracetamol trong huyết tương cho thấy nguy cơ độc hại gan thấp. Cũng có thể dùng N-acetylcysteine theo đường tĩnh mạch: liều ban đầu là 150 mg/kg, pha trong 200 ml glucose 5%, tiêm tĩnh mạch trong 15 phút; sau đó truyền tĩnh mạch liều 50 mg/kg trong 500 ml

glucose 5% trong 4 giờ; tiếp theo là 100 mg/kg trong 1 lít dung dịch trong vòng 16 giờ tiếp theo. Nếu không có dung dịch glucose 5% thì có thể dùng dung dịch natri clorid 0,9%.

ADR của N-acetylcysteine gồm ban da (gồm cả mày đay, không yêu cầu phải ngừng thuốc), buồn nôn, nôn, ỉ chà, và phản ứng kiểu phản vệ.

Nếu không có N-acetylcysteine, có thể dùng methionin (xem chuyên luận Methionin). Nếu đã dùng than hoạt trước khi dùng methionin thì phải hút than hoạt ra khỏi da dày trước. Ngoài ra có thể dùng than hoạt và/hoặc thuốc tẩy muối do chúng có khả năng làm giảm hấp thụ paracetamol.

Thông tin qui chế

Paracetamol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

ABAB; Ace kid 80; Acefalgan; Acemol; Acepron; Acetab 325; Acete 80; Actadol 80; Agicedol; Agimol 150; Agi-Tyfedol 500; Akidmol 150; Amfadol 500; Amtexadol; Andol blue; Angintab; Anogin; Antapara; Apanol fast; Apotel; Asipandol; Atindol; Babylipgan 80; Banalcine; Bcinnalginge; Bé nóng; Bebisot 150; Befadol plus; Befadol S; Beramol; Biogesic; Biragan 80; Biragan kids 80; Bivinadol; Branfangan; Cadigesic; Ccmuphamol 650; Cemofar 150; Cemofat; Cenfena; Cenpadol; Colocol 500; Coolinol; Cophadol; Cophalgan 325; Dasagold; Dasamax; Dasamex; Deliramol; Dipalgan; Dol; Dolcetin 80; Doliprane; Dolnapan; Dolo; Donapu; Dopagan; Dopalogan; Dopiane; Dopramol; Efcilgan; Effalgin; Essebaby; Effemax; Effemigano; Effe-Nic 150; Effepaine; Effer Paralmax; Efferalgan; Efferhasan; Effer-paralmax 150; Effetalvic 250; Eutamol; Fahado; Farmadol; FEB C37; Fenakid; Fizzol; Frantamol; Ofrezelev; Fudtanol; Gidahan; Ginanalgrine; Glotadol 80; Greenfalgan; Halatamol; Hapacol; Hotanol; Ifimol; Infa - Ralgan; Jordapol; Korando; Lessenol; Lotemp; Mebi Pamidol; Medamol; Mediralgan; Mexcold 80; Meyeralgan; Misugal; Mucapten; Mypara; Napharangan; Neopyrin AM/AM; Nicnotaxgin; Nofabri; Novazine; OP.Chol; Pacegan; Pacimol 150; Pafusion; Pamoldon Extra; Panactol; Panalganeffer; Pancidol; Para - OPC; Paracetamolo Ecobi; Paracol; Paracold 250; Paradau; Para-Denk; Paradetsu; Paralgan Effer; Paralmax 650; Paralong 80; Paramed; Paramox; Parasorb; Parazadol; Partamol; Pasafe-N; Paven; Penemi; Penfiva 178; Perfalgan; Phaanedol; Pharcabol; Pletin; P-Mol; pms-Mexcold; pms-Mexcold 150; Pracetamol; Prachick; Praxandol; Prosia; Pycetol; QBI-Phadol; Qualif; Repamax P; Rhetanol ACE; Rifaxon; Robnadol; Roceta; Rocxol; Sacendol E; Sara; SaVi Para 500; Servigesic; Skdol baby; Skdol Plus; Sotragan; Sotraphar Notalzin; SP-Tamol; Staragan; Superangal; Tanafadol; Tanaoptazdon; Tatanol; Telyniol; Temol; Tenamyd actadol 500; Thebymon; Thermodol; Tiphadol 80; Topsea 500; Tovalgan; Travicol; Tuspi; Tydol 80; Tylenol 8 Hour; Vadol 100; Vetocin; Vidutamol; Vinaralgin; Viramol 500; YSPPor; Zoragan.

PARAFIN LỎNG

Tên chung quốc tế: Liquid paraffin.

Mã ATC: A06AA01.

Loại thuốc: Nhuận tràng, thuốc bôi ngoài da.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng lỏng để uống hoặc dùng bôi ngoài.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Parafin lỏng là hỗn hợp hydrocarbon no, lỏng, có nguồn gốc từ dầu lửa, có tác dụng như một chất làm trơn, làm mềm phân, làm chậm sự hấp thu nước nên được dùng làm thuốc nhuận tràng. Sau khi uống, thuốc thể hiện tác dụng trong 6 - 8 giờ. Thuốc thường được uống vào buổi chiều, tuy nhiên không được uống ngay trước khi đi ngủ. Parafin lỏng không bị chuyển hóa trong cơ thể. Parafin lỏng còn có tác dụng làm dịu da, sạch da và được dùng làm tá dược cho thuốc mỡ.

Chỉ định

Chống táo bón.

Thụt thảo phân: Chỉ nên dùng trong các trường hợp thật cần thiết.

Điều trị các trường hợp da khô, bệnh vảy cá hoặc tăng sừng hóa.

Chống chỉ định

Không dùng parafin lỏng nếu cơ thể nhạy cảm với thuốc.

Chống chỉ định dùng đường uống cho trẻ em dưới 6 tuổi, người cao tuổi, người bệnh nằm liệt giường, ốm đau hoặc mang thai, người bệnh nuốt khó, trào ngược thực quản - dạ dày, thoát vị khe thực quản.

Không uống khi đang đau bụng, buồn nôn, nôn.

Tiêm parafin lỏng có thể gây phản ứng u hạt.

Thận trọng

Tránh hít phải parafin lỏng.

Thời kỳ mang thai

Không dùng vì khi uống kéo dài parafin lỏng đã xảy ra trường hợp hạ prothrombin huyết và bệnh chảy máu ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Không có chống chỉ định dùng cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng liều cao đường uống hoặc đường trực tràng có thể gây són phân, kích ứng hậu môn, ngứa hậu môn, có thể gây ảnh hưởng đến cơ chế phản xạ bình thường của trực tràng, tăng nhiễm khuẩn và lâu lành các thương tổn ở hậu môn - trực tràng. Giảm liều có thể giảm thiểu tình trạng són phân này.

Parafin lỏng trước đây được dùng trong một số thuốc bôi niêm mạc mũi và dùng trong nội khoa làm thuốc nhuận tràng. Hiện nay thấy rằng cả hai cách dùng này không an toàn như quan niệm trước đây. Dùng bôi niêm mạc mũi, một lượng nhỏ parafin lỏng có thể bị hít vào phổi và gây viêm phổi "dạng lipid".

Parafin lỏng, dùng liên tục với lượng lớn có thể gây chán ăn, và làm giảm sự hấp thu các vitamin tan trong mỡ (A, D, E, K) và một vài chất khác.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị triệu chứng táo bón ở người lớn và trẻ em 12 tuổi trở lên: Uống parafin lỏng 15 - 30 ml một lần mỗi ngày, uống xa bữa ăn. Nếu uống vào buổi chiều, không nên đi ngủ trong vòng 2 giờ sau khi uống. Không nên dùng kéo dài quá 1 tuần. Nếu không có kết quả, không được vượt quá liều tối đa khuyến cáo.

Trẻ em từ 6 - 11 tuổi: 5 - 15 ml một lần mỗi ngày hoặc chia từng liều nhỏ tối thiểu 5 ml mỗi lần. Parafin lỏng còn được dùng trong thành phần của một số các chế phẩm có chứa các thuốc nhuận tràng khác như cascara, magnesi hydroxyd.

Thụt thảo phân: Dùng liều 120 ml cho người lớn và trẻ em 12 tuổi trở lên trong những trường hợp thật cần thiết.

Trẻ em 2 - 11 tuổi dùng liều 30 - 60 ml.

Tương tác thuốc

Mọi thuốc nhuận tràng đều có thể làm giảm sự hấp thu của các thuốc khác uống đồng thời. Parafin lỏng có thể làm giảm sự hấp thu của các thuốc uống như vitamin tan trong dầu, caroten, thuốc

tránh thai loại uống, các thuốc chống đông máu như coumarin và dẫn xuất indandion. Trong phân, dầu parafin có thể trộn với các sulfamid không hấp thu được (thí dụ phthalylsulfathiazol) làm ảnh hưởng đến tác dụng kháng khuẩn của những thuốc này. Người dùng những thuốc nói trên nên tránh dùng dầu parafin đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng.

PAROXETIN

Tên chung quốc tế: Paroxetine.

Mã ATC: N06AB05.

Loại thuốc: Chống trầm cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg paroxetin (ở dạng paroxetin hydrochlorid anhydrous hoặc hemihydrat).

Hỗn dịch uống: 20 mg paroxetin/10 ml (ở dạng paroxetin hydrochlorid hemihydrat).

Viên nén giải phóng kéo dài: 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg paroxetin (ở dạng paroxetin hydrochlorid hemihydrat).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Paroxetin, dẫn xuất của phenylpiperidin, là một thuốc chống trầm cảm thuộc nhóm thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin tại synap trước của các tế bào thần kinh serotoninergic, làm tăng nồng độ serotonin đến synap sau, từ đó cải thiện các triệu chứng trầm cảm ở bệnh nhân trầm cảm. Giống như các thuốc chống trầm cảm cùng nhóm ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin (fluoxetin, sertraline, citalopram, fluvoxamine), paroxetin có tác dụng làm tăng nhanh nồng độ serotonin tại khe synap của tế bào thần kinh serotoninergic nhưng hiệu quả cải thiện các triệu chứng lâm sàng về trầm cảm trên bệnh nhân lại rất chậm, thường phải từ 3 - 5 tuần, do vậy trường hợp trầm cảm nặng không thể thuyên giảm ngay khi dùng bằng thuốc này.

Không như các thuốc chống trầm cảm 3 vòng cũ hoặc một vài các thuốc chống trầm cảm khác, với liều điều trị paroxetin chỉ có tác dụng ức chế chọn lọc trên kênh thu hồi serotonin mà ít có tác dụng trên các thụ thể khác như kháng cholinergic, chẹn α_1 -adrenergic hoặc kháng histamin hoặc không có tác động xâm đến chức năng tâm lý - vận động và không có tác dụng nhiều đến tần số tim, huyết áp, đáy tháo đường. Vì vậy, nguy cơ tác dụng phụ do kháng cholinergic (hở huyệt áp tư thế đứng) hoặc kháng histamin (buồn ngủ) ít gặp khi sử dụng điều trị bằng paroxetin.

Dược động học

Paroxetin hấp thu chậm nhưng hoàn toàn ở đường tiêu hóa sau khi uống và đạt nồng độ tối đa sau 5 giờ. Thức ăn không ảnh hưởng đáng kể đến quá trình hấp thu của thuốc. Paroxetin phân bố rộng khắp trong các mô cơ thể, có thể qua hàng rào máu - não, sữa và liên kết cao với protein huyết tương, xấp xỉ 95%. Thể tích phân bố rất dao động, tuy chưa xác định được ở người, nhưng ở động vật khoảng từ 3 - 28 lít/kg. Thuốc bị chuyển hóa mạnh bước đầu ở gan bởi enzym CYP2D6 dưới dạng oxy-hóa và methyl-hóa, sau đó chất chuyển hóa này kết hợp với acid glucuronic để thải trừ qua phân (khoảng 36%) và nước tiểu (62%). Một phần nhỏ 2% paroxetin không đổi thải trừ qua nước tiểu và < 1% được thải trừ qua phân. Nửa đời của paroxetin khoảng 21 - 24 giờ. Tuy nhiên, trên bệnh nhân cao tuổi, nửa đời của thuốc có thể tăng lên đến 36 giờ. Vì paroxetin chuyển hóa rất mạnh ở gan, tổn thương gan có

thể ảnh hưởng đến thai trừ thuốc nên người bị suy gan nặng cần phải khuyến cáo dùng liều paroxetin thấp nhất ban đầu và phải thận trọng khi tăng liều ở người bệnh này. Trên bệnh nhân suy thận có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/phút}$, nồng độ trung bình paroxetin trong huyết tương tăng khoảng 4 lần so với trên người khỏe mạnh. Ở người bệnh có Cl_{cr} từ 30 - 60 ml/phút, nồng độ đỉnh paroxetin huyết tương và trị số AUC cao hơn gấp khoảng 2 lần so với ở người khỏe mạnh. Vì vậy, cần khuyến cáo phải dùng paroxetin với liều thấp nhất ban đầu cho người bị suy thận nặng.

Chỉ định

Bệnh trầm cảm.

Rối loạn ám ảnh cưỡng bức.

Rối loạn hoảng sợ.

Ám ảnh sợ xã hội (rối loạn lo âu xã hội).

Rối loạn lo âu.

Rối loạn sau sang chấn tâm lý.

Rối loạn cảm xúc trước hành kinh.

Chống chỉ định

Quá mẫn với paroxetin và các thành phần của thuốc.

Người bệnh đang dùng các thuốc ức chế MAO (dùng hai loại thuốc này phải cách nhau ít nhất 2 tuần).

Phối hợp cùng với các thuốc pimozid, linezolid và thioridazin.

Thận trọng

Tránh dùng thuốc đồng thời với các chất ức chế monoamin oxydase (MAO) vì có thể gây ra hội chứng cường serotonin. Chỉ nên bắt đầu dùng các thuốc ức chế MAO khi paroxetin đã được thai trừ hoàn toàn (ít nhất 2 tuần).

Cần thận trọng giảm liều cho người bệnh có bệnh về tim mạch, gan hoặc giảm chức năng gan.

Paroxetin có thể gây ra giãn đồng tử nên cần thận trọng sử dụng cho bệnh nhân tăng nhãn áp góc đóng.

Thuốc có thể gây buồn ngủ, giảm khả năng suy xét, phán đoán, suy nghĩ hoặc khả năng vận động, nên phải thận trọng khi lái xe, vận hành máy hoặc những công việc cần tinh túc.

Thuốc có thể gây chóng mặt hoặc nhức đầu, nên không đứng dậy đột ngột khi đang ở tư thế nằm hoặc ngồi.

Paroxetin cần thận trọng khi sử dụng cho trẻ em hoặc thiếu niên dưới 18 tuổi vì thuốc có liên quan đến hành vi tự sát (tim cách hoặc có ý tưởng tự sát).

Thuốc có thể gây hạ natri máu, đặc biệt ở người cao tuổi và người bệnh đang dùng thuốc lợi tiểu. Các triệu chứng hạ natri máu gồm đau đầu, mất tập trung, suy giảm trí nhớ, lú lẫn, đứng không vững. Vì vậy cần thiết khi bắt đầu sử dụng ở liều thấp nhất rồi tăng liều dần, nếu có dấu hiệu hạ natri máu thì nên ngừng điều trị và hỏi ý kiến bác sĩ.

Phải thận trọng khi dùng thuốc cho người có tiền sử co giật, phải ngừng thuốc nếu xuất hiện co giật.

Thận trọng khi sử dụng paroxetin cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu đã chứng minh khi sử dụng paroxetin với liều trên 25 mg/ngày cho phụ nữ có thai trong 3 tháng đầu thai kỳ có khả năng tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh của thai nhi, đặc biệt trên hệ tim mạch. Sử dụng thuốc vào thời điểm 3 tháng cuối thai kì, trẻ sơ sinh có thể xuất hiện các triệu chứng như suy hô hấp, tím tái, ngưng thở, co giật, hạ đường huyết, liên tục khóc, rối loạn giấc ngủ, tăng áp lực phổi. Vì vậy, paroxetin không nên dùng cho phụ nữ có thai, chỉ được chỉ định khi không còn thuốc khác thay thế và cần cân nhắc lợi ích/nguy cơ của thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Paroxetin có khả năng phân bố vào sữa mẹ, do vậy có thể ảnh hưởng đến trẻ bú mẹ. Không nên dùng paroxetin cho bà mẹ đang

cho con bú hoặc cần khuyên bà mẹ không nên cho con bú khi đang dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi bắt đầu điều trị, tình trạng bồn chồn, lo lắng hoặc khó ngủ có thể bị tăng lên (10 - 20% số trường hợp điều trị). Phản ứng buồn nôn lúc đầu và phụ thuộc vào liều cũng có thể xảy ra tới 10%.

Thuởng gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, chóng mặt, ra mồ hôi, ngáp, suy nhược, tăng cân.

TKTW: Chóng mặt, run, nhức đầu, giảm tập trung, suy giảm chức năng tình dục.

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy, táo bón, chán ăn, khô miệng.

Mắt: Mờ mắt.

Da: Đỏ mồ hôi.

Tâm thần: Tình trạng bồn chồn, mất ngủ, kích động, lo sợ, ngủ mơ có ác mộng.

Chuyển hóa: Tăng nồng độ cholesterol.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

TKTW: Phản ứng ngoại tháp

Tâm thần: Lú lẫn, ảo giác

Da: Phát ban da, ngứa, chảy máu bất thường dưới da.

Tuần hoàn: Nhịp tim nhanh, rối loạn huyết áp, hạ huyết áp khi thay đổi tư thế.

Tiết niệu: Bí tiểu tiện, tiểu tiện không tự chủ.

Mắt: Giãn đồng tử.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phù ngoại vi, đau cơ, đau khớp.

Tuần hoàn: Giảm tiểu cầu, nhịp tim chậm.

TKTW: Hung cảm, lo âu, rối loạn vận động, co giật, hội chứng chân không yên, hội chứng serotonin.

Tiêu hóa: Xuất huyết tiêu hóa.

Nội tiết: Tăng prolactin huyết, chứng to vú ở nam giới, chứng tiết nhiều sữa.

Da: Dát sần, phát ban da, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc.

Gan: Viêm gan, vàng da ứ mật.

Chuyển hóa: Giảm natri huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc khi bị nổi ban da hoặc nổi mày đay. Nếu cần thiết, có thể điều trị bằng các kháng histamin hoặc/ và glucocorticoid.

Có thể nhai kẹo cao su hoặc kẹo không đường, hoặc chất thay thế nước bọt để giảm khô miệng; đến bác sĩ khám nếu khô miệng kéo dài quá hai tuần.

Tất cả các người bệnh điều trị bằng thuốc chống trầm cảm do bất kỳ chỉ định nào cũng phải được giám sát chặt chẽ về tình trạng nặng lên của trầm cảm, ý định tự sát và các bất thường về hành vi, đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị và trong giai đoạn điều chỉnh liều. Bất kỳ thay đổi hành vi nào như kích động, cáu gắt, xuất hiện ý định tự sát phải thông báo cho bác sĩ điều trị. Nếu dự định ngừng thuốc, phải ngừng dần dần nhưng càng nhanh nếu có thể, tránh ngừng thuốc đột ngột.

Ngừng dùng thuốc và cho điều trị triệu chứng khi xuất hiện hội chứng serotonin. Biểu hiện gồm có: Thay đổi tình trạng tâm trí (như kích động, ảo giác, hôn mê), thần kinh thực vật không ổn định (như tim đập nhanh, huyết áp dao động, sốt cao), tăng trương lực cơ, rung giật cơ...

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Paroxetin thường được dùng theo đường uống. Với các thuốc giải kéo dài, hoặc hỗn dịch thường uống 1 lần/ngày vào buổi sáng. Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu, nhưng nên uống

cùng thức ăn để giảm thiểu ADR trên đường tiêu hóa. Phải nuốt, không nhai viên giải phóng kéo dài. Hỗn dịch phải lắc đều trước khi uống. Viên thông thường paroxetin hydrochlorid và paroxetin mesylat không tương đương về sinh học nên liều dùng được tính theo paroxetin.

Liều lượng:

Điều trị trầm cảm người lớn: Liều bắt đầu thường dùng là 20 mg/ngày, uống 1 lần vào buổi sáng (viên thông thường hoặc hỗn dịch) hoặc 25 mg/ngày (viên giải phóng kéo dài). Liều duy trì được thay đổi theo đáp ứng lâm sàng của mỗi người. Sau mỗi tuần điều trị có thể tăng thêm mỗi 10 mg (viên thông thường hoặc hỗn dịch) và 12,5 mg (viên giải phóng kéo dài) đến khi đạt 50 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch) và 62,5 mg/ngày (viên giải phóng kéo dài). Thông thường sau một vài tuần mới đạt được hiệu quả điều trị đầy đủ, do vậy không nên tăng quá liều quy định. Người bệnh trầm cảm phải được điều trị trong 1 thời gian đủ, ít nhất 6 tháng.

Điều trị chứng ám ảnh cưỡng bức ở người lớn: Liều khởi đầu khuyến cáo 20 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch). Nếu không đỡ, có thể tăng thêm 10 mg cách nhau ít nhất 1 tuần cho tới liều khuyên cáo 40 mg/ngày. Hiệu quả của thuốc đã được chứng minh trong thử nghiệm lâm sàng dùng liều 20 - 60 mg/ngày. Vì vậy không nên vượt quá liều 60 mg/ngày.

Điều trị hội chứng hoảng sợ ở người lớn: Liều bắt đầu khuyến cáo 10 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch) hoặc 12,5 mg (viên giải phóng kéo dài), uống 1 lần vào buổi sáng. Sau ít nhất 1 tuần điều trị có thể tăng liều lên 10 mg/ngày (viên thông thường hoặc dịch treo) hoặc 12,5 mg (viên giải phóng kéo dài), cho tới liều điều trị được khuyến cáo 40 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch) hoặc 50 mg/ngày (viên giải phóng kéo dài). Hiệu quả của thuốc đã được chứng minh trong thử nghiệm lâm sàng dùng 10 - 60 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch) hoặc 12,5 - 75 mg/ngày (viên giải phóng kéo dài). Phải điều trị trong 1 thời gian đủ để bệnh không tái phát. Thời gian này có thể kéo dài vài tháng, có khi còn lâu hơn.

Ám ảnh sợ xã hội: Khởi đầu khuyến cáo 20 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch), sau đó tăng mỗi tuần lên 10 mg, đến 60 mg/ngày.

Điều trị rối loạn lo âu ở người lớn: Liều khuyến cáo dùng ngay 20 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch), uống 1 lần vào buổi sáng, sau đó tăng mỗi tuần lên 10 mg, đến 50 mg/ngày. Thời gian điều trị ít nhất phải 8 tuần điều trị.

Chứng rối loạn sau sang chấn tâm lý ở người lớn: Liều khuyến cáo 20 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch), sau đó nếu không có dấu hiệu cải thiện, mỗi tuần tăng thêm 10 mg, đến 40 mg/ngày, nhưng liều 40 mg/ngày không chắc lợi ích hơn liều 20 mg/ngày.

Rối loạn tâm thần trước hành kinh: Liều bắt đầu 12,5 mg/ngày (viên giải phóng kéo dài), uống vào buổi sáng. Sau ít nhất 1 tuần có thể tăng liều đến 25 mg/ngày. Trong thử nghiệm lâm sàng, liều 12,5 mg/ngày và liều 25 mg/ngày đều có hiệu quả chứng minh. Cần định kỳ đánh giá lại liệu pháp.

Người cao tuổi: Liều ban đầu 10 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch) hoặc 12,5 mg (viên giải phóng kéo dài), uống 1 lần vào buổi sáng. Nếu không đỡ, có thể tăng liều tối đa 40 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch) hoặc 50 mg/ngày (viên giải phóng kéo dài).

Suy gan hoặc suy thận nặng: Liều ban đầu 10 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch) hoặc 12,5 mg (viên giải phóng kéo dài), uống 1 lần vào buổi sáng. Nếu không đỡ, có thể tăng liều tối đa 40 mg/ngày (viên thông thường hoặc hỗn dịch) hoặc 50 mg/ngày (viên giải phóng kéo dài).

Tính an toàn và hiệu quả của thuốc với trẻ em (< 18 tuổi) chưa được xác định.

Tương tác thuốc:

Chóng chỉ định dùng đồng thời paroxetin với các chất ức chế monoamin oxidase như moclobemid và selegilin (nếu dùng thì phải cách nhau ít nhất 2 tuần), vì có thể gây lú lẫn, kích động, ADR ở đường tiêu hóa, sốt cao, co giật nặng hoặc cơn tăng huyết áp.

Paroxetin ức chế mạnh các enzym gan cytochrome P₄₅₀ 2D6. Điều trị đồng thời với các thuốc chuyển hóa nhờ enzym này và có chỉ số điều trị hẹp (thí dụ flecainid, encainid, vinblastin, carbamazepin và thuốc chống trầm cảm 3 vòng) thì phải bắt đầu hoặc điều chỉnh các thuốc này ở phạm vi liều thấp. Điều này cũng áp dụng nếu paroxetin đã được dùng trong vòng 5 tuần trước đó.

Sử dụng paroxetin với các thuốc kích thích giải phóng serotonin có thể gây ra hội chứng cường serotonin như kích động, ảo giác, hòn mê, tăng thân nhiệt, buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Chóng chỉ định phối hợp paroxetin với linezolid, một chất kháng sinh nhung có tác dụng phụ ức chế không chọn lọc monoamin oxidase, gây ra hội chứng cường serotonin.

Nồng độ các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, maprotilin hoặc trazodon trong huyết tương có thể tăng lên gấp đôi khi dùng đồng thời với paroxetin. Một số thầy thuốc khuyên nên giảm khoảng 50% liều các thuốc này khi dùng đồng thời với paroxetin.

Dùng paroxetin đồng thời với lithi có thể hoặc làm tăng hoặc giảm nồng độ lithi trong máu, và đã có trường hợp ngộ độc lithi xảy ra. Do đó, cần theo dõi nồng độ lithi trong máu.

Các thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương như thuốc chống đông máu, digitalis hoặc digitoxin, dùng đồng thời với paroxetin có thể bị đẩy ra khỏi vị trí liên kết protein, làm tăng nồng độ các thuốc tự do trong huyết tương và tăng tác dụng phụ.

Chóng chỉ định phối hợp cùng với thioridazine, vì có thể làm tăng độc tính của thioridazine trên tim như kéo dài khoảng QT, xoắn đinh, ngừng tim.

Chóng chỉ định dùng đồng thời paroxetin với pimozid, vì có thể làm tăng 2,5 lần nồng độ pimozid, tăng độc tính trên tim của pimozid.

Độ ổn định và bảo quản:

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trong bao bì kín, tránh ánh sáng, trừ khi có chỉ dẫn khác của nhà sản xuất.

Quá liều và xử trí:

Khi uống quá liều, triệu chứng có thể xảy ra là buồn nôn, nôn, chóng mặt, ra mồ hôi. Cũng thấy triệu chứng kích động, hưng cảm nhẹ và các dấu hiệu kích thích TKTW.

Điều trị: Chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Có thể cho dùng than hoạt và sorbitol. Duy trì hô hấp, hoạt động tim và thân nhiệt. Nếu cần, dùng thuốc chống co giật như diazepam. Các biện pháp thải phân máu, lợi niệu bắt buộc hoặc thay máu có lẽ không có hiệu quả do thể tích phân bố lớn và thuốc liên kết nhiều với protein.

Thông tin qui chế:

Paroxetin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại:

Bluetine; Parokey; Pavas; Paxine-20; Pharmapar; Wicky; Xalexa 30.

PEFLOXACIN MESYLAT

Tên chung quốc tế: Pefloxacin mesylate.

Mã ATC: J01MA03.

Loại thuốc: Thuốc kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao phim 400 mg;

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch 400 mg/5ml; 400 mg/125ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pefloxacin là một thuốc kháng khuẩn thuộc nhóm fluoroquinolone tổng hợp, được dùng dưới dạng mesylate. Thuốc có cấu trúc liên quan đến ciprofloxacin, enoxacin và norfloxacin. Bằng cách ngăn chặn tác dụng của enzym vi khuẩn DNA gyrase, pefloxacin ức chế DNA sao chép và hoạt động. DNA gyrase có trách nhiệm trong siêu xoắn của chuỗi DNA và sửa chữa điểm đứt trên chuỗi DNA. Tác dụng diệt khuẩn của pefloxacin có thể do ức chế sửa chữa điểm đứt chuỗi DNA, tuy vậy còn có thể có các cơ chế khác.

Vì khuẩn kháng pefloxacin có thể do hai cơ chế: DNA có thể đột biến hoặc tính thám của màng tế bào vi khuẩn đối với pefloxacin có thể bị giảm. Kháng thuốc không do plasmid mà do đột biến nhiễm sắc thể.

Phổ kháng khuẩn:

Vi khuẩn nhạy cảm (nồng độ tối thiểu ức chế [MIC] ≤ 1 microgam/ml): *Bordetella pertussis*, *Compylobacter*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Legionella*, *Mobiluncus*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria*, *Pasteurella*, *Propionibacterium acnes*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella*, *Shigella*, *Staphylococcus* nhạy cảm với methicillin, *Vibrio*, *Yersinia*.

Vi khuẩn nhạy cảm trung bình (thuốc có hoạt tính vừa phải *in vitro*, có hiệu quả lâm sàng tốt, nồng độ kháng khuẩn tại ổ nhiễm khuẩn cao hơn MIC): *Mycoplasma pneumoniae*.

Vi khuẩn kháng thuốc (MIC > 4 microgam/ml): *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus*, *Listeria monocytogenes*, *Mobiluncus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia*, *Staphylococcus* kháng với methicillin, *Streptococcus pneumoniae*, *Ureoplasma urealyticum*, vi khuẩn ký sinh ngoại trừ *Propionibacterium acnes*.

Vi khuẩn không thường xuyên nhạy cảm: Vì tỷ lệ trường hợp kháng thuốc thay đổi, nên không thể xác định độ nhạy cảm của vi khuẩn nếu không thực hiện kháng sinh đồ đối với các vi khuẩn: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống một liều duy nhất 400 mg, pefloxacin được hấp thu khoảng 90% trong vòng 20 phút. Thức ăn làm chậm hấp thu, nhất là thức ăn có nhiều mỡ, nhưng không tác động đến sinh khả dụng. Dùng cùng với thức ăn có thể làm giảm tỷ lệ吸收 không mong muốn ở đường tiêu hóa.

Phân bố: Nồng độ trong huyết thanh: Sau khi tiêm truyền (1 giờ) hoặc sau khi uống (1 giờ 30 phút) liều duy nhất 400 mg, nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt khoảng 4 microgam/ml. Nửa đời thải trừ trong huyết thanh khoảng 12 giờ. Sau khi dùng liều lặp lại 400 mg, cứ 12 giờ một lần bằng đường tiêm truyền hoặc uống, sau 9 liều, nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt khoảng 10 microgam/ml. Nửa đời thải trừ trong huyết thanh khoảng 12 giờ.

Khuyếch tán vào mô: Thể tích phân bố khoảng 1,7 lít/kg sau khi dùng một liều duy nhất 400 mg. Nồng độ trong mô sau khi dùng các liều lặp lại như sau: Nồng độ trong dịch nhầy phế quản: Đạt nồng độ tối đa > 5 microgam/ml ở giờ thứ 4. Tỷ lệ giữa nồng độ trong dịch nhầy phế quản và trong huyết thanh biểu hiện khả năng khuếch tán của thuốc vào dịch nhầy phế quản, tỷ lệ này gần bằng 100%. Nồng độ trong dịch não tủy: Ở người bệnh bị viêm màng não do vi khuẩn, sau khi tiêm truyền hoặc uống 3 liều 400 mg, đạt được nồng độ 4,5 microgam/ml. Đạt nồng độ 9,8 microgam/ml sau khi dùng 3 liều 800 mg. Trong điều trị viêm màng não do vi khuẩn, sau lần tiêm truyền thứ 5, nồng độ pefloxacin trong dịch

não tuy đạt 89% so với nồng độ huyết tương tương ứng. Nồng độ trung bình trong nhiều mô khác nhau ở thời điểm 12 giờ sau lần cuối cùng dùng thuốc: Tuyến giáp 11,4 microgam/g; tuyến nước bọt 7,5 microgam/g; mỡ 2,2 microgam/g; da 7,6 microgam/g; niêm mạc miệng - họng 6 microgam/g; amidan 9 microgam/g; cơ 5,6 microgam/g.

Liên kết với protein huyết tương khoảng 30%.

Chuyển hóa: Sự chuyển hóa chủ yếu ở gan. Hai chất chuyển hóa chính là: Desmethylpefloxacin (hay norfloxacin) và pefloxacin N-oxyd.

Thải trừ: Ở người có chức năng gan và thận bình thường:

Thuốc được thải trừ chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa, các chất này được thải trừ chủ yếu qua thận. Sự thải trừ qua thận của pefloxacin dưới dạng không đổi và của hai chất chuyển hóa chính tương đương với 41,7% liều đã dùng, đối với desmethylpefloxacin tương đương 20% và đối với pefloxacin N-oxyd tương đương với 16,2% liều đã dùng. Nồng độ pefloxacin dạng không đổi trong nước tiểu đạt khoảng 25 microgam/ml giữa giờ thứ nhất và giờ thứ 2; nồng độ còn 15 microgam/ml giữa giờ thứ 12 và giờ thứ 24. Pefloxacin dạng không đổi và 2 chất chuyển hóa vẫn được tìm thấy trong nước tiểu 84 giờ sau lần cuối cùng dùng thuốc.

Pefloxacin thải trừ qua mật chủ yếu dưới dạng không đổi, dạng liên hợp với acid glucuronic và dạng N-oxyd.

Ở người suy giảm chức năng thận:

Nồng độ huyết thanh và nửa đời của pefloxacin không thay đổi đáng kể, bất kể mức độ suy yếu của thận. Pefloxacin ít được thải tách (23%).

Ở người suy giảm chức năng gan:

Nghiên cứu dùng liều duy nhất 8 mg/kg ở người bệnh xơ gan cho thấy được động học của pefloxacin có thay đổi, biểu hiện qua sự giảm nhiều thanh thải thuốc trong huyết tương, kéo theo tăng đáng kể nửa đời huyết tương (gấp 3 - 5 lần) và tăng thải trừ dạng pefloxacin không thay đổi trong nước tiểu (gấp 3 - 4 lần).

Chỉ định

Thuốc chỉ dùng cho người lớn.

Viêm: Viêm tuyến tiền liệt cấp và mạn, kể cả các dạng nặng. Điều trị nối tiếp nhiễm khuẩn xương khớp.

Viêm và thuốc tiêm: Nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram âm và tụ cầu đã được xác định nhạy cảm trong: Nhiễm khuẩn huyết và viêm màng trong tim, viêm màng não, hô hấp, tai mũi họng, thận và đường tiết niệu, phụ khoa, ổ bụng và gan mật, xương và da.

Chú ý: Vì liên cầu khuẩn và phế cầu khuẩn kháng pefloxacin nên không được dùng pefloxacin làm thuốc hàng đầu khi nghi ngờ do nhiễm các vi khuẩn đó.

Trong lúc điều trị nhiễm khuẩn do *Pseudomonas aeruginosa* và *Staphylococcus aureus*, đã có chứng kháng thuốc nên cần phối hợp với một kháng sinh khác.

Chống chỉ định

Tiền sử tổn thương gân do fluoroquinolone.

Quá mẫn với pefloxacin hoặc nhóm quinolon hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Trẻ em cho tới khi hết thời kỳ tăng trưởng vì độc tính đối với khớp ở trẻ em và thiếu niên gây bệnh khớp nặng, đặc biệt đối với các khớp lớn.

Thiếu enzym glucose-6 phosphat dehydrogenase.

Phụ nữ mang thai, phụ nữ cho con bú.

Thận trọng

Tránh phơi nắng hoặc tiếp xúc với tia cực tím trong khi điều trị và trong 4 ngày sau khi ngừng điều trị vì có nguy cơ nhạy cảm với ánh sáng.

Viêm gân đôi khi xảy ra có thể dẫn đến đứt gân, nhất là ở gân gót chân và ở người cao tuổi. Sự đứt gân thường xảy ra nhiều hơn ở người bệnh dùng corticoid dài ngày.

Viêm gân có thể xảy ra trong 48 giờ đầu điều trị và lan sang hai bên. Đê giới hạn nguy cơ bị viêm gân, tránh dùng pefloxacin ở người cao tuổi; người có tiền sử viêm gân, hoặc đang điều trị dài ngày bằng corticoid hay đang luyện tập nặng. Để giảm bớt nguy cơ ở người cao tuổi, có thể giảm $\frac{1}{2}$ liều. Khi bắt đầu điều trị, phải chú ý đến đau và phù ở gân gót. Phải cố định gân gót để nghỉ hai gót. Sử dụng pefloxacin thận trọng ở người bệnh có tiền sử bị co giật hoặc có các yếu tố làm dễ bị co giật và ở người bệnh bị nhược cơ, bị suy gan nặng.

Pefloxacin thuộc nhóm quinolon. Các thuốc khác thuộc nhóm này đã gây tan máu cấp tính ở người bị thiếu enzym glucose - 6 phosphat dehydrogenase (G6PD). Tuy không có báo cáo về trường hợp tan máu nào với pefloxacin, về nguyên tắc, không dùng thuốc này cho người bị thiếu G6PD.

Tác dụng trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc

Có thể gây các ADR về thần kinh như chóng mặt, lú lẫn, ảo giác ... Do đó phải báo cho người lái xe và người sử dụng máy móc biết về nguy cơ có thể xảy ra nếu sử dụng thuốc này nếu làm việc.

Thời kỳ mang thai

Vì không có nghiên cứu đầy đủ về sử dụng pefloxacin ở phụ nữ mang thai nên không dùng pefloxacin cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Vì các thuốc fluoroquinolon vào sữa mẹ và gây nguy cơ về khớp đôi với trẻ bú sữa, nên ngừng cho con bú trong thời gian dùng pefloxacin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tần suất không xác định

TKTW: Co giật, giật rung cơ, lú lẫn, đau đầu, chóng mặt, ảo giác, dị cảm, dễ bị kích thích, mất ngủ, ác mộng, lạc hướng, tăng nhược cơ.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị.

Da: Nhạy cảm với ánh sáng, ban đỏ, ngứa, mày đay.

Cơ - xương: Viêm gân, đứt gân gót chân, đau cơ, đau khớp, tràn dịch khớp.

Dị ứng: Phù Quincke, sốc phản vệ.

Huyết học: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da: Hội chứng Stevens - Johnson.

TKTW: Tăng áp lực nội sọ (chủ yếu ở người trẻ tuổi sau một đợt điều trị dài ngày).

Hướng dẫn cách sử trí ADR

Khi xuất hiện các dấu hiệu viêm gân, phải để cho hai gân gót chân được nghỉ bằng cách giữ cố định một cách thích hợp, hoặc dùng đai bít tất ôm lấy gót chân (ngay cả khi chỉ bị tổn thương ở một bên) và phải được thay thuốc khám và chỉ dẫn.

Khi xảy ra tăng áp lực nội sọ, hãy ngừng việc dùng pefloxacin và tiến hành điều trị triệu chứng.

Liều lượng và cách dùng

Pefloxacin được dùng uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch dưới dạng mesylat. Liều lượng được biểu thị theo pefloxacin base; 558,5 mg pefloxacin mesylat tương đương với khoảng 400 mg pefloxacin.

Ở người chức năng gan bình thường

Liều trung bình 800 mg/ngày, chia làm hai lần, uống, hoặc tiêm truyền tĩnh mạch.

Uống: Uống 1 viên pefloxacin 400 mg buổi sáng và 1 viên buổi tối, vào giữa bữa ăn để tránh khó chịu đường tiêu hóa. Có thể dùng một liều tấn công 800 mg khi cho lần đầu để đạt nhanh nồng độ thuốc có hiệu quả trong máu.

Tiêm truyền tĩnh mạch: Mỗi lần tiêm truyền tĩnh mạch chậm (trong 1 giờ) dung dịch pefloxacin 400 mg/125ml chứa trong túi nhựa hoặc sau khi pha loãng 1 ống chứa 400mg pefloxacin/5ml trong 125 hoặc 250 ml dung dịch tiêm truyền glucose 5%. Tiêm truyền 2 lần mỗi ngày, 1 lần buổi sáng và 1 lần buổi tối.

Ở người suy giảm chức năng gan

Ở người suy gan hoặc người giảm lưu lượng máu tới gan, cần điều chỉnh liều bằng cách tăng khoảng cách giữa 2 lần dùng thuốc: Ngày 2 lần nếu không có vàng da, cổ trướng; ngày 1 lần nếu có vàng da; cứ 36 giờ 1 lần nếu có cổ trướng; cứ 2 ngày 1 lần nếu có vàng da và cổ trướng.

Ở bệnh nhân > 70 tuổi

Liều 400 mg/ngày, chia làm 2 lần, mỗi lần 200 mg (2 lần uống, mỗi lần nửa viên; hoặc 2 lần truyền tĩnh mạch, mỗi lần 200 mg), cách nhau 12 giờ.

Tương tác thuốc

Phải cẩn thận khi sử dụng pefloxacin đồng thời với:

Dạng thuốc viên:

Các muối sắt (dùng uống): Giảm sinh khả dụng của pefloxacin do giảm khả năng hấp thu của thuốc qua đường tiêu hóa. Nên uống các muối sắt cách xa pefloxacin hơn 2 giờ.

Các muối kẽm uống với liều > 30 mg/ngày: Giảm hấp thu pefloxacin qua đường tiêu hóa, nên uống các muối kẽm cách xa pefloxacin hơn 2 giờ.

Các muối, oxyd và hydroxyd magnesi, nhôm và calci: Giảm hấp thu pefloxacin qua đường tiêu hóa. Nên uống các thuốc này cách xa pefloxacin hơn 4 giờ.

Didanosin (DDI): Giảm hấp thu pefloxacin qua đường tiêu hóa do làm tăng pH dạ dày (có một chất kháng acid trong viên DDI). Nên uống Didanosin cách xa pefloxacin hơn 2 giờ.

Các thuốc chống đông máu dạng uống: Tăng tác dụng của thuốc chống đông máu dạng uống và nguy cơ chảy máu. Cần theo dõi INR (tỷ số chuẩn hóa quốc tế) thường xuyên hơn. Điều chỉnh liều lượng thuốc chống đông uống trong khi điều trị với pefloxacin và sau khi ngừng điều trị nếu cần.

Dạng thuốc viên, tiêm:

Theophyllin (base và muối) và aminophyllin: Tăng nồng độ theophyllin trong máu gây nguy cơ quá liều theophyllin (do giảm chuyển hóa theophyllin). Cần theo dõi về lâm sàng và nếu cần, theo dõi nồng độ theophyllin trong máu.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nơi khô ráo, ở nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Nếu xảy ra quá liều cấp tính, phải theo dõi sát người bệnh và cho điều trị triệu chứng. Thảm phân máu không hiệu quả.

Thông tin quy chế

Pefloxacin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Afulocin; Cadipefcin; Efulep; Opemeflox; Peftacine; Pelovime; Vinpecine; Zentolox.

PEMIROLAST

Tên chung quốc tế: Pemirolast.

Loại thuốc: Làm bền vững dưỡng bào, chống dị ứng. Thuốc dùng trong nhãn khoa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch nhỏ mắt 0,1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pemirolast là một chất làm bền vững màng dường bào (mastocyte) có tác dụng chống dị ứng. Pemirolast cũng có tác dụng giống như cromolyn, ức chế dường bào giải phóng các chất trung gian gây viêm (như histamin, leukotrien C4, D4, E4). Thuốc ức chế phản ứng quá mẫn nhanh typ 1. Pemirolast cũng ức chế hóa ứng động của bạch cầu ura eosin đi đến các mô của mắt, và ức chế sự giải phóng các chất trung gian gây viêm từ bạch cầu ura eosin ở người. Mặc dù cơ chế chính xác chưa được biết, thuốc được cho là ức chế dòng ion calci đi vào dường bào do kích thích của kháng nguyên. Tuy pemirolast dạng nhỏ mắt đã được chứng tỏ có hiệu quả trong viêm kết mạc dị ứng do ngứa, nhưng số liệu so sánh với tác dụng của thuốc kháng histamin tại chỗ vẫn chưa có. Kinh nghiệm cũ đã cho thấy thuốc kháng histamin dạng nhỏ mắt có tác dụng nhanh và mạnh hơn các thuốc làm bền vững dường bào. Nếu người bệnh chỉ có ngứa đơn độc, thuốc kháng histamin dùng tại chỗ như levocabastin thường được lựa chọn, vì ít gây tác dụng phụ hơn pemirolast. Có thể cần nhắc dùng pemirolast cho người bệnh có triệu chứng kéo dài suốt mùa dị ứng, hoặc một số người bệnh không đáp ứng tốt với thuốc kháng histamin dùng tại chỗ. Không chỉ định pemirolast cho viêm kết mạc dị ứng nặng, nên lựa chọn steroid tại chỗ. Hiện nay chưa có số liệu lâm sàng thỏa đáng để có thể khuyến cáo nên dùng pemirolast hơn các thuốc làm bền vững dường bào khác trong viêm kết mạc dị ứng (như olopatadine, cromolyn, lodoxamid, nedocromil). Olopatadine là một chất làm bền vững dường bào và kháng histamin tỏ ra có ưu điểm hơn pemirolast trong đa số các chỉ định.

Dược động học

Thuốc nhỏ mắt bắt đầu tác dụng đối với viêm kết mạc dị ứng (đờ ngứa) trong vòng 1 tuần (thường sau vài ngày điều trị, có khi tới 4 tuần).

Sau khi nhỏ 1 đến 2 giọt dung dịch nhỏ mắt vào mỗi mắt, 4 lần mỗi ngày, trong 2 tuần điều trị cho 16 người tình nguyện, đã phát hiện thấy thuốc trong huyết tương. Nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương là $4,7 \pm 0,8$ nanogram/ml thu được sau $0,42 \pm 0,05$ giờ và nửa đời thải trừ trung bình là $4,5 \pm 0,2$ giờ. Thuốc chuyển hóa tại gan, chất chuyển hóa pemirolast glucuronid được tìm thấy trong nước tiểu. Sau khi dùng tại chỗ, khoảng 10 - 15% liều dùng thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Dự phòng viêm kết mạc dị ứng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với pemirolast.

Thận trọng

Phải đảm bảo vô khuẩn: Tránh để dầu lọ thuốc chạm vào xung quanh mắt.

Người bệnh cần phải chờ ít nhất 10 phút sau khi nhỏ thuốc mới được đeo kính áp tròng vì chất bảo quản lauralkonium clorid có thể bị hấp thụ vào kính áp tròng. Người bệnh không được sử dụng kính áp tròng nếu mắt bị đỏ.

Không sử dụng pemirolast để điều trị kích ứng mắt do đeo kính áp tròng. Cũng cần thận trọng với người bệnh có bệnh khác ở mắt. Hiệu quả và độ an toàn của pemirolast dạng nhỏ mắt ở trẻ em dưới 3 tuổi chưa được xác nhận. Hiện chưa có thông tin về mối liên quan giữa tuổi và tác dụng của thuốc ở người cao tuổi.

Cần thận trọng khi sử dụng cho người bệnh suy gan hoặc suy thận do chưa có số liệu về dược động học ở các bệnh nhân này.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đủ lớn và có kiểm soát trên phụ nữ mang thai. Chưa rõ thuốc có qua được nhau thai hay không. Chỉ dùng pemirolast cho phụ nữ mang thai khi lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, nghiên cứu trên động vật cho thấy pemirolast bài tiết vào sữa với nồng độ cao hơn nồng độ trong huyết tương. Cần thận trọng khi dùng pemirolast cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, 10 - 25%

Toàn thân: Triệu chứng giống cúm, đau đầu, viêm mũi.

Thường gặp, 1 - 5%

Mắt: Nóng mắt, khô mắt, cảm giác có vật lạ, khó chịu ở mắt.

Ngoài mắt: Dị ứng, đau lung, đau bụng kinh, sốt, viêm phế quản, viêm xoang, ho, hắt hơi, ngạt mũi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR của thuốc thường nhẹ, một số ADR tương tự như triệu chứng của bệnh đang được điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Triệu chứng ngứa mắt sẽ giảm sau vài ngày điều trị, thông thường cần điều trị kéo dài tới 4 tuần để có được đáp ứng lâm sàng đầy đủ. Dự phòng viêm kết mạc dị ứng - ngứa: Người lớn và trẻ em trên 3 tuổi: Nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch nhỏ mắt 0,1% vào mỗi bên mắt bị ngứa, 4 lần mỗi ngày.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 25 °C, trong bao bì kín.

Quá liều và xử trí

Hiện chưa có báo cáo về quá liều khi sử dụng dung dịch nhỏ mắt pemirolast.

Thông tin qui chế

Pemirolast kali có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Alegysal.

PENICILAMIN

Tên chung quốc tế: Penicillamine.

Mã ATC: M01CC01.

Loại thuốc: Tác nhân tạo phức, giải độc kim loại.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 125 mg, 250 mg.

Viên nang: 125 mg, 250 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Penicilamin là dimethylcysteine. Trong y học chỉ dùng đồng phân D, còn đồng phân L là một chất đối kháng pyridoxin và có tác dụng độc. Penicilamin dùng đường uống là một tác nhân giải độc trong điều trị bệnh Wilson, cystin niệu và nhiễm độc kim loại nặng. Nó còn được dùng điều trị viêm khớp dạng thấp, nhưng là thứ yếu.

Penicilamin tạo phức với Cu, Hg, Zn, Pb và làm tăng thải trừ các kim loại này qua nước tiểu.

Cơ chế trong bệnh Wilson: Một nguyên tử đồng kết hợp với 2 phân tử penicilamin nên 1 g penicilamin có thể kéo theo sự bài tiết 200 mg đồng.

Trong bệnh cystin niệu, acid amin này được đào thải nhiều. Do rất ít tan nên rất dễ bị kết tinh, tạo sỏi ở đường tiết niệu. Penicilamin tương tác với cystin tạo ra disulfid penicilamincystin dễ hòa tan và thải trừ nhiều hơn, ngăn ngừa được sự hình thành sỏi niệu và tan dần sỏi đã có trước.

Cơ chế tác dụng của penicilamin trong bệnh viêm đa khớp dạng thấp chưa được sáng tỏ. Sự thuyên giảm bệnh có thể do giảm rõ rệt nồng độ yếu tố dạng thấp IgM. Penicilamin có thể còn bảo vệ các mô khớp chống lại tác hại của gốc oxy tự do.

Sau khi uống, penicilamin được hấp thụ khoảng 50 - 70%. Nên uống xa bữa ăn để tránh sự liên kết với kim loại trong thức ăn, làm giảm tác dụng của thuốc. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt sau khi uống khoảng 2 giờ, khoảng 80% penicilamin liên kết với protein. Thuốc khuyếch tán vào khắp các mô trong cơ thể, đặc biệt gắn vào collagen và sợi dây hồi, có thể giải thích một phần tác dụng điều trị. Lượng thuốc gắn vào collagen đào thải rất chậm trong nhiều ngày. Gan là nơi chuyển hóa chủ yếu của penicilamin. Chỉ có rất ít thuốc được đào thải dưới dạng không biến đổi. Các chất chuyển hóa đào thải ra cả phân và nước tiểu.

Chỉ định

Bệnh Wilson (xơ gan do út đọng đồng).

Cystin niệu.

Bệnh viêm khớp dạng thấp mà người bệnh giảm đáp ứng với thuốc điều trị thông thường, nhưng không có giá trị trong điều trị viêm cột sống dính khớp.

Điều trị nhiễm độc kim loại nặng (đồng, thủy ngân, chì).

Viêm gan mạn tính tiến triển.

Chống chỉ định

Đối với người mang thai: Thuốc có thể gây quái thai.

Người bệnh có tiền sử suy tủy, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu không tái tạo, giảm tiểu cầu nặng.

Đi ứng penicilamin, penicillin và các cephalosporin vì có thể có phản ứng chéo giữa các beta-lactam và D-penicilamin.

Lupus ban đỏ toàn thân.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng penicilamin cho người bệnh suy thận, nếu cần phải điều chỉnh liều.

Người bệnh dùng penicilamin cần được theo dõi chặt chẽ. Công thức máu và xét nghiệm phân tích nước tiểu phải làm hàng tuần trong hai tháng đầu điều trị và sau mỗi lần thay đổi liều lượng. Sau thời gian này, xét nghiệm mỗi tháng một lần. Nếu tiểu cầu giảm xuống dưới $120\,000/\text{mm}^3$ hoặc bạch cầu dưới $2\,500/\text{mm}^3$ cần ngừng thuốc. Khi công thức máu trở lại bình thường, có thể dùng lại thuốc với liều thấp.

Nếu có protein niệu cần theo dõi và định lượng nhiều lần. Nếu protein niệu tiếp tục tăng nhiều (trên $1\,\text{g}/24\,\text{giờ}$) hoặc có huyêt niệu cần ngừng thuốc hoặc giảm liều.

Nên thử nghiệm chức năng gan 6 tháng một lần. Chức năng thận cũng cần được theo dõi mỗi tháng một lần trong 6 tháng đầu, sau đó 3 tháng một lần. Nên uống bổ sung 25 mg pyridoxin mỗi ngày cho những người bệnh điều trị dài hạn với penicilamin vì thuốc này làm tăng nhu cầu về vitamin này.

Penicilamin có tác dụng trên collagen và elastin, làm chậm lành vết thương. Vì vậy nên giảm liều penicilamin xuống còn 250 mg/ngày trong 6 tuần trước khi phẫu thuật và trong thời kỳ sau mổ cho tới khi lành vết thương.

Thời kỳ mang thai

Penicilamin có thể qua nhau thai và tác động đến mô collagen trong thai, gây một số tai biến da. Đã thấy có hiện tượng quái thai sọ mặt.

Trong thời kỳ mang thai, nếu thật cần thiết, dùng penicilamin với liều thấp nhất.

Có một vài quan điểm khác nhau về sự dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Có tác giả đề nghị có thể dùng thuốc trong thời kỳ mang thai trong bệnh Wilson, nhưng trong bệnh viêm khớp dạng thấp thì chống chỉ định. Có tác giả đề nghị trong bệnh Wilson cũng chống chỉ định ở 3 tháng đầu mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có đủ tài liệu về sự an toàn, do đó nếu dùng penicilamin nên ngừng cho con bú trong thời kỳ dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết ADR của penicilamin phụ thuộc vào liều. Phản ứng gây chết người có thể xảy ra do giảm tiêu cầu, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu do suy tủy.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Giảm khẩu vị.

Máu: Úc chế tuy xương bao gồm: Giảm tiêu cầu, bạch cầu, thiếu máu do thiếu sắt.

Tiêu hóa: Đau thượng vị, buồn nôn, nôn, ợ chán, viêm miệng do nấm, viêm lưỡi, viêm lợi loét, mất vị giác.

Da: Mẩn, ngứa.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Nỗi mẩn ngoài da kéo theo sốt, đau khớp hoặc bệnh hạch lympho.

Máu: Ban xuất huyết do giảm tiêu cầu, thiếu máu tan máu, thiếu máu nhược sắc, giảm bạch cầu đơn nhân, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, suy tủy.

Tiêu hóa: Tái phát loét miệng nổi dà dày.

Da: Mày đay, viêm da tróc, hội chứng giống lupus ban đỏ.

Gan: Út mật, viêm gan nhiễm độc, viêm tụy.

Khớp: Viêm đa khớp.

Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại vi kể cả hội chứng Guillain-Barré, nhược cơ.

Tiết niệu - sinh dục: Hội chứng thận hư.

Mắt: Mờ mắt, giảm thị lực, viêm thần kinh mắt.

Tai: Ù tai.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da: Rụng tóc.

Toàn thân: Sốt cao.

Hô hấp: Viêm phế nang dị ứng xơ phổi, viêm phế quản, hen phế quản.

Chuyển hóa: Giảm đường huyết kết hợp với kháng thể kháng insulin.

Tiết niệu - sinh dục: Viêm mạch thận ác tính.

Các ADR khác: Viêm tuyến giáp, viêm tắc tĩnh mạch, viêm đa cơ.

Phản ứng các ADR phát triển 6 tháng sau lần điều trị đầu tiên. Ban đỏ ngoài da phát triển sớm thường mất đi sau vài ngày ngừng điều trị và thường có thể bắt đầu điều trị lại, nhưng với liều thấp hơn.

Liều lượng và cách dùng

Penicilamin nên dùng lúc đói, ít nhất 1 giờ trước bữa ăn hoặc 2 giờ sau bữa ăn.

Bệnh viêm khớp dạng thấp tiến triển nặng:

Người lớn: 125 - 250 mg/24 giờ trong 4 tuần đầu, sau đó tăng liều thêm một lượng bằng liều ban đầu, cứ 4 tuần một lần cho đến khi bệnh thuyên giảm. Liều duy trì tùy thuộc vào đáp ứng của từng cá thể, thông thường 500 - 700 mg/24 giờ chia 3 lần. Trong vài tháng đầu có thể chưa thấy cải thiện được bệnh. Một số ít người bệnh có thể phải dùng tới 2 000 mg/24 giờ để có tác dụng tốt. Nên ngừng điều trị nếu không đạt hiệu quả trong vòng 12 tháng. Khi liều dùng đáp ứng thì nên duy trì mức này 6 tháng, sau đó giảm còn 250 mg/ngày, duy trì trong vòng 2 - 3 tháng. Bệnh có thể tái phát

sau cắt thuốc. Tuy nhiên nếu dùng tiếp đợt khác thì hầu hết người bệnh đều có đáp ứng.

Trẻ em: 15 - 20 mg/kg/24 giờ, liều khởi đầu nên là 2,5 - 5,0 mg/kg/24 giờ, tăng dần 4 tuần 1 lần, dùng 3 - 6 tháng.

Người cao tuổi: Độc tính thường tăng ở người cao tuổi, không liên quan đến chức năng thận. Liều khởi đầu: 50 - 125 mg/24 giờ, trong 4 - 8 tuần, sau đó, cứ 4 tuần lại thêm 1 lượng bằng liều ban đầu cho đến khi bệnh thuyên giảm. Liều cao nhất có thể tới 1 000 mg/ngày.

Bệnh Wilson

Penicilamin là tác nhân tạo phức với đồng, tác dụng điều trị đạt kết quả cao khi phối hợp với chế độ ăn chứa ít kim loại đồng (dưới 1 mg/ngày). Người lớn: 1,5 - 2 g/24 giờ, chia nhiều lần uống 30 phút trước bữa ăn. Liều có thể giảm xuống 0,75 - 1 g/ngày khi bệnh đã kiểm soát được, bằng xác định lượng đồng qua nước tiểu 24 giờ (cần xét nghiệm 3 tháng 1 lần). Không được dùng quá 1 năm với liều 2 g/24 giờ.

Trẻ em: Có thể tới 20 mg/kg/24 giờ, chia nhiều lần, trước bữa ăn. Liều nhỏ nhất là 500 mg/24 giờ.

Người cao tuổi: Có thể tới 20 mg/kg/24 giờ, chia nhiều lần, trước bữa ăn. Liều cần được điều chỉnh cho đến khi đạt hiệu quả.

Cystin niệu: Ngăn chặn và điều trị sỏi cystin.

Điều trị sỏi:

Người lớn: 0,75 g/ngày, chia nhiều lần và đặc biệt vào lúc đi ngủ, liều tăng dần tới 1,5 - 2 g/ngày. Liều được điều chỉnh để cystin thái trừ trong nước tiểu dưới 100 mg/24 giờ. Cần uống đủ nước trong ngày (3 lít) để đảm bảo lưu lượng nước tiểu 2 ml/phút.

Trẻ em: Tới 30 mg/kg/ngày, chia nhiều lần và đặc biệt vào lúc đi ngủ, điều chỉnh liều để mức cystin niệu dưới 100 mg/ngày.

Người cao tuổi: Liều tối thiểu duy trì sao cho cystin niệu dưới 100 mg/ngày.

Phòng bệnh:

Người lớn (không có tiền sử tạo sỏi cystin nhưng lượng cystin niệu vượt quá 300 mg/24 giờ). Dùng penicilamin 250 - 750 mg/24 giờ, uống trước khi đi ngủ. Điều chỉnh liều để lượng cystin niệu đạt dưới 100 mg/24 giờ vào lúc đêm. Uống nhiều nước (3 lít) mỗi ngày.

Trẻ em: Chưa có khuyến cáo về liều dùng.

Người cao tuổi: Điều chỉnh liều sao cho cystin niệu dưới 100 mg/24 giờ.

Nhiễm độc kim loại nặng (Pb).

Người lớn: 1,5 - 2 g/24 giờ, chia làm nhiều lần, cho đến khi lượng chì trong nước tiểu ổn định 0,5 mg/ngày.

Trẻ em: 20 - 25 mg/kg/ngày, chia nhiều lần, trước bữa ăn.

Người cao tuổi: 20 mg/kg/ngày, cho đến khi lượng chì trong nước tiểu ổn định ở 0,5 mg/ngày.

Viêm gan mạn tính tiến triển

Người lớn: Để điều trị duy trì, sau khi đã kiểm soát được tiến triển của bệnh bằng corticosteroid, dùng penicilamin với liều khởi đầu là 500 mg/24 giờ, chia làm nhiều lần, rồi tăng dần trong vòng 3 tháng lên tới liều 1,25 g/24 giờ. Trong thời gian này liều corticosteroid phải giảm dần rồi ngừng hẳn. Trong quá trình điều trị, cần kiểm tra chức năng gan định kỳ để đánh giá tình trạng bệnh.

Trẻ em và người cao tuổi: Không có khuyến cáo sử dụng.

Tương tác thuốc

Khi dùng penicilamin với các hợp chất sắt, sinh khả dụng của penicilamin giảm khoảng 35%, thải trừ đồng giảm 28%. Thậm chí ngay cả lượng sắt có trong chế phẩm multivitamin cũng đủ để gây ảnh hưởng. Tương tự như vậy, các chế phẩm kháng acid chứa magnesi, nhôm làm giảm hấp thu thuốc 45% do tăng pH dạ dày, giảm hấp thu disulfid.

Probenecid làm giảm tác dụng của penicilamin trong điều trị cystin niệu.

Cloroquin hoặc hydrochloroquin phối hợp với penicilamin để điều trị viêm đa khớp dạng thấp không được lợi gì hơn mà còn gây nhiều ADR và có thể làm giảm tác dụng của thuốc.

Penicilamin phối hợp với sulfasalazin làm tăng tác dụng nhưng cũng không rõ rệt mà thường gây nhiều ADR.

Không được dùng penicilamin cho người bệnh đang điều trị muối vàng, thuốc sốt rét, thuốc độc hại tể bào, oxyphenbutazon hoặc phenylbutazon vì những thuốc này có khuynh hướng gây những ADR về máu và thận giống như của penicilamin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản chỗ khô mát dưới 25 °C, nút kín.

Thông tin qui chế

Penicilamin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

PENTOXIFYLIN

Tên chung quốc tế: Pentoxifyline.

Mã ATC: C04AD03.

Loại thuốc: Thuốc tác dụng trên độ nhớt của máu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén giải phóng kéo dài, bao phim: 400 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pentoxifylin là một dẫn chất của xanthin có tác dụng chủ yếu làm giảm độ nhớt của máu, có thể do làm hồng cầu dễ uốn biến dạng, làm giảm bám dính và kết tập của tiểu cầu, làm giảm nồng độ fibrinogen huyết tương và làm tăng hoạt tính tiêu fibrin. Hồng cầu dễ uốn biến dạng là do ức chế phosphodiesterase và kết quả là AMP vòng tăng trong hồng cầu.

Giảm độ nhớt của máu đã cải thiện được lưu lượng máu, làm tăng lưu lượng máu đến các mô bị thiếu máu cục bộ và tăng nồng độ oxy mô ở người bị viêm tắc mạn tính động mạch ngoại biên. Pentoxifylin cũng làm tăng áp lực oxy ở vỏ não và dịch não tủy, đã được dùng để điều trị một số bệnh về tuần hoàn não. Pentoxifylin cũng ức chế sản xuất ra một cytokin, yếu tố alpha hoại tử (TNF α) và đặc tính này đang được nghiên cứu điều trị một số bệnh.

Sau khi uống pentoxifylin ở người bị viêm tắc mạn tính động mạch ngoại biên, thuốc thường không tác động đến tần số tim, chức năng tim hoặc huyết áp toàn thân; tuy vậy, huyết áp có thể giảm ở một số người tăng huyết áp khi uống thuốc này lâu dài.

Dược động học

Việc uống pentoxifylin với thức ăn làm chậm sự hấp thu và làm giảm các nồng độ đỉnh trong huyết tương, nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. Pentoxifylin được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn (hơn 95%) sau khi uống, nhưng chịu sự chuyển hóa làn đầu mạnh ở gan (60 - 70%).

Pentoxifylin và các chất chuyển hóa phân bố vào các mô và dịch cơ thể chưa được biết đầy đủ. Có ít chứng cứ cho rằng thể tích phân bố của pentoxifylin không thay đổi nhiều ở người bị xơ gan. 45% pentoxifylin gắn kết với màng hồng cầu. Pentoxifylin được chuyển hóa đầu tiên bởi hồng cầu và sau đó bởi gan. Một số chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học. Nửa đời thải trừ của pentoxifylin là 0,4 - 0,8 giờ. Nửa đời thải trừ của các chất chuyển hóa là 1 - 1,6 giờ. Sau khi dùng nhiều liều, thời gian bắt đầu tác dụng là 2 - 4 tuần.

Thời gian đạt nồng độ tối đa: Trong vòng 2 - 4 giờ.

Pentoxifylin không tích lũy trong huyết tương sau khi uống nhiều liều ở người có chức năng thận bình thường.

Pentoxifylin được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa và thải trừ qua phân với tỷ lệ < 4%. Nửa đời thải trừ của pentoxifylin và các chất chuyển hóa kéo dài nhiều khi xơ gan và một số chất chuyển hóa có nửa đời thải trừ kéo dài khi suy thận. Sự bài tiết pentoxifylin giảm ở người bệnh cao tuổi. Pentoxifylin và các chất chuyển hóa được bài tiết qua sữa mẹ.

Chỉ định

Pentoxifylin được dùng để điều trị chứng đau cách hồi do viêm tắc động mạch ngoại vi mạn tính. Pentoxifylin có thể cải thiện chức năng của các chi và các triệu chứng của bệnh, nhưng không thể thay thế được phương pháp điều trị căn bản đối với bệnh viêm tắc mạch ngoại biên như phẫu thuật bắc cầu nối hoặc can thiệp tái tạo mạch đoạn hẹp tắc động mạch khi có chỉ định (như nong stent động mạch bằng can thiệp qua da).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với pentoxifilin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc. Không được dùng pentoxifylin cho người bệnh mới bị xuất huyết não và/hoặc xuất huyết võng mạc, hoặc người bệnh đã có tiền sử trước đây không dung nạp đối với pentoxifylin hoặc các dẫn xuất của methylxanthin như cafein, theophyllin hoặc theobromin, nhồi máu cơ tim giai đoạn cấp, bệnh động mạch vành nặng, người bệnh có nguy cơ hoặc đang có xuất huyết nặng, loạn nhịp nặng, loét dạ dày/tá tràng.

Thận trọng

Người bệnh có tắc động mạch mạn tính các chi thường có các biểu hiện khác của bệnh xơ vữa động mạch. Pentoxifylin đã được dùng một cách an toàn để điều trị bệnh động mạch ngoại biên ở người bệnh có đồng thời các bệnh động mạch vành và động mạch não, nhưng đã có báo cáo lẻ tẻ về các trường hợp đau thắt ngực, hạ huyết áp và loạn nhịp tim. Các thử nghiệm có đối chứng cho thấy pentoxifylin không gây các ADR này nhiều hơn placebo, nhưng vì thuốc này là một dẫn xuất methylxanthin nên có thể một số người có những đáp ứng như vậy.

Nên tránh dùng pentoxifylin trong xuất huyết não, xuất huyết võng mạc nặng, loạn nhịp tim nặng và nhồi máu cơ tim cấp. Dùng thuốc thận trọng ở người bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ, huyết áp thấp hoặc không ổn định.

Pentoxifylin được coi là không an toàn đối với người bệnh có rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Người bệnh được điều trị với warfarin cần phải được theo dõi thường xuyên hơn về thời gian prothrombin, trong khi người bệnh có các yếu tố nguy cơ khác dễ có biến chứng xuất huyết (như mới được phẫu thuật, loét dạ dày - tá tràng, xuất huyết não và/hoặc xuất huyết võng mạc) cần được khám định kỳ về chảy máu, gồm xét nghiệm về tỷ lệ thể tích huyết cầu và/hoặc hemoglobin.

Sử dụng thận trọng trong người suy thận do các chất chuyển hóa có hoạt tính tích lũy ở thận dẫn đến làm tăng nguy cơ ADR.

Độ an toàn và hiệu quả đối với trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai

Chưa nghiên cứu đầy đủ và chưa được kiểm chứng kỹ về dùng thuốc trên phụ nữ mang thai. Chỉ nên dùng pentoxifylin cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Pentoxifylin và các chất chuyển hóa bài tiết vào sữa mẹ. Vì pentoxifylin đã thể hiện khả năng tạo u trên chuột cổng trắng, nên

cần phải ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR của pentoxifylin thường liên quan đến đường tiêu hóa và hệ TKTW. Tỷ lệ ADR về đường tiêu hóa và hệ TKTW có liên quan với liều lượng. Tỷ lệ toàn bộ ADR cao hơn ở người bệnh uống pentoxifylin dưới dạng các viên thông thường so với người bệnh uống thuốc dưới dạng các viên nén giải phóng chậm. Dưới 5% tổng số người bệnh dùng thuốc phải ngừng do ADR.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hoá: Buồn nôn, nôn, khó tiêu.

TKTW: Hoa mắt, chóng mặt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Đau thắt ngực, đau ngực, hạ huyết áp, nhịp nhanh, loạn nhịp, đánh trống ngực.

Tiêu hoá: Ợ hơi, trướng bụng, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, ú mật trong gan, đau bụng, táo bón, khô miệng, khát.

TKTW: Nhức đầu, run, lo lắng, kích động, chóng mặt, nhìn mờ, mất ngủ.

Huyết học: Chảy máu, giảm tiêu cầu, xuất huyết tiêu hóa.

Khác: Triệu chứng giống cúm, viêm thanh quản, nghẹt mũi, viêm kết mạc, đau tai, tiết nước bọt quá mức, đau họng, nổi hạch cổ, khó chịu, thay đổi cân nặng, giòn móng tay, mẩn ngứa, ban đỏ, sốc phản vệ, phù mạch, viêm gan, tăng men gan, tăng nồng độ fibrinogen huyết thanh, giảm bạch cầu, giảm hồng cầu, giảm tiêu cầu, ban xuất huyết. Thiếu máu không tái tạo dẫn đến tử vong ở người bệnh đã sử dụng pentoxifylin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu người bệnh tăng các ADR về tiêu hóa hoặc TKTW trong khi điều trị với pentoxifylin thì cần phải giảm liều. Nếu các ADR vẫn tồn tại sau khi giảm liều thì cần phải ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Pentoxifylin được dùng uống, tốt hơn là vào bữa ăn để giảm các rối loạn về tiêu hoá. Uống nguyên viên, không nhai, bẻ hoặc nghiền viên thuốc trước khi uống.

Liều lượng: Để điều trị chứng đi khập khiễng đau cách hồi do bệnh viêm tắc động mạch mạn tính, liều pentoxifylin thường dùng cho người lớn dưới dạng viên nén giải phóng chậm, bắt đầu mỗi lần 400 mg, ngày 2 lần, sau đó có thể tăng lên 3 lần/ngày. Nếu có các ADR về tiêu hóa hoặc TKTW, giảm liều mỗi lần 400 mg, ngày 2 lần. Nếu vẫn còn các ADR phải ngừng dùng thuốc.

Mặc dù các triệu chứng có thể giảm nhẹ ở một số người bệnh trong vòng 2 - 4 tuần, nhưng cần phải tiếp tục điều trị trong ít nhất 8 tuần để đánh giá hiệu quả, có khi phải điều trị tới 6 tháng.

Ở người bệnh suy gan hoặc suy thận nặng, cần phải giảm liều.

Suy gan: Cần giảm liều ở bệnh nhân suy gan nặng.

Suy thận: Giảm 30 - 50% liều nếu mức lọc cầu thận dưới 30 ml/phút.

Tương tác thuốc

Các thuốc uống chống đông máu và thuốc ức chế kết tập tiểu cầu: Đã có các trường hợp xuất huyết và/hoặc kéo dài thời gian prothrombin ở người bệnh dùng đồng thời pentoxifylin với các thuốc chống đông máu hoặc thuốc ức chế kết tập tiểu cầu. Cần làm xét nghiệm xác định thời gian prothrombin thường xuyên hơn đối với người bệnh được điều trị đồng thời với pentoxifylin và một thuốc chống đông máu uống, ví dụ như warfarin. Phải thực hiện xét nghiệm định kỳ về các dấu hiệu của xuất huyết, bao gồm xác định hemoglobin và tỷ lệ thể tích huyết cầu ở người bệnh dùng pentoxifylin có các yếu tố nguy cơ có khả năng gây biến chứng

xuất huyết (ví dụ như mồi phẫu thuật, loét dạ dày - tá tràng, xuất huyết não và/hoặc xuất huyết võng mạc).

Các thuốc kháng acid: Việc uống đồng thời pentoxifylin với một thuốc kháng acid là nhôm hoặc magnesi hydroxyd thường không ảnh hưởng nhiều đến tốc độ hoặc mức độ hấp thu của pentoxifylin. Mặc dù sinh khả dụng của 2 chất chuyển hóa của pentoxifylin dùng đường uống có thể bị giảm khi dùng đồng thời với thuốc kháng acid, sự giảm này không quan trọng về mặt lâm sàng. Do đó, có thể dùng đồng thời một thuốc kháng acid là nhôm và magnesi hydroxyd với pentoxifylin (ví dụ như để làm giảm các ADR về tiêu hoá).

Các thuốc khác: Các tương tác quan trọng về mặt lâm sàng không xảy ra ở người bệnh dùng pentoxifylin đồng thời với thuốc chẹn beta-adrenergic, glycosid trợ tim, thuốc lợi tiểu, thuốc chống đái tháo đường và/hoặc thuốc chống loạn nhịp. Mặc dù các tương tác quan trọng về mặt lâm sàng không xảy ra cho tới nay, vẫn cần phải theo dõi định kỳ huyết áp toàn thân ở người bệnh dùng đồng thời pentoxifylin và thuốc hạ huyết áp; nếu được chỉ định, cần phải giảm liều lượng thuốc hạ huyết áp vì ở một số người bệnh dùng riêng pentoxifylin đã có sự giảm huyết áp nhẹ. Liều cao pentoxifylin có thể tăng cường tác dụng của insulin và các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống ở bệnh nhân đái tháo đường.

Không nên phối hợp pentoxifylin với ketorolac hoặc meloxicam vì đã có báo cáo về tăng nguy cơ chảy máu, kéo dài thời gian prothrombin. Nồng độ theophyllin có thể tăng lên khi phối hợp với pentoxifylin.

Cimetidin, erythromycin có thể làm tăng nồng độ huyết thanh ở trạng thái ổn định của pentoxifylin. Mỗi liên quan về lâm sàng của tương tác chưa rõ nhung ADR xảy ra khi có tương tác này là đau đầu, nôn, buồn nôn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng và ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều pentoxifylin đã xảy ra ở người lớn và trẻ em. Các dữ liệu thu thập tại một trung tâm kiểm soát chất độc với trên 44 trường hợp quá liều pentoxifylin cấp tính (dùng viên nén bao tan trong ruột) cho thấy các triệu chứng thường xảy ra trong vòng 4 - 5 giờ và tồn tại trong khoảng 12 giờ sau khi uống; các triệu chứng có liên quan tới liều dùng. Nghiêm độc cấp do uống một liều duy nhất pentoxifylin tới mức tối đa 80 mg/kg, cũng đã phục hồi hoàn toàn. Các triệu chứng chính là đỏ bừng, hạ huyết áp, co giật, ngủ gà, mất ý thức, sốt và kích động. Một người bệnh đã có ý uống 4 - 6 g pentoxifylin và đã có nhịp tim chậm nghiêm trọng (30 - 40 nhịp/phút), blöc nhĩ - thất độ một và hai, giảm kali huyết; blöc nhĩ - thất độ một tồn tại trong 18 giờ sau quá liều. Ngoài ra, người bệnh còn có các triệu chứng co cứng cơ bụng, buồn nôn, nôn và kích thích nặng.

Xử trí: Điều trị quá liều pentoxifylin nói chung bao gồm điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho ngộ độc pentoxifylin. Trong quá liều pentoxifylin cấp, cần phải rửa dạ dày ngay. Nếu người bệnh hôn mê, co giật, hoặc mất phản xạ hâu, có thể thực hiện rửa dạ dày sau khi đã đặt ống nội khí quản để ngăn cản sự hít vào các chất ở dạ dày. Sau khi rửa dạ dày có thể cho than hoạt có tác dụng ngăn ngừa sự hấp thu pentoxifylin. Điều trị hạ huyết áp hoặc co giật nếu xảy ra.

Thông tin quy chế

Pentoxifylin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Bicaprol; Ipentol; Polfillin; Trentilin Ampoule.

PERINDOPRIL

Tên chung quốc tế: Perindopril.

Mã ATC: C09AA04

Loại thuốc: Úc chế enzym chuyển đổi angiotensin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 2 mg, 4 mg, 8 mg (dạng perindopril erbumin)

Viên bao film 2,5 mg, 5 mg, 10 mg (dạng perindopril arginin).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Perindopril là một thuốc úc chế enzym chuyển đổi angiotensin, tác dụng thông qua hoạt tính của chất chuyển hóa perindoprilat. Enzym chuyển đổi này (ACE: Angiotensin Converting Enzyme) là một protease (exopeptidase) chuyển angiotensin I thành angiotensin II là một chất co mạch mạnh và thúc đẩy tế bào cơ trơn mạch máu và cơ tim tăng trưởng, đồng thời ACE gây giáng hóa bradykinin là một chất làm giãn mạch. Úc chế ACE làm giảm angiotensin II trong huyết tương, dẫn đến tăng hoạt tính của renin trong huyết tương (do úc chế hồi tác âm đến giải phóng renin) và dẫn đến giảm tiết aldosteron, nên làm giảm giữ natri và tăng giữ kali trong cơ thể. Do ACE làm bất hoạt bradykinin, úc chế ACE cũng dẫn đến tăng hoạt tính của hệ thống Kallikrein-Kinin tại chỗ và trong tuần hoàn và như vậy cũng hoạt hóa hệ thống prostaglandin. Cơ chế này cũng góp phần làm giảm huyết áp của các thuốc úc chế ACE, đồng thời một phần gây ra phản ứng phụ như ho.

Ở người tăng huyết áp, perindopril làm giảm huyết áp bằng cách làm giảm sức cản ngoại vi toàn thân, do đó lưu lượng máu ngoại vi tăng mà không tác động đến tần số tim. Thuốc thường gây giãn động mạch và có thể cả tĩnh mạch. Hạ huyết áp thể đứng và nhịp tim nhanh ít khi xảy ra, nhưng thường hay xảy ra ở người giảm natri máu hoặc giảm thể tích máu. Huyết áp trở lại bình thường trong vòng 1 tháng và vẫn ổn định không vượt quá tác dụng điều trị khi điều trị lâu dài. Ngừng điều trị không gây hiện tượng dội ngược. Tác dụng được duy trì suốt 24 giờ khi uống liều 1 lần. Giãn mạch và phục hồi tính đàn hồi của động mạch lớn đã được khẳng định kèm theo giảm phì đại thất trái.

Dùng thêm thuốc lợi tiểu sẽ tăng tối đa tác dụng hạ áp.

Ở người suy tim sung huyết, perindopril làm giảm phì đại thất trái và tình trạng thừa collagen dưới nội tâm mạc, phục hồi đặc tính isoenzym của myosin và giảm sự xuất hiện loạn nhịp tái tưới máu. Perindopril giảm tái cho tim (cả tiền và hậu tái). Perindopril làm giảm áp lực đồ dày thất phải và trái, giảm sức kháng ngoại biên toàn thân, giảm nhẹ tần số tim, tăng cung lượng tim. Với liều được khuyến cáo, huyết áp không thay đổi rõ khi dùng liều đầu tiên cũng như lâu dài. Điều trị thuốc dài hạn không làm thay đổi chức năng thận hoặc kali máu. Thuốc không làm thay đổi dung nạp glucose, nồng độ acid uric hoặc cholesterol trong máu.

Ở bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính (đau thắt ngực ổn định) chưa có dấu hiệu lâm sàng của suy tim, thử nghiệm lâm sàng cho thấy sử dụng perindopril làm giảm được nguy cơ gấp các biến cố tim mạch trên các bệnh nhân này.

Dược động học

Sau khi uống, perindopril được hấp thu nhanh (đạt nồng độ đỉnh trong 1 giờ) và chuyển hóa mạnh, chủ yếu ở gan thành perindoprilat có hoạt tính và một số chất chuyển hóa khác không có hoạt tính bao gồm các glucuronid (sinh khả dụng: 65 - 70%). Nửa đời thải trừ của perindopril trong huyết tương là 1 giờ. Khoảng 20% được biến đổi sinh học thành perindoprilat. Nồng độ đỉnh perindoprilat trong huyết tương đạt được sau 3 - 4 giờ. Thức ăn làm giảm sự biến đổi sinh học thành perindoprilat và do đó giảm sinh khả dụng, vì vậy phải uống thuốc một lần vào buổi sáng trước khi ăn. Thể tích phân

bổ của perindoprilat tự do xấp xỉ 0,2 lít/kg. Perindoprilat gắn ít vào protein (perindoprilat gắn vào enzym chuyển đổi angiotensin dưới 30%) nhưng phụ thuộc vào nồng độ. Perindoprilat được thải trừ trong nước tiểu và thời gian bán thải phần thuốc tự do vào khoảng 3 - 5 giờ. Sự phân ly perindoprilat gắn với enzym chuyển đổi angiotensin tạo ra thời gian bán thải "hiệu dụng" là 25 giờ để đạt được trạng thái ổn định trong 4 ngày. Không thấy hiện tượng tích lũy perindopril sau khi dùng liều lặp lại. Ở người cao tuổi, người suy tim sung huyết và người bệnh suy thận, perindoprilat thải trừ giảm hơn. Việc chỉnh liều cần dựa vào độ thanh thải creatinin. Độ thanh thải thẩm phân của perindoprilat là 70 ml/phút.

Dược động học của perindopril thay đổi ở người bị xơ gan, thanh thải thuốc mè ở gan bị giảm một nửa. Tuy vậy, lượng perindoprilat tạo thành không giảm, và do đó không cần phải điều chỉnh liều.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Suy tim sung huyết.

Bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính (đau thắt ngực ổn định).

Chống chỉ định

Đã có mẫn cảm với perindopril.

Có tiền sử bị phù mạch (phù Quinck) có liên quan đến việc dùng thuốc ức chế enzym chuyển.

Người mang thai hoặc cho con bú (xem thời kỳ mang thai và cho con bú).

Thận trọng

Chung:

Trường hợp suy tim, mất muối nước, nguy cơ tụt huyết áp và/hoặc suy thận: mất nhiều muối và nước (ăn nhạt hoàn toàn và/hoặc điều trị thuốc lợi tiểu), hoặc hẹp động mạch thận dẫn đến kích thích hệ renin-angiotensin. Do vậy khi chọn hệ này bằng thuốc ức chế enzym chuyển có thể gây tụt huyết áp nhất là liều đầu và trong 2 tuần đầu điều trị, và/hoặc suy thận chức năng, đôi khi cấp tính, tuy rằng hiếm gặp và diễn ra trong một thời gian không cố định. Do đó, khi bắt đầu điều trị, cần tuân thủ một số khuyến nghị dưới đây, trong một số trường hợp đặc biệt, như sau:

Trong tăng huyết áp đã điều trị lợi tiểu từ trước, cần phải:

Ngừng thuốc lợi tiểu ít nhất 3 ngày trước khi bắt đầu dùng perindopril, rồi sau đó dùng lại nếu cần. Nếu không thể ngừng, nên bắt đầu điều trị với liều 2 mg (perindopril erbumin).

Trong tăng huyết áp động mạch thận, nên bắt đầu điều trị với liều thấp 2 mg (perindopril erbumin) (xem tăng huyết áp do mạch máu thận).

Nên đánh giá creatinin huyết tương trước khi bắt đầu điều trị và trong tháng đầu điều trị.

Trong suy tim sung huyết đã điều trị với thuốc lợi tiểu, nếu có thể nên giảm liều thuốc lợi tiểu vài ngày trước khi bắt đầu dùng perindopril.

Trên những nhóm người có nguy cơ, đặc biệt là người suy tim sung huyết nặng (độ IV), người cao tuổi, người bệnh ban đầu có huyết áp quá thấp hoặc suy chiauc năng thận, hoặc người bệnh đang dùng lợi tiểu liều cao, phải bắt đầu dùng liều thấp 1 mg (perindopril erbumin), dưới sự theo dõi của thầy thuốc.

Thảm phân máu

Các phản ứng giống phản vệ (phù nề môi và lưỡi kèm khó thở và tụt huyết áp) đã được ghi nhận trong khi thảm phân máu với màng có tính thẩm cao (polyacrylonitril) trên người bệnh được điều trị thuốc ức chế enzym chuyển. Nên tránh sự phối hợp này.

Trong trường hợp suy thận

Cần chỉnh liều perindopril theo mức độ suy thận. Trên những người bệnh này, thông thường phải định kỳ kiểm tra kali huyết và creatinin.

Tăng huyết áp do mạch máu thận

Tăng huyết áp do mạch máu thận phải điều trị bằng cách tái tạo mạch máu. Tuy nhiên, perindopril có thể hữu ích cho người bệnh tăng huyết áp do mạch máu thận chờ phẫu thuật chỉnh hình hoặc khi không mô được. Khi ấy phải bắt đầu điều trị một cách thận trọng và theo dõi chức năng thận.

Trẻ em

Vì không có nghiên cứu trên trẻ em, nên trong tình trạng hiểu biết hiện nay, perindopril không chỉ định dùng cho trẻ em.

Trên người cao tuổi

Nên bắt đầu điều trị với liều 2 mg/ngày (perindopril erbumin), dùng 1 lần, và phải đánh giá chức năng thận trước khi bắt đầu điều trị.

Can thiệp phẫu thuật

Trong trường hợp gây mê đại phẫu, hoặc dẫn mè bằng thuốc có thể gây hạ áp, perindopril có thể gây tụt huyết áp, phải chửa bằng cách tăng thể tích máu.

Suy tim sung huyết

Trên người bệnh suy tim sung huyết từ nhẹ đến vừa, không thấy thay đổi có ý nghĩa về huyết áp khi dùng liều khởi đầu 2 mg (perindopril erbumin). Tuy vậy, trên người bệnh suy tim sung huyết nặng và người bệnh có nguy cơ, nên bắt đầu dùng liều thấp.

Đái tháo đường

Trên bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc chống đái tháo đường hoặc bằng insulin: phải kiểm tra glucose huyết trong tháng đầu điều trị bằng thuốc ức chế ACE.

Bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính (đau thắt ngực ổn định)

Nếu có một đợt diễn biến cấp trong tháng đầu điều trị bằng perindopril, cần phải đánh giá kỹ lợi ích nguy cơ trước khi tiếp tục. Phải thận trọng khi dùng perindopril hoặc các thuốc ức chế ACE khác cho các bệnh nhân hẹp van động mạch chủ, van hai lá hoặc bệnh cơ tim phì đại.

Thời kỳ mang thai

Perindopril không được dùng trong thời kỳ mang thai.

Khi đang dùng thuốc, nếu định mang thai hoặc mang thai đã được xác định, phải thay ngay điều trị bằng thuốc khác, càng sớm càng tốt. Đã có bằng chứng cho thấy nếu dùng thuốc trong ba tháng thứ 2 và thứ 3 thai kỳ, có nhiễm độc thai nhi (giảm chức năng thận, ít nước ối, chậm cốt hóa sọ), nhiễm độc sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu). Nếu đã dùng perindopril từ ba tháng thứ hai thai kỳ, nên làm siêu âm thận và sọ.

Thời kỳ cho con bú

Ở loài động vật, một lượng nhỏ perindopril được tiết vào sữa mẹ. Chưa có số liệu trên người. Không dùng cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Đau đầu, rối loạn tính khí và/hoặc giấc ngủ, suy nhược; khi bắt đầu điều trị chưa kiểm soát đầy đủ được huyết áp.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa không đặc hiệu lầm và đã có thông báo về rối loạn vị giác, chóng mặt và chuột rút.

Ngoài da: Một số ít trường hợp nổi mẩn cục bộ trên da đã được thông báo.

Hô hấp: Đôi khi thấy có triệu chứng ho, nói chung không gây khó chịu lầm; chỉ là ho khan, kiêu kích ứng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Một số dấu hiệu không có tính đặc hiệu: Bất lực, khô miệng.

Máu: Có thể thấy hemoglobin giảm nhẹ khi bắt đầu điều trị.

Sinh hóa: Tăng kali huyết, thường là thoáng qua. Có thể thấy tăng urê huyết và creatinin huyết, và hồi phục được khi ngừng điều trị.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phù mạch (phù Quinck) ở mặt, đầu chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Perindopril thường được cho uống một lần vào buổi sáng, lúc đói (trước bữa ăn).

Liều lượng:

Perindopril thường được uống dưới dạng muối erbumin hoặc muối arginin: 5 mg perindopril arginin tương ứng với 4 mg perindopril erbumin.

Trong tăng huyết áp:

Liều khuyến nghị là 4 mg perindopril erbumin (hoặc 5 mg perindopril arginin), uống một lần vào buổi sáng, nếu cần sau một tháng điều trị có thể tăng lên 8 mg perindopril erbumin (hoặc 10 mg perindopril arginin) uống một lần/ngày.

Đối với người bệnh cao tuổi, nên bắt đầu điều trị với liều 2 mg perindopril erbumin (hoặc 2,5 mg perindopril arginin) uống một lần/ngày vào buổi sáng, nếu cần sau một tháng điều trị có thể tăng lên 4 mg perindopril erbumin (hoặc 5 mg perindopril arginin).

Trong suy tim:

Bắt đầu điều trị với liều 2 mg perindopril erbumin (hoặc 2,5 mg perindopril arginin), uống một lần/ngày vào buổi sáng. Liều hữu hiệu thường dùng điều trị duy trì là từ 2 - 4 mg perindopril erbumin (hoặc 2,5 - 5 mg perindopril arginin), mỗi ngày uống một lần. Đối với người bệnh có nguy cơ (xem Thận trọng), nên bắt đầu điều trị với liều 1 mg perindopril erbumin (hoặc 1,25 mg perindopril arginin).

Trong bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính (đau thắt ngực ổn định):

Liều ban đầu là 4 mg perindopril erbumin (hoặc 5 mg perindopril arginin), uống một lần/ngày trong vòng 2 tuần, sau đó tăng dần đến 8 mg perindopril erbumin (hoặc 10 mg perindopril arginin), uống một lần/ngày nếu bệnh nhân dung nạp được.

Liều cho bệnh nhân suy thận

Trường hợp có suy thận, liều perindopril được điều chỉnh theo mức độ suy thận, dựa vào mức độ thanh thải creatinin, được tính dựa trên creatinin huyết tương, theo biểu thức Cockcroft.

(140 - tuổi) x trọng lượng cơ thể (kg)

$$Cl_{cr} = \frac{0,814 \times \text{creatinin huyết tương (micromol/lít)}}{\text{(nếu là nữ thay 0,814 bằng 0,85)}}$$

Độ thanh thải creatinin	Liều khuyến cáo
30 - 60 ml/phút	2 mg perindopril erbumin (hoặc 2,5 mg perindopril arginin) một ngày
15 - 30 ml/phút	2 mg perindopril erbumin (hoặc 2,5 mg perindopril arginin) mỗi hai ngày
< 15 ml/phút	2 mg perindopril erbumin (hoặc 2,5 mg perindopril arginin) vào ngày thẩm phân.

Tương tác thuốc

Thuốc làm giảm tác dụng: Thuốc kháng viêm không steroid, corticoid, tetracosactid.

Thuốc làm tăng tác dụng: Một số người bệnh đã dùng lợi tiểu từ trước, nhất là khi mới điều trị gần đây, tác dụng hạ áp có thể sẽ trở nên quá mức khi bắt đầu dùng perindopril.

Phối hợp với thuốc an thần kinh và thuốc chống trầm cảm imipramin sẽ làm tăng nguy cơ hạ huyết áp thất đứng.

Thuốc trị đái tháo đường (insulin, thuốc uống hạ đường huyết): Cũng như các thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin khác, perindopril làm tăng tác dụng hạ glucose huyết của các thuốc này.

Thuốc làm tăng độc tính: Phối hợp perindopril với các muối kali và với thuốc lợi tiểu giữ kali có nguy cơ tăng kali huyết, nhất là ở người suy thận. Không nên phối hợp những thuốc gây tăng kali

huyết với thuốc ức chế enzym chuyển, trừ trường hợp hạ kali huyết. Mặc dù vậy, nếu phối hợp này tỏ ra cần thiết thì nên dùng một cách thận trọng và phải thường xuyên đánh giá kali huyết.

Lithi: Tăng lithi huyết.

Không thấy có tương tác dược động học khi dùng chung perindopril với digoxin. Không cần thay đổi liều digoxin trong trường hợp dùng chung trên người bệnh suy tim sung huyết.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Liên quan với tụt huyết áp.

Điều trị: Rửa dạ dày và lập ngay một đường truyền tĩnh mạch để truyền dung dịch muối đẳng trương. Perindopril có thể thẩm phân được (70 ml/phút).

Thông tin qui chế

Perindopril có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Biorindol 2; Cadovers; Cardiper; Cardovers; Cosaten; Cosipril; Covapriile 4; Covenbu; Covergim; Coversyl; Delta Perindoril Erbumine; Dicopril; Dobutil 2; Doveril; Fardopril; Fudnostra; Gloversin 4; Lirnac; Mekoperin 4; Opecosyl 2; Pedoril; Perigard-2; Periloz; Perindastad 2; Perixil; Pivesyl 8; Provinace; Rofba; Savidopril 2; Stopress; Tovercor; Toversin; Viritin; Zentoeril.

PETHIDIN HYDROCLORID (Meperidin hydrochlorid)

Tên chung quốc tế: Pethidine hydrochloride, meperidine hydrochloride.

Mã ATC: N02AB02.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau tổng hợp nhóm opioid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 50 mg, 100 mg.

Dung dịch tiêm chích: 25 mg/ml, 50 mg/ml; 75 mg/ml, 100 mg/ml.

Dung dịch uống: 10 mg/ml; 50 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pethidin, dẫn xuất phenylpiperidin là một thuốc giảm đau tổng hợp loại opioid. Thuốc có tác dụng chủ yếu của một chất chủ vận μ (μ) - opioid. Pethidin được dùng để làm giảm phản ứng các thê đau vừa và nặng, kể cả đau đẻ. Thuốc này tan trong lipid nhiều hơn morphin và có tác dụng giảm đau nhanh, nhưng yếu hơn và tác dụng trong thời gian ngắn hơn nên thích hợp để làm giảm đau cấp tính, tác dụng giảm đau thường kéo dài trong 2 - 4 giờ. Vì thời gian tác dụng ngắn hơn và có tích lũy của chất chuyển hóa độc hại thần kinh norpethidin khi dùng thuốc lặp lại nên không thể dùng pethidin để điều trị đau mạn tính.

Pethidin được dùng rộng rãi làm thuốc giảm đau trong khi đẻ hoặc sau phẫu thuật. Thuốc có tác dụng trên cơ trơn yếu hơn morphin và khả năng làm tăng áp suất mao mạch thấp hơn nên là thuốc giảm đau thích hợp hơn đối với đau do cơn sôi mao mạch và viêm tụy. Pethidin cũng được dùng trong chuẩn bị mê và là thuốc phụ trợ trong gây mê, cũng được dùng với các phenothiazin như promethazin để gây mê cơ sở. Pethidin có ít tác dụng đối với ho và tiêu chảy.

Dược động học

Pethidin hydrochlorid được hấp thu qua đường tiêu hóa nhưng chỉ khoảng 50% thuốc đến đại tuẫn hoàn do bị chuyển hóa lần đầu

qua gan. Sự hấp thu sau khi tiêm bắp thay đổi. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được ở 1 - 2 giờ sau khi uống. Thuốc gắn vào protein huyết tương khoảng 60 - 80%.

Pethidin được chuyển hóa trong gan do bị thủy phân thành acid pethidinic (acid meperidinic) hoặc bị loại methyl thành norpethidin (normeperidin) và thủy phân thành acid norpethidinic (acid normeperidinic), tiếp theo đó bị kết hợp một phần với acid glucuronic. Norpethidin có hoạt tính được lý và sự tích lũy chất này có thể dẫn đến ngộ độc.

Pethidin có nửa đời thải trừ trong huyết tương khoảng 3 - 6 giờ ở người khỏe mạnh; chất chuyển hóa norpethidin được thải trừ chậm hơn, với nửa đời tối đa khoảng 20 giờ. Cả pethidin và norpethidin xuất hiện trong dịch não tủy. Ở các trị số thông thường của pH nước tiểu hoặc nếu nước tiểu có tính chất kiềm, chỉ một lượng nhỏ pethidin được bài tiết ở dạng không đổi; sự bài tiết pethidin và norpethidin trong nước tiểu tăng lên khi tăng độ acid của nước tiểu. Pethidin đi qua nhau thai và được phân bố vào trong sữa người.

Nửa đời thải trừ của pethidin kéo dài và sự thanh thải trong huyết tương giảm khi dùng gần lúc phẫu thuật so với sau khi phẫu thuật. Trong khi đẻ, dược động học của pethidin phụ thuộc vào cách dùng. Khi tiêm bắp ở các vị trí khác nhau, sự hấp thu pethidin từ cơ mông bị giảm, và tiêm vào cơ delta thích hợp hơn.

Không thấy sự khác nhau có ý nghĩa thống kê trong các thông số được động học đối với việc tiêm bắp vào cơ delta và cơ mông ở người bệnh cao tuổi sau khi phẫu thuật. Tuy vậy, có sự khác nhau đáng kể giữa các người bệnh đối với cả hai vị trí. Do đó, để bảo đảm thuốc tác dụng nhanh và có được nồng độ ổn định, nên tiêm tĩnh mạch khi sử dụng sau phẫu thuật cho người cao tuổi. Ở người cao tuổi, tốc độ thải trừ pethidin chậm hơn so với ở người trẻ tuổi. Đối với bệnh nhân xơ gan, nửa đời tận cùng của pethidin kéo dài tới khoảng 7 giờ so với 3 giờ ở người khỏe mạnh. Ở bệnh nhân xơ gan và mắc viêm gan siêu vi khuẩn cấp tính, sự thanh thải pethidin giảm 50%. Ở bệnh nhân suy thận, sự gắn của pethidin với protein huyết tương giảm và bằng 31,8% so với 58,2% ở người khỏe mạnh và sự thải trừ pethidin kéo dài. Norpethidin tích lũy dẫn đến các triệu chứng quá liều.

Chỉ định

Giảm đau trong trường hợp đau vừa và đau nặng.

Giảm đau trong sản khoa.

Dùng trong chuẩn bị mê.

Thuốc phụ trợ cho gây mê.

Chống chỉ định

Đi ứng với pethidin hay với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Bệnh gan nặng, suy chức năng gan nặng có kèm theo rối loạn về đường mật.

Suy thận nặng.

Suy hô hấp, bệnh phổi nghẽn mạn tính, hen phế quản.

Tăng áp lực nội sọ, tổn thương não.

Lú lẩn, kích động, co giật.

Đau bụng chưa có chẩn đoán.

Đang dùng thuốc ức chế MAO hoặc đã ngừng dùng thuốc này chưa quá 14 ngày.

Thận trọng

Pethidin là một thuốc gây nghiện, sẽ xảy ra nghiện thuốc sau khi dùng nhiều liều liên tiếp. Việc ngừng thuốc đột ngột sau khi dùng dài ngày có thể dẫn đến hội chứng cai thuốc. Hội chứng này xuất hiện nhanh hơn so với morphin.

Cần theo dõi suy hô hấp và tuần hoàn khi tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, đặc biệt đối với các bệnh nhân nặng có suy nội tạng (thận, phổi, tuần hoàn).

Phải sử dụng pethidin thận trọng cho người bệnh có tiền sử co giật hoặc nhịp tim nhanh trên tâm thất. Pethidin gây những đợt tăng huyết áp ở bệnh nhân có u tế bào ura crôm, tác dụng này được chặn bởi labetalol. Cũng như các thuốc giải phóng histamin có tính chất giống thuốc phiện khác, phải sử dụng thận trọng pethidin ở các người bệnh này.

Cần thận trọng khi sử dụng pethidin cho người bệnh suy thận. Ở người bệnh suy thận được dùng các liều lặp lại pethidin, đã có các biểu hiện kích thích hệ TKTW, kể cả coen động kinh và co giật cơ do tích lũy chất chuyển hóa norpethidin.

Thời kỳ mang thai

Pethidin được dùng rộng rãi để giảm đau trong khi đẻ. Thuốc nhanh chóng đi qua nhau thai và giống như các thuốc giảm đau có tính chất giống thuốc phiện khác, có thể gây suy giảm hô hấp ở trẻ sơ sinh, mặc dù ít hơn morphin. Trẻ sơ sinh có thể chuyển hóa pethidin, mặc dù chậm hơn người lớn. Cần sử dụng pethidin một cách đúng đắn để tránh gây nghiện thuốc cho mẹ và trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Không thấy ADR ở trẻ nhỏ bú sữa người mẹ đang dùng pethidin, do đó phụ nữ dùng pethidin có thể cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỷ lệ trường hợp có các ADR sau khi uống là 4,3%. Tỷ lệ này sau khi tiêm pethidin là 3,1%. Tỷ lệ có ADR trên hệ TKTW là 1,1%.

Thường gặp, ADR > 1/100

Da: Phản ứng tại chỗ sau khi tiêm.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Miễn dịch: Tăng nồng độ histamin trong huyết tương, kèm theo giảm huyết áp, nhịp tim nhanh, ban đỏ, tăng nồng độ adrenalin trong huyết tương.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

TKTW: Lú lẩn, lo âu, tình trạng kích động, coen động kinh, run, co giật cơ, co giật, ảo giác (thường gặp ở bệnh nhân suy thận hoặc dùng thuốc với liều đặc).

Tiêu hóa: Táo bón.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Miễn dịch: Phản ứng quá mẫn toàn thân, phản ứng phản vệ.

ADR dài ngày: Nghiện thuốc.

Đối với bệnh nhân bị đau được điều trị với pethidin và được xác nhận là nghiện thuốc, cần phải đánh giá về ý định tự sát, điều trị các bệnh tâm thần mắc đồng thời và xác định các yếu tố làm chứng đau xấu đi nhanh. Nhân viên y tế phải được huấn luyện về sử dụng thuốc giảm đau có tính chất giống thuốc phiện và về khái niệm nghiện thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Mỗi lần uống thuốc dưới dạng dung dịch phải uống cùng với khoảng nửa cốc nước vì dung dịch thuốc không pha loãng có thể gây tê niêm mạc miệng. Nếu phải dùng thuốc nhiều lần thì nên tiêm bắp. Nếu tiêm bắp pethidin thì phải tiêm vào bắp thịt lớn, chú ý tránh thâm dây thần kinh. Nếu phải tiêm pethidin vào tĩnh mạch thì cần giảm liều và phải tiêm thật chậm, tốt nhất là nên pha loãng rồi mới tiêm. Khi tiêm, nhất là tiêm tĩnh mạch, phải cho người bệnh nằm. Trong lúc tiêm và sau khi tiêm tĩnh mạch phải có sẵn sàng thuốc giải độc, oxygen và phương tiện hỗ trợ hô hấp. Ít khi tiêm pethidin dưới da vì gây đau và làm cứng chỗ tiêm. Để tránh quen thuốc và nghiện thuốc, cần sử dụng pethidin với liều thấp nhất có hiệu quả và càng thưa càng tốt. Phải giảm bớt từ 25 đến 50% liều pethidin khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế hệ TKTW khác.

Liều lượng:

Để giảm đau, uống 50 - 150 mg/lần, cứ cách 4 giờ một lần nếu cần thiết. Cũng có thể dùng tiêm bắp hoặc tiêm dưới da với liều mỗi lần

25 - 100 mg và tiêm tĩnh mạch chậm với liều mỗi lần 25 - 50 mg, và tiêm lặp lại sau 4 giờ. Đối với đau sau phẫu thuật, có thể dùng các liều tiêm dưới da hoặc tiêm bắp cứ cách 2 - 3 giờ một lần nếu cần thiết. Nên chuyển sang các thuốc giảm đau khác để tránh các biến chứng do suy tuần hoàn, hô hấp sau mổ.

Để giảm đau trong sản khoa, có thể tiêm bắp hoặc tiêm dưới da 50 mg ngay khi các co bóp xảy ra ở các khoảng cách đều đặn. Có thể tiêm lặp lại liều này sau 1 - 3 giờ. Cần lưu ý theo dõi hô hấp, tuần hoàn nếu dùng nhiều lần.

Để chuẩn bị mê, có thể tiêm bắp 25 - 100 mg khoảng 1 giờ trước phẫu thuật. Cũng có thể tiêm dưới da với các liều tương tự. Để dùng làm chất phụ trợ cho gây mê, có thể tiêm chậm tĩnh mạch 10 - 25 mg.

Liều lượng cho trẻ em

Pethidin được dùng để làm giảm đau cấp tính vừa và nặng và để chuẩn bị mê ở trẻ em. Để giảm đau, có thể dùng pethidin hydrochlorid uống hoặc tiêm bắp với liều 0,5 - 2 mg/kg, dùng lặp lại sau 4 giờ nếu cần. Đối với đau sau phẫu thuật, có thể tiêm bắp liều này cứ cách 2 - 3 giờ một lần nếu cần.

Để chuẩn bị mê, có thể tiêm bắp 0,5 - 2 mg/kg khoảng 1 giờ trước phẫu thuật cho người lớn.

Người suy gan: Cần phải dùng thuốc thận trọng cho người bệnh suy gan nặng. Cần nhắc cho dùng liều ban đầu thấp hơn.

Người suy thận: Cần phải giảm liều dùng và nếu suy thận nặng thì không nên dùng.

Người cao tuổi: Cần giảm liều dùng. Không nên dùng quá 50 mg mỗi lần (tiêm bắp).

Hiệp hội nghiên cứu đau Hoa kỳ khuyến cáo tránh dùng cho người cao tuổi và người suy thận.

Tương tác thuốc

Các phản ứng rất nghiêm trọng gồm hôn mê, suy giảm hô hấp nặng, xanh tím và hạ huyết áp đã xảy ra ở người bệnh đang dùng thuốc ức chế monoamin oxydase (moclobemid, selegilin) được cho dùng đồng thời pethidin. Cũng có báo cáo về tăng tính hung phấn, co giật, nhịp tim nhanh, sốt cao và tăng huyết áp. Không dùng pethidin cho bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế monoamin oxydase hoặc trong vòng 14 ngày sau khi ngừng thuốc này.

Việc sử dụng đồng thời pethidin và các phenothiazin gây các đợt giảm huyết áp nghiêm trọng và có thể kéo dài sự suy giảm hô hấp do pethidin.

Các thuốc giảm đau có tính chất giống thuốc phiện và barbiturat có thể có tác dụng ức chế cộng hợp trên hệ TKTW. Tác dụng an thần của pethidin kéo dài khi dùng đồng thời với phenobarbital là do sự loại methyl của pethidin, dẫn đến tăng hình thành chất chuyển hóa độc hại thalidomide norpethidin. Phenytoin làm tăng sự chuyển hóa pethidin ở gan, việc dùng đồng thời làm giảm nửa đời và sinh khả dụng của pethidin ở người khỏe mạnh, nồng độ norpethidin trong máu tăng lên.

Cimetidine ức chế chuyển hóa pethidin ở gan, dẫn đến suy giảm hô hấp và an thần. Nồng độ norpethidin trong huyết tương có thể tăng lên do ritonavir, có nguy cơ gây ngộ độc; tránh dùng đồng thời thuốc này với pethidin.

Độ ổn định và bảo quản

Trong điều kiện khí hậu nhiệt đới, pethidin hydrochlorid được phân loại là một thuốc kém ổn định. Bảo quản viên nén ở nhiệt độ 15 - 25 °C. Bảo quản thuốc tiêm ở nhiệt độ 15 - 20 °C và tránh ánh sáng. Tránh để đông lạnh dung dịch uống hoặc tiêm.

Thuốc tiêm ổn định trong ít nhất 24 giờ ở nhiệt độ phòng khi pha loãng với nồng độ 300 mg/lít trong dung dịch tiêm glucose 5% và dung dịch tiêm natri clorid 0,9%.

Tương kỵ

Dung dịch pethidin hydrochlorid có tính acid, tương kỵ và kết tủa khi trộn lẫn với các chất sau: Barbiturat, aminophyllin, heparin natri, meticilin natri, morphin sulfat, nitrofurantoin natri, phenytoin natri, natri iodid, sulfadiazin natri, sulfafurazol diolamin, cefoperazon natri, mezlocilin natri, nafcillin natri.

Tương kỵ và đổi màu khi trộn lẫn pethidin với: Minocyclin hydrochlorid, tetracyclin hydrochlorid, cefazolin natri. Pethidin hydrochlorid còn tương kỵ với: Acyclovir natri, imipenem, furosemid, doxorubicin hydrochlorid, idarubicin.

Quá liều và xử trí

Liều pethidin gây chết ở người lớn không nghiên ma túy là khoảng 1 g. Nguy cơ quá liều thường hay gặp ở người cao tuổi, người bị suy nhược, người bị tăng áp lực nội soi.

Triệu chứng: Giống các triệu chứng ngộ độc morphin. Trường hợp nặng có dấu hiệu hô hấp bị úc chế (giảm tần số thở và giảm thể tích lưu thông, kiệu thở Cheyne-Stokes, xanh tím), ngủ gà điên đến ngơ ngác sưng sờ hay hôn mê, cơ xương mềm nhão, da lạnh và ẩm, đôi khi có cả tần số tim chậm và huyết áp thấp. Những trường hợp nặng hơn - nhất là do tiêm tĩnh mạch - có ngừng thở, trụy tuần hoàn, ngừng tim và có thể tử vong.

Điều trị: Cần chú ý trước hết đến việc phục hồi hô hấp, thông khí bằng cách đảm bảo cho đường dẫn khí của người bệnh được thông và tiến hành hô hấp hỗ trợ. Phải có sẵn oxy, các dịch truyền tĩnh mạch, các thuốc co mạch và các phương tiện hỗ trợ khác để sử dụng đúng khi cần thiết. Thuốc giải độc đặc hiệu là naloxon: Tiêm chậm vào tĩnh mạch liều ban đầu 0,4 mg/kg (người lớn), 0,01 mg/kg (trẻ em), sau đó tăng dần liều một cách thận trọng cho đến khi hết suy hô hấp. Đôi khi cần phải truyền tĩnh mạch liên tục. Không được dùng naloxon khi không có dấu hiệu lâm sàng rõ rệt về suy hô hấp hoặc tuần hoàn. Nhưng khi đã dùng thì phải dùng naloxon đồng thời với việc nỗ lực phục hồi hô hấp cho người bệnh. Trong trường hợp bị ngộ độc hay quá liều do uống pethidin dưới dạng viên nén thì cần loại thuốc khỏi dạ dày bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày nhiều lần, phối hợp với cho uống than hoạt.

Với những trường hợp nặng, cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận, pH máu (nhiễm acid) và cân bằng điện giải để điều chỉnh nếu cần thiết. Cần theo dõi chặt chẽ người bệnh để đề phòng phù phổi.

Ví dụ:

Biểu hiện: Ngừng tim đã xảy ra ở một bệnh nhi 2 tháng tuổi được cho một phối hợp thuốc gồm pethidin, promethazin và clorpromazin với liều gấp 10 lần liều khuyến cáo và đường cho thuốc sai (đã tiêm tĩnh mạch thay vì tiêm bắp). Trong vòng mấy giây, bệnh nhi trở nên ngừng thở và cứng đờ.

Xử trí: Thực hiện hồi sức tim phổi, gồm 2 liều tiêm tĩnh mạch adrenalin 0,06 mg và naloxon 0,6 mg và hỗ trợ hô hấp, bệnh nhi tỉnh lại 7 phút sau sự cố, và hồi phục hoàn toàn sau 24 giờ.

Thông tin quy chế

Pethidin hydrochlorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Pethidin hydrochlorid là thuốc gây nghiện.

Tên thương mại

Dolargan; Dolcontral; Pethidine-hamelin.

PHENOBARBITAL

Tên chung quốc tế: Phenobarbital.

Mã ATC: N03AA02.

Loại thuốc: Chống co giật, an thần, gây ngủ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 15 mg, 16 mg, 30 mg, 32 mg, 50 mg, 60 mg, 65 mg, 100 mg; Thuốc tiêm 30 mg/ml, 60 mg/ml, 65 mg/ml, 130 mg/ml, 200 mg/ml; Dung dịch uống 15 mg/5 ml, 20 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Phenobarbital là thuốc chống co giật thuộc dẫn xuất của acid barbituric. Phenobarbital và các barbiturat khác có tác dụng tăng cường tác dụng ức chế synap của acid gama aminobutyric (GABA) ở não gây ức chế thần kinh trung ương; điều này cho thấy các thuốc này có những điểm tương đồng với các benzodiazepin. Tuy nhiên, các barbiturat khác với các benzodiazepin ở tính chọn lọc kém hơn; với các barbiturat, ngoài tác dụng ức chế chọn lọc lên synap, chỉ cần tăng liều nhẹ cũng gây ức chế không chọn lọc. Phenobarbital và các barbiturat khác làm giảm sử dụng oxygen ở não trong lúc gây mê, có lẽ chủ yếu thông qua việc ức chế hoạt động của noron. Các tác dụng này là cơ sở của việc sử dụng các barbiturat để phòng nhồi máu não khi não bị thiếu máu cục bộ và khi có tổn thương sọ não.

Các barbiturat ức chế có hồi phục hoạt động của tất cả các mô. Tuy vậy, với cùng một nồng độ trong huyết tương hay với các liều tương đương, không phải tất cả các mô đều bị ảnh hưởng như nhau. Hệ thần kinh trung ương nhạy cảm với các barbiturat hơn rất nhiều; liều thuốc gây ngủ và an thần có tác dụng không đáng kể lên cơ xương, cơ tim và cơ trơn. Phenobarbital ức chế hệ thần kinh trung ương ở mọi mức độ từ an thần đến gây mê. Thuốc chỉ ức chế tạm thời các đáp ứng đơn synap ở hệ thần kinh trung ương, nhưng sự hồi phục của synap bị chậm lại và có sự giảm trở kháng sau synap ở một số synap, các đáp ứng đa synap bị ảnh hưởng nhiều hơn; điều này giải thích vì sao tác dụng chống co giật và tác dụng ức chế của thuốc lại kéo dài.

Phenobarbital chủ yếu được dùng để chống co giật, tuy vậy thuốc vẫn còn phần nào được dùng để điều trị hội chứng cai rượu. Tác dụng chống co giật của thuốc tương đối không chọn lọc; thuốc hạn chế con động kinh lan tỏa và làm tăng ngưỡng động kinh. Thuốc chủ yếu được chỉ định trong con động kinh toàn bộ (con lớn) và động kinh cục bộ (cục bộ vận động hoặc cảm giác).

Phenobarbital làm giảm nồng độ bilirubin huyết ở trẻ sơ sinh, ở người bệnh tăng bilirubin huyết không liên hợp, không tan huyết bẩm sinh và ở người bệnh úm mật trong gan, do cảm ứng glucuronyl transferase, một enzym liên hợp bilirubin.

Dược động học

Phenobarbital uống được hấp thu chậm ở ống tiêu hóa (70 - 90%). Theo đường trực tràng thuốc được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Theo đường tiêm tĩnh mạch, tác dụng xuất hiện trong vòng 5 phút và đạt mức tối đa trong vòng 30 phút. Khi tiêm bắp, tác dụng xuất hiện chậm hơn một chút. Dùng theo đường tiêm, phenobarbital có tác dụng kéo dài từ 4 - 6 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt sau khi uống 8 - 12 giờ ở người lớn, sau 4 giờ ở trẻ em. Nồng độ đỉnh trong não đạt sau 10 - 15 giờ.

Thuốc liên kết với protein huyết tương (ở trẻ nhỏ 60%, người lớn 50%) và được phân bố khắp các mô, nhất là ở não, do thuốc dễ tan trong lipid. Thể tích phân bố là 0,5 - 1 lít/kg. Phenobarbital có nửa đời thải trừ trong huyết tương dài (2 - 6 ngày) và thay đổi theo tuổi: Trẻ em từ 1 đến 10 tuổi đào thải phenobarbital nhanh hơn nhiều so với người lớn (40 - 50 giờ ở trẻ em; 84 - 160 giờ ở người lớn), còn ở người bệnh bị suy gan hoặc suy thận thường dài hơn rất nhiều. Vì vậy phải sau 15 - 21 ngày dùng thuốc mới đạt được trạng thái cân bằng trong huyết tương.

Phenobarbital được hydroxyl hóa và liên hợp ở gan. Thuốc đào thải chủ yếu theo nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa không

có hoạt tính (70%) và dạng thuốc nguyên vẹn (30%); một phần nhỏ vào mật và đào thải theo phân. Phenobarbital là chất cảm ứng cytochrom P₄₅₀ mạnh nên có ảnh hưởng đến chuyển hóa của các thuốc được chuyển hóa ở gan thông qua cytochrom P₄₅₀.

Chỉ định

Động kinh (trừ động kinh cơn nhỏ): Động kinh cơn lớn, động kinh rung giật cơ, động kinh cục bộ. Phòng co giật do sốt cao tái phát ở trẻ nhỏ.

Vàng da sơ sinh, người bệnh mắc chứng tăng bilirubin huyết không liên hợp bẩm sinh, không tan huyết bẩm sinh và người bệnh úm mật mạn tính trong gan.

Chống chỉ định

Quá mẫn với phenobarbital.

Suy hô hấp nặng, có khó thở hoặc tắc nghẽn đường thở.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin. Suy gan nặng.

Thận trọng

Người bệnh có tiền sử nghiện ma túy, nghiện rượu, suy thận, người bệnh cao tuổi.

Dùng phenobarbital lâu ngày có thể gây lệ thuộc thuốc.

Không được ngừng thuốc đột ngột ở người bệnh mắc động kinh.

Người mang thai và người cho con bú (xem mục "Thời kỳ mang thai và cho con bú").

Người bệnh bị trầm cảm.

Thời kỳ mang thai

Phenobarbital qua được nhau thai. Dùng phenobarbital điều trị động kinh ở người mang thai có nguy cơ gây nhiều ảnh hưởng tới thai nhi: gây dị tật bẩm sinh (cao gấp 2 - 3 lần so với người không dùng phenobarbital); xuất huyết; lệ thuộc thuốc. Nguy cơ dị tật bẩm sinh càng cao, nếu thuốc vẫn được dùng mà không cắt được động kinh. Trong trường hợp này, phải cân nhắc giữa lợi và hại, vẫn phải cho tiếp tục dùng thuốc nhưng với liều thấp nhất đến mức có thể để kiểm soát các cơn động kinh. Với người mẹ không bị động kinh dùng phenobarbital trong thời kỳ mang thai thì nguy cơ về dị tật ít thấy, nhưng tai biến xuất huyết và lệ thuộc thuốc ở trẻ sơ sinh còn là vấn đề đáng lo ngại. Xuất huyết ở trẻ sơ sinh thường liên quan đến thiếu vitamin K vì vậy để phòng ADR này cần bổ sung vitamin K cho mẹ (tiêm 10 - 20 mg/ngày) trong tháng cuối cùng của thai kỳ và cho trẻ sơ sinh (tiêm 1 - 4 mg/ngày trong 1 tuần). Ở trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng barbiturat trong suốt ba tháng cuối thai kỳ có thể có hội chứng cai thuốc. Cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu suy hô hấp ở trẻ sơ sinh mà mẹ dùng phenobarbital lúc chuyển dạ và nếu cần, phải tiến hành ngay biện pháp điều trị ngộ độc phenobarbital. Trẻ đẻ thiếu tháng rất nhạy cảm với tác dụng ức chế của phenobarbital, nên phải rất thận trọng khi dùng thuốc trong trường hợp dự báo đẻ non.

Thời kỳ cho con bú

Phenobarbital được bài tiết vào sữa mẹ. Ở trẻ bú mẹ thuốc được thải trừ chậm hơn, gây tích lũy làm nồng độ thuốc trong máu trẻ cao hơn ở người mẹ và gây tác dụng an thần cho trẻ. Phải thật thận trọng khi bắt buộc phải dùng phenobarbital cho người cho con bú. Dặn dò các bà mẹ cho con bú dùng phenobarbital nhất là liều cao phải theo dõi trẻ về tác dụng ức chế của thuốc. Nếu cần, phải theo dõi nồng độ phenobarbital ở trẻ để tránh mức gây độc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Buồn ngủ.

Máu: Hồng cầu không lò trong máu ngoại vi.

Thần kinh: Rung giật nhăn cầu, mất điều phối động tác, sợ hãi, bị kích thích, lú lẫn (ở người bệnh cao tuổi).

Da: Nổi mẩn do dị ứng (hay gặp ở người bệnh trẻ tuổi).

Ít gấp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Cơ - xương: Còi xương, nhuyễn xương, loạn dưỡng đau cơ (gấp ở trẻ em khoảng 1 năm sau khi điều trị), đau khớp.

Chuyển hóa: Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Da: Hội chứng Lyell (có thể tử vong).

Hiem gấp, ADR < 1/1 000

Máu: Thiếu máu hồng cầu không lồ do thiếu hụt acid folic.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải giảm liều phenobarbital ở người bệnh cao tuổi, người có tiền sử bệnh gan hay bệnh thận. Nếu tiêm phenobarbital vào tĩnh mạch phải tiêm thật chậm (dưới 60 mg/phút). Tiêm quá nhanh có thể gây úc chế hô hấp. Đường tiêm tĩnh mạch nên dành cho cấp cứu trạng thái động kinh cấp, chỉ nên tiến hành tại bệnh viện và theo dõi thật chặt chẽ bệnh nhân. Khi có bất cứ tác dụng phụ nào phải ngừng dùng phenobarbital ngay.

Do phenobarbital gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc ở cytochrom P₄₅₀, nên làm giảm nồng độ trong huyết tương của vitamin D₂ và D₃ (và cả calci). Dùng kéo dài gây thiếu folat có thể dẫn tới thiếu máu. Vì vậy, người bệnh dùng phenobarbital liều cao, dài ngày phải bổ sung vitamin D (ở trẻ em 1 200 - 2 000 đvqt mỗi ngày) và acid folic để phòng bệnh còi xương, nhuyễn xương và thiếu máu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Phenobarbital có thể uống, tiêm dưới da, tiêm bắp sâu và tiêm tĩnh mạch chậm. Đường tiêm dưới da gây kích ứng mô tại chỗ, không được khuyến cáo. Tiêm tĩnh mạch được dành cho điều trị cấp cứu các trạng thái co giật cấp, tuy vậy tác dụng của thuốc cũng hạn chế trong các trường hợp này (thuốc được lựa chọn trong trạng thái động kinh là diazepam hoặc lorazepam). Tiêm tĩnh mạch phải được tiến hành tại bệnh viện và được theo dõi chặt chẽ, tiêm chậm tốc độ không quá 60 mg/phút.

Để tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, 120 mg bột natri phenobarbital khan được hòa tan trong 1 ml nước cát pha tiêm vô khuẩn. Để tiêm tĩnh mạch, 120 mg bột natri phenobarbital khan cần được hòa tan trong 3 ml nước cát pha tiêm vô khuẩn.

Nếu đã dùng phenobarbital dài ngày, khi muốn ngừng thuốc phải giảm liều dần dần để tránh hội chứng cai thuốc. Khi chuyển sang dùng thuốc chống co giật khác, phải giảm liều phenobarbital dần dần trong khoảng 1 tuần, đồng thời bắt đầu dùng thuốc thay thế với liều thấp.

Liều lượng:

Liều lượng tùy thuộc từng người bệnh. Nồng độ phenobarbital huyết tương 10 microgam/ml gây an thần và nồng độ 40 microgam/ml gây ngủ ở phần lớn người bệnh. Nồng độ phenobarbital huyết tương lớn hơn 50 microgam/ml có thể gây hôn mê và nồng độ vượt quá 80 microgam/ml có khả năng gây tử vong. Tổng liều dùng hàng ngày không được vượt quá 600 mg.

Đường uống (tính theo phenobarbital base): Liều thông thường người lớn:

Chống co giật: 60 - 250 mg mỗi ngày, uống 1 lần hoặc chia thành liều nhỏ.

An thần: 30 - 120 mg mỗi ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần.

Gây ngủ: 100 - 320 mg, uống lúc đi ngủ. Không được dùng quá 2 tuần.

Chống tăng bilirubin huyết: 30 - 60 mg, 3 lần mỗi ngày.

Liều thông thường trẻ em:

Chống co giật: 1 - 6 mg/kg/ngày, uống 1 lần hoặc chia nhỏ liều.

An thần: 2 mg/kg, 3 lần mỗi ngày.

Trước khi phẫu thuật: 1 - 3 mg/kg.

Chống tăng bilirubin huyết: 5 - 10 mg/kg/ngày, trong vài ngày đầu khi mới sinh.

Đường tiêm: (tiêm bắp sâu hoặc tiêm tĩnh mạch chậm).

Liều thông thường người lớn:

Chống co giật: 100 - 320 mg, lặp lại nếu cần cho tới tổng liều 600 mg/24 giờ.

Trạng thái động kinh: 10 - 20 mg/kg, tiêm tĩnh mạch, liều nhắc lại nếu cần.

An thần: 30 - 120 mg/ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần.

Trước khi phẫu thuật: 130 - 200 mg, 60 - 90 phút trước khi phẫu thuật.

Gây ngủ: 100 - 325 mg.

Liều thông thường trẻ em:

Chống co giật: Liều ban đầu: 10 - 20 mg/kg, tiêm 1 lần. Liều duy trì: 1 - 6 mg/kg/ngày.

Trạng thái động kinh: 15 - 20 mg/kg, tiêm tĩnh mạch chậm trong 10 - 15 phút.

An thần: 1 - 3 mg/kg, 60 - 90 phút trước khi phẫu thuật.

Tăng bilirubin huyết: 5 - 10 mg/kg/ngày, trong vài ngày đầu sau khi sinh.

Ghi chú: Người bệnh cao tuổi và suy nhược có thể bị kích thích, lú lẫn hoặc trầm cảm với liều thông thường, vì vậy phải giảm liều ở những đối tượng này.

Tương tác thuốc

Có nhiều tương tác giữa các thuốc chống động kinh, đặc biệt đặc tính của thuốc có thể tăng lên không đồng thời với tăng tác dụng chống động kinh. Tương tác giữa các thuốc cũng rất dao động và không dự đoán trước được vì vậy khi dùng phối hợp các thuốc chống động kinh với nhau phải theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương: Phenobarbital và phenytoin: Nồng độ trong huyết tương của phenytoin thay đổi bất thường. Các triệu chứng ngộ độc phenytoin có thể xảy ra khi ngừng dùng phenobarbital. Khi đồng thời dùng phenytoin thì nồng độ phenobarbital trong máu có thể tăng lên đến mức ngộ độc.

Phenobarbital và acid valproic: Nồng độ trong huyết tương và tác dụng an thần của phenobarbital tăng lên. Cần giảm liều phenobarbital khi có dấu hiệu tâm trí bị úc chế.

Phenobarbital và carbamazepin: Nồng độ trong huyết tương của carbamazepin giảm dần nhưng không làm giảm tác dụng chống động kinh. Phenobarbital là chất cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc ở microsom gan, làm tăng tốc độ chuyển hóa nên làm giảm tác dụng của nhiều thuốc cũng chuyển hóa qua gan: Phenobarbital làm giảm nồng độ của felodipin và nimodipin trong huyết tương. Cần xem xét chọn lựa một thuốc chống tăng huyết áp khác hay một thuốc chống động kinh khác.

Phenobarbital và các thuốc chẹn beta (alprenolol, metoprolol, propranolol): Nồng độ trong huyết tương và tác dụng lâm sàng của các thuốc chẹn beta bị giảm.

Phenobarbital và digitoxin: Tác dụng của digitoxin bị giảm.

Phenobarbital và disopyramid: Tác dụng chống loạn nhịp của disopyramid giảm do nồng độ disopyramid trong huyết tương bị giảm. Phải điều chỉnh liều disopyramid.

Phenobarbital và hydroquinidin và quinidin: Nồng độ trong huyết tương và tác dụng chống loạn nhịp của quinidin bị giảm. Cần theo dõi lâm sàng, điện tim, nồng độ quinidin trong máu. Cần điều chỉnh liều quinidin.

Phenobarbital có thể làm mất tác dụng của thuốc tránh thai theo đường uống, khi được dùng đồng thời, do làm tăng chuyển hóa ở gan. Cần áp dụng biện pháp tránh thai khác; nên chọn biện pháp cơ học.

Phenobarbital và các thuốc chống động dùng đường uống: Tác dụng của thuốc chống động bị giảm. Phải thường xuyên kiểm tra prothrombin huyết. Cần điều chỉnh liều thuốc chống động trong khi điều trị bằng phenobarbital và trong 8 ngày sau khi ngừng dùng phenobarbital.

Phenobarbital và acid folic: Nồng độ phenobarbital trong huyết tương giảm có thể làm giảm tác dụng của acid folic. Phải điều chỉnh liều phenobarbital khi dùng bổ sung acid folic.

Phenobarbital và corticoid dùng toàn thân: Phenobarbital làm giảm tác dụng của các corticoid. Cần chú ý điều này, đặc biệt ở người mắc bệnh Addison và người bệnh được ghép tạng.

Phenobarbital và methotrexat: Độ tính về huyết học của methotrexat tăng do dihydrofolat reductase bị ức chế mạnh hơn.

Phenobarbital và ciclosporin: Nồng độ trong huyết tương và tác dụng của ciclosporin bị giảm khi có mặt phenobarbital. Cần tăng liều ciclosporin trong khi điều trị bằng phenobarbital và cần giảm liều ciclosporin khi thôi dùng phenobarbital.

Phenobarbital và levothyroxine: Người bệnh có tiền sử giảm chức năng giáp có nguy cơ bị suy giáp. Phải kiểm tra nồng độ T₃ và T₄. Phải chỉnh liều levothyroxine trong và sau trị liệu bằng phenobarbital.

Phenobarbital và theophyllin: Nồng độ trong huyết tương và tác dụng của theophyllin bị giảm. Cần điều chỉnh liều theophyllin trong khi điều trị bằng phenobarbital.

Phenobarbital và doxycycline dùng đồng thời: Nửa đời của doxycycline ngắn lại, khiến nồng độ doxycycline trong huyết tương giảm. Cần tăng liều doxycycline hoặc chia uống ngày hai lần.

Phenobarbital và progabid: Nồng độ trong huyết tương của phenobarbital tăng.

Phenobarbital và các thuốc chống trầm cảm ba vòng: Các thuốc chống trầm cảm loại imipramin có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện các cơn co giật toàn thân. Cần phải tăng liều các thuốc chống động kinh. Tác dụng của phenobarbital và các barbiturat khác sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác: Các thuốc trầm cảm khác, thuốc kháng H₁, benzodiazepin, clonidin, dẫn xuất của morphin, các thuốc an thần kinh, thuốc giải lo âu. Làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.

Phenobarbital và rượu: Rượu làm tăng tác dụng an thần của phenobarbital và có thể gây hậu quả nguy hiểm. Vì vậy, tránh uống rượu hoặc các thức uống có cồn khi đang dùng phenobarbital.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch natri phenobarbital trong nước nói chung không bền vững. Trong polyethylen glycol hoặc propylene glycol, thuốc bền vững hơn. Vì vậy, propylene glycol thường dùng làm dung môi đóng sẵn để pha thuốc tiêm natri phenobarbital.

Dạng muối natri phenobarbital có thể hòa tan trong hầu hết các dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch như dung dịch natri clorid 0,45% hoặc 0,9%; dextrose 5%; ringer, ringer lactat.

Không được tiêm nếu dung dịch có tua. Tránh để các ống thuốc tiêm tiếp xúc với ánh sáng.

Tương kỵ

Các dung dịch natri phenobarbital không được hòa lẫn với các dung dịch có tính acid vì có thể làm tua phenobarbital.

Các dung dịch phenobarbital tiêm có tương kỵ về mặt vật lý và hoặc hóa học với nhiều thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Liều gây độc của các barbiturat rất dao động. Nói chung, phản ứng nặng xảy ra khi dùng liều cao gấp 10 lần liều thường dùng gây ngủ. Tử vong thường xảy ra khi nồng độ phenobarbital trong máu cao hơn 80 microgam/ml.

Khi dùng quá liều, phenobarbital gây ức chế hệ thần kinh trung ương từ mức ngủ đến hôn mê sâu rồi tử vong; hô hấp bị ức chế có thể đến mức có nhịp thở Cheyne-Stokes, giảm thông khí trung tâm, tim tái; giảm thân nhiệt, mất phản xạ, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, tiêu tiện ít. Người bệnh bị quá liều nặng thường có hội chứng sốc điển hình: Thở chậm, trụy mạch, ngừng hô hấp và có thể tử vong. Các biến chứng nặng có thể gây tử vong gồm viêm phổi, phù phổi, suy thận. Ngoài ra có thể gặp các biến chứng khác như suy tim sung huyết, loạn nhịp tim, nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Xử trí

Nếu bệnh nhân mới dùng thuốc trong vòng 1 giờ, có thể rửa dạ dày. Dùng nhiều liều than hoạt đưa vào dạ dày qua ống thông đường mũi là cách điều trị được ưu dùng nhất trong cấp cứu ngộ độc phenobarbital. Than hoạt giúp ngăn cản sự hấp thu và hỗ trợ thải trừ thuốc. Cần chú ý không để người bệnh hít vào phổi các chất chứa trong dạ dày.

Điều trị quá liều phenobarbital chủ yếu là điều trị hỗ trợ làm giảm nhẹ triệu chứng: quan trọng nhất là làm thông thoáng đường thở, duy trì chức năng hô hấp, tim mạch, thận và cân bằng điện giải. Nếu người bệnh có chức năng thận bình thường có thể gây lợi niệu và kiềm hóa nước tiểu để làm tăng thải trừ phenobarbital qua thận. Nếu người bệnh bị ngộ độc nặng, vô niệu hay bị sốc thì nên thẩm phân màng bụng hay lọc máu thận nhân tạo.

Thông tin qui chế

Phenobarbital có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân được ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Thuốc hướng tâm thần.

Tên thương mại

Danotan; Gardenal; Garnotal; Lumidone.

PHENOXYMETHYL PENICILIN

Tên chung quốc tế: Phenoxyethylpenicillin.

Mã ATC: J01CE02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 125 mg, 250 mg, 500 mg có chứa penicilin V kali (tức phenoxyethylpenicilin kali) tương đương với 200 000, 400 000, 800 000 đơn vị penicilin V. Có loại viên nén chứa 1 000 000 đơn vị. Các tá dược thường gặp như natri carboxymethyl celulose, magnesi stearat và acid stearic, lactose, tinh bột.

Bột 125 mg, 250 mg để pha thành dung dịch uống có chứa penicilin V kali tương đương với 200 000 đơn vị hoặc 400 000 đơn vị/5 ml. Thành phần không hoạt tính thường được dùng bao gồm: Acid citric, natri saccharin, natri benzoat, natri citrat, natri propionat và sacarose.

Phenoxyethylpenicilin 250 mg tương đương với 400 000 đơn vị penicilin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Phenoxyethylpenicilin (penicilin V) là một kháng sinh thuộc họ betalactam nhóm penicilin. Penicilin V bền vững với acid dịch vị nên được dùng đường uống. Tác dụng được lý và cơ chế tác dụng tương tự như benzylpenicilin nhưng yếu hơn. Penicilin V có tác dụng tốt trên các cầu khuỷ Gram dương thường gặp như các liên cầu tan huyết nhóm beta, các liên cầu *viridans* và phế cầu. Thuốc cũng có tác dụng với *Staphylococcus* (ngoại trừ chủng sinh penicilinase). Nồng độ tối thiểu ức chế (MIC) thường trong khoảng 0,01 - 0,1 mg/lít.

Penicilin V thường được chỉ định chủ yếu cho nhiễm khuẩn đường hô hấp trên ở trẻ em, viêm amidan do liên cầu khuẩn. Thuốc không được dùng trong những trường hợp nặng vì hấp thu thất thường không dự đoán được và nồng độ thuốc trong huyết tương thay đổi. Thuốc cũng không được dùng để điều trị nhiễm khuẩn do não mô cầu hoặc lậu cầu. Thuốc được dùng để dự phòng nhiễm liên cầu khuẩn sau khi bị thấp tim và dự phòng nhiễm phế cầu khuẩn sau khi cắt lách hoặc trong bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm.

Tuy nhiên, tác dụng với *Haemophilus influenzae* là một vấn đề, do phần lớn các chủng đều sinh beta-lactamase, nên có khả năng kháng thuốc hoàn toàn. Với các chủng *Haemophilus influenzae* không sinh beta-lactamase, MIC thường khoảng 2,5 mg/lít. Theo phác đồ điều trị liều cao, 2 lần/ngày, thuốc có thể đạt nồng độ ở các mô và máu cao hơn mức nói trên. Vấn đề kháng thuốc qua nhiễm sắc thể là một mối đe dọa khác khi xem xét về *Haemophilus influenzae*, và điều đó cũng làm giảm tác dụng của phenoxymethypenicilin.

Với nhiễm khuẩn do *Staphylococcus* sinh penicilinase, nên chọn một penicilin bền với penicilinase để điều trị.

Thuốc ít có tác dụng trên một số vi khuẩn, đặc biệt là các vi khuẩn Gram âm.

Dược động học

Phenoxymethypenicilin không bị mất tác dụng bởi acid dịch vị và được hấp thu qua đường tiêu hóa tốt hơn benzylpenicilin sau khi uống. Thuốc được hấp thu nhanh, khoảng 60% liều uống. Nồng độ đỉnh huyết tương khoảng 3 - 5 microgam/ml đạt được trong 30 - 60 phút sau khi uống liều 500 mg (800 000 đơn vị). Sự hấp thu của thuốc bị giảm khi dùng cùng thức ăn hoặc sau bữa ăn.

Nửa đời huyết tương khoảng 30 - 60 phút và có thể tăng lên 4 giờ trong trường hợp suy thận nặng. Khoảng 80% liều thuốc liên kết với protein. Phenoxymethypenicilin được chuyển hóa và bài tiết nhanh qua nước tiểu chủ yếu bằng bài tiết ở ống thận. Thuốc được chuyển hóa ở gan, một trong các chất chuyển hóa đã được xác định là acid peniciloic. Thuốc được bài tiết nhanh qua nước tiểu cả ở dạng không đổi và dạng chuyển hóa. Chỉ một lượng nhỏ bài tiết qua đường mật.

Chỉ định

Phenoxymethypenicilin được dùng tương tự như benzylpenicilin trong điều trị hoặc phòng các nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm, đặc biệt là *Streptococcus*, nhưng chỉ dùng trong điều trị những nhiễm khuẩn nhẹ hoặc trung bình. Hiện nay, penicilin V được chỉ định trong những nhiễm khuẩn nhẹ đến trung bình như: Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm họng - amidan, viêm tai giữa.

Nhiễm khuẩn ở miệng, họng.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm, viêm quầng (erysipela).

Phòng thấp khớp cấp tái phát.

Phòng nhiễm phế cầu sau cắt lách hoặc trong bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm.

Điều trị cần dựa trên kết quả thử kháng sinh đồ và đáp ứng lâm sàng.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với penicilin.

Thận trọng

Có dị ứng chéo với các cephalosporin. Trường hợp đã biết có dị ứng với cephalosporin thì không dùng penicilin. Tuy nhiên, nếu có dị ứng với penicilin, thường có thể dùng cephalosporin thay thế.

Nên thận trọng khi dùng penicilin V cho những người bệnh có tiền sử dị ứng hoắc hen.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp nặng (như viêm phổi nặng) không thể điều trị bằng penicilin V..

Thời kỳ mang thai

Không thấy có nguy cơ gây hại cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Penicilin V có tiết vào sữa mẹ, mặc dù không gây hại nhưng có thể gây phản ứng dị ứng cho trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Xấp xỉ 5% số người bệnh đã điều trị có gặp phản ứng phụ. Hay gặp nhất là cảm thấy khó chịu ở đường tiêu hóa. Phenoxymethypenicilin có ưu điểm không gây ra phản ứng nổi ban trên da như thường gặp với amoxicilin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn.

Da: Ngoại ban.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin.

Da: Nỗi mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Sốc phản vệ.

Tiêu hóa: Ỉa chảy có liên quan tới *Clostridium difficile* (ít gặp hơn nhiều so với khi dùng ampicilin và amoxicilin).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc nếu người bệnh bị ỉa chảy hoặc có phản ứng dị ứng.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị viêm amidan, viêm họng bởi *Streptococcus* nhóm A hoặc những nhiễm khuẩn khác do *Streptococcus* tan huyết nhóm beta:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 250 - 500 mg/lần, 6 - 8 giờ một lần, nếu nặng có thể cho tới 1 g cách 6 - 8 giờ/1 lần.

Trẻ em dưới 12 tuổi: 25 - 50 mg/kg/ngày, chia làm 3 - 4 lần.

Viêm tai giữa: 25 mg/kg/lần, 2 - 3 lần/ngày. Thời gian điều trị thường là 10 ngày.

Liều điều chỉnh cho người suy thận nặng:

$Cl_{cr} > 10 \text{ ml/phút}$: 250 - 500 mg/lần, 6 giờ một lần.

$Cl_{cr} < 10 \text{ ml/phút}$: 250 mg/lần, 6 giờ một lần.

Để phòng thấp khớp cấp tái phát, trẻ em 1 - 5 tuổi, 125 mg/lần, ngày uống 2 lần; trẻ em từ 6 - 12 tuổi: 250 mg/lần, ngày uống 2 lần.

Người lớn 500 mg/lần, ngày uống 2 lần.

Nên uống thuốc 30 phút trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn.

Trường hợp nhiễm *H. influenzae* (giống như điều trị viêm tai ở trẻ em nói chung): Penicilin V 50 mg/kg/24 giờ, chia làm 2 lần. Điều trị ít nhất 10 ngày.

Nếu không khỏi, cho amoxicilin và acid clavulanic hoặc một cephalosporin dạng uống hoặc trimethoprim + sulfamethoxazol. Các kháng sinh nhóm macrolid không được chỉ định trong trường hợp điều trị bằng penicilin không hiệu quả.

Tương tác thuốc

Hấp thu của penicilin V bị giảm bởi chất gôm nhựa.

Neomycin dạng uống có thể làm giảm hấp thu của penicilin V tới 50%. Có thể do neomycin gây hội chứng giảm hấp thu có hồi phục.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ phòng (20 - 35 °C).

Thông tin qui chế

Phenoxymethypenicilin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

ACS -Peni; Oscilin-F; Ospen 1000; Penicilin V kali; Peniforce; Penimid; Zentopeni CPC1 400; Zipencin.

PHENTOLAMIN

Tên chung quốc tế: Phentolamine.

Mã ATC: C04AB01, V03AB36

Loại thuốc: Thuốc phong bế alpha-adrenergic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ để tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp, chứa phentolamin mesylat 5 mg và manitol 25 mg, dưới dạng đông khô, vô khuẩn.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Phentolamin, một dẫn chất imidazolin, là một thuốc đối kháng cạnh tranh thụ thể alpha-adrenergic, có ái lực như nhau với thụ thể alpha₁ và alpha₂. Thuốc gây phong bế alpha-adrenergic trong thời gian tương đối ngắn và không hoàn toàn. Thuốc gây giãn mạch ngoại vi và làm giảm sức cản ngoại vi, chủ yếu do trực tiếp làm giãn cơ trơn mạch, nhưng cũng do tác dụng chẹn alpha adrenergic gây giãn mạch. Phentolamin cũng kích thích thụ thể beta adrenergic và làm tăng tác dụng co cơ tim, làm tăng nhịp tim và tăng cung lượng tim. Phentolamin cũng có thể phong bế những thụ thể 5-HT và gây giải phóng histamin từ các dường bào. Ngoài ra, phentolamin còn phong bế kênh K⁺. Phentolamin kích thích cơ trơn dạ dày - ruột, tác dụng này được đối kháng bởi atropin, và nó cũng làm tăng tiết acid dạ dày.

Phentolamin có tác dụng trong thời gian ngắn kiểm soát cơn tăng huyết áp và cũng làm giảm chứng giã tắc ruột ở người bệnh u tế bào ura crôm; bệnh này có thể do tác dụng ức chế của catecholamin trên cơ trơn ruột.

Phentolamin có thể giúp ích trong điều trị những cơn tăng huyết áp sau khi ngừng đột ngột clonidin hoặc do ăn thức ăn chứa tyramin trong khi sử dụng những thuốc ức chế không chọn lọc monoamin oxydase. Thuốc cũng có hiệu lực khi dùng tại chỗ để dự phòng hoại tử da sau khi vô ý để thoát thuốc chủ vận alpha-adrenergic ra ngoài mạch.

Dược động học

Sau khi tiêm tĩnh mạch phentolamin, tác dụng xuất hiện ngay tức thì và kéo dài trong 15 - 30 phút. Khi tiêm bắp, tác dụng xuất hiện trong vòng 15 - 20 phút và kéo dài trong 30 - 45 phút. Phentolamin được chuyển hóa trong gan.

Phentolamin có nửa đời bán thải là 19 phút sau khi tiêm tĩnh mạch. Khoảng 13% của liều tiêm tĩnh mạch xuất hiện trong nước tiểu dưới dạng không thay đổi.

Chỉ định

Dự phòng và điều trị cơn tăng huyết áp kịch phát xảy ra trước hoặc trong khi phẫu thuật cắt bỏ u tế bào ura crôm (do gây mê, stress hoặc phẫu thuật).

Điều trị cơn tăng huyết áp do có quá nhiều các amin có tác dụng giống thần kinh giao cảm (như methoxamin, phenylephrin) hoặc do thừa các catecholamin, do một số thực phẩm hoặc ở người đang dùng các thuốc ức chế monoamin oxidase (MAO) hoặc hội chứng ngừng clonidin.

Dùng tại chỗ để dự phòng hoặc điều trị hoại tử da và tróc da sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc thoát mạch các thuốc có tác dụng chủ vận trên thụ thể alpha-adrenergic (norepinephrin, dopamine, epinephrin, dobutamin).

Chẩn đoán u tế bào ura crôm.

Điều trị rối loạn cương dương.

Chống chỉ định

Nhồi máu cơ tim, có tiền sử nhồi máu cơ tim, thiếu năng động mạch vành, đau thắt ngực, hoặc biểu hiện khác gọi ý bệnh động mạch vành; xơ cứng động mạch não.

Suy thận.

Quá mẫn với phentolamin.

Thận trọng

Phải rất thận trọng khi dùng phentolamin, vì có thể gây tụt huyết áp nặng hoặc sốc nặng. Nhồi máu cơ tim và co thắt hoặc tắc mạch máu não, cơn đau thắt ngực và loạn nhịp tim có thể xảy ra do tụt huyết áp.

Thận trọng ở bệnh nhân có loét dạ dày do nguy cơ làm nặng thêm tình trạng loét.

Phải thận trọng khi dùng phentolamin làm test chẩn đoán u tế bào ura crôm vì chưa có test hóa học hoặc được lý học nào hoàn toàn có thể tin cậy được. Định lượng nồng độ catecholamin trong máu và nồng độ catecholamin hoặc chất chuyển hóa của catecholamin bài tiết trong nước tiểu là phương pháp an toàn nhất và đáng tin cậy nhất để chẩn đoán u tế bào ura crôm.

Nhịp tim nhanh và loạn nhịp tim có thể xảy ra khi sử dụng phentolamin hoặc những thuốc phong bế thụ thể alpha-adrenergic khác. Nếu có thể được, tạm ngừng sử dụng glycosid trợ tim cho tới khi nhịp tim trở lại bình thường.

Những nghiên cứu dài hạn về khả năng gây ung thư, về tính gây đột biến và khả năng sinh sản chưa được tiến hành với phentolamin.

Thời kỳ mang thai

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và kỹ lưỡng ở người mang thai. Vì vậy chỉ nên dùng phentolamin cho người mang thai khi lợi ích đem lại hơn hẵn nguy cơ có thể xảy ra cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết phentolamin có bài tiết vào sữa mẹ hay không, nên không thể loại trừ khả năng phentolamin có thể gây những tác dụng có hại nghiêm trọng ở trẻ nhỏ bú sữa mẹ. Vì vậy cần cân nhắc xem nên ngừng cho con bú để mẹ dùng thuốc hoặc ngừng dùng thuốc để cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hạ huyết áp là ADR chủ yếu của phentolamin. Ngoài ra, kích thích tim do phản xạ có thể gây nhịp tim nhanh đáng lo ngại, loạn nhịp tim, và những triệu chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, gồm cả nhồi máu cơ tim. Thuốc có thể gây co thắt mạch máu não, thường kèm theo hạ huyết áp; vã mồ hôi, cảm giác sợ hãi. Đã xảy ra tử vong khi tiêm tĩnh mạch phentolamin để chẩn đoán u tế bào ura crôm. Sự kích thích dạ dày - ruột có thể dẫn đến đau bụng, buồn nôn và con cấp tính của loét dạ dày.

Đau vị trí tiêm khi tiêm phentolamin vào thể hang của dương vật, thể hang bị rắn lại và xơ hóa nếu dùng phentolamin nhiều lần. Xảy ra đau khi cương dương vật có khả năng gây tổn thương dương vật và mất khả năng vĩnh viễn nếu không được điều trị cấp cứu, nên cần báo với bác sĩ ngay khi có triệu chứng đau nếu sự cương cứng kéo dài trên 4 giờ. Biến chứng khác xảy ra khi tiêm thuốc vào thể hang là đau nhất thời, đau ở bao quy đầu, rát và dị cảm. Bầm máu, tụ máu và thâm tím dương vật, tạo các cục cứng ở dương vật và có thể xảy ra ở các vị trí khác ngoài vị trí tiêm. Cần phải hướng dẫn thật kỹ bệnh nhân khi dùng thuốc. Các tác dụng phụ khi tiêm phentolamin vào thể hang dễ xảy ra ở các bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông hoặc những bệnh nhân không chịu được tình trạng hạ huyết áp nhất thời.

Liều cao 40 - 50 mg tiêm tĩnh mạch gây đờ niệu quản.

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Chóng mặt.

Tim mạch: Hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, loạn nhịp, nhịp tim nhanh phản xạ, đau thắt ngực, hạ huyết áp đứng, đờ bừng mặt, ngất.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ợ chúa, đau bụng.

Thần kinh - cơ và xương: Yếu mệt.

Hô hấp: Xung huyết mũi.

Ít gấp, 1/1 000 < ADR < 1/100

TKTW: Nhức đầu dữ dội.

Tim mạch: Nhồi máu cơ tim. Tắc mạch: Huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi có thể gây tử vong.

Khác: Cơn cấp tính loét dạ dày, có thể hạ đường huyết khi dùng quá liều phentolamin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần sử dụng phentolamin một cách đặc biệt thận trọng ở những người có bệnh động mạch vành, viêm dạ dày hoặc loét dạ dày, nhịp tim nhanh, hoặc có tiền sử về loạn nhịp tim.

Hạ huyết áp nghiêm trọng có thể xảy ra khi quá liều phentolamin, mặc dù phentolamin có thời gian tác dụng ngắn. Điều trị chủ yếu là hỗ trợ tuần hoàn bằng truyền dịch và theo dõi huyết áp tư thế. Có thể dùng noradrenalin để đối kháng tác dụng chẹn thụ thể alpha của phentolamin nhưng phải thật thận trọng. Chống chỉ định dùng adrenalin trong trường hợp này vì có tác dụng kích thích thụ thể beta làm tăng việc hạ huyết áp và nhịp nhanh. Trong trường hợp xảy ra loạn nhịp do tiêm phentolamin, nên ngừng sử dụng digitalis cho đến khi nhịp tim trở về bình thường.

Điều trị đau khi cường dương kéo dài trên 4 giờ bằng cách hút máu từ thể hang ra hoặc tiêm một liều nhỏ thuốc đối kháng thụ thể alpha (như metaraminol, phenylephrin hoặc dopamin).

Liều lượng và cách dùng

Dự phòng hoặc kiểm soát những cơn tăng huyết áp ở người bệnh có u tế bào ura crôm

Để làm giảm sự tăng huyết áp trước khi phẫu thuật, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 2 - 5 mg phentolamin cho người lớn (0,05 - 0,1 mg/kg cho trẻ em hoặc 3 mg/m²), 1 hoặc 2 giờ trước khi phẫu thuật, và tiêm nhắc lại nếu cần. Cần kiểm soát nghiêm ngặt huyết áp.

Trong khi phẫu thuật, tiêm tĩnh mạch phentolamin (5 mg cho người lớn, 0,05 - 0,1 mg/kg cho trẻ em) như đã chỉ dẫn, để giúp dự phòng hoặc kiểm soát những cơn kịch phát tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, suy hô hấp, co giật, hoặc những tác dụng tiết adrenalin quá mức do lôi kéo khói u.

Sau phẫu thuật có thể dùng norepinephrin để kiểm soát hạ huyết áp thường xảy ra sau khi cắt bỏ hoàn toàn u tế bào ura crôm.

Dự phòng hoặc điều trị hoại tử da và tróc da sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc sau khi thoát mạch norepinephrin

Người lớn:

Để dự phòng: Cho thêm 10 mg phentolamin vào mỗi lít dung dịch chứa norepinephrin. Tác dụng tăng huyết áp của norepinephrin không bị ảnh hưởng.

Để điều trị: Tiêm thẩm 5 - 10 mg phentolamin hòa tan trong 10 ml dung dịch natri clorid 0,9 % vào vùng thoát mạch trong vòng 12 giờ, tác dụng điều trị không còn nếu tiêm sau 12 giờ tính từ khi thuốc bị thoát ra ngoài.

Trẻ em:

Để điều trị: Liều phentolamin là 0,1 - 0,2 mg/kg, tối đa là 10 mg cho mỗi liều. Sung huyết tại chỗ sẽ mất đi ngay lập tức nếu tiêm phentolamin vào vị trí đó trong vòng 12 giờ.

Test phentolamin để chẩn đoán u tế bào ura crôm

Test này đáng tin cậy nhất để phát hiện u tế bào ura crôm ở người bệnh có tăng huyết áp kéo dài, và kém tin cậy nhất ở người bệnh có tăng huyết áp kịch phát. Dương tính giả có thể xảy ra ở người bệnh tăng huyết áp mà không có u tế bào ura crôm.

Tiêm tĩnh mạch:

Chuẩn bị: Ngừng dùng những thuốc an thần, giảm đau và tất cả những thuốc khác, trừ những thuốc được coi là cần thiết (như digitalis và insulin) trong ít nhất 24 giờ và tốt hơn là trong 48 - 72 giờ, ngừng các thuốc bảo ché từ cây Ba Gạc trước 4 tuần, trước khi

thử nghiệm. Ngừng dùng những thuốc chống tăng huyết áp cho tới khi huyết áp trở về mức tăng cao khi chưa điều trị. Không tiến hành thử nghiệm này trên người bệnh có huyết áp bình thường.

Kỹ thuật tiến hành: Trước khi thử nghiệm bệnh nhân cần được nghỉ ngơi ở tư thế nằm ngửa (nên ở nơi yên tĩnh và phòng tối) cho đến khi huyết áp ổn định và huyết áp nền được tính là huyết áp trung bình của các lần đo huyết áp, mỗi lần cách nhau 10 phút và ít nhất trong 30 phút. Người bệnh nằm yên ở tư thế nằm ngửa, trong khi thử nghiệm; khi huyết áp đã ổn định, tiêm tĩnh mạch phentolamin. Hòa tan 5 mg phentolamin trong 1 ml nước vô khuẩn để tiêm. Liều thường dùng ở người lớn là 5 mg tiêm tĩnh mạch, trẻ em là 1 mg tiêm tĩnh mạch, hoặc liều tiêm tĩnh mạch ở trẻ em là 0,1 mg/kg hoặc 3 mg/m² da.

Chọc kim tiêm vào tĩnh mạch, đợi đến khi đáp ứng tăng huyết áp do chọc tĩnh mạch đã giảm xuống, tiêm nhanh phentolamin.

Tiêm tĩnh mạch: Ở bệnh nhân u tế bào ura crôm tiết epinephrin hoặc norepinephrin sẽ có đáp ứng ngay lập tức, huyết áp tâm thu lẫn huyết áp tâm trương đều giảm. Thường tác dụng tối đa thấy rõ rệt trong vòng 2 phút sau khi tiêm. Thường huyết áp trở về mức trước khi tiêm trong vòng 15 - 30 phút nhưng cũng có thể nhanh hơn. Đo huyết áp ngay sau khi tiêm, cứ 30 giây/lần trong 3 phút đầu, cách 60 giây/lần trong 7 phút tiếp theo.

Đáp ứng dương tính gợi ý có u tế bào ura crôm, khi huyết áp giảm hơn 35 mmHg tâm thu và 25 mmHg tâm trương. Một đáp ứng dương tính điển hình là giảm huyết áp 60 mmHg tâm thu và 25 mmHg tâm trương trong vòng 2 phút sau khi tiêm tĩnh mạch phentolamin.

Tiêm bắp:

Thử nghiệm tiêm bắp để chẩn đoán u tế bào ura crôm được ưa dùng hơn, việc chuẩn bị cũng giống như trong thử nghiệm tiêm tĩnh mạch. Hòa tan 5 mg phentolamin trong 1 ml nước vô khuẩn để tiêm. Liều người lớn: 5 mg tiêm bắp; trẻ em: 0,05 - 0,1 mg/kg. Sau tiêm bắp phentolamin, tác dụng tối đa đạt được trong vòng 20 phút và duy trì tác dụng trong vòng 30 - 45 phút, huyết áp trở về bình thường sau 3 - 4 giờ. Đo huyết áp cách 5 phút một lần trong 30 - 45 phút sau khi tiêm.

Đáp ứng dương tính gợi ý có u tế bào ura crôm khi huyết áp giảm 35 mm Hg tâm thu và 25 mm Hg tâm trương hoặc hơn, trong vòng 20 phút sau khi tiêm.

Đáp ứng âm tính, khi huyết áp tăng lên, không thay đổi hoặc giảm ít hơn 35 mmHg tâm thu và 25 mmHg tâm trương sau khi tiêm phentolamin. Đáp ứng âm tính với thử nghiệm này không loại trừ chẩn đoán u tế bào ura crôm, thường có tỷ lệ đáp ứng âm tính già cao đặc biệt những người bệnh có tăng huyết áp kịch phát, bệnh nhân có u tế bào ura crôm nhưng không tiết đủ epinephrin hoặc norepinephrin để gây tăng huyết áp.

Điều trị rối loạn cường dương: Bệnh nhân tự tiêm vào thể hang của dương vật với một liều nhỏ phentolamin 0,08 - 1,25 mg (thường là 0,5 - 1 mg) kết hợp với 2,5 - 37,5 mg papaverin hydrochlorid (30 mg). Sự cương cứng xảy ra trong vòng 10 phút sau khi tiêm thuốc và duy trì từ một đến vài giờ.

Tương tác thuốc

Epinephrin và ephedrin có thể làm giảm tác dụng của phentolamin. Ethanol có thể làm tăng độc tính của phentolamin, do phản ứng disulfiram.

Vì phentolamin chi ức chế thụ thể alpha nên khi dùng đồng thời với adrenalin có thể gây hạ huyết áp nghiêm trọng và nhịp nhanh do không ức chế được tác dụng kích thích thụ thể beta của adrenalin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dạng đóng khô ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Khi pha phenolamin dạng bột đóng khô với nước cất vô khuân để đạt nồng độ 5 mg/ml, dung dịch tiêm phenolamin mesylat ổn định trong vòng 48 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 1 tuần ở 2 - 8 °C, tuy nhiên dung dịch đã pha phải được dùng ngay và không được trữ lại.

Hòa tan bột đóng khô trong 2 ml papaverin hydrochlorid (dạng chế phẩm 30 mg/ml) sau đó thêm vào hỗn hợp dung dịch này 8 ml papaverin nữa để đạt một hỗn hợp dung dịch có phenolamin với nồng độ 0,5 mg/ml và papaverin hydrochlorid nồng độ 30 mg/ml, pH dung dịch đạt 3,6. Hỗn hợp dung dịch này ổn định trong ít nhất 30 ngày khi bảo quản trong ống tiêm papaverin ở nhiệt độ 5 - 25 °C.

Quá liêu và xử trí

Triệu chứng: Chủ yếu là rối loạn tim mạch như: Loạn nhịp tim, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, và có thể là sốc. Ngoài ra những triệu chứng khác có thể xảy ra như kích thích, nhức đầu, ra mồ hôi, co đồng tử, rối loạn thị giác, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, hạ đường huyết.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Phải điều trị mạnh và nhanh cơn giảm huyết áp tới mức độ nguy hiểm hoặc những trạng thái giống như sốc. Nâng cao chân người bệnh và có thể cho người bệnh dịch truyền thay thế huyết tương (dextran, polyvidon). Nếu cần, tiêm truyền tĩnh mạch norepinephrin, để duy trì huyết áp ở mức bình thường, và có thể áp dụng mọi biện pháp hỗ trợ có thể có. Không dùng epinephrin vì thuốc này có thể gây hạ huyết áp nghịch thường.

PHENYLEPHRIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Phenylephrine hydrochloride.

Mã ATC: C01CA06; R01AA04, R01AB01, R01BA03, S01GA05, S01FB01.

Loại thuốc: Thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm α_1 (thuốc chủ vận α -adrenergic).

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: 10 mg/1 ml.

Viên nén: 5 mg, 10 mg.

Dung dịch uống: 7,5 mg/5 ml, loại dùng cho trẻ em: 2,5 mg/5 ml.

Viên đặt hậu môn: 0,25%.

Cream, gel, mỡ: 0,25%.

Dung dịch nhỏ mắt: 0,12% và 2,5% (lọ 5 ml, 10 ml và dạng đơn liều) để tra mắt, chống sung huyết mắt.

Dung dịch nhỏ mũi: 0,12%; 0,16%; 0,25%; 0,5% và 1% (Lọ 5 ml và 10 ml) để nhỏ mũi, chống sung huyết mũi.

Dung dịch nhỏ mắt: 1%; 2,5% và 10% (Lọ 10 ml và dạng đơn liều) để tra mắt làm giãn đồng tử.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Phenylephrin hydrochlorid là một thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm α_1 (α_1 -adrenergic) có tác dụng trực tiếp lên các thụ thể α_1 -adrenergic làm co mạch máu và làm tăng huyết áp. Tác dụng làm tăng huyết áp yếu hơn norepinephrin, nhưng thời gian tác dụng dài hơn. Phenylephrin hydrochlorid gây nhịp tim chậm do phản xạ, làm giảm thể tích máu trong tuần hoàn, giảm lưu lượng máu qua thận, cũng như giảm máu vào nhiều mô và cơ quan của cơ thể.

Ở liều điều trị, phenylephrin thực tế không có tác dụng kích thích trên thụ thể β -adrenergic của tim (thụ thể β_1 -adrenergic); nhưng ở liều lớn, có kích thích thụ thể β -adrenergic. Phenylephrin không kích thích thụ thể β -adrenergic của phế quản hoặc mạch ngoại vi (thụ thể β_2 -adrenergic). Ở liều điều trị, thuốc không có tác dụng trên hệ thần kinh trung ương.

Cơ chế tác dụng α -adrenergic của phenylephrin là do ức chế sản xuất AMP vòng (cAMP: cyclic adenosin -3', 5'-monophosphat) thông qua ức chế enzym adenyl cyclase, trong khi tác dụng β -adrenergic là do kích thích hoạt tính adenyl cyclase.

Phenylephrin cũng có tác dụng gián tiếp do giải phóng norepinephrin từ các nang chứa vào tuần hoàn. Thuốc có thể gây quen thuốc nhanh, tức là tác dụng giảm đi khi dùng lặp lại nhiều lần, nhưng nhà sản xuất cho là không gây quen thuốc nhanh.

Phenylephrin có thể dùng đường toàn thân. Trước đây, thuốc đã được dùng để điều trị sốc sau khi đã bù đủ dịch để nâng huyết áp, nhưng hiệu quả chưa được chứng minh và có thể còn gây hại cho người bệnh. Norepinephrin, metaraminol thường được sử dụng hơn, nhất là khi cần kích thích cơ tim, đặc biệt trong sốc do nhồi máu cơ tim, nhiễm khuẩn huyết hoặc tai biến phẫu thuật. Tuy vậy, phenylephrin có thể có ích khi không cần phải kích thích cơ tim như trong điều trị hạ huyết áp do gây mê bằng cyclopropan, halothan hoặc các thuốc khác để gây loạn nhịp tim.

Phenylephrin cũng đã được dùng để dự phòng và điều trị hạ huyết áp do gây tê tùy sống, nhưng có người cho là không nên dùng các thuốc chủ vận α -adrenergic thuần túy, vì có thể làm giảm lưu lượng tim.

Dùng phenylephrin để điều trị hạ huyết áp trong khi gây mê cho sản phụ còn tranh cãi, vì có thể điều trị bằng bù đủ dịch và thay đổi tư thế người bệnh để tử cung không đè lên tĩnh mạch chủ dưới. Nếu cần dùng thuốc để nâng huyết áp, thường ephedrin được sử dụng hơn.

Phenylephrin cũng đã được dùng để điều trị cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất, đặc biệt khi người bệnh bị hạ huyết áp hoặc sốc, nhưng một thuốc kháng cholinesterase tác dụng ngắn (thí dụ edrophonium clorid) thường được sử dụng vì an toàn hơn.

Phenylephrin có thể dùng tại chỗ với các dung dịch có nồng độ khác nhau từ đậm đặc (nồng độ từ 2,5% trở lên) đến loãng (nồng độ 0,125% - 0,5%).

Khi nhỏ vào niêm mạc mắt, phenylephrin tác động trực tiếp trên thụ thể α -adrenergic ở cơ giãn đồng tử làm co cơ này, nén đồng tử giãn rộng; tác động nhẹ đến thể mi, nén không làm liệt thể mi; tác động đến cơ vòng mi, nén làm giảm sụp mi trong hội chứng Horner hoặc Raeder; có thể làm giảm nhãn áp ở mắt bình thường hoặc bị glôcôm góc mở do thủy dịch thoát ra tăng, hoặc do giảm sản xuất thủy dịch. Phenylephrin còn làm co các mạch máu, nén làm giảm sung huyết ở kết mạc.

Khi nhỏ vào niêm mạc mũi, phenylephrin gây co mạch tại chỗ, nén làm giảm sung huyết mũi và xoang do cảm lạnh.

Dược động học

Phenylephrin hấp thu rất thất thường qua đường tiêu hóa do bị chuyển hóa ngay trên đường tiêu hóa thông qua enzym MAO, nên sinh khả dụng của thuốc chỉ đạt $\leq 38\%$. Vì thế, để có tác dụng trên hệ tim mạch thường phải dùng đường tiêm. Sau khi tiêm tĩnh mạch, huyết áp tăng hầu như ngay lập tức và kéo dài 15 - 20 phút. Sau khi tiêm bắp, huyết áp tăng trong vòng 10 - 15 phút và kéo dài từ 30 phút đến 1 - 2 giờ.

Khi hít qua miệng, phenylephrin có thể hấp thu đủ để gây ra tác dụng toàn thân. Sau khi uống, tác dụng chống sung huyết mũi xuất hiện trong vòng 15 - 20 phút, và kéo dài 2 - 4 giờ.

Sau khi nhỏ dung dịch 2,5% phenylephrin vào kết mạc, đồng tử giãn tối đa vào khoảng 15 - 60 phút và trở lại như cũ trong vòng 3 giờ. Nếu nhỏ dung dịch 10% phenylephrin, đồng tử giãn tối đa trong vòng 10 - 90 phút và phục hồi trong vòng 3 - 7 giờ. Đôi khi phenylephrin bị hấp thu đủ để gây tác dụng toàn thân.

Để làm giảm sung huyết ở kết mạc hoặc ở mũi, thường dùng các dung dịch loãng hơn (0,125 - 0,5%). Sau khi nhỏ thuốc vào kết mạc hoặc vào niêm mạc mũi, mạch máu tại chỗ hầu như co lại ngay.

Thời gian tác dụng làm giảm sung huyết sau khi nhô thuốc đối với kết mạc hoặc niêm mạc mũi dao động nhiều, từ 30 phút đến 4 giờ. Phenylephrin trong tuần hoàn có thể phân bố vào các mô với Vd giai đoạn đầu: 26 - 61 lít và Vd ở trạng thái ổn định: 340 lít. Còn chưa biết thuốc có phân bố được vào sữa mẹ không.

Phenylephrin bị chuyển hóa ở gan và ruột nhờ enzym monoaminoxidase (MAO) nhờ phản ứng oxy hóa khử amin và phản ứng liên hợp với acid glucuronic. Thuốc được thải trừ qua thận chủ yếu ở dạng chưa bị chuyển hóa. Nửa đời thải trừ t/2 là khoảng 5 phút và t/2 β khoảng 2 - 3 giờ.

Chỉ định

Toàn thân:

Hiện nay thuốc này ít được chỉ định. Trước đây, thuốc đã được chỉ định để điều trị giảm huyết áp trong sốc sau khi đã bù đủ dịch, hoặc giảm huyết áp do gây mê tủy sống; cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất; để kéo dài thời gian tê trong gây mê tủy sống hoặc gây mê vùng. Phenylephrin có thể dùng đường uống để điều trị sung huyết mũi.

Tại chỗ:

Nhỏ mắt để làm giãn đồng tử (trong điều trị viêm màng bồ đào có khả năng gây đính; chuẩn bị trước khi phẫu thuật trong nhãn cầu; để chẩn đoán).

Nhỏ mắt để làm giảm sung huyết kết mạc (trong viêm kết mạc cấp).

Nhỏ mũi để làm giảm sung huyết mũi, xoang do bị cảm lạnh.

Chống chỉ định

Bệnh tim mạch nặng, nhồi máu cơ tim, bệnh mạch vành.

Tăng huyết áp nặng, blok nhĩ thất, xơ cứng động mạch nặng, nhịp nhanh thất.

Cường giáp nặng hoặc bị glôcôm góc đóng.

Dung dịch 10% không dùng cho trẻ nhỏ hoặc người cao tuổi.

Mẫn cảm với thuốc, hoặc mẫn cảm chéo với pseudoephedrin hoặc với các thành phần khác trong thuốc.

Không dùng thuốc dạng uống cùng với các thuốc úc chế MAO hoặc đã ngừng sử dụng thuốc úc MAO chưa quá 14 ngày và phụ nữ có thai trong 3 tháng đầu.

Thận trọng

Ở người bệnh bị sốc, dùng phenylephrin hydrochlorid không phải là để thay thế cho việc bổ sung máu, huyết tương, dịch và điện giải. Cần phải bổ sung dịch trước khi dùng phenylephrin.

Khi cấp cứu, có thể dùng thuốc làm chất bôi trợ cho bù dịch, hoặc được dùng như biện pháp hỗ trợ tạm thời để đảm bảo cho sự tưới máu cho động mạch cảnh hoặc động mạch não, cho đến khi hoàn tất việc bù dịch.

Phenylephrin hydrochlorid không được dùng như một liệu pháp điều trị duy nhất ở người bệnh giảm thể tích máu. Liệu pháp bù dịch có thể cần phải bổ sung trong hoặc sau khi dùng thuốc; đặc biệt là nếu hạ huyết áp lại bị tái lại.

Theo dõi áp lực tĩnh mạch trung tâm hoặc huyết áp thất trái để phát hiện và xử lý giảm thể tích máu; theo dõi áp lực tĩnh mạch trung tâm hoặc áp lực động mạch phổi để tránh gây tăng gánh cho hệ tuần hoàn, có thể gây suy tim sung huyết.

Hạ oxy huyết và nhiễm acid cũng làm giảm hiệu quả của phenylephrin; vì vậy, cần xác định và điều chỉnh trước khi hoặc cùng một lúc với dùng thuốc.

Trong thuốc tiêm phenylephrin hydrochlorid, để chống oxy hoá, thường có natri metabisulfit, là chất có khả năng gây phản ứng dị ứng, kể cả phản ứng phản vệ, đặc biệt là ở người bị hen.

Cần thận trọng khi dùng cho người cao tuổi, người bệnh cường giáp, nhịp tim chậm, blok tim một phần, bệnh cơ tim, xơ cứng động mạch nặng, đái tháo đường typ 1.

Cần thận trọng khi dùng thuốc đường uống ở những người bệnh bị hen khí phế quản, tắc ruột, cường giáp trạng, phì đại lành tính tuyến tiền liệt. Khi dùng thuốc thấy xuất hiện triệu chứng kích thích, chóng mặt, rối loạn giấc ngủ phải ngừng thuốc và thông báo cho nhân viên y tế.

Thời kỳ mang thai

Dùng phenylephrin hydrochlorid cho phụ nữ có thai giai đoạn muộn hoặc lúc chuyển dạ, làm cho thai dễ bị thiếu oxy máu và nhịp tim chậm, là do tử cung tăng co bóp và giảm lưu lượng máu tới tử cung. Dùng phối hợp phenylephrin hydrochlorid với thuốc trợ đẻ sẽ làm tăng tai biến cho sản phụ.

Còn chưa đủ số liệu nghiên cứu khẳng định thuốc có đi qua rau thai hay không, nhưng với phân tử lượng 167 nên rất có thể thuốc đi qua được rau thai. Tuy nhiên, do chưa có đủ bằng chứng về tác hại của phenylephrin hydrochlorid trên thai, nên chỉ dùng phenylephrin cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết, có cân nhắc về tác hại do thuốc gây ra.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa rõ phenylephrin có phân bố được vào sữa mẹ không nhưng với phân tử lượng 167 nên rất có thể thuốc đi qua sữa; vì vậy, phải rất thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ nuôi con bú. Biện pháp tốt nhất là nếu buộc phải dùng phenylephrin tiêm, thì nên ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Kích động thần kinh, bồn chồn, lo âu, khó ngủ, người yếu mệt, choáng váng, đau trước ngực, run rẩy, dị cảm đầu chi.

Tim mạch: Tăng huyết áp.

Da: Nhợt nhạt, trắng bệch, cảm giác lạnh da, dựng lông tóc.

Tại chỗ: Kích ứng tại chỗ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Tăng huyết áp kèm phù phổi, loạn nhịp tim, nhịp tim chậm, co mạch ngoại vi và nội tạng làm giảm tưới máu cho các cơ quan này.

Hô hấp: Suy hô hấp.

Thần kinh: Cơn hung phấn, ảo giác, hoang tưởng.

Da: Hoại tử hoặc tróc vảy, nếu tiêm để thuốc thoát ra ngoài mạch.

Tại mắt: Giải phóng các hạt sắc tố ở mống mắt, làm mờ giác mạc.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Viêm cơ tim thành ổ, xuất huyết dưới màng ngoài tim.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nhịp tim chậm do phản xạ có thể khắc phục được bằng atropin.

Tăng huyết áp do tai biến của phenylephrin có thể khắc phục bằng cách dùng thuốc chẹn alpha như phentolamin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Thuốc có thể tiêm dưới da, tiêm bắp (dung dịch 1%), tiêm tĩnh mạch chậm (dung dịch 0,1%), truyền tĩnh mạch (10 mg/500 ml dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9%).

Dung dịch để nhỏ mắt (2,5% - 10%); nhỏ mũi (0,125% - 0,5%).

Dung dịch, viên nén dùng đường uống.

Liều lượng

Dùng toàn thân:

Dùng liều thấp nhất có hiệu quả và ngăn nhất, nếu có thể.

Hạ huyết áp: Liều ban đầu 2 - 5 mg (0,2 - 0,5 ml dung dịch 1%), tiêm dưới da hoặc tiêm bắp; liều sau 1 - 10 mg nếu cần tuỳ theo đáp ứng. Có thể tiêm tĩnh mạch chậm 100 - 500 microgam (0,1 - 0,5 ml dung dịch đã pha loãng 10 lần tức là 0,1%), lặp lại nếu cần sau ít nhất 15 phút.

Hạ huyết áp nặng: Hòa 1 ống 10 mg trong 500 ml dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% (được nồng độ 20 microgam/ml), tiêm truyền tĩnh mạch với tốc độ ban đầu tới 180 microgam/phút, rồi giảm dần tùy theo đáp ứng tới 30 - 60 microgam/phút.

Hạ huyết áp trong khi gây tê tủy sống: Dự phòng hạ huyết áp: 2 - 3 mg tiêm dưới da hoặc tiêm bắp 3 - 4 phút trước khi gây tê tủy sống. Điều trị cấp cứu hạ huyết áp trong khi gây tê tủy sống ở người lớn: Tiêm tĩnh mạch, liều ban đầu 0,2 mg; bắt cứ liều nào tiêm sau cũng không được vượt quá 0,1 - 0,2 mg, và một liều đơn không được vượt quá 0,5 mg. Nhà sản xuất khuyến cáo liều 0,044 - 0,088 mg/kg tiêm bắp hoặc dưới da để điều trị hạ huyết áp trong gây tê tủy sống ở trẻ em.

Kéo dài thời gian tê trong gây tê tủy sống: Có thể thêm 2 - 5 mg phenylephrin hydrochlorid vào dung dịch gây tê.

Gây co mạch trong gây tê vùng: Theo nhà sản xuất, nồng độ thuốc tối ưu là 0,05 mg/ml (1: 20 000). Chuẩn bị dung dịch gây tê bằng cách cứ 20 ml dung dịch thuốc tê thì thêm 1 mg phenylephrin.

Cơn nhịp nhanh kịch phát trên thắt: Để dứt cơn, tiêm tĩnh mạch nhanh (trong vòng 20 - 30 giây) liều khởi đầu khuyên cáo không được vượt quá 0,5 mg; liều tiếp theo có thể tăng thêm 0,1 - 0,2 mg phụ thuộc vào đáp ứng về huyết áp của người bệnh. Huyết áp tâm thu không được cao quá 160 mmHg. Liều tối đa một lần 1 mg.

Điều trị sung huyết mũi: Có thể dùng đường uống để điều trị sung huyết mũi với liều 10 mg/lần, cách 4 giờ uống 1 lần, tối đa không vượt quá 60 mg/ngày.

Nhỏ mắt:

Liều thông thường ở người lớn và thiếu niên:

Giãn đồng tử và co mạch: Nhỏ thuốc vào kết mạc 1 giọt dung dịch 2,5% hoặc 10%, lặp lại 1 giờ sau nếu cần.

Gây giãn đồng tử kéo dài: Nhỏ vào kết mạc 1 giọt dung dịch 2,5% hoặc 10%, 2 - 3 lần mỗi ngày.

Viêm màng bồ đào có định móng mắt sau (điều trị hoặc dự phòng): Nhỏ vào kết mạc 1 giọt dung dịch 2,5% hoặc 10%, lặp lại 1 giờ sau nếu cần, nhưng không được vượt quá 3 lần/ngày. Có thể tiếp tục điều trị vào ngày sau nếu cần. Cũng có thể dùng atropin sulfat và đắp gạc nóng nếu có chỉ định.

Mắt đỏ (điều trị): Nhỏ vào kết mạc 1 giọt dung dịch 0,12%, cách 3 - 4 giờ 1 lần khi cần.

Gây giãn đồng tử trước khi phẫu thuật: Nhỏ vào kết mạc 1 giọt dung dịch 2,5% hoặc 10% 30 - 60 phút trước khi phẫu thuật.

Gây giãn đồng tử để tiến hành chẩn đoán:

Đo khúc xạ: Nhỏ vào kết mạc 1 giọt thuốc làm liệt thể mi; 5 phút sau, nhỏ 1 giọt dung dịch phenylephrin 2,5%. Nhu cầu nhỏ thêm thuốc liệt thể mi và thời gian chờ trước khi có liệt thể mi phụ thuộc vào thuốc liệt thể mi đã dùng.

Soi đáy mắt: Nhỏ vào kết mạc 1 hoặc 2 giọt dung dịch 2,5%, 15 - 30 phút trước khi soi, có thể lặp lại sau khoảng 10 - 60 phút nếu cần.

Soi võng mạc: Nhỏ thuốc vào kết mạc 1 giọt dung dịch 2,5%.

Test làm trắng (blanching test): Để phân biệt giữa viêm kết mạc và viêm móng mắt - thể mi, nhỏ thuốc vào mắt bị nhiễm khuẩn 1 giọt dung dịch 2,5%; 5 phút sau khi nhỏ thuốc, quan sát vùng trắng quanh rìa cùng - giác mạc.

Liều trẻ em:

Giãn đồng tử và co mạch: Nhỏ vào kết mạc 1 giọt dung dịch 2,5%, lặp lại 1 giờ sau nếu cần.

Làm giãn đồng tử lâu dài: Nhỏ vào kết mạc 1 giọt dung dịch 2,5%, ngày 2 - 3 lần.

Điều trị viêm màng bồ đào kèm định phía sau: Nhỏ vào kết mạc 1 giọt dung dịch 2,5%, lặp lại sau 1 giờ nếu cần. Có thể tiếp tục điều trị ngày sau. Nếu có chỉ định, có thể dùng atropin sulfat và đắp gạc nóng.

Làm giãn đồng tử trước khi phẫu thuật: Nhỏ vào kết mạc 1 giọt dung dịch 2,5%, 30 - 60 phút trước khi phẫu thuật.

Làm giãn đồng tử để tiến hành chẩn đoán:

Đo khúc xạ: Nhỏ vào kết mạc 1 giọt dung dịch atropin 1%; 10 - 15 phút sau, nhỏ 1 giọt dung dịch phenylephrin 2,5% và 5 - 10 phút sau nữa, nhỏ 1 giọt thứ 2 dung dịch atropin 1%. Trong vòng từ 1 đến 2 giờ, mắt đã sẵn sàng để đo.

Soi đáy mắt, soi võng mạc, test làm trắng, mắt đỏ: Liều giống như đối với người lớn.

Ghi chú: Không dùng dung dịch 10% cho trẻ nhỏ. Không dùng dung dịch 10% và 2,5% cho trẻ sơ sinh để nhẹ cân. Để tránh tai biến do tăng huyết áp ở trẻ em, chỉ nên dùng dung dịch tra mắt 0,5%. Không nên dùng cho trẻ em dưới 1 tuổi.

Nhỏ mũi:

Nhỏ mũi để giám sát sung huyết mũi:

Người lớn và thiếu niên: Nhỏ 2 - 3 giọt (hoặc phun sương) dung dịch 0,25 - 0,5% vào mỗi bên mũi, 4 giờ một lần nếu cần. Nếu ngạt mũi nhiều, lúc đầu có thể dùng dung dịch 1%.

Trẻ em:

Trẻ nhỏ cho tới 2 tuổi: Liều do thầy thuốc chỉ định, tùy theo từng người bệnh.

2 - 6 tuổi: Nhỏ vào mỗi bên mũi 2 - 3 giọt dung dịch 0,125 - 0,16%, 4 giờ một lần nếu cần.

6 - 12 tuổi: Nhỏ vào mỗi bên mũi 2 - 3 giọt hoặc phun sương dung dịch 0,25%, 4 giờ một lần nếu cần. Không nên dùng dung dịch 0,5% để nhỏ mũi cho trẻ dưới 12 tuổi. Nếu cần thiết phải dùng thì cần được thầy thuốc theo dõi chặt chẽ.

12 tuổi trở lên: Liều giống như liều người lớn.

Tương tác thuốc

Phentolamin và thuốc chẹn α-adrenergic: Tác dụng tăng huyết áp của phenylephrin sẽ giảm, nếu trước đó, đã dùng thuốc chẹn α-adrenergic như phentolamin mesylat. Phentolamin có thể được dùng để điều trị tăng huyết áp do dùng quá liều phenylephrin.

Các phenothiazin (như clorpromazin): Các phenothiazin cũng có một số tác dụng chẹn α-adrenergic; do đó, dùng một phenothiazin từ trước, có thể làm giảm tác dụng tăng huyết áp và thời gian tác dụng của phenylephrin. Khi huyết áp hạ do dùng quá liều một phenothiazin hoặc thuốc chẹn α-adrenergic, có thể phải dùng liều phenylephrin hydrochlorid cao hơn liều bình thường.

Propranolol và thuốc chẹn β-adrenergic: Tác dụng kích thích tim của phenylephrin hydrochlorid sẽ bị ức chế bằng cách dùng từ trước thuốc chẹn β-adrenergic như propranolol. Propranolol có thể được dùng để điều trị loạn nhịp tim do dùng phenylephrin.

Thuốc trợ đẻ (oxytocin): Khi phối hợp phenylephrin hydrochlorid (một thuốc gây tăng huyết áp) với thuốc trợ đẻ, tác dụng tăng huyết áp sẽ tăng lên. Nếu phenylephrin được dùng khi chuyển dạ và xổ thai để chống hạ huyết áp, hoặc được thêm vào dung dịch thuốc tê, thầy thuốc sản khoa phải lưu ý là thuốc trợ đẻ có thể gây tăng huyết áp nặng và kéo dài và vỡ mạch máu não có thể xảy ra sau khi đẻ.

Thuốc giống thần kinh giao cảm: Phenylephrin hydrochlorid không được dùng phối hợp với epinephrin hoặc thuốc cường giao cảm khác, vì nhịp tim nhanh và loạn nhịp tim có thể xảy ra.

Thuốc mê: Phối hợp phenylephrin hydrochlorid với thuốc mê là hydrocarbon halogen hóa (ví dụ cyclopropan) làm tăng kích thích tim và có thể gây loạn nhịp tim. Tuy nhiên, với liều điều trị, phenylephrin hydrochlorid ít gây loạn nhịp tim hơn nhiều so với norepinephrin hoặc metaraminol.

Monoaminoxidase (MAO): Tác dụng kích thích tim và tác dụng tăng huyết áp của phenylephrin hydrochlorid được tăng cường, nếu trước đó đã dùng thuốc ức chế MAO là do chuyển hóa phenylephrin bị giảm đi. Tác dụng kích thích tim và tác dụng tăng huyết áp sẽ mạnh hơn rất nhiều, nếu dùng phenylephrin uống so với tiêm, vì sự

giảm chuyển hóa của phenylephrin ở ruột làm tăng hấp thu thuốc. Vì vậy, không được dùng phenylephrin hydrochlorid uống phối hợp với thuốc ức chế MAO.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng (như imipramin) hoặc guanethidin cũng làm tăng tác dụng tăng huyết áp của phenylephrin.

Atropin sulfat và các thuốc liết thể mi khác khi phối hợp với phenylephrin sẽ phong bế tác dụng chậm nhịp tim phản xạ, làm tăng tác dụng tăng huyết áp và giãn đồng tử của phenylephrin.

Alcaloid nấm cưa gà dạng tiêm (như ergonovin maleat) khi phối hợp với phenylephrin sẽ làm tăng huyết áp rất mạnh.

Digitalis phối hợp với phenylephrin làm tăng mức độ nhạy cảm của cơ tim do phenylephrin.

Furosemid hoặc các thuốc lợi tiểu khác làm giảm đáp ứng tăng huyết áp do phenylephrin.

Pilocarpin là thuốc co đồng tử, có tác dụng đối kháng với tác dụng giãn đồng tử của phenylephrin. Sau khi dùng phenylephrin làm giãn đồng tử để chẩn đoán mắt xong, có thể dùng pilocarpin để mắt phục hồi được nhanh hơn.

Với guanethidin: Dùng phenylephrin cho người bệnh đã có một thời gian dài uống guanethidin, đáp ứng giãn đồng tử của phenylephrin tăng lên nhiều và huyết áp cũng tăng lên rất mạnh.

Với levodopa: Tác dụng giãn đồng tử của phenylephrin giảm nhiều ở người bệnh dùng levodopa.

Không dùng cùng với bromocriptin vì tai biến co mạch và tăng huyết áp.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch phenylephrin hydrochlorid dễ bị oxy hóa, cần bảo quản ở nhiệt độ 15 - 25 °C, tránh ánh sáng. Thuốc đựng trong lọ hoặc ống thủy tinh bảo quản tốt hơn nhựa polyethylen.

Dung dịch phenylephrin hydrochlorid hòa loãng trong dung dịch tiêm glucose 5% ổn định được 48 giờ ở pH 3,5 - 7,5. Dung dịch thuốc tương ky với kiềm, nhưng dung dịch pha nồng độ 0,02 mg/ml trong dung dịch tiêm natri hydrocarbonat 5% (kiềm yếu) cũng ổn định được 48 giờ.

Dung dịch tiêm phenylephrin hydrochlorid dạng thuốc tiêm, tra mắt, nhỏ mũi phải trong suốt không màu hoặc có màu vàng nhạt, có pH 4,0 - 7,5 tùy theo dung dịch đậm. Nếu bị biến màu nâu hoặc bị kết tủa phải vứt bỏ. Có những trường hợp thuốc bị oxy hóa, mất hiệu lực, nhưng vẫn không thấy biến màu hoặc kết tủa.

Tương kỵ

Dung dịch phenylephrin hydrochlorid tương ky với thuốc gây tê butacain; khi cần phối hợp với thuốc gây tê, không được dùng butacain.

Thuốc tương ky với kiềm, muối sắt, tác nhân oxy hóa, kim loại.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Dùng quá liều phenylephrin làm tăng huyết áp, đau đầu, con co giật, xuất huyết não, đánh trống ngực, ngoại tâm thu, dị cảm. Nhịp tim chậm thường xảy ra sớm.

Trong điều trị nhịp nhanh kịch phát trên thất, khi tiêm tĩnh mạch nhanh, nếu quá liều, sẽ gây ra con nhịp nhanh thất ngắn, hoặc ngoại tâm thu thất.

Xử trí: Tăng huyết áp có thể khắc phục bằng cách dùng thuốc chẹn α-adrenergic như phentolamin 5 - 10 mg, tiêm tĩnh mạch; nếu cần, có thể lặp lại. Thảm tách máu thường không có ích. Cần chú ý điều trị triệu chứng và hỗ trợ chung, chăm sóc y tế.

Thông tin quy chế

Phenylephrin có trong Danh mục thuốc tân dược phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Hemoprep; Hemoprevent.

PHENYTOIN

Tên chung quốc tế: Phenytoin.

Mã ATC: N03AB02.

Loại thuốc: Thuốc chống động kinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 50 mg, 100 mg.

Viên nang tác dụng kéo dài và nang tác dụng nhanh: 30 mg, 100 mg.

Hỗn dịch: 30 mg/5 ml và 125 mg/5 ml.

Thuốc tiêm: 50 mg/ml (dạng muối natri).

Được lý và cơ chế tác dụng

Phenytoin là dẫn chất hydantoin có tác dụng chống co giật và gây ngủ nên được dùng chống động kinh cơn lớn và động kinh cục bộ khác và cả động kinh tâm thần - vận động. Thuốc không được dùng chống động kinh cơn nhỏ. Cơ chế tác dụng chống co giật của phenytoin vẫn chưa thật rõ ràng, tuy nhiên có thể phenytoin rút ngắn con phóng điện và có tác dụng ổn định kênh natri phụ thuộc điện thế ở màng noron, làm hạn chế sự lan truyền phóng điện trong ổ động kinh. Phối hợp với các thuốc chống động kinh khác rất phức tạp, nên tránh. Hơn nữa, phenytoin còn có tác dụng chống loạn nhịp tim tương tự như các thuốc quinidin hay procainamid. Mặc dù, phenytoin ít có tác dụng trong kích thích điện cơ tim, nhưng lại có tác dụng làm giảm sức co bóp tim, điều hòa nhịp tim, cải thiện dẫn truyền nhĩ - thất, đặc biệt trong trường hợp bị nhiễm độc digitalis.

Dược động học

Phenytoin uống thường có sinh khả dụng cao (khoảng 80 - 95%) và đạt được nồng độ tối đa trong huyết tương sau 1,5 - 3 giờ. Thức ăn làm tăng hấp thu thuốc. Nửa đời sinh học phụ thuộc vào liều dùng, trung bình khoảng 13 giờ khi nồng độ thấp trong huyết thanh, nhưng tăng lên xấp xỉ 46 giờ khi nồng độ ổn định khoảng 80 micromol/lít (20 microgam/ml). Mức cân bằng ổn định ở người lớn đạt được sau 2 tuần điều trị hoặc lâu hơn. Trẻ em trước tuổi dậy thì thải trừ thuốc nhanh hơn, vì vậy liều dùng theo cân nặng cần cao hơn để đạt nồng độ điều trị trong huyết tương.

Phenytoin liên kết với protein huyết tương ở mức độ rất cao (90% hoặc hơn), nhưng có thể giảm hơn ở trẻ sơ sinh (84%), người mang thai, người bệnh tăng urê huyết hoặc giảm albumin huyết. Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan tạo thành chất chuyển hóa 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (HPPH) và đào thải ra nước tiểu dưới dạng không còn hoạt tính. Dạng không chuyển hóa bài tiết qua thận chỉ chiếm dưới 5% liều dùng.

Tác dụng điều trị tốt đạt được ở nồng độ huyết thanh 40 - 80 micromol/lít (10 - 20 microgam/ml), nhưng phải xem xét toàn bộ tình trạng lâm sàng của người bệnh để vừa kiểm soát được cơn động kinh, vừa kiểm soát các phản ứng có hại. Nồng độ trong huyết thanh từ 80 - 159 micromol/lít (20 - 40 microgam/ml) thường gây triệu chứng ngộ độc; trên 159 micromol/lít (40 microgam/ml) gây ngộ độc nặng.

Chỉ định

Động kinh cơn lớn, động kinh cục bộ, có thể dùng cho trạng thái động kinh.

Động kinh tâm thần - vận động.

Điều trị loạn nhịp nhanh thất và nhịp nhanh nhĩ kịch phát do nhiễm độc digitalis, đặc biệt trên bệnh nhân không đáp ứng với các thuốc chống loạn nhịp thông thường.

Chống chỉ định

Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Quá mẫn với các dẫn chất hydantoin và các thành phần của thuốc.

Thận trọng

Suy gan, suy thận, đái tháo đường. Ngừng điều trị nhanh có thể gây nguy cơ tăng số cơn động kinh, thậm chí nguy cơ xảy ra trạng thái động kinh. Nguy cơ tăng sản lợi, do đó cần vệ sinh miệng tốt. Suy nghĩ và hành vi tự tử có thể xảy ra trên bệnh nhân sử dụng phenytoin, vì vậy nhất thiết cần phải theo dõi và giám sát các dấu hiệu trong thời gian sử dụng phenytoin để có phương pháp điều trị thích hợp.

Thời kỳ mang thai

Phenytoin qua nhau thai; phải cân nhắc nguy cơ/lợi ích, vì thuốc có khả năng làm tăng khuyết tật thai nhi; cơn động kinh có thể tăng trong thai kỳ đòi hỏi phải tăng liều; chảy máu có thể xảy ra ở mẹ khi sinh và ở trẻ sơ sinh. Có thể tiêm vitamin K phòng chảy máu cho mẹ lúc đẻ và cho trẻ sơ sinh ngay sau khi sinh.

Thời kỳ cho con bú

Phenytoin tiết vào sữa mẹ ở nồng độ thấp, nên mẹ dùng thuốc vẫn có thể cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nhin chung 100% số người bệnh có ADR. Hay gặp nhất là buồn ngủ và giảm tập trung chú ý.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Buồn ngủ, chóng mặt.

Máu: Nồng độ acid folic huyết thanh thấp.

Thần kinh: Rối loạn điều phối, rung giật nhăn cầu, run ngọn chi.

Tiêu hóa: Tăng sản lợi.

Da: Ngoại ban, mày đay, râm lông.

Gan: Tăng transaminase.

Mắt: Rối loạn thị giác.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Khó tiêu, buồn nôn, nôn.

Cơ quan khác: Bệnh hạch lympho (sốt, ngoại ban, hạch bạch huyết to).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Lupus ban đỏ toàn thân.

Máu: Giảm bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, giảm bạch cầu, thiếu máu nguyên hồng cầu không lõi, giảm tiểu cầu.

Tuần hoàn: Blöc nhĩ - thất.

Da: Hội chứng Stevens - Johnson.

Gan: Viêm gan

Chuyển hóa: Tăng glucose huyết, nhuyễn xương

Tâm thần: Lú lẫn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Dùng vitamin D để phòng ngừa nhuyễn xương. Một chương trình bắt buộc làm sạch răng do nhà chuyên môn thực hiện phối hợp với người bệnh tự làm vệ sinh trong 10 ngày đầu sử dụng phenytoin sẽ giảm tối thiểu tốc độ phát triển và mức độ nặng của tăng sản lợi. Hướng dẫn người bệnh vệ sinh răng miệng thích hợp, kê cả thận trọng trong sử dụng đều đặn bàn chải đánh răng và tăm. Kiểm tra chức năng gan, theo dõi công thức máu và dấu hiệu kém dung nạp thuốc để giám liều kịp thời vì chỉ quá liều một ít đã có thể gây ngộ độc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Liều phenytoin phải được điều chỉnh theo nhu cầu từng người bệnh để không chế cơn động kinh, cần giám sát nồng độ thuốc trong huyết tương (10 - 20 microgam/ml, tương đương 40 - 80 micromol/l) và nên chia 2 lần/ngày.

Các tên thương mại khác nhau hay các dạng bào chế khác nhau của cùng một nhà sản xuất cũng có sinh khả dụng và tốc độ hòa tan khác nhau, do đó người bệnh cần tiếp tục dùng loại thuốc đã dùng

ban đầu để ổn định bệnh và nếu cần thay thuốc khác thì cần thiết phải ổn định lại.

Để giảm bớt kích ứng dạ dày, phenytoin phải uống cùng hoặc sau bữa ăn.

Nếu người bệnh đang dùng thuốc chống động kinh khác, mà chuyển sang phenytoin thì phải thực hiện dần dần, liều dùng có thể chồng lên nhau.

Khi tiêm tĩnh mạch, phải chọn một tĩnh mạch lớn, dùng kim to hoặc một ống thông tĩnh mạch để tiêm với tốc độ không được vượt quá 50 mg/phút. Tiêm nhanh có thể gây hạ huyết áp, trụy tim mạch hoặc ức chế hệ TKTW, do thuốc tiêm có chất propylene glycol.

Không khuyến khích tiêm bắp vì thuốc hấp thu chậm và kích ứng tại chỗ.

Lắc hỗn dịch trước khi dùng. Chú ý khi sử dụng nang thuốc tác dụng kéo dài hoặc nang tác dụng nhanh. Chỉ nang thuốc tác dụng kéo dài mới được sử dụng 1 lần/ngày. Không nên dùng nang thuốc tác dụng nhanh 1 lần/ngày.

Liều lượng:

Thuốc uống

Điều trị động kinh:

Người lớn và thiếu niên: Liều ban đầu là: 100 - 125 mg/lần, 3 lần/ngày. Cần điều chỉnh liều theo khoảng cách 7 - 10 ngày. Liều duy trì: 300 - 400 mg/ngày.

Trẻ em: Liều ban đầu là 5 mg/kg/ngày, chia 2 - 3 lần. Điều chỉnh liều khi cần, nhưng không được vượt 300 mg/ngày. Liều duy trì: 4 - 8 mg/kg/ngày, chia 2 - 3 lần.

Điều trị loạn nhịp nhanh thất và nhĩ kịch phát: 100 mg/lần, 2 - 4 lần/ngày, tùy theo mức độ kiểm soát nhịp tim.

Thuốc tiêm:

Điều trị trạng thái động kinh: Thường bắt đầu tiêm tĩnh mạch benzodiazepin (như diazepam), tiếp theo tiêm tĩnh mạch phenytoin. Người lớn và thiếu niên: 15 - 20 mg/kg, tiêm tĩnh mạch trực tiếp, tốc độ không vượt quá 50 mg/phút. Liều duy trì: Tiêm tĩnh mạch trực tiếp 100 mg/lần, 6 - 8 giờ/lần, tốc độ không vượt quá 50 mg/phút.

Trẻ em: Tiêm tĩnh mạch trực tiếp 15 - 20 mg/kg, tốc độ không vượt quá 50 mg/phút (tốc độ 1 - 3 mg/kg thể trọng/phút).

Người cao tuổi, bệnh nặng hoặc người suy gan cần phải giảm liều bởi có sự chuyển hóa chậm của phenytoin hoặc giảm liên kết với protein huyết tương. Đối với người béo phì, toàn bộ liều phải được tính toán dựa trên trọng lượng lý tưởng cộng với 1,33 lần phần vượt quá cân nặng lý tưởng, bởi vì phenytoin được phân bố nhiều trong mỡ.

Điều trị loạn nhịp nhanh thất và nhĩ kịch phát, đặc biệt do nguyên nhân quá liều điều trị nhóm glycosid trợ tim: 3,5 - 5 mg/kg, tiêm tĩnh mạch chậm trực tiếp, tốc độ không vượt quá 50 mg/phút.

Tương tác thuốc

Coumarin hoặc dẫn chất indandion, cloramphenicol, cimetidin, isoniazid, phenylbutazon, ranitidin, salicylat, sulfonamid: Gây tăng nồng độ phenytoin trong huyết thanh do giảm chuyển hóa.

Amiodaron: Làm tăng nồng độ phenytoin trong huyết thanh.

Carbamazepin, estrogen, corticosteroid (glucocorticoid, mineralocorticoid), ciclosporin, glycosid của digitalis, doxycycline, furosemid, levodopa, saquinavir bị giảm tác dụng khi dùng đồng thời với phenytoin, do tăng chuyển hóa.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng, haloperidol, chất ức chế monoamin oxidase, phenothiazin có thể hạ thấp ngưỡng gây co giật và làm giảm tác dụng chống co giật của phenytoin.

Các muối calci: Giảm sinh khả dụng của cả hai thuốc.

Fluconazol, ketoconazol, miconazol: Làm giảm chuyển hóa phenytoin, dẫn đến tăng nồng độ phenytoin trong máu.

Verapamil, nifedipin: Có thể làm thay đổi nồng độ phenytoin tự do trong huyết thanh. Omeprazol làm giảm chuyển hóa phenytoin ở gan do ức chế cytochrome P₄₅₀.

Rifampicin kích thích chuyển hóa phenytoin.

Acid valproic đẩy phenytoin ra khỏi liên kết với protein huyết tương và ức chế chuyển hóa phenytoin.

Xanthin (aminophylin, cafein, theophyllin): Úc chế hấp thu phenytoin và kích thích chuyển hóa các xanthin ở gan.

Độ ổn định và bảo quản

Không để thuốc hỗn dịch bị đông lạnh. Chỉ dùng thuốc tiêm phenytoin khi dung dịch trong suốt.

Tương kỵ

Phenytoin natri chỉ tồn tại trong môi trường kiềm (pH 10 - 12).

Dung dịch tiêm phenytoin không trong suốt hoặc bị kết tủa khi trộn lẫn với các thuốc khác. Vì vậy, không được trộn lẫn phenytoin với các thuốc khác hoặc với dung dịch tiêm truyền.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện: Rối loạn điệu phổi, mờ mắt, lú lẫn, chóng mặt, u ám, buồn nôn, nôn, rung giật nhん cầu.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu; điều trị hỗ trợ và triệu chứng gồm:

Gây nôn, rửa dạ dày.

Dùng than hoạt, hoặc thuốc tẩy.

Thở oxygen, dùng các thuốc co mạch.

Thông tin qui chế

Phenytoin natri có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Di-Hydan; Phentinil.

PHYTOMENADION (Pytonadion, vitamin K₁)

Tên chung quốc tế: Phytomenadione.

Mã ATC: B02BA01.

Loại thuốc: Vitamin (thuộc nhóm K), thuốc chống chảy máu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén hoặc viên bao đường 2 mg, 5 mg và 10 mg.

Dạng tiêm (dung dịch trong dầu, hoặc nhũ dịch dầu trong nước, hoặc dung dịch mixen - là dịch trong nước của các mixen được tạo bởi phytomenadion với hỗn hợp acid glycocholic và lecithin): 1 mg/0,5 ml, 5 mg/1 ml, 10 mg/1 ml, 20 mg/1 ml.

Lọ dung dịch mixen 2 mg/0,2 ml (kèm pipet) cho trẻ sơ sinh.

Dạng thuốc tiêm có thể dùng để uống liều nhỏ hoặc khi không nuốt được viên.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Phytomenadion hoặc phytonadion còn được gọi là vitamin K₁ hòa tan trong mỡ. Phytomenadion là một vitamin K tự nhiên, có nhiều trong rau xanh (cải bắp), thịt, sữa bò, lòng đỏ trứng và một số ngũ cốc, còn phytonadion được tổng hợp.

Nhu cầu tối thiểu hàng ngày của vitamin K chưa được xác định nhưng khoảng 1 microgam/kg có thể là đủ. Ở người lớn bình thường, nhu cầu vitamin K có thể đáp ứng từ chế độ ăn và từ sự tổng hợp các menaquinon (còn được gọi là các vitamin K₂) của các vi khuẩn ở ruột.

Lượng vitamin K đầy đủ đưa vào cơ thể:

Trẻ em: 1 - 3 tuổi: 30 microgam/ngày.

4 - 8 tuổi: 55 microgam/ngày.

9 - 13 tuổi: 60 microgam/ngày.

14 - 18 tuổi: 75 microgam/ngày.

Người lớn: Nam: 120 microgam/ngày.

Nữ: 90 microgam/ngày.

Thiếu hụt vitamin K có thể xảy ra ở trẻ em bị kém hấp thu mỡ, đặc biệt khi bị ứ mật hoặc suy gan nặng. Trẻ sơ sinh dễ bị thiếu hụt vitamin K và có nguy cơ xuất huyết (trong não thất) nếu không được bổ sung. Người lớn rất hiếm khi bị thiếu hụt vitamin K, trừ khi bị hội chứng kém hấp thu mỡ, vàng da, tắc mật. Thiếu hụt vitamin K dẫn đến giảm prothrombin huyết làm thời gian đông máu kéo dài và gây chảy máu tự phát.

Vitamin K là một chất thiết yếu để gan tổng hợp các yếu tố đông máu như prothrombin (yếu tố II), các yếu tố VII, IX và X và các protein C và S. Phytomenadion được dùng để điều trị giảm prothrombin huyết và chảy máu do thiếu hụt vitamin K và do sử dụng liệu pháp chống đông máu bằng coumarin. Thuốc chống đông máu coumarin ngăn cản chuyển hóa vitamin K và tác dụng của warfarin cũng bị vitamin K đối kháng nên vitamin K được dùng làm thuốc giải độc khi dùng quá liều warfarin hoặc các thuốc chống đông kiềm coumarin nhưng không có tác dụng giải độc heparin.

Phytomenadion không có tác dụng ngay lập tức, dù được tiêm tĩnh mạch.

Phytomenadion tác dụng nhanh hơn và kéo dài hơn menadion.

Dược động học

Hấp thu:

Dường uống: Phytomenadion là một vitamin K tan trong dầu nên cần có dịch mật để hấp thu qua đường tiêu hóa. Các vitamin K hòa tan trong nước có thể được hấp thu không cần dịch mật. Có dịch mật, phytomenadion dạng dung dịch mixen (tạo bởi phytomenadion với hỗn hợp acid glycocholic và lecithin) hấp thu qua đường tiêu hóa nhanh gần bằng đường tiêm.

Ở trẻ sơ sinh, sau khi uống 1 liều duy nhất 3 mg hoặc tiêm bắp 1,5 mg phytomenadion dạng dung dịch mixen, nồng độ phytomenadion trong máu bằng hoặc cao hơn ở người lớn, kéo dài tới tận 24 ngày. Tiêm bắp chế phẩm dung dịch mixen: Hấp thu phytomenadion thất thường, không đoán trước được. Có sự khác biệt lớn về nồng độ trong huyết tương giữa các cá thể sau khi tiêm bắp. Sinh khả dụng của vitamin K₁ sau khi tiêm bắp khoảng 50%. Tuy nhiên không được tiêm bắp nếu có nguy cơ xuất huyết cao.

Tiêm tĩnh mạch: Hấp thu ở người khỏe mạnh ổn định hơn tiêm bắp. Vì vậy, nếu dùng để giải độc thuốc chống đông thì phải dùng phytomenadion dạng dung dịch mixen qua đường tiêm tĩnh mạch. Thể tích phân bố là 5 lít. Nửa đời trong huyết tương là 1,5 - 3 giờ. Thuốc chuyển hóa nhanh ở gan. Sau khi chuyển hóa, phytomenadion thải trừ dưới dạng liên kết với acid glucuronic qua nước tiểu (20%) và phân (36%).

Tác dụng tăng các yếu tố đông máu bắt đầu xuất hiện sau khi uống 6 - 10 giờ, sau khi tiêm tĩnh mạch 1 - 2 giờ.

Hiệu quả tối đa: Chỉ số INR trở về bình thường sau khi uống 24 - 48 giờ, sau khi tiêm tĩnh mạch 12 - 14 giờ.

Chỉ định

Phòng và điều trị xuất huyết ở trẻ sơ sinh.

Phòng và điều trị giảm prothrombin huyết do sử dụng các thuốc chống đông đường uống (các thuốc kháng vitamin K).

Phòng và điều trị xuất huyết do thiếu vitamin K: Do sử dụng các thuốc gây thiếu vitamin K như dùng kháng sinh liệu pháp phổ rộng kéo dài (phá hủy hệ vi khuẩn chí tổng hợp vitamin K ở ruột) hoặc do cơ thể không hấp thu được vitamin K (hội chứng kém hấp thụ, tắc mật,...).

Dự phòng thiếu prothrombin huyết ở trẻ sơ sinh có mẹ điều trị trong khi mang thai bằng các thuốc cầm ứng enzym (một số thuốc

chóng động kinh, một số thuốc chống lao); trẻ sơ sinh nuôi bằng đường tĩnh mạch hoàn toàn mà không bổ sung vitamin K.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với phytomenadion hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Không được tiêm bắp trong các trường hợp có nguy cơ xuất huyết cao.

Thận trọng

Không nên dùng menadion (vitamin K₃) và menadiol natri phosphat (vitamin K₄) cho trẻ sơ sinh, đặc biệt là trẻ đẻ thiếu tháng, hoặc cho mẹ cuối thai kỳ do thường gây cho trẻ thiếu máu huyết tán, tăng bilirubin huyết và vàng da nhân. Phytomenadion ít có nguy cơ gây huyết tán. Menadion và menadiol natri phosphat gây thiếu máu huyết tán ở những người thiếu hụt G6PD hoặc vitamin E.

Sử dụng thận trọng khi chế phẩm có chứa chất bảo quản alcol benzyllic gây độc cho trẻ sơ sinh.

Liều dùng cho trẻ sơ sinh không nên vượt quá 5 mg trong các ngày đầu khi mới chào đời vì hệ enzym gan chưa trưởng thành.

Thận trọng khi dùng chế phẩm phytomenadion hòa tan bằng lecithin và một muối mật cho người bị bệnh gan nặng và trẻ sơ sinh thiếu tháng cân nặng dưới 2,5 kg do muối mật có thể đẩy bilirubin.

Tiêm bắp dung dịch trong dầu có thể xảy ra tai biến teo cơ, hoại tử.

Dầu thầu dầu đã polyethoxy hóa có trong thuốc tiêm phytomenadion có thể gây phản ứng nặng kiểu phản vệ. Dầu này khi dùng nhiều ngày cho người bệnh cũng có thể sinh ra lipoprotein bất thường, làm thay đổi độ nhớt của máu và làm ngưng tập hồng cầu.

Trong trường hợp xuất huyết nặng, do hiệu quả của thuốc chậm bắt kịp đường dùng nào, nên cần thiết phải truyền máu toàn phần hoặc truyền các thành phần của máu.

Thời kỳ mang thai

Phytomenadion qua nhau thai ít.

Phytomenadion không độc ở liều dưới 20 mg.

Do đó, phytomenadion là thuốc được chọn để điều trị giảm prothrombin - huyết ở mẹ và phòng ngừa được bệnh xuất huyết ở trẻ sơ sinh. Việc bổ sung vitamin K cho người mẹ là không cần, trừ khi có nguy cơ thiếu vitamin K. Một thực đơn hàng ngày trong thai kỳ nên có 45 microgam phytomenadion.

Thời kỳ cho con bú

Nồng độ phytomenadion trong sữa mẹ thường thấp. Hầu hết các mẫu sữa đều chứa dưới 20 nanogam/ml, nhiều mẫu dưới 5 nanogam/ml.

Mặc dù không phải tất cả, nhưng rất nhiều trẻ sơ sinh thiếu vitamin K là do ít vitamin K chuyển qua nhau thai. Nếu chỉ bú mẹ sẽ không ngăn ngừa được sự giảm sút thêm vitamin K dự trữ vốn đã thấp và có thể phát triển thành thiếu vitamin K trong 48 - 72 giờ.

Người mẹ dùng một số thuốc như thuốc chống co giật, warfarin hoặc thuốc chống lao có thể gây bệnh xuất huyết ở trẻ sơ sinh điển hình và sớm, trái lại, bú mẹ được coi là một căn nguyên của bệnh xuất huyết ở trẻ sơ sinh điển hình và muộn. Dùng phytomenadion cho trẻ sơ sinh ngừa được bệnh xuất huyết ở trẻ sơ sinh do ngăn cản được các yếu tố II, VII, IX và X tiếp tục giảm sút.

Tóm lại, hàm lượng vitamin K tự nhiên trong sữa mẹ quá thấp không bảo vệ được trẻ sơ sinh khỏi thiếu hụt vitamin K, dẫn đến bệnh xuất huyết. Cần nghiên cứu thêm về khả năng dùng vitamin K cho mẹ để làm tăng nồng độ trong sữa. Nên xem xét việc tiêm cho tất cả trẻ sơ sinh 0,5 - 1,0 mg phytomenadion để phòng ngừa; có thể cần liều lớn hơn hoặc phải tiêm lặp lại cho trẻ nếu mẹ dùng thuốc chống co giật hoặc thuốc uống chống đông.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tần suất gặp các ADR chưa xác định.

Uống có thể gây khó chịu đường tiêu hóa, kể cả buồn nôn và nôn.

Tiêm, đặc biệt là đường tĩnh mạch có thể gây nóng bừng, toát mồ hôi, hạ huyết áp, chóng mặt, mạch yếu, hoa mắt, tím tái, phản ứng dạng phản vệ, dị ứng, vị giác thay đổi. Liều lớn hơn 25 mg có thể gây tăng bilirubin huyết ở trẻ sơ sinh hoặc trẻ đẻ non. Tiêm tĩnh mạch cũng có thể gây các phản ứng nặng kiểu phản vệ (thậm chí ở cả người bệnh chưa từng dùng thuốc), dẫn đến sốc, ngừng tim, ngừng hô hấp và chết.

Phytomenadion gây kích ứng da và đường hô hấp. Dung dịch thuốc có tính gây rộp da.

Hiem găp, ADR < 1/1 000: Phản ứng da tại chỗ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi thấy phản ứng dạng phản vệ, cần tiêm bắp 0,5 - 1 ml dung dịch epinephrin 0,1% ngay tức khắc, sau đó tiêm tĩnh mạch glucocorticoid. Có thể tiến hành thêm biện pháp thay thế máu.

Cần kiểm tra đều đặn thời gian prothrombin để điều chỉnh liều, khoảng cách liều và thời gian điều trị.

Khi sử dụng thuốc này cho người bệnh suy gan, cần chú ý là một số chế phẩm của phytomenadion có acid glycocholic.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Theo nhà sản xuất, có thể dùng đường tiêm dưới da. Nên tránh tiêm bắp vì có nguy cơ bị tụ máu. Chỉ dùng đường tĩnh mạch khi không thể dùng đường uống hoặc trong trường hợp cấp cứu, chảy máu nặng sau khi dùng các thuốc kháng vitamin K.

Khi tiêm tĩnh mạch, cần tiêm/truyền thật chậm dạng dung dịch mixen, tốc độ truyền không quá 1 mg/phút (3 mg/m²/phút ở trẻ em và trẻ sơ sinh). Dạng dung dịch trong dầu không nên dùng đường tiêm tĩnh mạch.

Uống: Có thể dùng dạng thuốc tiêm để uống liều nhỏ (ví dụ: 1 mg) hoặc trong trường hợp không nuốt được viên.

Dạng dung dịch mixen tiêm có thể dùng uống hoặc tiêm tùy theo chỉ định.

Có thể truyền vitamin K₁ cùng với dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%.

Liều lượng:

Liều dùng, số lần dùng thuốc và thời gian điều trị phụ thuộc vào mức độ giảm prothrombin, đáp ứng của người bệnh, theo tuổi, chỉ định, đường dùng và kết quả kiểm tra sinh hóa (chỉ số INR).

Tránh dùng ngay liều quá cao vì có thể dẫn tới thời gian đáp ứng với thuốc chống đông quá dài.

Giảm prothrombin huyết do các thuốc (ngoài các dẫn chất của coumarin) hoặc các yếu tố làm giảm hấp thu hoặc tổng hợp: Người lớn: Uống, tiêm dưới da, tiêm bắp, tĩnh mạch. Ban đầu: 2,5 - 25 mg (hiếm khi tới 50 mg).

Bệnh xuất huyết ở trẻ sơ sinh (hiện nay còn gọi là xuất huyết thiếu vitamin K ở trẻ sơ sinh):

Dự phòng: Vitamin K (dạng phytomenadion): 1 mg tiêm bắp 1 lần duy nhất lúc mới sinh; có thể ngăn được xuất huyết do thiếu vitamin K ở hầu hết các trẻ sơ sinh. Trẻ đẻ thiếu tháng có thể cho 400 microgam/kg (tối đa 1 mg). Nếu không tiêm bắp được, có thể cho tiêm tĩnh mạch; tuy nhiên, như vậy không bảo vệ lâu dài như tiêm bắp, nên phải cho uống thêm về sau.

Một cách khác: Ở trẻ sơ sinh khỏe mạnh không có nguy cơ chảy máu, có thể cho uống vitamin K. Cho 2 liều mỗi liều 2 mg chế phẩm phytomenadion keo (dạng mixen hỗn hợp) trong tuần lễ đầu tiên: Liều đầu cho vào lúc mới sinh, liều thứ 2 vào ngày 4 - 7. Đối với trẻ bú mẹ hoàn toàn, cho 1 liều thứ ba 2 mg vào lúc 1 tháng tuổi; có thể bỏ liều thứ 3 nếu trẻ được nuôi nhân tạo vì sữa ngoài cung cấp đầy đủ vitamin K. Một phác đồ khác: Cho uống 1 liều phytomenadion 1 mg lúc mới sinh (dùng lượng chia trong nang thuốc) để bảo vệ nguy cơ xuất huyết do thiếu vitamin K trong tuần

đầu; đối với trẻ em bú mẹ hoàn toàn, cho uống phytomenadion 1 mg (dùng lượng chứa trong nang thuốc) cách 1 tuần 1 lần trong 12 tuần.

Điều trị: Tiêm tĩnh mạch sơ sinh: 1 mg, lặp lại sau 8 giờ nếu cần. Hẹp đường dẫn mật sơ sinh hoặc bệnh gan sơ sinh, uống 1 mg hàng ngày.

Thiếu hụt vitamin K (INR trên mức điều trị) do dẫn chất coumarin.

Người lớn:

INR > ngưỡng điều trị và < 5 (không chảy máu nhiều và không cần đảo ngược nhanh tác dụng của coumarin). Giảm liều hoặc ngừng liều sau và giám sát thường xuyên; Khi INR tiến tới ngưỡng mong muốn, tiếp tục dùng thuốc với liều thấp hơn.

5 ≤ INR < 9 (không chảy máu nhiều): Nếu không có yếu tố nguy cơ chảy máu, bỏ 1 hoặc 2 liều sau, giám sát INR thường xuyên hơn và tiếp tục dùng liều điều chỉnh thích hợp khi INR tới ngưỡng mong muốn.

Cách khác: Nếu có các nguy cơ chảy máu khác, bỏ liều sau và cho uống vitamin K với liều 1 - 2,5 mg; tiếp tục điều trị với liều điều chỉnh thích hợp khi INR đạt được mong muốn.

5 ≤ INR < 9 (không chảy máu nhiều và cần đảo ngược nhanh tác dụng của coumarin để phẫu thuật): Cho uống vitamin K ≤ 5 mg và ngừng warfarin. Chờ INR giảm trong vòng 24 giờ; nếu INR vẫn cao, có thể cho uống thêm 1 - 2 mg vitamin K.

INR ≥ 9 (không chảy máu nhiều): Ngừng warfarin, cho uống vitamin K với liều 2,5 - 5 mg; chờ INR giảm trong vòng 24 - 48 giờ, giám sát INR thường xuyên hơn và cho thêm vitamin K với liều thích hợp nếu cần. Tiếp tục warfarin với liều điều chỉnh thích hợp khi INR đạt được ngưỡng mong muốn.

Nếu chảy máu nhiều bất cứ INR cao như thế nào: Ngừng warfarin, cho tiêm truyền tĩnh mạch chậm 10 mg vitamin K và bổ sung thêm huyết tương đông lạnh tươi (FFP), phức hợp đậm đặc prothrombin (PCC) hoặc yếu tố VII_a tái tổ hợp (rFVIIa) phụ thuộc vào tình hình cấp cứu; vitamin K tĩnh mạch có thể lặp lại cách nhau 12 giờ.

Nếu chảy máu đe dọa tính mạng: Ngừng warfarin, cho FFP, PCC hoặc rFVIIa, bổ sung thêm bằng truyền tĩnh mạch chậm vitamin K 10 mg; truyền lặp lại nếu cần, phụ thuộc vào INR.

Ghi chú:

Ghi chú: Nếu INR tăng nhẹ cho tới vừa, cho uống vitamin K (không tiêm dung dịch).

Dùng vitamin K liều cao (như 10 - 15 mg) có thể gây kháng warfarin trong ≥ 1 tuần. Trong thời gian kháng, có thể dùng heparin hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp cho tới khi INR đáp ứng.

FFP: fresh frozen plasma; PCC: prothrombin complex concentrate; rFVIIa: recombinant Factor VIIa.

Tương tác thuốc

Dicumarol và các dẫn chất có tác dụng đối kháng với vitamin K có thể bị giảm hoặc mất tác dụng khi dùng với vitamin K.

Hàm lượng/hiệu quả tác dụng của phytomenadion có thể bị giảm bởi dầu khoáng hoặc orlistat.

Khi bị giảm prothrombin huyết do dùng gentamicin và clindamycin thì người bệnh không đáp ứng với vitamin K tiêm truyền tĩnh mạch.

Độ ổn định và bảo quản

Phytomenadion cần tránh ánh sáng và bảo quản ở dưới 30 °C. Không được bảo quản lạnh thuốc tiêm phytomenadion. Không được dùng thuốc tiêm đã bị tách pha hoặc có xuất hiện các giọt dầu. Thuốc uống phytomenadion pha trong dầu (dạng nhỏ giọt) ổn định: Trong chai thủy tinh đóng nắp chật trong ít nhất 30 ngày ở nhiệt độ phòng sau khi mở; trong cả chai nhựa và chai thủy tinh ở nhiệt độ 4 - 8 °C.

Thuốc tiêm phytomenadion có thể hòa loãng trong dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%. Phải dùng ngay sau khi pha loãng

và phải vứt bỏ phần đã pha cũng như phần thuốc trong ống tiêm không dùng đến.

Tương kỵ

Thuốc tiêm phytomenadion có thể hòa loãng trong dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%.

Không được bảo quản lạnh thuốc tiêm phytomenadion.

Quá liều và xử lý

Phytomenadion có thể kháng nhất thời các chất chống đông ức chế prothrombin, đặc biệt khi dùng liều lớn phytomenadion. Nếu đã dùng liều tương đối lớn phytomenadion, thì có thể phải dùng liều thuốc chống đông ức chế prothrombin lớn hơn liều bình thường một ít, hoặc dùng một chất tác dụng theo cơ chế khác như heparin natri.

Thông tin qui chế

Phytomenadion có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

PILOCARPIN

Tên chung quốc tế: Pilocarpine.

Mã ATC: N07AX01; S01EB01.

Loại thuốc: Thuốc kích thích hệ cholinergic; thuốc kích thích hệ đối giao cảm; thuốc kích thích hệ cholinergic dùng cho mắt; thuốc co đồng tử dùng cho mắt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc dạng gel dùng cho mắt: 4% (pilocarpin hydrochlorid).

Dung dịch nhỏ mắt: 0,25%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 8%, 10% (pilocarpin hydrochlorid).

Dung dịch nhỏ mắt: 1%, 2%, 4% (pilocarpin nitrat).

Viên nén: 5 mg và 7,5 mg pilocarpin hydrochlorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pilocarpin, một alcaloid lấy từ cây *Pilocarpus microphyllus* Staph. hoặc *Pilocarpus jaborandi* Holmes là thuốc kích thích thần kinh đối giao cảm tác dụng trực tiếp trên hệ cholinergic. Khi dùng tại chỗ (tra vào mắt), pilocarpin gây co đồng tử, giảm nhăn áp nên được dùng điều trị tăng nhăn áp.

Đóng với liều thích hợp, pilocarpin có thể làm tăng tiết các tuyến ngoại tiết. Thuốc có thể kích thích tăng tiết các tuyến mồ hôi, nước bọt, tuyến lệ, tuyến dạ dày, tuyến tụy, tuyến ruột và tế bào nhày của đường hô hấp... Vì vậy thuốc có thể dùng điều trị khô miệng, khô mắt. Thuốc cũng kích thích cơ trơn đường ruột phụ thuộc vào liều có thể gây tăng trương lực, tăng nhu động, gây co thắt và đau mót. Trưởng lực cơ trơn phế quản có thể tăng. Trưởng lực và vận động cơ trơn đường tiết niệu, túi mật và ống mật cũng có thể tăng. Pilocarpin có thể tác dụng nghịch thường trên hệ tim mạch. Tác dụng mong muốn đối với thuốc chủ vận muscarinic là giảm huyết áp, nhưng dùng pilocarpin lại có thể gây tăng huyết áp sau một thời gian ngắn hạ huyết áp. Sau khi dùng pilocarpin đã thấy cả nhịp tim chậm và nhịp tim nhanh.

Dược động học

Sau khi nhỏ mắt dung dịch 1% pilocarpin hydrochlorid hoặc nitrat vào túi kết mạc, đồng tử co trong vòng 10 - 30 phút, co tối đa trong vòng 30 phút và thường kéo dài 4 - 8 giờ hoặc đôi khi tới 20 giờ. Giảm nhăn áp trong vòng 60 phút và giảm tối đa trong vòng 75 phút. Giảm nhăn áp kéo dài 4 - 14 giờ tùy thuộc vào nồng độ thuốc dùng. Sau khi tra vào mắt người lớn tăng nhăn áp, một liều pilocarpin hydrochlorid 4% dạng gel, vào lúc đi ngủ, thuốc làm giảm nhăn áp

khoảng 18 - 24 giờ. Nhấn áp buổi sáng thường giảm nhiều hơn so với buổi chiều. Chế phẩm dạng gel có độ nhớt cao làm cho thuốc được giữ lâu hơn ở vùng trước giác mạc; so sánh với dung dịch thuốc nhỏ tại chỗ, gel làm tăng sinh khả dụng ở giác mạc và có thời gian tác dụng trên mắt kéo dài hơn.

Dùng đường uống pilocarpin, tác dụng xuất hiện trong vòng 20 phút và kéo dài 3 - 5 giờ.

Trong nghiên cứu về dược động học ở nam giới tình nguyện, sau 2 ngày uống viên nén 5 hoặc 10 mg pilocarpin hydrochlorid lúc 8 giờ sáng, buổi trưa và 6 giờ chiều, nửa đời thải trừ trung bình là 0,76 giờ cho liều 5 mg và 1,35 giờ cho liều 10 mg và tăng lên ở người suy gan. Thời gian đạt nồng độ tối đa trong máu (T_{max}) tương ứng là 1,25 giờ và 0,85 giờ. Nồng độ tối đa trong máu (C_{max}) tương ứng là 15 nanogam/ml và 41 nanogam/ml. Trị số AUC là 33 nanogam.giờ/ml và 108 nanogam.giờ/ml, tương ứng cho những liều 5 và 10 mg sau liều ở 6 giờ cuối cùng. Khử hoạt tính của pilocarpin có lẽ diễn ra ở sinap tế bào thần kinh và có thể ở huyết tương. Pilocarpin không liên kết với protein huyết tương trong phạm vi nồng độ từ 5 - 25 000 nanogam/ml.

Khoảng 30% liều uống được thải trừ qua nước tiểu cả ở dạng không chuyển hóa và chuyển hóa không còn hoạt tính trong đó có acid pilocarpic; 70% thuốc còn lại không được rõ.

Kết quả nghiên cứu trên động vật cho thấy pilocarpin phân bố vào sữa với nồng độ tương đương nồng độ trong huyết tương.

Chỉ định

Pilocarpin dùng tra mắt trong điều trị tăng nhãn áp (glôcôm). Dạng gel pilocarpin hydrochlorid được dùng chủ yếu để điều trị lâu dài glôcôm góc mở (đơn thuần mạn tính, không sung huyết). Dung dịch nhỏ mắt được ra dùng hơn khi cần giảm nhanh nhãn áp và/hoặc cần làm co đồng tử mạnh như trong điều trị cấp cứu glôcôm góc đóng cấp tính trước khi phẫu thuật, hoặc để làm giảm nhãn áp và bảo vệ thùy tinh thể trước khi làm thủ thuật mở ống Schlemm hay cắt bỏ mống mắt.

Pilocarpin dùng uống để điều trị triệu chứng khô miệng do thiếu nồng tuyến nước bọt, xảy ra sau khi dùng tia xạ điều trị ung thư đầu và cổ. Điều trị khô miệng và khô mắt ở bệnh nhân bị hội chứng Sjögren, một bệnh tự miễn làm suy giảm tuyến nước bọt và nước mắt.

Chống chỉ định

Chống chỉ định viên nén pilocarpin hydrochlorid đối với người có bệnh hen không kiểm soát được, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh tim thận không kiểm soát được, viêm mống mắt thê mi, viêm mống mắt cấp tính, suy gan nặng và người mẫn cảm với pilocarpin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Không dùng dạng viên uống cho trẻ em.

Thận trọng

Dùng thận trọng ở bệnh nhân bị tiêu mông giác mạc, loét dạ dày, tắc nghẽn đường tiêu, bệnh Parkinson và glôcôm góc hẹp.

Dùng pilocarpin thận trọng dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc đối với người có bệnh tim mạch rõ ràng vì pilocarpin có thể gây ra những thay đổi nhất thời về huyết động hoặc nhịp tim mà người bệnh tim mạch có thể không tự điều chỉnh được. Phù phổi đã được thông báo là một biến chứng ngộ độc pilocarpin do dùng liều cao để điều trị glôcôm góc đóng cấp tính.

Chế phẩm pilocarpin dùng cho mắt đã được thông báo gây mờ mắt, có thể dẫn đến giảm thị lực và làm giảm nhận thức về độ sâu, đặc biệt vào ban đêm. Cần khuyên người bệnh dùng pilocarpin nên thận trọng khi lái xe vào ban đêm hoặc thực hiện những hoạt động nguy hiểm ở nơi thiêu ánh sáng.

Pilocarpin làm tăng sức cản của đường hô hấp, tăng trương lực cơ trơn phế quản và tăng tiết dịch phế quản vì vậy phải sử dụng thận

trọng pilocarpin hydrochlorid dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc đối với người có bệnh hen được kiểm soát, viêm phế quản mạn tính, hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Phải sử dụng thận trọng pilocarpin ở người bệnh đã biết hoặc nghi ngờ có bệnh sỏi mật hoặc bệnh đường dẫn mật. Do pilocarpin làm tăng co bóp túi mật hoặc cơ trơn đường dẫn mật có thể làm xuất hiện nhanh những biến chứng gồm viêm túi mật, viêm đường mật và tắc mật.

Pilocarpin có thể làm tăng trương lực cơ trơn niệu quản và về lý thuyết có thể làm xuất hiện nhanh cơn đau sỏi thận (hoặc "trào ngược bàng quang niệu quản"), đặc biệt ở người sỏi thận.

Các thuốc kích thích hệ cholinergic có thể có tác dụng trên hệ TKTW phụ thuộc vào liều dùng. Phải thận trọng khi điều trị cho người có rối loạn về nhận thức hoặc tâm thần.

Chưa xác định được sự an toàn và hiệu lực của pilocarpin ở trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ việc dùng thuốc ở người mang thai. Tuy nhiên nên tránh dùng vì thuốc gây kích thích cơ trơn và gây độc tính trên động vật thực nghiệm. Chỉ nên dùng pilocarpin cho người mang thai khi cân nhắc thấy lợi ích đối với người mẹ lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Nghiên cứu trên động vật thực nghiệm cho thấy thuốc qua sữa với nồng độ tương đương nồng độ trong huyết tương. Mặc dù, chưa có nghiên cứu trên người và không biết thuốc có bài tiết qua sữa người hay không. Tuy nhiên để tránh những ADR nghiêm trọng ở trẻ nhỏ bú sữa người mẹ uống pilocarpin, cần quyết định nên ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, tùy thuộc vào tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng nhỏ mắt:

Thường gặp, ADR > 1/100

Nhin mờ, hoặc giảm khả năng nhìn vào ban đêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Kích ứng mắt, đau mắt, đau đầu, đau vùng lông mày.

Một số ADR khác không xác định được tần suất gồm:

Tim mạch: Tăng huyết áp, nhịp tim nhanh.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn, nôn, tăng tiết nước bọt.

Mắt: Bóng rát, co thê mi, sung huyết kết mạc, chảy nước mắt, đục thủy tinh thể, cận thị, bong võng mạc, đau hốc mắt.

Hô hấp: Co thắt phế quản, phù phổi.

Khác: Toát mồ hôi.

Dùng đường uống:

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Đỏ bừng mặt, phù, phù mặt, tăng huyết áp, nhịp tim nhanh.

TKTW: Ốn lạnh, chóng mặt, đau đầu, đau, sốt, ngủ gà.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, khó tiêu, táo bón, đầy hơi, viêm lưỡi, tăng tiết nước bọt, viêm dạ dày, mất vị giác.

Sinh dục - niệu: Đì tiêu nhiều lần, tiểu không tự chủ, viêm âm đạo.

Thần kinh cơ và cơ xương: Yếu cơ, đau cơ, run cơ.

Hô hấp: Viêm mũi, tăng ho, khó nuốt, chảy máu cam, viêm xoang.

Mắt: Chảy nước mắt, nhìn mờ hoặc bất thường, viêm kết mạc.

Tai: Ù tai.

Da: Ngứa, phát ban.

Khác: Toát mồ hôi, thay đổi giọng nói, phản ứng quá mẫn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải sử dụng thận trọng pilocarpin dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc đối với người có bệnh tim mạch rõ, hen được kiểm soát, viêm phế quản mạn tính, hoặc bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính.

Các ADR trên mắt như nhìn mờ (có thể kéo dài vài giờ vào buổi sáng hôm sau nếu dùng thuốc vào tối hôm trước), kích ứng mắt

(nóng rát hoặc khó chịu ở mắt) thường nhẹ và ở giai đoạn đầu điều trị với dạng gel. Các ADR này nói chung sẽ tự hết sau khi tiếp tục điều trị. Tuy nhiên, có thể phải ngừng dùng thuốc nếu thấy cần thiết. Nếu ra mồ hôi quá nhiều khi dùng pilocarpin hydrochlorid và không thể uống đủ nước thì có thể làm tăng tình trạng mất nước. Trường hợp này cần phải hỏi ý kiến bác sĩ.

Liệu lượng và cách dùng

Liệu lượng và nồng độ pilocarpin hydrochlorid hoặc pilocarpin nitrat được biểu thị dưới dạng muối tương ứng.

Điều trị tăng nhãn áp

Cách dùng:

Dung dịch nhỏ mắt pilocarpin hydrochlorid hoặc nitrat được nhỏ vào túi kết mạc. Gel pilocarpin hydrochlorid bôi vào túi kết mạc dưới. Nếu dùng đồng thời gel pilocarpin hydrochlorid với dung dịch nhỏ mắt, thì phải nhỏ dung dịch trước, sau đó ít nhất 5 phút mới dùng gel.

Sau khi nhỏ dung dịch vào mắt để gây co đồng tử, dùng ngón tay án trên túi lệ trong 1 - 2 phút để giảm thiểu sự thoát dung dịch xuống mũi họng nhằm giảm nguy cơ hấp thu và phản ứng toàn thân. Lau dung dịch thừa xung quanh mắt bằng vải mềm và phải rửa sạch ngay thuốc dính vào tay.

Dung dịch nhỏ mắt: Để điều trị tăng nhãn áp, phải điều chỉnh nồng độ và số lần tra dung dịch pilocarpin hydrochlorid hoặc nitrat theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bệnh tùy theo trị số nhãn áp trước và trong khi điều trị. Liều thường dùng là mỗi lần 1 - 2 giọt dung dịch 1 - 4%, cứ 4 - 12 giờ tra thuốc một lần. Thuốc có nồng độ trên 4% chỉ dùng khi mới có hiệu quả hơn so với thuốc có nồng độ thấp hơn. Để điều trị cấp cứu tăng nhãn áp góc đóng cấp tính, liều thường dùng là tra 1 giọt dung dịch 2% vào mắt bị bệnh, cứ 5 - 10 phút nhỏ 1 lần, với 3 - 6 liều, sau đó nhỏ mỗi lần 1 giọt, cứ 1 - 3 giờ tra lại một lần cho tới khi nhãn áp được kiểm soát. Để dự phòng tăng nhãn áp ở cả hai bên, nên tra mỗi lần 1 giọt dung dịch 1 - 2% vào mắt không bị bệnh, cứ 6 - 8 giờ tra một lần.

Để làm mất tác dụng giãn đồng tử của thuốc kích thích thần kinh giao cảm, liều thường dùng là tra mỗi lần 1 giọt dung dịch 1% pilocarpin hydrochlorid hoặc nitrat vào mắt bị bệnh. Tra mỗi lần 1 giọt dung dịch 2% pilocarpin hydrochlorid hoặc nitrat, 4 lần ngay trước khi phẫu thuật cắt bỏ móng mắt và tra 1 giọt dung dịch 2% pilocarpin hydrochlorid hoặc nitrat, cứ 6 giờ một lần trước khi phẫu thuật tăng nhãn áp bẩm sinh (mở ổng Schlemm) hoặc có thể nhỏ mỗi lần 1 giọt dung dịch 2% pilocarpin hydrochlorid hoặc pilocarpin nitrat, cứ 6 giờ một lần cộng 3 lần trong 30 phút ngay trước khi làm thủ thuật mở ổng Schlemm, có dùng hoặc không dùng đồng thời acetazolamid.

Thuốc gel tra mắt: Liều lượng gel pilocarpin hydrochlorid dùng cho mắt dựa trên số đo nhãn áp định kỳ. Liều gel 4% thường dùng là bôi một dài 1,3 cm vào túi kết mạc dưới, ngày một lần lúc đi ngủ. Để đảm bảo kiểm soát được nhãn áp trong suốt khoảng cách tra thuốc 24 giờ, phải đo nhãn áp ngay trước khi cho liều tiếp theo ít nhất một lần, sau khi bắt đầu điều trị bằng gel pilocarpin hydrochlorid.

Điều trị khô miệng sau tia xạ điều trị ung thư vùng đầu và cổ:

Dùng dạng viên uống: Khởi đầu mỗi lần uống 5 mg, ngày 3 lần, uống trong hoặc ngay sau khi ăn (liều cuối cùng luôn được uống vào bữa ăn tối). Nếu cần thiết có thể tăng liều dần sau 4 tuần cho đến khi đạt được hiệu quả mong muốn. Liều tối đa mỗi lần uống là 10 mg, ngày 3 lần. Mặc dù có thể có cải thiện sớm nhưng vẫn cần uống liên tục để đánh giá hiệu quả điều trị được đầy đủ. Ngừng dùng thuốc nếu không cải thiện sau 2 - 3 tháng điều trị. Thuốc không được dùng cho trẻ em.

Điều trị khô mắt hoặc khô miệng ở bệnh nhân bị hội chứng Sjögren:

Dùng dạng viên uống: Mỗi lần 5 mg, ngày 4 lần, uống vào các bữa ăn và trước khi ngủ, có thể tăng dần đến liều tối đa là 30 mg mỗi

ngày. Ngừng dùng thuốc nếu không cải thiện sau 2 - 3 tháng điều trị. Thuốc không được dùng cho trẻ em.

Người suy gan: Trung bình khởi đầu mỗi lần uống 5 mg, ngày 2 lần. Hiệu chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân. Không dùng cho người suy gan nặng vì thiếu các nghiên cứu dược động học trên những đối tượng này.

Người suy thận: Dùng thận trọng với dạng viên uống.

Tương tác thuốc

Phải sử dụng thận trọng pilocarpin cho người bệnh đang dùng thuốc chẹn beta-adrenergic, vì có khả năng xảy ra những rối loạn về dẫn truyền.

Dùng đồng thời pilocarpin với các thuốc cường cholinergic (cường phó giao cảm), kể cả các thuốc kháng acetylcholinesterase có thể dẫn đến tác dụng dược lý cộng hợp.

Ngược lại, khi dùng đồng thời pilocarpin với các thuốc kháng cholinergic sẽ dẫn đến đối kháng làm giảm tác dụng của thuốc. Cần xem xét sử dụng những thuốc có tác dụng kháng cholinergic (ví dụ: Atropin, ipratropium dùng hít) để giải độc khi quá liều pilocarpin. Các thuốc có tác dụng ức chế thần kinh cơ như aminoglycosid, clindamycin, colistin, cyclopropan và thuốc gây mê đường hô hấp dẫn xuất halogen có thể đối kháng với tác dụng của pilocarpin.

Các thuốc như quinin, cloroquin, hydroxycloroquin, quinidin, procainamid, propafenon, lithi và thuốc chẹn beta adrenergic có khả năng làm nặng thêm bệnh nhược cơ.

Chất béo làm giảm hấp thu pilocarpin, vì vậy tránh dùng viên pilocarpin cùng với các bữa ăn giàu chất béo.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén pilocarpin hydrochlorid trong bao bì kín ở nhiệt độ 15 - 30°C. Tránh để ở nơi nóng, ẩm và tránh ánh sáng trực tiếp. Bảo quản gel pilocarpin hydrochlorid ở nhiệt độ 2 - 27 °C, tránh không để thuốc đóng băng hoặc để ở nhiệt độ quá nóng.

Những chế phẩm pilocarpin có trên thị trường có độ ổn định khác nhau, nên phải tuân theo những chỉ dẫn về bảo quản của nhà sản xuất.

Quá liều và xử trí

Ngô độc pilocarpin làm chết người đã được thông báo với liều uống trên 100 mg. Có thể điều trị quá liều pilocarpin bằng atropin với liều 0,5 - 1,0 mg tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch và băng biện pháp hỗ trợ để duy trì hô hấp và tuần hoàn.

Adrenalin (0,3 - 1,0 mg, tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch) cũng có thể có hiệu quả khi có ức chế tim mạch nghiêm trọng hoặc co thắt phế quản. Chưa rõ có thể thiam tách pilocarpin hay không.

Thông tin qui chế

Pilocarpin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Pilocarpine hydrochloride.

PIOGLITAZON

Cục Quản lý Dược đã có thông báo tạm ngừng cấp số đăng ký đối với thuốc chứa pioglitazon (xem Thông tin quy chế). Các thông tin dưới đây có tính chất tham khảo.

Tên chung quốc tế: Pioglitazone.

Mã ATC: A10BG03.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường nhóm thiazolidindion.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim chứa 15 mg, 30 mg, 45 mg pioglitazon.

Viên nén phối hợp chứa 30 mg pioglitazon với 2 mg glimepirid; 30 mg pioglitazon với 4 mg glimepirid; 30 mg pioglitazon với 500 mg metformin hydroclorid; 30 mg pioglitazon với 850 mg metformin hydroclorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pioglitazon là một thuốc chống đái tháo đường đường uống nhóm thiazolidindion (nhóm glitazon), có cấu trúc và tính chất được lý tương tự troglitazon và rosiglitazon. Pioglitazon là một chất chủ vận của PPAR γ , các thụ thể này được tìm thấy nhiều ở mô mỡ, cơ xương và gan. Khi gắn với PPAR, thuốc làm tăng sao chép các gen đáp ứng với insulin điều hòa chuyển hóa glucose và lipid. Tác dụng của thiazolidindion chủ yếu là làm tăng nhạy cảm của mô đích đối với insulin, cũng như làm giảm sản xuất glucose tại gan. Cũng giống như các dẫn xuất thiazolidindion khác, pioglitazon cải thiện sự kháng insulin trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mà không kích thích giải phóng insulin từ tế bào β ở đảo tụy, vì thế tránh được nguy cơ hạ glucose máu, do đó tên gọi “thuốc chống đái tháo đường” thích hợp hơn “thuốc hạ đường huyết”. Pioglitazon chỉ có tác dụng khi có mặt của insulin. Có một số chứng cứ cho rằng tác dụng điều hòa glucose huyết của nhóm thiazolidindion một phần là do tăng hấp thu ở gan và ở ngoại biên và do giảm lượng mỡ hiện có ở mô và toàn thân. Nồng độ insulin trong máu giảm trong khi điều trị bằng pioglitazon.

Trên lipid máu, pioglitazon làm giảm triglycerid, tăng HDL-cholesterol, ít hoặc không ảnh hưởng đến LDL-cholesterol và cholesterol toàn phần.

Pioglitazon thường được coi là thuốc hàng hai (bao gồm insulin và sulfonylurê) để điều trị đái tháo đường typ 2 không đáp ứng với metformin đơn trị liệu. Metformin là thuốc được ưu dùng đầu tiên. Trái với rosiglitazon, một số nghiên cứu cho thấy pioglitazon có thể có tác dụng bảo vệ đối với một số kết quả về tim mạch (như tử vong, nhồi máu cơ tim, đột quy) ở người đái tháo đường typ 2. Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng trên 5 000 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có nguy cơ cao biến chứng mạch máu lớn, thêm pioglitazon vào liệu pháp chống đái tháo đường hiện có cho thấy kết quả phối hợp lần hai làm giảm tử vong do tất cả các nguyên nhân, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quy so với placebo. Tỷ lệ suy tim nặng tăng lên khi điều trị bằng pioglitazon, nhưng tử vong không tăng. Rosiglitazon làm tăng nguy cơ tai biến cục bộ cơ tim, nhưng chưa thấy khi dùng pioglitazon. Cả pioglitazon và rosiglitazon, dùng đơn độc hay phối hợp với các thuốc chống đái tháo đường khác, có thể gây giữ nước và các tác dụng tim mạch khác có thể dẫn đến hoặc làm tăng suy tim sung huyết. Do đó, nguy cơ tiềm tàng và lợi ích của pioglitazon cần phải cân nhắc so với các thuốc chống đái tháo đường khác.

Dược động học

Pioglitazon được hấp thu nhanh qua đường uống, nồng độ đỉnh đạt được trong vòng 2 giờ, sinh khả dụng trên 80%. Trên 99% pioglitazon liên kết với protein huyết tương. Thời gian bắt đầu đáp ứng sau khi uống pioglitazon là 4 tuần, làm giảm glucose huyết lúc đói và HbA₁C so với lúc bắt đầu điều trị hoặc placebo. Thời gian thuốc có tác dụng là 4 tuần. Một người mắc hội chứng Werner bị đái tháo đường typ 2 đã uống pioglitazon 12 tuần, glucose huyết lúc đói đã trở lại gần mức bắt đầu điều trị sau khi ngừng thuốc khoảng 1 tháng. Thức ăn về lâm sàng không ảnh hưởng nhiều, nhưng làm chậm thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương từ 3 - 4 giờ. Thể tích phân bố là 0,63 lít/kg. Pioglitazon chuyển hóa mạnh ở gan, chủ yếu qua CYP 2C8 để tạo thành cả chất có hoạt tính và không có hoạt tính. Ngoài ra, pioglitazon còn chuyển hóa qua CYP 3A4 và một số nhóm khác, gồm cả CYP 1A1. Pioglitazon thải trừ qua nước tiểu và phân, thời gian bán thải là 7 giờ, dạng chuyển hóa có hoạt tính có thời gian bán thải lên đến 24 giờ.

Chỉ định

Đái tháo đường typ 2 chưa kiểm soát được glucose huyết bằng chế độ ăn và luyện tập.

Pioglitazon có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với metformin (khi có chống chỉ định hoặc không dung nạp sulfonylurê), hoặc với một sulfonylurê (khi có chống chỉ định hoặc không dung nạp với metformin), hoặc phối hợp với cả hai (khi không chấp nhận dùng insulin do lỗi sống, do các vấn đề cá nhân khác, hoặc do béo).

Khi phối hợp metformin và một sulfonylurê cho kết quả điều trị kém, chứng tỏ giải phóng insulin kém và thêm pioglitazon sẽ ít có tác dụng. Trong trường hợp này, dùng insulin thích hợp hơn, trừ khi không chấp nhận insulin. Pioglitazon có thể phối hợp với insulin (các chuyên gia Việt Nam khuyến cáo không nên kết hợp các thuốc nhóm glitazon với insulin).

Điều trị bằng pioglitazon chỉ được tiếp tục nếu nồng độ HbA₁C giảm ít nhất 0,5% trong vòng 6 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với pioglitazon hoặc với bất cứ thành phần nào trong công thức thuốc.

Đái tháo đường typ 1 hoặc đái tháo đường có tình trạng nhiễm toan - ceton.

Suy tim hoặc tiền sử suy tim độ III, IV theo phân loại NYHA (New York Heart Association).

Suy gan.

Ung thư bàng quang đang hoạt động.

Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

Đái tháo đường typ 2 nhưng đang trong tình trạng cấp của một bệnh mạn tính hay bệnh có tính chất cấp tính (hôn mê, nhồi máu cơ tim, đột quy).

Thận trọng

Suy tim: Phù và tăng cân là nguy cơ thường gặp khi dùng pioglitazon một mình, hoặc phối hợp với các thuốc chống đái tháo đường khác, do đó làm tăng nguy cơ suy tim (đặc biệt khi phối hợp với insulin). Tất cả các bệnh nhân trước khi điều trị bằng pioglitazon phải được kiểm soát cân nặng và tình trạng phù. Nếu phù xuất hiện trong những tháng đầu điều trị pioglitazon, cần đánh giá khả năng mắc suy tim để cảnh báo ngưng điều trị.

Suy gan: Trước khi điều trị bằng pioglitazon, bệnh nhân phải được kiểm tra kỹ chức năng gan. Nếu enzym ALT tăng hơn 2,5 lần giới hạn bình thường cao thì không nên dùng pioglitazon. Nồng độ ALT cũng phải được kiểm tra định kỳ trong quá trình điều trị bằng pioglitazon. Nếu tăng trên 3 lần giới hạn trên của bình thường và vẫn duy trì trong lần kiểm tra tiếp theo thì phải ngưng điều trị. Pioglitazon cũng cần được chấm dứt điều trị khi vàng da xuất hiện.

Gây xương: Thiazolidinedion gây mất chất khoáng xương và làm tăng nguy cơ gãy xương ở phụ nữ và có thể ở cả nam giới mắc đái tháo đường typ 2. Tác dụng này thường xảy ra sau 1 năm điều trị bằng pioglitazon. Những xương bị gãy thường là đầu xa của tay hoặc chân như cổ tay, bàn tay, cổ chân, xương chày, xương mác. Do vậy, cần cảnh báo đến nguy cơ gãy xương khi khởi đầu và tiếp tục điều trị bằng pioglitazon cho những phụ nữ mắc đái tháo đường typ 2.

Rụng trứng: Pioglitazon kích thích rụng trứng, do đó nguy cơ có thai nếu không áp dụng các biện pháp tránh thai từ trước; rụng trứng có thể xuất hiện trở lại với những bệnh nhân đã mãn kinh hoặc tiền mãn kinh. Nếu rối loạn kinh nguyệt xuất hiện, cần cảnh báo giữa lợi ích với nguy cơ của việc tiếp tục dùng pioglitazon.

Thay đổi về huyết học: Giảm hemoglobin và hematocrit liên quan đến liều thường xuất hiện ở tuần thứ 4 đến tuần thứ 12 sau khi bắt đầu khởi trị bằng pioglitazon. Những tác dụng này có thể liên quan đến tăng thể tích huyết tương và hiếm khi cần điều trị.

Rối loạn thị giác: Nhìn mờ, giảm thị lực có thể gặp trong quá trình điều trị bằng pioglitazon hoặc một thiazolidindion khác. Nguyên nhân thường là do phù hoàng điểm (macular edema), thường kèm với phù ngoại vi. Các dấu hiệu này sẽ hồi phục lại khi ngừng thuốc. Một số bệnh nhân chỉ phát hiện ra có tổn thương mắt khi thăm khám. Do vậy, tất cả các bệnh nhân phải được khám mắt định kỳ bởi các bác sĩ chuyên khoa mắt để phát hiện các tổn thương ở mắt, từ đó cân nhắc tiếp tục điều trị hay chuyển sang phương pháp trị liệu khác.

Nguy cơ ung thư bàng quang: Cần thận trọng khi dùng pioglitazon kéo dài (trên 12 tháng) và/hoặc dùng liều cao (gây tích lũy) vì tăng nguy cơ gây ung thư bàng quang.

Thời kỳ mang thai

Không dùng pioglitazon cho phụ nữ mang thai. Tuy nhiên, do những bất thường về nồng độ glucose máu trong thời kỳ mang thai có thể làm tăng các khuyết tật bẩm sinh hoặc làm tăng tỷ lệ tử vong cũng như tai biến cho thai, do đó hầu hết các nhà lâm sàng đều khuyên dùng insulin để kiểm soát glucose huyết ở phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Pioglitazon qua được sữa mẹ và có thể ảnh hưởng đến con. Chóng chỉ định dùng pioglitazon trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tăng cân. Nhiễm trùng hô hấp. Tê cổng, lạnh. Gãy xương.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Viêm mũi xoang. Mất ngủ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Rối loạn thị giác (do ứ dịch sau mắt). Tăng enzym gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trước hết, bệnh nhân cần phải nắm được đầy đủ thông tin về lợi ích và nguy cơ của pioglitazon trong điều trị đái tháo đường typ 2, thông báo cho bác sĩ tất cả những tác dụng không mong muốn có thể gặp phải trong quá trình dùng thuốc, cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu của suy tim, suy gan, tổn thương mắt, gãy xương để có những biện pháp xử trí kịp thời.

Tăng cân nhanh một cách bất thường, phù (đặc biệt mắt cá và cổ chân), mệt mỏi, thở ngắn, khó thở (đặc biệt khi nằm)... là những dấu hiệu của suy tim, cần được kiểm tra một cách đầy đủ để đánh giá mức độ suy tim và cân nhắc ngừng điều trị nếu suy tim nặng xảy ra.

Các dấu hiệu thể hiện độc tính đối với gan như nôn hoặc buồn nôn không rõ nguyên nhân, đau bụng, mệt mỏi, chán ăn, nước tiểu sẫm màu, vàng da... cũng cần được lưu ý và kiểm tra chức năng gan định kỳ. Nếu xét nghiệm enzym ALT cao hơn bình thường 2,5 đến 3 lần thì cần xem xét ngừng điều trị.

Rối loạn thị giác như nhìn mờ, giảm thị lực có thể gặp trong quá trình điều trị bằng pioglitazon hoặc một thiazolidindion khác. Do vậy, tất cả các bệnh nhân khi điều trị bằng thiazolidindion phải được khám mắt định kỳ bởi các bác sĩ chuyên khoa mắt để phát hiện các tổn thương ở mắt, từ đó cân nhắc tiếp tục điều trị hay chuyển sang phương pháp trị liệu khác.

Rụng trứng có thể xảy ra khi điều trị bằng pioglitazon và có thể gây có thai ngoài ý muốn. Tất cả bệnh nhân sử dụng pioglitazon đều phải được cảnh báo về điều này và phải sử dụng biện pháp tránh thai thích hợp.

Liều lượng và cách dùng

Pioglitazon được dùng dưới dạng pioglitazon hydrochlorid, nhưng liều dùng được biểu hiện dưới dạng base. 1,1 mg pioglitazon hydrochlorid tương ứng với 1 mg pioglitazon base.

Người lớn:

Liều dùng thông thường là 15 - 30 mg/lần/24 giờ (dùng đơn độc hoặc phối hợp), cũng có thể tăng dần liều nếu đáp ứng không đủ lên đến tối đa là 45 mg/lần/24 giờ tùy theo đáp ứng. Pioglitazon có thể dùng cùng hoặc dùng xa bữa ăn.

Khi bắt đầu cho pioglitazon phối hợp với một sulfonylurê đang dùng, vẫn tiếp tục liều hiện dùng của thuốc này. Nếu có giảm glucose huyết, giảm liều của sulfonylurê. Đối với metformin, ít khi phải thay đổi liều. Đối với insulin, nếu có hạ glucose huyết, phải giảm 10 - 25% liều insulin.

Nếu lỡ quên không dùng thuốc một lần, sử dụng liều tiếp theo như bình thường, không tăng liều gấp đôi để bù liều đã quên.

Liều dùng trong một số trường hợp đặc biệt:

Suy thận: Không cần thiết phải điều chỉnh liều pioglitazon đối với bệnh nhân suy thận. Dạng phối hợp pioglitazon với metformin chống chỉ định dùng trong suy thận (có nồng độ creatinin huyết thanh ít nhất là 1,5 mg/dl đối với nam hoặc 1,4 mg/dl đối với nữ). Trên bệnh nhân suy thận, nên khởi đầu bằng liều 1 mg glimepirid dùng hàng ngày trước khi phối hợp glimepirid với pioglitazon.

Suy tim: Suy tim độ II (theo phân loại NYHA) không được khuyến cáo dùng pioglitazon. Tuy nhiên, nếu buộc phải dùng, phải khởi đầu với liều dùng thấp nhất theo khuyến cáo, sau vài tháng có thể tăng dần liều với sự kiểm soát chặt chẽ về cân nặng, tình trạng phù và tiến triển của suy tim.

Với bệnh nhân suy tim tâm thu (mức độ II trở xuống) kết hợp với đái tháo đường typ 2, có thể khởi đầu với liều 15 mg/lần/24 giờ (đơn trị liệu), nếu an toàn và dung nạp tốt, có thể chinh liều đến 30 mg/lần/24 giờ (đơn trị liệu) trước khi phối hợp 2 mg glimepirid với 30 mg pioglitazon dưới sự giám sát chặt chẽ về cân nặng, tình trạng phù và mức độ tiến triển của suy tim.

Bệnh nhân cao tuổi: Không cần chinh liều pioglitazon với bệnh nhân cao tuổi. Dạng phối hợp pioglitazon với metformin nên thận trọng với bệnh nhân cao tuổi vì tuổi cao thường liên quan đến chức năng thận suy yếu. Liều khởi đầu và liều duy trì phải được dùng thận trọng và cần được điều chỉnh. Nhìn chung liều dùng không được tới liều tối đa cho phép ở người trẻ.

Bệnh nhân suy dinh dưỡng: Liều duy trì pioglitazon trong công thức phối hợp với metformin cần phải được lưu ý khi dùng cho bệnh nhân già yếu, suy nhược hoặc suy dinh dưỡng, và những bệnh nhân có suy chức năng tuyến yên, tuyến thượng thận, suy chức năng gan, liều không được chinh tối liều tối đa của khuyến cáo. Những bệnh nhân như vậy đặc biệt dễ bị hạ glucose huyết, nên bắt đầu điều trị với glimepirid 1 mg/lần/ngày trước khi bắt đầu liều pháp phối hợp.

Tương tác thuốc

Với các thuốc ức chế cảm ứng enzym CYP 2C8:

Gemfibrozil ức chế CYP 2C8 nên làm tăng diện tích dưới đường cong của pioglitazon lên 3 lần, do đó cần giảm liều pioglitazon khi dùng cùng gemfibrozil hoặc các thuốc ức chế CYP 2C8.

Rifampicin gây cảm ứng CYP₄₅₀ ở gan nên làm giảm diện tích dưới đường cong của pioglitazon xuống một nửa, do đó phải tăng liều pioglitazon khi dùng cùng rifampicin hoặc các thuốc cảm ứng enzym CYP 2C8.

Với thuốc tránh thai đang phối hợp estrogen - progestin: Pioglitazon làm giảm nhẹ nồng độ đỉnh trong huyết thanh và diện tích dưới đường cong của estrogen, tuy nhiên hậu quả lâm sàng chưa rõ.

Với các thuốc ức chế CYP 3A4: Làm tăng AUC và nồng độ đỉnh trong huyết tương của pioglitazon. Hầu như không có tương tác về được động học với ranitidin, một thuốc ức chế CYP 3A4 yếu.

Với các thuốc chuyển hóa qua hệ enzym CYP 3A4: Pioglitazon gây cảm ứng nhẹ enzym CYP 3A4 nên làm giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương và AUC của các thuốc chuyển hóa qua hệ enzym này như atorvastatin, midazolam, ethinylestradiol, nifedipin.

Với các thuốc chuyển hóa qua hệ enzym khác: Pioglitazon hầu như không có tương tác được động học với các thuốc chuyển hóa qua CYP 2C9 (như warfarin), CYP 1A2 (như theophyllin).

Với các thuốc chống đái tháo đường khác: Pioglitazon có tương tác được lực học với insulin và các thuốc chống đái tháo đường glucose uống khác, do đó cần giảm liều các thuốc dùng cùng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 25 °C.

Quá liều và xử trí

Nguy cơ hạ glucose huyết có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời pioglitazon với các thuốc chống đái tháo đường khác. Cần giảm liều các thuốc dùng cùng.

Thông tin qui chế

Cục Quản lý Dược đã có công văn số 13707/QLD-ĐK ngày 13/9/2012 thông báo về việc tạm ngừng cấp số đăng ký mới, đăng ký lại đối với thuốc có chứa hoạt chất pioglitazon.

PIPECURONIUM BROMID

Tên chung quốc tế: Pipecuronium bromide.

Mã ATC: M03AC06.

Loại thuốc: Thuốc chẹn thần kinh - cơ.

Dạng thuốc và hàm lượng:

Bột đóng khép để pha tiêm: Lọ 4 mg (pipecuronium bromid đóng khép) + ống tiêm 2 ml (dung môi); lọ 10 mg để pha với 10 ml dung môi.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pipecuronium bromid là thuốc chẹn thần kinh - cơ không khử cự, tác dụng lên bắp vận động tận cùng của cơ vân. Thuốc gắn với thụ thể cholinergic ở màng sau - sinap và do đó phong bế cạnh tranh tác dụng dẫn truyền thần kinh - cơ của acetylcholin. Các thuốc ức chế cholinesterase, như neostigmin, pyridostigmin và edrophonium ức chế tác dụng kháng acetylcholin và làm mất tác dụng phong bế thần kinh - cơ. Pipecuronium bromid là một thuốc giãn cơ có thời gian tác dụng dài và tác dụng xuất hiện tương đối chậm. Sau khi tiêm tĩnh mạch, giãn cơ xuất hiện trong vòng 2 - 3 phút và kéo dài khoảng 50 - 60 phút. Tác dụng này giống tác dụng của chất tương tự pancuronium.

Pipecuronium bromid không có tác dụng kích thích giao cảm và liệt đối giao cảm. Thuốc không có ADR có ý nghĩa về tim mạch, hoặc tác dụng giải phóng histamin; do đó sử dụng pipecuronium bromid có lợi cho người bệnh phải phẫu thuật tim, hoặc phẫu thuật kéo dài, đặc biệt khi có vấn đề tim mạch.

Thuốc giãn cơ khử cự succinylcholin có thể tăng cường hiệu lực và thời gian tác dụng phong bế thần kinh cơ của pipecuronium. Thuốc tích lũy trong cơ thể, do đó liều duy trì, khi cần, chỉ bằng 1/4 liều ban đầu là đạt được tác dụng tương đương.

Dược động học:

Pipecuronium bromid bài tiết phần lớn qua nước tiểu, mặc dù cũng có một phần đào thải không qua thận. Nửa đời đào thải của thuốc là 137 phút và hệ số thanh thải của thuốc là 9,7 lít/giờ. So với người bệnh có chức năng thận bình thường, người bệnh rối loạn chức năng thận có thể tích phân bố tăng, thanh thải ở huyết tương giảm, nửa đời đào thải tăng (263 ± 168 phút so với 137 ± 68

phút). Ở người bệnh suy thận, tác dụng phong bế thần kinh - cơ của pipecuronium bromid kéo dài.

Chỉ định

Gây giãn cơ trong quá trình gây mê và giảm tình trạng kháng máy ở bệnh nhân phải thở máy. Thuốc có tác dụng kéo dài và chỉ được khuyên dùng trong các phẫu thuật có thời gian kéo dài từ 90 phút hoặc lâu hơn (không được dùng trong các phẫu thuật sản khoa).

Chống chỉ định

Không được dùng thuốc trong bệnh nhược cơ, hội chứng nhược cơ (hội chứng Eaton - Lambert), tổn thương chức năng phổi, suy hô hấp, quá mẫn với pipecuronium hoặc với bromid.

Thận trọng

Người bệnh bị tắc mật hoặc tổn thương chức năng gan: Thuốc chưa được nghiên cứu ở những người bệnh này.

Người bệnh mất nước hoặc mất cân bằng điện giải hay kiềm toan: Tác dụng của thuốc chẹn thần kinh - cơ có thể bị thay đổi; đáp ứng không tiên đoán được.

Người bệnh hạ thân nhiệt: Cường độ và thời gian tác dụng của thuốc chẹn thần kinh - cơ không khử cự có thể tăng.

Do tác dụng đến cơ hô hấp nên pipecuronium bromid chỉ được sử dụng ở cơ sở gây mê có đủ trang bị và thầy thuốc lâm sàng có kinh nghiệm trong việc sử dụng các thuốc phong bế thần kinh - cơ, duy trì đường thở thông và hô hấp hỗ trợ.

Chỉ dùng những dung dịch thuốc mới pha. Bỏ phần thuốc còn lại sau sử dụng.

Thuốc pha chế với dung môi có alcol benzylic (ví dụ như nước dấm kìm khuẩn để pha tiêm) do đó không được dùng cho trẻ sơ sinh, vì đã có hội chứng gây độc chết người do sử dụng dung môi này để pha tiêm cho trẻ sơ sinh.

Thời kỳ mang thai

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và được kiểm tra chặt chẽ trên người mang thai.

Pipecuronium không được khuyên dùng trong sản khoa (mổ lấy thai) vì thiếu thông tin về việc thuốc có qua nhau thai và gây hậu quả đối với trẻ sơ sinh không. Hơn nữa, tác dụng thuốc dài hơn thời gian mổ đẻ.

Thời kỳ cho con bú

Không biết pipecuronium có phân bố vào sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, chưa có thông báo nào về các vấn đề ở trẻ bú sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thông thường không có những thay đổi có ý nghĩa về nhịp tim và huyết áp ngay cả khi dùng pipecuronium liều cao; nhưng trong vài trường hợp, đã xảy ra nhịp tim chậm, chủ yếu ở người bệnh dùng đồng thời halothan hoặc fentanyl hoặc trong giai đoạn khởi mè.

Hạ huyết áp nặng hiếm gặp, chỉ nhất thời và xảy ra trong giai đoạn gây mê chưa ổn định. Thuốc không có tác dụng giải phóng histamin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: chậm nhịp tim có ý nghĩa lâm sàng, hạ huyết áp có ý nghĩa lâm sàng.

Ít gặp, 1/100 < ADR < 1/100

Da: Phát ban, mày đay.

Cơ: Teo cơ.

Hô hấp: Xep phổi, khó thở, suy hô hấp, co thắt thanh quản.

Tim mạch: Rung nhĩ, tăng huyết áp, thiếu máu cục bộ cơ tim, ngoại tâm thu thất, huyết khối.

Thần kinh: Tai biến mạch máu não, ức chế hệ TKTU, giảm cảm giác.

Tiết niệu: Vô niệu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR nghiêm trọng của thuốc phong bế thần kinh - cơ này là gây liệt hô hấp. Cách xử trí đối với liệt hô hấp được mô tả ở phần dưới (xem Quá liều và xử trí).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Khi dùng pipecuronium làm thuốc phụ thêm trong ngoại khoa, bao giờ cũng phải gây mê tốt. Khi dùng cùng với các thuốc gây mê mạnh như enfluran, ether, isofluran, methoxyfluran hoặc cyclopropan, phải giảm liều pipecuronium. Tuy nhiên, halothan không làm tăng đáng kể tác dụng của pipecuronium.

Thuốc dùng theo đường tĩnh mạch. Liều lượng thực tế phải tùy theo từng người bệnh. Đối với người bệnh béo phì (>30% trọng lượng cơ thể lý tưởng), phải tính liều lượng pipecuronium trên cơ sở trọng lượng cơ thể lý tưởng.

Có thể pha pipecuronium bromid tiêm với dung dịch natri clorid 0,9%, dextrose 5% trong dung dịch tiêm natri clorid hoặc trong nước đế tiêm, dung dịch Ringer lactat, nước vô trùng đế tiêm, nước kim khuân đế tiêm (không được dùng cho trẻ mới đẻ).

Liều lượng:

Liều thông thường người lớn:

Liều ban đầu:

Để đặt nội khí quản: 70 - 85 microgam/kg (0,07 - 0,085 mg/kg). Liều thấp nhất được khuyên dùng khi đặt nội khí quản: 50 microgam/kg (0,05 mg/kg).

Cho người bệnh đã được dùng succinylcholin để đặt nội khí quản: 50 microgam/kg (0,05 mg/kg).

Liều duy trì: 10 - 15 microgam/kg (0,01 - 0,015 mg/kg). Liều thấp hơn cũng có thể đủ duy trì ở người bệnh đang gây mê qua đường hô hấp hay tĩnh mạch.

Người bệnh bị tổn thương chức năng thận: Liều lượng phải dựa vào Cl_{cr} cũng như trọng lượng cơ thể (thí dụ, nếu $Cl_{cr} < 40$ ml/phút, liều pipecuronium sẽ là 50 microgam/kg (0,05 mg/kg).

Liều giới hạn ở người lớn: 100 microgam/kg (0,1 mg/kg).

Liều thông thường ở trẻ em:

Liều ban đầu:

Trẻ nhỏ cho tới 3 tháng tuổi: Liều chưa được xác định.

Trẻ nhỏ 3 - 12 tháng tuổi: Tiêm tĩnh mạch 40 microgam/kg (0,04 mg/kg).

Trẻ em 1 - 14 tuổi: Tiêm tĩnh mạch 57 microgam/kg (0,057 mg/kg).

Tương tác thuốc

Sử dụng trước thuốc giãn cơ khử cực succinylcholin có thể làm tăng tác dụng của pipecuronium bromid. Các thuốc gây mê đường hô hấp như methoxyfluran, diethylether và thiobarbiturat có thể tăng và kéo dài tác dụng của pipecuronium bromid.

Kháng sinh aminoglycosid có tác dụng chẹn thần kinh - cơ bằng cách ức chế giải phóng acetylcholin ở tận cùng thần kinh trước hạch, do đó phải rất cẩn thận khi sử dụng pipecuronium bromid đồng thời với các kháng sinh aminoglycosid.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 2 - 30 °C. Tránh ánh sáng.

Bảo quản dung dịch thuốc pha bằng nước đã được kim khuân để pha tiêm ở nhiệt độ phòng (15 - 30 °C) hoặc trong tủ lạnh (2 - 8 °C) và nên dùng dung dịch này trong vòng 5 ngày.

Bảo quản dung dịch thuốc pha bằng các dung dịch pha tiêm khác không phải là nước đã được kim khuân để pha tiêm trong tủ lạnh và nên dùng dung dịch này trong vòng 24 giờ.

Quá liều và xử trí

Pipecuronium bromid dùng quá liều gây liệt hô hấp. Trong trường hợp này cần tiến hành hô hấp hỗ trợ, sử dụng oxygen, duy trì đường

thở thông cho đến khi hô hấp trở lại bình thường hoàn toàn.

Sử dụng neostigmin (1 - 3 mg) hoặc galanthamin (10 mg) phối hợp với atropin làm đảo ngược hoàn toàn tác dụng giãn cơ của thuốc.

Thông tin qui chế

Pipecuronium bromid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Arduan.

PIPERACILIN

Tên chung quốc tế: Piperacillin.

Mã ATC: J01CA12.

Loại thuốc: Kháng sinh penicilin phô rộng, thuộc họ beta-lactam.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha tiêm: Lọ chứa piperacillin natri tương ứng 1 g, 2 g, 4 g piperacillin; 1 g chế phẩm chứa 1,85 mmol (42,6 mg) natri.

Các chế phẩm chứa piperacillin + tazobactam (với tỷ lệ 8/1 theo khối lượng) chứa khoảng 2,36 mmol natri trong 1 g piperacillin; khi chế phẩm chứa acid edetic thì hàm lượng natri cao hơn.

Tazocilline 2,25 g: Mỗi lọ chứa piperacillin natri tương ứng với 2 g piperacillin base và tazobactam natri ứng với 250 mg tazobactam; mỗi lọ chứa 4,69 mmol (108 mg) natri.

Tazocilline 4,50 g: Mỗi lọ chứa piperacillin natri tương ứng với 4 g piperacillin và tazobactam natri tương ứng với 0,50 g tazobactam.

Mỗi lọ chứa 9,37 mmol (216 mg) natri.

Các chế phẩm kết hợp có chứa dinatri edetat dihydrat (EDTA) và natri citrat chứa 2,79 mEq (64 mg) natri trong 1 g piperacillin, có các lọ bột pha tiêm đóng gói 2,25 g; 3,375 g; 4,5 g; 40,5 g và dạng đóng lạnh trong dextrose 2% (lọ 2,25 g; 3,375 g; 4,5 g).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Piperacillin là một ureidopenicilin phô rộng, có tác dụng diệt khuân đối với các vi khuân ura khí và ky khí Gram dương và Gram âm bằng cách ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuân. Piperacillin có tác dụng kháng khuân tương tự carbenicilin và ticarcilin nhưng có tác dụng kháng khuân rộng hơn đối với vi khuân Gram âm, bao gồm *Klebsiella pneumonia*. Nói chung piperacillin có hoạt tính *in vitro* lớn hơn, đặc biệt kháng *Pseudomonas aeruginosa* và *Enterobacter*, kháng vi khuân Gram dương *Enterococcus faecalis* và có thể kháng *Bacteroides fragilis*. Tuy vậy, có hiệu ứng chất cagy nghĩa là nồng độ ức chế tối thiểu của piperacillin tăng cùng với số lượng vi khuân được cagy. Trong số các cầu khuân Gram dương rất nhạy cảm với piperacillin, có *Streptococcus*, *Enterococcus*, cầu khuân ky khí, *Clostridium perfringens*, các tụ cầu sinh penicilinase kháng thuốc. Trong số vi khuân ura khí Gram âm nhạy cảm tốt với piperacillin, có *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus indol* dương tính, *Pseudomonas*, chúng *Citrobacter* spp., *Serratia*, *Enterobacter* spp., *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus influenzae* không sinh beta-lactamase, *Gonococcus* và *Meningococcus*. Trong số các vi khuân nhạy cảm vừa hoặc tốt, có *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Bacteroides* và *Fusobacterium* spp..

Piperacillin dễ bị giảm tác dụng do các beta-lactamase. Kháng piperacillin có thể do beta-lactamase và sự thay đổi ở nhiễm sắc thể làm giảm dần tác dụng của piperacillin. Do đó, phối hợp piperacillin với một chất ức chế beta-lactamase (tazobactam) làm tăng tác dụng của piperacillin. Piperacillin phối hợp với tazobactam có tác dụng đối với các vi khuân ura khí và ky khí Gram âm và Gram dương, kể cả các vi khuân sinh beta-lactamase kháng piperacillin.

Bacteroides thetaiotamicron và các chủng *Pseudomonas* trừ *P. aeruginosa* thường nhạy cảm trung bình với piperacilin + tazobactam. Tuy nhiên, tác dụng chống *Enterococcus* và *Pseudomonas* của piperacilin + tazobactam và của piperacilin đơn độc như nhau.

Tụ cầu kháng methicilin, *Xanthomonas maltophilia* và *Chlamydia trachomatis* không nhạy cảm với piperacilin + tazobactam.

Sự kháng thuốc đã thể hiện trên *Pseudomonas aeruginosa* trong quá trình điều trị với piperacilin, đặc biệt khi sử dụng đơn độc. Có thể có một số kháng chéo với các penicilin kháng *Pseudomonas* khác. Piperacilin phối hợp với aminoglycosid có tác dụng hiệp đồng tốt, cần cho người bệnh nặng, nhưng phải tiêm riêng rẽ vì có tương kỵ. Tác dụng hiệp đồng khi phối hợp piperacilin + tazobactam với aminoglycosid được ứng dụng trong điều trị nhiễm *P. aeruginosa* đa kháng.

Dược động học

Hấp thu: Piperacilin không được hấp thu qua đường tiêu hóa, nên phải tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Nồng độ thuốc sau khi tiêm tĩnh mạch với liều 2 g, 4 g, 6 g tương ứng như sau: Sau 0 - 30 phút đạt nồng độ từ 300 - 70 microgam/ml; 400 - 110 microgam/ml; 770 - 320 microgam/ml. Sau 2 - 6 giờ còn 20 - 2 microgam/ml; 35 - 5 microgam/ml; 90 - 8 microgam/ml.

Phân bố: Sau khi tiêm bắp liều 2 g, nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt 30 - 40 microgam/ml trong vòng 30 - 50 phút. Dược động học của piperacilin không tuyến tính và phụ thuộc liều. Thuốc phân bố tốt vào các mô, kể cả mô xương, dịch menses, tuỷ hoàn thai nhi, dịch não tủy khi viêm màng não và một lượng nhỏ vào sữa. Nửa đời trong huyết tương khoảng 1 giờ; ở trẻ sơ sinh thì dài hơn. Ở người bệnh suy thận nặng, nửa đời trong huyết tương tăng gấp 3 lần; suy thận giai đoạn cuối: từ 4 - 6 giờ; vừa suy gan vừa suy thận, nửa đời trong huyết tương dài hơn nhiều. Khoảng 20% piperacilin trong máu liên kết với protein huyết tương.

Thải trừ: Piperacilin bài tiết khoảng 60 - 80% qua nước tiểu dưới dạng không đổi trong vòng 24 giờ, đạt nồng độ cao; 20% qua dịch mật dưới dạng không đổi, cũng có nồng độ cao. Liều tiêm tĩnh mạch 1 g có thể cho nồng độ ở dịch mật tới 1 600 microgam/ml; liều tiêm bắp 2 g có thể cho nồng độ ở nước tiểu trên 10 000 microgam/ml. Ở người bệnh có chức năng thận suy giảm, tốc độ đào thải thuốc chậm hơn so với người bệnh thận bình thường. Piperacilin được loại bỏ bằng thẩm phân máu.

Piperacilin cùng tazobactam: Dược động học của piperacilin không bị thay đổi do tazobactam nhưng piperacilin làm giảm độ thanh thải của tazobactam qua thận. Nửa đời trong huyết tương của piperacilin và tazobactam từ 0,7 - 1,2 giờ (ở người lớn). Ở người suy thận ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 20 \text{ ml/phút}$), nửa đời của piperacilin tăng 2 lần, nửa đời của tazobactam tăng 4 lần.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn nặng, nhiễm khuẩn máu, nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp và mạn, nhiễm khuẩn da và mô mềm, nhiễm khuẩn đường mật, bệnh lậu không biến chứng do cầu khuẩn lâu nhạy cảm penicilin và nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng do các vi khuẩn nhạy cảm, đặc biệt do *Pseudomonas*. Trường hợp nhiễm khuẩn toàn thân do *Pseudomonas* hoặc người bệnh có giảm bạch cầu trung tính, phải phối hợp piperacilin với aminoglycosid để điều trị.

Nhiễm khuẩn sau phẫu thuật ổ bụng, tử cung.

Piperacilin kết hợp tazobactam: Điều trị viêm phổi mắc phải ở bệnh viện do *S. aureus* hoặc *Acinetobacter baumanii*, *Klebsiella pneumoniae*, *H. influenzae*v.v. Điều trị nhiễm khuẩn ổ bụng do *E. coli*, *Bacteroides fragilis*, *B. ovatus*, *B. vulgatus*.

Chống chỉ định

Người quá mẫn với nhóm penicilin và/hoặc với các cephalosporin, thuốc ức chế beta-lactamase (piperacilin kết hợp tazobactam).

Thận trọng

Dùng thận trọng với người bệnh bị suy giảm chức năng thận. Trường hợp có ỉa chảy nặng, kéo dài, hãy nghĩ đến viêm ruột màng giả do kháng sinh gây ra, có thể điều trị bằng metronidazol.

Cần chú ý lượng natri trong những liều điều trị của thuốc đối với người bệnh có tích lũy natri và nước, đặc biệt khi dùng liều cao. Thận trọng về liều lượng và cách dùng ở trẻ sơ sinh, trẻ em. Chảy máu có thể gặp ở người điều trị bằng kháng sinh beta lactam; thường hay xảy ra ở người suy thận. Nếu có giảm tiểu cầu hoặc chảy máu do kháng sinh, phải ngừng thuốc và điều trị thích hợp.

Thời kỳ mang thai

Piperacilin dùng được cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Piperacilin bài tiết ở nồng độ thấp vào sữa, người mẹ dùng thuốc vẫn có thể tiếp tục cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của piperacilin thường nhẹ tới vừa và nhất thời, thường xảy ra vào khoảng $\leq 10\%$ người bệnh dùng piperacilin; $\leq 3\%$ người bệnh phải ngừng thuốc vì ADR.

ADR phổ biến nhất là ở đường tiêu hóa, đau đầu và phản ứng ở da. *Thường gặp, ADR > 1/100*

Toàn thân: Phản ứng dị ứng phát ban ở da, sốt; đau và ban đỏ sau khi tiêm bắp.

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin.

Tuần hoàn: Viêm tắc tĩnh mạch.

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy.

Gan: Tăng transaminase có hồi phục.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Giảm bạch cầu đa nhân trung tính nhất thời, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Sốc phản vệ.

Tiêu hóa: Viêm ruột màng giả (chữa bằng metronidazol).

Da: Ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens - Johnson, mày đay.

Tiết niệu: Viêm thận kẽ.

Người bệnh xơ nang, dùng piperacilin thường hay có các phản ứng ở da và sốt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần biết các phản ứng quá mẫn trước đây của người bệnh đối với penicilin, cephalosporin và các tác nhân gây dị ứng khác. Nếu có dị ứng nặng trong khi điều trị phải ngừng thuốc; dùng adrenalin và các biện pháp khẩn cấp điều trị sốc phản vệ.

Có thể giảm đau ở chỗ tiêm bằng cách pha bột tiêm với dung dịch lidocain 0,5 - 1%.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Piperacilin được tiêm dưới dạng muối natri. Liều lượng được tính theo piperacilin; 1,04 g piperacilin natri tương đương khoảng 1 g piperacilin. Phải giảm liều khi có suy thận. Thuốc có thể tiêm tĩnh mạch chậm từ 3 - 5 phút, tiêm truyền tĩnh mạch từ 20 - 40 phút, hoặc tiêm bắp sâu. Không được tiêm bắp một lần quá 2 g (đối với người lớn) hoặc quá 0,5 g (đối với trẻ em). Tiêm tĩnh mạch: Mỗi gam piperacilin pha ít nhất vào 5 ml nước cất để tiêm.

Tiêm truyền tĩnh mạch: Mỗi gam bột pha với ít nhất 5 ml nước cất, rồi pha loãng với dịch truyền thành 50 ml để truyền trong vòng 20 - 40 phút.

Tiêm bắp sâu: Mỗi gam bột pha với 2 ml nước cát hoặc dung dịch lidocain 0,5 - 1% (không có epinephrin) để đạt được nồng độ 1 g/2,5 ml.

Dịch pha loãng thích hợp để pha thuốc: Dung dịch glucose 5%; natri clorid 0,9%; dung dịch Ringer lactat; dung dịch glucose 5% và natri clorid 0,9%; dextran 6% trong dung dịch natri clorid 0,9%; glucose 30%; mannitol 20%; nước cát pha tiêm.

Các dịch pha loãng thích hợp để pha thuốc piperacilin + tazobactam là nước cát pha tiêm, dung dịch glucose 5% và dung dịch natri clorid 0,9%.

Piperacilin và dạng phối hợp với tazobactam không được pha vào các dung dịch chỉ có natri bicarbonat, hoặc vào máu truyền hoặc dịch thủy phân protein.

Thuốc phải được pha ngay trước khi dùng, dung dịch còn lại sau khi dùng phải bỏ đi. Tuy nhiên, dung dịch thuốc đã pha vẫn ổn định về mặt hóa học ít nhất trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 48 giờ ở 4°C.

Liệu lượng:

Người lớn (chức năng thận bình thường):

Đối với nhiễm trùng nặng hoặc có biến chứng: Tiêm tĩnh mạch 200 - 300 mg/kg/24 giờ; liều thường dùng 3 - 4 g, cách 4 - 6 giờ/lần. Trường hợp nhiễm khuẩn nặng, nguy hiểm đến tính mạng nghi do *Pseudomonas* hoặc *Klebsiella* gây ra, liều hàng ngày không dưới 16 g, thông thường 2 - 4 g, cách 4 - 6 giờ, tối đa 24 g/ngày (tiêm tĩnh mạch), tuy có thể hơn.

Viêm đường mật cấp: Tiêm tĩnh mạch 4 g, cứ 6 giờ một lần.

Viêm khoang tai ngoài ác tính: Tiêm tĩnh mạch 4 - 6 g, cứ 4 - 6 giờ/lần cùng với tobramycin.

Đối với nhiễm khuẩn nhẹ hoặc không biến chứng: Tiêm tĩnh mạch 100 - 125 mg/kg/ngày, liều thông thường 2 g/lần, cách 6 - 8 giờ/lần hoặc 4 g/lần cách 12 giờ/lần hoặc tiêm bắp 2 g/lần, cách 8 - 12 giờ/lần.

Bệnh lậu không biến chứng có thể dùng 1 liều duy nhất 2 g, tiêm bắp, có thể uống 1 g probenecid 30 phút trước khi tiêm piperacilin. Phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật: Dùng liều 2 g ngay trước khi phẫu thuật, sau đó dùng ít nhất hai liều nữa, mỗi liều 2 g cách nhau 4 - 6 giờ; trong vòng 24 giờ của ca phẫu thuật.

Trẻ em (chức năng thận bình thường)

Trẻ em từ 1 tháng - 12 tuổi: Liều thường dùng đối với nhiễm trùng nhẹ và vừa là 100 - 150 mg/kg 24 giờ, chia làm 4 lần; khi nhiễm trùng nặng dùng 200 - 300 mg/kg thể trọng/24 giờ, chia liều cách nhau 4 - 6 giờ.

Trẻ sơ sinh (từ 0 - 1 tháng tuổi) thì điều chỉnh liều như sau:

Trẻ sơ sinh < 7 ngày hoặc cân nặng dưới 2 000 g: 150 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần.

Trẻ sơ sinh > 7 ngày hoặc cân nặng trên 2 000 g: 300 mg/kg/ngày, chia làm 3 - 4 liều nhỏ.

Người lớn suy thận: Điều chỉnh liều piperacilin dựa vào Cl_{cr} :

$\text{Cl}_{\text{cr}} 41 - 80 \text{ ml/phút}$: Dùng liều 4 g/lần, cách nhau 8 giờ/lần (không điều chỉnh liều).

$\text{Cl}_{\text{cr}} 20 - 40 \text{ ml/phút}$: Dùng liều 3 - 4 g, cách 8 giờ/lần.

$\text{Cl}_{\text{cr}} < 20 \text{ ml/phút}$: Dùng liều 3 - 4 g, cách 12 giờ/lần.

Người bệnh chạy thận nhân tạo: 2 g, cách nhau 8 giờ; ngay sau lọc máu, dùng 1 g.

Trẻ em suy thận: Liều và khoảng cách tiêm tùy thuộc nồng độ thuốc ở huyết tương. Trẻ bị nhiễm khuẩn nặng đường tiết niệu: 100 - 150 mg/kg/24 giờ, tiêm tĩnh mạch.

Piperacilin phối hợp tazobactam:

Piperacilin thường dùng kèm tazobactam, một chất ức chế beta-lactamase để mở rộng phổ kháng khuẩn đối với các vi khuẩn thường kháng thuốc do sản xuất beta-lactamase. Sự phối hợp được

dùng dưới dạng tiêm truyền tĩnh mạch theo tỷ lệ 8 phần piperacilin (dưới dạng muối natri) và 1 phần tazobactam (dạng muối natri). Liều lượng tính theo lượng piperacilin tương tự như liều của piperacilin đơn độc. Ở Vương quốc Anh, liều thường được tính theo lượng phối hợp piperacilin kèm tazobactam để tiêm truyền tĩnh mạch trong 20 - 30 phút, hoặc tiêm tĩnh mạch trong 3 - 5 phút. *Người lớn:*

Liều khuyến cáo 3,375 g (3 g piperacilin + 0,375 g tazobactam)/lần, cách 6 giờ/lần.

Thời gian dùng thường 7 - 10 ngày, tùy theo mức độ nhiễm khuẩn, tiến triển lâm sàng và xét nghiệm vi khuẩn. Đối với đa số nhiễm khuẩn cấp, liệu pháp phải kéo dài ít nhất 48 - 72 giờ sau khi người bệnh hết triệu chứng.

Viêm phổi mắc tại bệnh viện: Khi phối hợp với một aminoglycosid, liều khuyến cáo của piperacilin là 4,5 g (4 g piperacilin và 0,5 g tazobactam)/lần, cách 6 giờ/lần, trong 7 - 14 ngày.

Nếu bệnh do *pseudomonas aeruginosa*, điều trị aminoglycosid phải kéo dài hơn.

Trẻ em: Điều trị viêm đường hô hấp dưới, viêm đường tiết niệu, viêm ổ bụng, nhiễm khuẩn da, nhiễm khuẩn huyết:

Trẻ sơ sinh: 90 mg/kg, cách 8 giờ/lần.

Trẻ 1 tháng - 12 tuổi: 90 mg/kg, cách 6 - 8 giờ/lần (tối đa 4,5 g, cách 6 giờ/lần).

Trẻ từ 12 tuổi: 2,25 g - 4,5 g, cách 6 - 8 giờ/lần (thông thường 4,5 g, cách 8 giờ/lần).

Đối với trẻ bị nhiễm khuẩn có giảm bạch cầu trung tính:

Trẻ từ 1 tháng tuổi: 90 mg/kg (tối đa 4,5 g), cách 6 giờ/lần.

Viêm ruột thừa biến chứng:

Trẻ từ 2 tuổi: 112,5 mg/kg (tối đa 4,5 g), cách 8 giờ/lần trong 5 - 14 ngày.

Người lớn suy thận:

$\text{Cl}_{\text{cr}} 20 - 80 \text{ ml/phút}$: 4,5 g, cách nhau 8 giờ.

$\text{Cl}_{\text{cr}} < 20 \text{ ml/phút}$: 4,5 g, cách nhau 12 giờ.

Chạy thận nhân tạo: Tối đa 9 g/ngày.

Trẻ em suy thận:

$\text{Cl}_{\text{cr}} 20 - 39 \text{ ml/phút}$: 90 mg/kg, cách nhau 8 giờ (tối đa 13,5 g/ngày).

$\text{Cl}_{\text{cr}} < 20 \text{ ml/phút}$: 90 mg/kg, cách nhau 12 giờ (tối đa 9 g/ngày).

Chạy thận nhân tạo (trẻ dưới 50 kg): 45 mg/kg, cách nhau 8 giờ.

Tương tác thuốc

Piperacilin tác dụng hiệp đồng với các aminoglycosid, nhưng hai loại thuốc này phải tiêm riêng.

Piperacilin có thể dùng phối hợp với các penicilin kháng beta-lactamase, nhưng không được dùng phối hợp với cefoxitin để điều trị nhiễm khuẩn do *Pseudomonas*.

Piperacilin kéo dài tác dụng của vecuronium, cần thận trọng khi dùng piperacilin phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật có dùng vecuronium và các chất phong bế thần kinh - cơ tương tự.

Piperacilin dùng cùng với metronidazol cần phải tiêm và uống riêng, không trộn thuốc.

Các loại penicilin có thể làm giảm bài tiết methotrexat.

Một số chế phẩm phối hợp piperacilin và tazobactam (với tỷ lệ 8/1 theo trọng lượng) giúp mở rộng phổ tác dụng của piperacilin đối với các chủng vẫn thường kháng do tiết beta-lactamase.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản piperacilin ở nơi khô ráo, nhiệt độ phòng. Dung dịch tiêm piperacilin bền về mặt hóa học trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng (20 - 25 °C) hoặc trong 48 giờ ở 4 °C. Bất kỳ dung dịch nào đã dùng đều phải bỏ. Không để đông lạnh dung dịch.

Tương kỵ

Không trộn piperacilin trong cùng một dung dịch với aminoglycosid hoặc với metronidazol tiêm hoặc với dung dịch chỉ chứa natribicarbonat.

Quá liều và xử trí

Liều một ngày 24 g cho người lớn không gây tác dụng có hại. Biểu hiện quá liều thường là kích thích vận động hoặc co giật. Dùng các thuốc chống co giật như diazepam, barbiturat.

Thông tin qui chế

Piperacilin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Piperacilin VCP; Viciperan.

PIPERAZIN

Tên chung quốc tế: Piperazine.

Mã ATC: P02CB01.

Loại thuốc: Thuốc trị giun.

Dạng thuốc và hàm lượng

Piperazin được dùng là loại ngâm 6 phần tử nước (piperazin hexahydrat), còn gọi chung là P. ngâm nước (P. hydrat), hoặc các muối phosphat, adipat hoặc citrat.

100 mg P. hydrat tương đương 44,4 mg piperazin, 104 mg P. phosphat, 120 mg P. adipat hoặc 110 mg P. citrat khan.

Viên nén 200 mg, 300 mg, 500 mg.

Sirô 500 mg/5 ml và 750 mg/5 ml.

Dung dịch uống hoặc hỗn dịch 600 mg/5 ml.

Thuốc cồn 3,5% (tất cả tính theo P. hexahydrat).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Piperazin là một base hữu cơ dị vòng được lựa chọn hàng 2 sau mebendazol và pyrantel pamoat để điều trị nhiễm giun đũa và giun kim.

Cơ chế tác dụng của piperazin là do phong bế thần kinh - cơ của giun và làm giun bị liệt mềm, do đó giun dễ bị tống ra ngoài do nhu động ruột. Piperazin có lợi điểm là làm giảm mạnh vận động của giun đũa, do đó làm giảm nguy cơ giun di chuyển (lên miệng, vào đường dẫn mật) và ít có khả năng hấp thu chất độc do giun tan rã.

Dược động học

Piperazin dễ hấp thu qua óng tiêu hóa. Nồng độ tối đa đạt được trong máu, sau khi uống 2 - 4 giờ. Khoảng 25% thuốc chuyển hóa ở gan. Phần còn lại thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi (khoảng 20% thải trừ trong nước tiểu trong vòng 24 giờ).

Chỉ định

Trị giun đũa, giun kim.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc.

Động kinh, các bệnh thần kinh.

Suy thận nặng hoặc suy gan.

Thận trọng

Người bệnh có rối loạn thần kinh, suy thận từ nhẹ đến vừa, suy dinh dưỡng nặng, thiếu máu.

Khi có dấu hiệu phản ứng quá mẫn hoặc không dung nạp phải ngừng thuốc ngay.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được thuốc an toàn với người mang thai, nên chỉ dùng khi thật cần thiết và khi không có thuốc thay thế. Không dùng trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Đã có 2 báo cáo về bất thường ở con sinh ra khi mẹ dùng piperazin và senna (Pripsen): một trường hợp có khe hở môi hai bên, hở vòm miệng và không nhăn cầu, trường hợp còn lại có bất thường ở chi. Piperazin cũng được báo cáo là gây quái thai ở thỏ thực nghiệm.

Thời kỳ cho con bú

Piperazin có tiết một phần vào sữa mẹ, tuy nhiên chưa có thông báo về tai biến đối với trẻ bú mẹ. Các bà mẹ đang nuôi con được khuyên có thể uống một liều ngay sau khi cho con bú, sau đó ngừng cho bú trong vòng 8 giờ và vắt bỏ sữa đi trước khi cho con bú trong lần tiếp theo.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Piperazin không gây ADR ở hầu hết người bệnh. Một số ít có rối loạn tiêu hóa nhẹ và các biểu hiện của phản ứng quá mẫn, đặc tính thần kinh.

Ít gặp, $1/1\,000 < ADR < 1/100$

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ia chảy, đau bụng.

Thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, ngủ gà, mỏi cơ, run, rối loạn thị giác, đặc thùy tinh thể.

Da: Dị ứng da, ban da, mày đay, ngứa.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1\,000$

Hô hấp: Ho, co thắt phế quản.

Đã có thông báo là piperazin bị nitroso hóa trong dạ dày một phần thành N. mononitrosopiperazin, là một chất gây ung thư. Tuy nhiên, mối liên quan giữa việc xuất hiện khối u và dùng piperazin vẫn chưa thực sự được khẳng định.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các phản ứng thần kinh nặng rất hiếm xảy ra ở người bình thường, nhưng hay xảy ra ở trẻ nhỏ, người có bệnh ở hệ thần kinh hoặc bệnh thận hoặc dùng quá liều.

Khi dùng thuốc mà thấy xuất hiện phản ứng quá mẫn, không dung nạp thuốc hoặc các biểu hiện thần kinh thì phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Piperazin thường được dùng dưới dạng muối citrat hoặc phosphat, nhưng dạng adipat đôi khi cũng được dùng. Liều dùng của piperazin thường được tính theo dạng hydrat, 100 mg piperazin hydrat tương đương với 44,4 mg piperazin; 120 mg piperazin adipat; 110 mg piperazin citrat khan và 104 mg piperazin phosphat.

Trị giun đũa

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 75 mg/kg/ngày; tối đa 3,5 g/ngày trong 2 - 3 ngày (tính theo piperazin hydrat).

Từ 2 - 12 tuổi: 75 mg/kg/ngày; tối đa 2,5 g/ngày trong 2 - 3 ngày.

Dưới 2 tuổi: 50 mg/kg/ngày, dưới sự giám sát của thầy thuốc.

Trị giun kim

Người lớn và trẻ em: 50 mg/kg/ngày, dùng 7 ngày liền. Sau 2 - 4 tuần, dùng một đợt nữa.

Nên điều trị đồng thời tất cả các thành viên trong gia đình.

Tương tác thuốc

Liều cao piperazin làm tăng tác dụng phụ của clorpromazin và các phenothiazin khác, vì vậy không phối hợp với nhau.

Piperazin có tác dụng đối kháng với pyrantel, bephenium và levamisol. Vì vậy không dùng phối hợp với nhau.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trong lọ nút kín, tránh ánh sáng.

Tránh làm đóng băng dạng dung dịch.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Yếu cơ chí, suy hô hấp nhất thời (thở khó), co giật.

Điều trị: Gây nôn hoặc rửa dạ dày nếu mới uống thuốc trong vòng vài giờ. Hỗ trợ hô hấp, tuần hoàn và điều trị triệu chứng.

PIRACETAM

Tên chung quốc tế: Piracetam.

Mã ATC: N06BX03.

Loại thuốc: Thuốc hưng trí (cải thiện chuyển hóa của tế bào thần kinh).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 800 mg; nang 400 mg; lọ 250 g/125 ml; ống 1,2 g/6 ml. Ông tiêm 1 g/5 ml; 3 g/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Piracetam (dẫn xuất vòng của acid gamma amino-butyric, GABA) được coi là một chất có tác dụng hưng trí (cải thiện chuyển hóa của tế bào thần kinh) mặc dù còn chưa biết nhiều về các tác dụng đặc hiệu cũng như cơ chế tác dụng của nó.

Piracetam tác động lên một số chất dẫn truyền thần kinh như acetylcholin, noradrenalin, dopamin... Điều này có thể giải thích tác dụng tích cực của thuốc lên sự học tập và cải thiện khả năng thực hiện các test về trí nhớ. Thuốc có thể làm thay đổi sự dẫn truyền thần kinh và góp phần cải thiện môi trường chuyển hóa để các tế bào thần kinh hoạt động tốt. Trên thực nghiệm, piracetam có tác dụng bảo vệ chống lại những rối loạn chuyển hóa do thiếu máu cục bộ nhờ làm tăng đề kháng của não đối với tình trạng thiếu oxy. Piracetam làm tăng sự huy động và sử dụng glucose mà không lệ thuộc vào sự cung cấp oxy, tạo thuận lợi cho con đường pentose và duy trì tổng hợp năng lượng ở não. Piracetam tăng cường tỷ lệ phục hồi sau tổn thương do thiếu oxy bằng cách tăng sự quay vòng của các phosphat vô cơ và giảm tích tụ glucose và acid lactic. Trong điều kiện bình thường cũng như khi thiếu oxy, piracetam làm tăng lượng ATP trong não do tăng chuyển ADP thành ATP, điều này có thể là một cơ chế để giải thích một số tác dụng có ích của thuốc. Tác động lên sự dẫn truyền tiết acetylcholin (làm tăng giải phóng acetylcholin) cũng có thể góp phần vào cơ chế tác dụng của thuốc. Thuốc còn có tác dụng làm tăng giải phóng dopamin và điều này có thể có tác dụng tốt lên sự hình thành trí nhớ. Thuốc không có tác dụng gây ngủ, an thần, hồi sức, giảm đau, an thần kinh hoặc bình thần kinh cũng như không có tác dụng của GABA.

Piracetam làm giảm khả năng kết tụ tiểu cầu và giảm độ nhớt của máu ở liều cao, trong trường hợp hồng cầu bị cứng bất thường thì thuốc có thể làm cho hồng cầu phục hồi khả năng biến dạng và khả năng đi qua các mao mạch. Thuốc có tác dụng chống giật rung cơ. Mặc dù, một số nước sử dụng piracetam trong điều trị sa sút trí tuệ và suy giảm nhận thức, một đánh giá hệ thống đã kết luận là các bằng chứng từ các y văn chính thống không ủng hộ việc sử dụng piracetam cho các điều trị này.

Dược động học

Piracetam dùng theo đường uống được hấp thu nhanh chóng và hầu như hoàn toàn ở ống tiêu hóa. Sinh khả dụng đạt gần 100%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương (40 - 60 microgam/ml) xuất hiện 30 phút sau khi uống một liều 2 g. Nồng độ đỉnh trong dịch não tủy đạt được sau khi uống thuốc 2 - 8 giờ. Hấp thu thuốc không thay đổi khi điều trị dài ngày. Thể tích phân bố khoảng 0,6 lít/kg. Piracetam ngấm vào tất cả các mô và có thể qua hàng rào máu - não, nhau thai và cả các màng dùng trong thẩm tích thận. Thuốc có nồng độ cao ở vỏ não, thùy trán, thùy đỉnh và thùy chẩm, tiểu não và các nhân vùng đáy. Nửa đời thải trừ trong huyết tương là 4 - 5 giờ. Nửa đời thải trừ trong dịch não tủy khoảng 6 - 8 giờ. Piracetam không gắn vào các protein huyết tương và được đào thải qua thận dưới dạng nguyên vẹn. Hệ số thanh thải piracetam của thận ở người bình thường là 86 ml/phút. 30 giờ sau khi uống, hơn 95% thuốc được

thải theo nước tiểu. Nếu bị suy thận thì nửa đời thải trừ tăng lên: Ở người bệnh bị suy thận hoàn toàn và không hồi phục thì nửa đời thải trừ là 48 - 50 giờ.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng chóng mặt.

Ở người cao tuổi: Suy giảm trí nhớ, chóng mặt, kém tập trung, hoặc thiếu tinh túc, thay đổi khí sắc, rối loạn hành vi, kém chú ý đến bản thân, sa sút trí tuệ do nhồi máu não nhiều ố.

Đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp (chỉ định này là kết quả của một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đeo, có đối chứng với placebo, đa trung tâm trên 927 người bệnh đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp cho thấy có những tiến bộ về hành vi sau 12 tuần điều trị, nhất là ở những người bệnh lúc đầu có triệu chứng thần kinh suy yếu nặng mà được dùng thuốc trong vòng 7 giờ đầu tiên sau tai biến mạch máu não. Nhưng ngược lại, một đánh giá hệ thống cho thấy xu hướng tăng nguy cơ tử vong sớm liên quan đến piracetam và kết luận rằng các dữ liệu không ủng hộ việc sử dụng piracetam trong đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính). Cần chú ý tuổi tác và mức độ nặng nhẹ lúc đầu của tai biến là các yếu tố quan trọng nhất để tiên lượng khả năng sống sót sau tai biến đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp.

Điều trị nghiện rượu.

Điều trị bệnh thiếu máu hồng cầu liêm (piracetam có tác dụng ức chế và làm hồi phục hồng cầu liêm *in vitro* và có tác dụng tốt trên người bệnh bị thiếu máu hồng cầu liêm).

Ở trẻ em điều trị hỗ trợ chứng khó đọc.

Dùng hỗ trợ trong điều trị giật rung cơ có nguồn gốc vỏ não.

Chống chỉ định

Người bệnh suy thận nặng ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 20 \text{ ml/phút}$).

Người mắc bệnh múa giật Huntington.

Người bệnh suy gan.

Xuất huyết não.

Thận trọng

Vì piracetam được thải qua thận, nên nửa đời thải trừ của thuốc tăng lên liên quan trực tiếp với mức độ suy thận và Cl_{cr} . Cần rất thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh bị suy thận. Cần theo dõi chức năng thận ở những người bệnh này và người bệnh cao tuổi. Tránh ngừng thuốc đột ngột ở bệnh nhân rung giật cơ do nguy cơ gây co giật.

Thận trọng trên bệnh nhân loét dạ dày, có tiền sử đột quỵ do xuất huyết, dùng cùng các thuốc gây chảy máu do tăng nguy cơ gây chảy máu. Thận trọng trong các phẫu thuật lớn do khả năng rối loạn đông máu tiềm tàng.

Thời kỳ mang thai

Piracetam có thể qua nhau thai. Không nên dùng thuốc này cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng piracetam cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, trướng bụng.

Thần kinh: Bồn chồn, dễ bị kích động, đau đầu, mất ngủ, ngủ gà.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Chóng mặt, tăng cân, suy nhược.

Thần kinh: Run, kích thích tình dục, căng thẳng, tăng vận động, trầm cảm.

Huyết học: Rối loạn đông máu hoặc xuất huyết nặng.

Da: Viêm da, ngứa, mày đay.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể giảm nhẹ các ADR của thuốc bằng cách giảm liều.

Liều lượng và cách dùng

Liều thường dùng là 30 - 160 mg/kg/ngày, tùy theo chỉ định. Thuốc được dùng tiêm hoặc uống, chia đều ngày 2 lần hoặc 3 - 4 lần. Nên dùng thuốc uống nếu người bệnh uống được. Nên uống thêm một cốc nước sau khi uống dung dịch thuốc để giảm vị đắng.

Cũng có thể dùng thuốc tiêm để uống nếu như phải ngừng dùng dạng tiêm. Trường hợp nặng, có thể tăng liều lên tối 12 g/ngày và dùng theo đường truyền tĩnh mạch.

Điều trị dài ngày các hội chứng tâm thần thực thể ở người cao tuổi: 1,2 - 2,4 g/ngày, tùy theo từng trường hợp. Liều có thể cao tới 4,8 g/ngày trong những tuần đầu.

Điều trị nghiện rượu: 12 g/ngày trong thời gian cai rượu đầu tiên.

Điều trị duy trì: Uống 2,4 g/ngày.

Suy giảm nhận thức sau chấn thương não (có kèm chóng mặt hoặc không): Liều ban đầu là 9 - 12 g/ngày; liều duy trì là 2,4 g/ngày, uống ít nhất trong ba tuần.

Thiếu máu hồng cầu liềm: 160 mg/kg/ngày, chia đều làm 4 lần.

Điều trị giật rung cơ: 7,2 g/ngày, chia làm 2 - 3 lần. Tùy theo đáp ứng, cứ 3 - 4 ngày một lần, tăng thêm 4,8 g/ngày cho tới liều tối đa là 24 g/ngày. Sau khi đã đạt liều tối ưu của piracetam, nên tìm cách giảm liều của các thuốc dùng kèm. Không sử dụng cho trẻ dưới 16 tuổi.

Dạng dung dịch uống: Uống thêm một cốc nước sau khi uống dung dịch thuốc để giảm vị đắng.

Cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan, thận.

Cl_{cr} 50 - 79 ml/phút: Dùng 2/3 liều bình thường, chia thành 2 - 3 lần/ngày.

Cl_{cr} 30 - 49 ml/phút: Dùng 1/3 liều bình thường, chia thành 2 lần/ngày.

Cl_{cr} 20 - 29 ml/phút: Dùng 1/6 liều bình thường, 1 lần/ngày.

Không dùng thuốc nếu mức lọc cầu thận < 20 ml/phút.

Tương tác thuốc

Vẫn có thể tiếp tục phương pháp điều trị kinh điển nghiện rượu (các vitamin và thuốc an thần) trong trường hợp người bệnh bị thiếu vitamin hoặc kích động mạnh.

Đã có một trường hợp có tương tác giữa piracetam và tinh chất tuyến giáp khi dùng đồng thời: Lú lẩn, bị kích thích và rối loạn giấc ngủ.

Ở một người bệnh thời gian prothrombin đã được ổn định bằng warfarin lại tăng lên khi dùng piracetam.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc nơi khô ráo, ở nhiệt độ phòng < 30 °C.

Quá liều và xử trí

Piracetam ít độc ngay cả khi dùng liều rất cao. Không cần thiết phải có những biện pháp đặc biệt khi dùng quá liều.

Thông tin qui chế

Piracetam có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Aeyerop; Agicetam; Alopia tab.; Apharmcetam; Apratam; Bretam; Cabasta Inj; Cadipira; Cerahead; Cerefort; Ceretrop; Cetam; Cetamin; Cirbrain inj; Codutropyl; Curecetam 400; Daecef; Diorophyl; Domiject; Dorocetam; Enpir-800; Fepinram; Fuxacetam; Goldensam; Goldpacetam; Hasancetam 400; Humiceta ; Ikopir-800; Ilsolu; Imenoopyl; Injectam - S; Jeil P-Cetam; Kacetam; Knowful; Kombitropil; Lamicetam; Leviron; Lilonton; Litapitam Granules; Mediacetam; Medotam

400; Mekotropyl; Memoril; Memotropil; Microcetam; Minipir; Moramat; Muscetam; Naatrapyl; Naceptil; Natafree; Nertrobiine; Nervetam; Neurocetam-400; Neurofit; Neuropyl; Neu-Stam; Neuracet; Newsetam; Nilofact; Nooptropyl; Nootripam 400; Nootropil; Nootropyl; Normacetam; Nudipyl; Onbrain; Orilope; P-Cet 800; Phezam; Philpirapyl; Picencap; Picentab; Picentam; Pietram; Piracefti; Piractim; Piranject Inj; Pirapon; Piratab; Piraxis; Pirazem Cap.; Pirimas Inj.; Pitamcap; Pracet; Pracetam 800; P-Tam; Quibay; Remact-400; Retento 400; Seoba; Soultaam; Stimind; Syntam F.C.; Tarvicetam; Thecetam; Tiphacetam; Toptropin; Toruxin; Tuhara; Unapiran; Usapira; Utrupin 400; Vacetam 400; Vinphacetam; Vinpocetine-Akos; Xopawo; Zancetam; Zynootrop.

PIROXICAM

Tên chung quốc tế: Piroxicam.

Mã ATC: M01AC01, M02AA07, S01BC06.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid (NSAID).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 10 mg, 20 mg;

Viên nén: 10 mg, 20 mg;

Öng tiêm: 20 mg/ml;

Gel hoặc kem: 0,5%, 1%;

Đạn đặt hậu môn: 20 mg;

Thuốc nhỏ mắt: 0,5%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Piroxicam là thuốc chống viêm không steroid (NSAID), thuộc nhóm oxicam. Thuốc có tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ sốt. Cơ chế tác dụng của thuốc chưa rõ. Tuy nhiên cơ chế chung cho các tác dụng nêu trên có thể do ức chế tổng hợp prostaglandin ở các mô cơ thể bằng cách ức chế cyclooxygenase. Piroxicam ức chế ít nhất 2 izozym là COX-1 (cyclooxygenase-1 còn gọi là PGHS-1) và COX-2 (cyclooxygenase-2 còn gọi là PGHS-2). Tuy cơ chế chính xác chưa rõ, piroxicam có tác dụng chống viêm giảm đau, hạ sốt chủ yếu thông qua ức chế COX-2 izozym; ức chế COX-1 gây tác dụng phụ đối với niêm mạc đường tiêu hóa và kết tập tiểu cầu. Piroxicam còn có thể ức chế hoạt hóa các bạch cầu đa nhân trung tính, ngay cả khi có các sản phẩm của cyclooxygenase, cho nên tác dụng chống viêm còn gồm có ức chế proteoglycanase và collagenase trong sụn. Piroxicam không tác động bằng kích thích trực tuyến yên - thượng thận. Piroxicam còn ức chế kết tập tiểu cầu. Vì piroxicam ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận, nên gây giảm lưu lượng máu đến thận. Điều này đặc biệt quan trọng đối với người bệnh suy thận, suy tim, suy gan và quan trọng đối với người bệnh có sự thay đổi thể tích huyết tương. Sau đó, giảm tạo thành prostaglandin ở thận có thể dẫn đến suy thận cấp, giữ nước và suy tim cấp.

Dược động học

Piroxicam được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện từ 3 - 5 giờ sau khi uống thuốc. Thức ăn làm thay đổi tốc độ nhưng không làm thay đổi mức độ hấp thu thuốc. Các thuốc chống acid (antacid) không làm thay đổi tốc độ và mức độ hấp thu thuốc.

Do piroxicam có chu kỳ gan - ruột và có sự khác nhau rất nhiều về hấp thu giữa các người bệnh, nên nửa đời thải trừ của thuốc trong huyết tương biến đổi từ 20 - 70 giờ, điều này có thể giải thích tại sao tác dụng của thuốc rất khác nhau giữa các người bệnh, khi dùng cùng một liều, điều này cũng có nghĩa là trạng thái ổn định

của thuốc đạt được sau thời gian điều trị rất khác nhau, từ 7 - 12 ngày, có thể lên đến 2 - 3 tuần ở người bệnh có nửa đời của thuốc kéo dài (trên 50 giờ).

Thuốc gắn rất mạnh với protein huyết tương (khoảng 99,3%). Thể tích phân bố xấp xỉ 0,12 - 0,14 lít/kg. Nồng độ thuốc trong hoạt dịch xấp xỉ 40% nồng độ trong huyết tương, tuy nhiên nồng độ này thay đổi rộng ở các cá thể khác nhau. Dưới 5% thuốc thải trừ theo nước tiểu và phân ở dạng không thay đổi. Chuyển hóa chủ yếu của thuốc là hydroxyl - hóa nhân pyridin của chuỗi bên của piroxicam, tiếp theo là liên hợp với acid glucuronic, sau đó chất liên hợp này được thải theo nước tiểu. Lượng thải qua phân ở dạng chuyển hóa bằng ½ so với lượng thải trừ qua nước tiểu.

Chỉ định

Piroxicam không được chỉ định đầu tiên khi có chỉ định dùng thuốc chống viêm không steroid.

Điều trị triệu chứng trong các trường hợp sau:

Viêm khớp dạng thấp, thoái hóa khớp.

Viêm cột sống dính khớp, bệnh cơ xương cấp và chấn thương trong thể thao.

Thống kinh và đau sau phẫu thuật.

Bệnh gút cấp.

Chống chỉ định

Quá mẫn với piroxicam hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Loét dạ dày, loét hành tá tràng tiến triển.

Người có tiền sử quá mẫn (bị co thắt phế quản, hen, polyp mũi và phù Quincke hoặc mày đay) với aspirin hoặc một thuốc chống viêm không steroid.

Xơ gan. Suy tim nặng. Suy gan nặng.

Người có nhiều nguy cơ chảy máu.

Người suy thận nặng với mức lọc cầu thận dưới 30 ml/phút.

Giảm đau sau phẫu thuật nối tắt bệnh mạch vành.

Thận trọng

Trước khi dùng piroxicam, cần cân nhắc lợi/hại khi dùng piroxicam cũng như liệu pháp thay thế. Xem xét các yêu cầu sau đây khi quyết định sử dụng piroxicam:

Chỉ nên sử dụng khi có chỉ định của thầy thuốc chuyên khoa.

Không sử dụng làm thuốc được lựa chọn hàng đầu trong điều trị.

Chỉ sử dụng hạn chế để giảm nhẹ triệu chứng đau trong viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp ở người lớn. Không nên dùng quá 20 mg/ngày.

Không dùng điều trị trong các trường hợp đau và viêm cấp.

Nên sử dụng kết hợp với thuốc bảo vệ dạ dày.

Không dùng thuốc đối với người bệnh rối loạn và chảy máu đường tiêu hóa và người bệnh có phản ứng trên da nặng.

Dùng thận trọng trong những trường hợp sau:

Người cao tuổi.

Rối loạn chảy máu, bệnh tim mạch, có tiền sử loét dạ dày - tá tràng, suy gan hoặc suy thận.

Người đang dùng thuốc lợi niệu.

Thời kỳ mang thai

Giống như các thuốc ức chế tổng hợp và giải phóng prostaglandin khác, piroxicam gây nguy cơ tăng áp lực phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh, do đóng ống động mạch trước khi sinh nếu các thuốc này được dùng trong 3 tháng cuối thai kỳ. Piroxicam còn ức chế chuyển dạ đẻ, kéo dài thời gian mang thai và độc tính đối với đường tiêu hóa ở người mang thai. Vì vậy, không nên dùng piroxicam cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Piroxicam bài tiết vào sữa mẹ. Nhưng lượng tiết qua sữa tương đối nhỏ để có thể ảnh hưởng tới trẻ bú sữa mẹ (khoảng 1% so với nồng độ trong huyết tương).

Tuy nhiên không dùng trong thời kỳ cho con bú vì chưa xác định độ an toàn của thuốc khi dùng cho mẹ trong thời gian cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trên 15% số người dùng piroxicam bị một số ADR, phần lớn thuộc đường tiêu hóa. Phần lớn ADR không cần trả liệu trình điều trị. Khoảng 5% phải ngừng điều trị. Kích ứng tại chỗ và chảy máu có thể xảy ra khi dùng đường trực tràng, có thể gây đau và tổn thương mô tại nơi tiêm, và phản ứng kích ứng trên da khi dùng bôi ngoài da.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Viêm miệng, chán ăn, đau vùng thượng vị, buồn nôn, táo bón, đau bụng, ỉa chảy, khó tiêu.

Huyết học: Giảm huyết cầu tố và hematocrit, thiếu máu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ur eosin.

Da: Ngứa, phát ban.

Thần kinh: Hoa mắt, chóng mặt, buồn ngủ.

Tiết niệu: Tăng urê và creatinin huyết.

Toàn thân: Đau đầu, khó chịu.

Giác quan: Ù tai.

Tim mạch, hô hấp: Phù.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Chức năng gan bất thường, vàng da, viêm gan, chảy máu đường tiêu hóa, thủng và loét; khô miệng.

Huyết học: Giảm tiểu cầu, chấm xuất huyết, bầm tím, suy tủy.

Da: Ra mồ hôi, ban đỏ, hội chứng Stevens - Johnson.

Thần kinh: Trầm cảm, mất ngủ, bồn chồn, kích thích.

Tiết niệu: Đái ra máu, protein - niệu, viêm thận kẽ, hội chứng thận hư.

Toàn thân: Sốt, triệu chứng giống bệnh cúm.

Giác quan: Sung mắt, nhìn mờ, mắt bị kích thích.

Tim mạch, hô hấp: Tăng huyết áp, suy tim sung huyết nặng lên.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiêu hóa: Viêm tụy.

Da: Tiêu móng, rụng tóc.

Thần kinh: Bồn chồn, ngồi không yên, ảo giác, thay đổi tính khí, lú lẫn di cảm.

Tiết niệu: Đái khó.

Toàn thân: Yếu mệt.

Giác quan: Mát tạm thời thính lực.

Huyết học: Thiếu máu, tan máu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thầy thuốc cần theo dõi thường xuyên người bệnh về những dấu hiệu của hội chứng loét và chảy máu đường tiêu hóa, thông báo cho họ theo dõi sát những dấu hiệu đó. Nếu xảy ra, thì phải ngừng thuốc.

Những người bệnh đang dùng thuốc mà có rối loạn thị lực cần được kiểm tra, đánh giá về mắt.

Để giảm thiểu các ADR, trước tiên phải dùng liều thấp nhất có thể trong thời gian điều trị ngắn nhất cần thiết. Phải định kỳ đánh giá kết quả điều trị. Phải ngừng điều trị ngay khi có các dấu hiệu đầu tiên phản ứng da hoặc triệu chứng tiêu hóa.

Các thuốc chống viêm không steroid, kể cả piroxicam, có thể gây các triệu chứng tiêu hóa nặng như chảy máu, loét, thủng dạ dày ruột. Các triệu chứng này có thể xảy ra bất cứ lúc nào, không có dấu hiệu báo trước. Có thể phải dùng thêm thuốc điều trị bão vệ niêm mạc dạ dày (như misoprostol hoặc thuốc ức chế bơm proton). Biến chứng tiêu hóa cũng tăng lên cùng tuổi người bệnh. Tránh dùng piroxicam cho người cao tuổi (trên 80 tuổi).

Giai đoạn đầu điều trị, phải theo dõi nước tiểu và chức năng thận ở những người có các yếu tố nguy cơ sau: Người cao tuổi, dùng kết

hợp với thuốc ức chế men chuyên hoặc chặn thụ thể AT₁, thuốc lợi tiểu, người bệnh bị giảm thể tích máu, suy tim, suy thận mẫn, hội chứng thận hư, bệnh thận do lupus, xơ gan mắt bù.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian điều trị ngắn nhất phù hợp với mục đích điều trị của người bệnh. Lợi ích và an toàn của người bệnh phải được đánh giá lại sau mỗi 14 ngày. Nếu cần thiết tiếp tục điều trị phải đánh giá lại thường xuyên.

Thuốc thường uống một liều đơn trong ngày, có thể chia thành các liều nhỏ nếu cần thiết. Liều piroxicam cần điều chỉnh cần thận theo đáp ứng của người bệnh. Các dạng kết hợp và muối như piroxicam betadex, piroxicam cinamat, piroxicam cholin, piroxicam pivalat đã được sử dụng. Liều piroxicam betadex được tính theo piroxicam, 191,3 mg piroxicam betadex tương đương với 20 mg piroxicam.

Liều dùng:

Người lớn: Uống 10 - 20 mg/ngày/lần. Một số người bệnh có thể đáp ứng với liều 30 - 40 mg/ngày, liều cao hơn 20 mg/ngày thường tăng các ADR trên hệ tiêu hoá. Tác dụng giảm đau, chống viêm của thuốc sẽ xuất hiện ngay khi điều trị, và tác dụng này sẽ tăng lên từ từ qua vài tuần do nồng độ thuốc kéo dài, nồng độ thuốc thường chưa đạt được mức ổn định trong vòng 7 - 12 ngày điều trị hoặc do sự điều chỉnh liều.

Điều trị bệnh gút cấp: Uống 40 mg/ngày, tác dụng giảm đau và sưng đáp ứng ổn định sau 5 ngày.

Suy thận: Không cần điều chỉnh liều nếu suy thận nhẹ hoặc vừa. Suy thận nặng: Chống chỉ định.

Suy gan: Chưa xác định được được động học ở người suy gan. Do thuốc thải trừ chủ yếu ở gan, nhà sản xuất khuyến cáo nên giảm liều ở người bị suy gan.

Trẻ em: Chưa có nghiên cứu cụ thể nên thuốc không nên dùng cho trẻ em. Tuy vậy, theo một số tác giả, piroxicam cũng có thể dùng cho trẻ em từ 6 tuổi trở lên bị viêm khớp dạng thấp thiếu niên. Liều uống thường dùng: 5 mg/ngày cho trẻ nặng dưới 15 kg, 10 mg/ngày cho trẻ nặng 16 - 25 kg, 15 mg/ngày cho trẻ cân nặng 26 - 45 kg và 20 mg/ngày cho trẻ cân nặng từ 46 kg trở lên.

Người cao tuổi: Liều tương tự như liều người lớn. Thường bắt đầu là 10 mg/lần/ngày. Liều tối đa 20 mg/ngày. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc đối với người trên 65 tuổi, ADR trên hệ tiêu hóa như viêm loét và chảy máu dạ dày dẫn đến tử vong rất khác nhau giữa các người bệnh, vì vậy cần dùng liều thấp nhất và thời gian điều trị ngắn nhất có hiệu quả.

Đường trực tràng: Liều tương tự như đường uống. Phải dùng đường trực tràng trong thời gian ngắn nhất vì nguy cơ độc tại chỗ cao hơn so với đường uống.

Đường tiêm: Tiêm bắp piroxicam với liều 20 - 40 mg/ngày.

Bôi tại chỗ: Bôi gel hoặc kem 0,5% lên vùng da lành tại chỗ đau, ngày 3 hoặc 4 lần.

Tương tác thuốc

Các NSAID khác và các thuốc chống đông: Không sử dụng đồng thời với piroxicam.

Thuốc chống đông loại cumarin và các thuốc có liên kết protein cao: Cần theo dõi người bệnh chặt chẽ để điều chỉnh liều dùng của các thuốc cho phù hợp, vì liên kết với protein cao, piroxicam có thể đẩy các thuốc khác ra khỏi protein của huyết tương.

Aspirin: Không nên điều trị thuốc đồng thời vì như vậy sẽ hạ thấp nồng độ của piroxicam trong huyết tương (khoảng 80% khi điều trị với 3,9 g aspirin), và không tốt hơn so với khi chỉ điều trị với aspirin, mà lại làm tăng ADR.

Lithi: Sẽ tăng độc tính lithi do làm tăng nồng độ của lithi trong huyết tương, vì vậy cần theo dõi chặt chẽ nồng độ của lithi trong huyết tương.

Các chất kháng acid: Không ảnh hưởng tới nồng độ của piroxicam trong huyết tương.

Ritonavir: Làm tăng nồng độ piroxicam trong huyết tương gây tăng nguy cơ độc tính do đó không nên dùng đồng thời.

Thuốc lợi tiểu: Làm giảm bài tiết natri qua nước tiểu, làm tăng nguy cơ suy thận.

Methotrexat: Phải thận trọng vì piroxicam làm giảm độ thanh thải của methotrexat dẫn đến tăng nồng độ methotrexat trong huyết tương, làm tăng độc tính của thuốc này, đặc biệt khi sử dụng liều cao.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bình bao kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Hiện nay, chưa có các thông tin về xử trí quá liều cấp về hiệu quả và không có khuyến cáo về tính hiệu quả giải độc đặc hiệu. Do đó, các biện pháp rửa dạ dày và điều trị hỗ trợ chung cần được áp dụng. Uống than hoạt có thể làm giảm hấp thu và tái hấp thu piroxicam có hiệu quả và như vậy sẽ làm giảm lượng thuốc còn lại trong cơ thể.

Thông tin qui chế

Piroxicam có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Agipiro; Ama; Arthicam IM; Auzion; Bicodan; Biocam; Brexin; Camxicam; Carocicam; Cyclotinum; Di-Emtelgic; Dinbutevic; Fedein; Feldene; Felpitil; Felxicam 20; Fenidel; Fenxicam; Fixbest; Hotemin; Ilratam; Ithevic; Kanocid; Kecam; Nysa; Payaram; Pecolin; Pexifen; Pimoint; Pirodim; Piromax; Pirorheum; pms-Piropharm; Polipirox; Prime-Pirocam; Pyrolox; Rascopi; Rhumagel; Rotrixon; Shinpoong Rosiden; Toricam; Unixicam; Xicavina.

POLYGELIN

Tên chung quốc tế: Polygeline.

Mã ATC: Không có.

Loại thuốc: Chất thay thế huyết tương.

Dạng thuốc và hàm lượng

Chai 500 ml và 1 000 ml dịch truyền keo 3,5% để thay thế huyết tương.

Thành phần cho chai 500 ml gồm: Polygeline 17,5 g, Na⁺ 72,5 mmol, K⁺ 2,55 mmol, Ca⁺⁺ 3,13 mmol, Cl⁻ 72,5 mmol, một lượng nhỏ sulfat và phosphat.

Các polypeptid giúp tạo cân bằng đặng trương trong dung dịch. Dung dịch không có chất bảo quản.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Polygeline là một chất làm tăng khối lượng huyết tương nhờ tác dụng thẩm thấu tích cực, gồm có các polypeptid trùng hợp (liên kết chéo với các câu urê sau khi xử lý bằng hexamethylen diisocyanat) dẫn xuất từ gelatin bò giáng hóa. Polygeline có khối lượng phân tử trung bình 30 000 dalton (dao động từ 5 000 đến 50 000 dalton), tác dụng như albumin. Áp lực thẩm thấu và độ nhớt tương tự như huyết tương người.

Trong thực nghiệm xuất huyết cấp trên chó, polygeline và các colloid nhân tạo khác có hiệu quả hơn các chất á tính (crystallloid)

nhu muối khoáng, để phục hồi lưu lượng máu đến cơ tim và vận chuyển oxy trong giai đoạn đầu hồi sức, nhưng phối hợp colloid - crystalloid cho kết quả tốt hơn khi dùng riêng lẻ colloid hoặc crystalloid.

Truyền 1,5 lít dung dịch 3,5% polygelin làm giảm 44% hoạt tính enzym chuyển angiotensin, nhưng chỉ làm giảm nồng độ protein huyết tương 16%, có thể do ion Ca^{2+} trong dung dịch polygelin.

Truyền dung dịch 3,5% polygelin cũng làm giảm nồng độ fibronectin huyết tương do tạo ra các phức hợp. Fibronectin làm các đại thực bào gắn vào fibrin và collagen, làm tăng chức năng thực bào của hệ lưới nội mô và có thể làm các đại thực bào tăng hấp thu các mảnh vụn collagen tuần hoàn trong huyết tương sau chấn thương hoặc bỏng.

Thời gian chảy máu tăng đáng kể sau khi điều trị bằng polygelin với muối khoáng (Ringer lactat). Tác dụng của polygelin đôi với thời gian chảy máu là do ức chế trực tiếp chức năng tiêu cầu và gián tiếp đối với các ion Ca^{2+} trong dung dịch polygelin.

Ngoài ra, polygelin cũng hoạt hóa bô thê.

Sau khi truyền 15 phút, polygelin có tác dụng làm tăng khối lượng huyết tương, tương quan trực tiếp với nồng độ huyết tương, thời gian tác dụng của 1 liều đơn có thể ước tính từ 4 - 6 giờ.

Nồng độ điều trị của thuốc: Giảm nồng độ calci trong máu: 2,5 mg/ml.

Dược động học:

Hấp thu: Tiêm truyền tĩnh mạch dung dịch 3,5%: Sinh khả dụng 100%.

Phân bố: Không gắn vào protein. Nửa đời phân bố: 1 giờ. Phân bố polygelin chủ yếu trong khoang nội mạch và nước tiểu trong vòng 1 giờ. Thể tích phân bố: 0,11 lít/kg. Toàn bộ thể tích phân bố: 8 lít. Chuyển hóa: Trong máu và gan: 3%. Các enzym hủy protein chuyển hóa khoảng 3% polygelin tạo thành acid amin có thể dùng để tổng hợp protein. Các chất chuyển hóa là acid amin không hoạt động.

Thải trừ: Polygelin chủ yếu thải trừ qua thận: 30% sau 2 giờ, 45% sau 12 giờ, 85% sau 48 giờ. Thải trừ không bị ảnh hưởng ở người có tốc độ lọc cầu thận (GFR) 31 - 90 ml/phút, giảm nhẹ khi GFR 11 - 30 ml/phút, giảm tới 27% sau 48 giờ ở người có GFR 2 - 10 ml/phút và tới 9,3% lúc 48 giờ ở người có GFR 0,5 - 2 ml/phút. Nửa đời thải trừ trung bình pha cuối 16,4 giờ ở người bệnh suy thận giai đoạn cuối.

Thải trừ qua ruột: 10 - 12%.

Nửa đời thải trừ: 3 - 8 giờ.

Chỉ định

Thay thế thể tích huyết tương trong điều trị khởi đầu sốc giảm thể tích do xuất huyết (rõ hay ẩn), bong, viêm phúc mạc, viêm tụy, vết thương giập nát.

Làm dịch thay thế trong thủ thuật thay huyết tương.

Tuần hoàn ngoài cơ thể.

Truyền tưới cơ quan cô lập.

Làm dung dịch vận chuyển một số thuốc (như insulin).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với polygelin.

Hen phế quản.

Bẩm chất giải phóng histamin.

Khiếm khuyết cầm máu.

Suy tim.

Tăng calci huyết.

Điều trị digitalis.

Thận trọng

Phải dùng polygelin rất thận trọng trong các trường hợp:

Tăng thể tích máu tuần hoàn và các hậu quả của nó (tăng thể tích tâm thu, tăng huyết áp) hoặc tăng thể tích dịch gan bào, hoặc loãng

máu, vì nguy cơ đặc biệt đối với người bệnh. Ví dụ: Suy tim sung huyết, tăng huyết áp, giãn tĩnh mạch thực quản, phù phổi, tăng chảy máu, vô niệu tại thận và sau thận.

Người bệnh có nguy cơ tăng giải phóng histamin (như người bệnh dị ứng, người bệnh có tiền sử giải phóng histamin, người bệnh trong vòng 7 ngày trước đã dùng các thuốc làm tăng giải phóng histamin như thuốc gây mê, thuốc giãn cơ, thuốc giảm đau, thuốc ức chế hạch và các thuốc kháng acetylcholin). Đôi với những trường hợp nói trên chỉ dùng polygelin sau các bước dự phòng thích hợp bằng các thuốc kháng thụ thể H_1 hoặc H_2 .

Nếu truyền polygelin với tốc độ nhanh không thích hợp, đặc biệt cho những người bệnh có thể tích máu bình thường, có thể gây giải phóng các chất hoạt mạch. Cơ chế chính xác của việc giải phóng histamin này khi truyền thuốc, cho đến nay vẫn chưa được biết rõ. Nồng độ calci trong máu có thể hơi tăng trong một thời gian ngắn. Máu láng có thể tăng tạm thời.

Chế phẩm polygelin chứa ion calci nên thận trọng với người bệnh đang dùng thuốc trợ tim.

Người bị bệnh thận, bị xuất huyết, bệnh gan mạn tính hoặc người có nguy cơ cơ bị phù phổi hoặc bệnh tim.

Áp suất tĩnh mạch trung tâm nên được kiểm soát để phòng tăng gánh tuần hoàn.

Theo dõi người bệnh ngay khi bắt đầu truyền, và phải dừng truyền ngay lập tức khi thấy có dấu hiệu của phản ứng phản vệ. Cũng nên dừng truyền ngay nếu thấy có dấu hiệu đái ít hoặc suy thận.

Thời kỳ mang thai

Trong nhiều năm, người ta đã sử dụng polygelin để điều trị các trường hợp chảy máu ở thời kỳ sinh đẻ hay các trường hợp mất máu trong sản phụ khoa mà không hề gặp tai biến. Thuốc cũng có thể được dùng để thay thế thể tích huyết tương trong lúc mang thai nếu không có sẵn máu để truyền.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Dị ứng, mày đay, hạ huyết áp trong thời gian ngắn, đỏ mặt, tăng nhiệt độ, run, khó thở.

Tuần hoàn: Nhịp tim chậm, nhịp tim nhanh.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, sốc, phù Quincke.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đối với những phản ứng nhẹ: Cho dùng các thuốc kháng histamin và corticoid.

Trường hợp sốc phản vệ, nên ngừng truyền và tiêm ngay adrenalin (tiêm tĩnh mạch chậm 5 - 10 ml dung dịch 1: 10 000 hay tiêm bắp hoặc tiêm dưới da 0,5 - 1 ml dung dịch 1: 1 000). Nên tiêm nhắc lại adrenalin cứ sau 15 phút cho đến khi tình trạng được cải thiện. Trong trường hợp trụy mạch cần phải thay thế máu, nhất là theo dõi áp suất tĩnh mạch trung tâm. Có thể phải truyền một lượng lớn dung dịch chất điện giải vi trong sốc phản vệ, huyết tương có thể bị mất đi 40% thể tích. Cũng có thể cho tiêm tĩnh mạch chậm chất đối kháng thụ thể H_1 như tiêm 10 - 20 mg clorpheniramin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Polygelin chỉ truyền tĩnh mạch.

Người lớn: Tổng liều và tốc độ truyền phụ thuộc vào lượng máu đã bị mất và các thông số huyết động. Tốc độ truyền bình thường không vượt quá 500 ml trong 60 phút, trừ khi cấp cứu.

Liều dùng:

Liều thông thường: 500 - 1 000 ml, tổng liều không được vượt quá 2 500 ml (hoặc khoảng 20 ml/kg/ngày). Nếu người bệnh mất một

lượng máu > 1 500 ml, cần phải truyền máu hơn là dùng polygelin và dung dịch muối khoáng. Phải rất thận trọng khi dùng một lượng lớn polygelin (> 2 500 - 3 000 ml/ngày), lượng lớn gây rối loạn đông máu và làm loãng máu.

Suy thận: Dung dịch polygelin 3,5%: 500 ml, 2 lần/tuần, trong 1 - 2 tháng cho người bệnh vô niệu hoàn toàn.

Suy gan: Không cần điều chỉnh liều.

Người cao tuổi: Chỉ giám liều ở người có chức năng thận suy giảm.

Trẻ em: Tổng liều và tốc độ truyền phụ thuộc vào lượng máu bị mất và thông số huyết động. Liều trung bình: 5 - 10 ml/kg. Trẻ suy thận: Chưa nghiên cứu.

Tương tác thuốc

Nên dùng thuốc rất cẩn thận cho người bệnh đang được điều trị bằng thuốc glycosid trợ tim vì các chế phẩm polygelin có chứa ion Ca^{2+} .

Độ ổn định và bảo quản

Không có những yêu cầu bảo quản đặc biệt. Dưới 3 °C, thuốc sẽ hóa gel nhưng sẽ trở lại dạng bình thường khi làm ấm lên. Không được truyền dung dịch lạnh cho người bệnh. Trạng thái đông lạnh không làm thay đổi tính chất hóa lý của thuốc. Thuốc không chứa chất bảo quản, nên khi đã mở bình, phải vứt bỏ dịch còn lại không dùng đến. Thuốc có thể được bảo quản ở nhiệt độ tới 25 °C trong vòng 5 năm. Không được dùng thuốc nếu bình bị hở (vết hàn bị vỡ) hoặc dung dịch bị nhiễm tạp chất.

Có thể trộn lẫn thuốc với các dịch truyền khác (muối, dextrose, dung dịch Ringer...) hay máu đã chống đông bằng heparin. Phải duy trì các khâu vô khuẩn. Có thể truyền các thuốc hòa tan trong nước cùng với polygelin như insulin, streptokinase... Bất cứ thuốc nào cho thêm phải được bơm vào bình qua một hốc nhỏ nằm cạnh nắp lọ.

Tương kỵ

Các chế phẩm polygelin chứa ion Ca^{2+} tương kỵ với máu chống đông bằng citrat, nên có thể có hiện tượng đông máu khi trộn lẫn máu có citrat với polygelin. Tuy nhiên, có thể truyền máu chống đông bằng citrat trước hoặc sau khi truyền polygelin với điều kiện phải rửa thật sạch dụng cụ truyền.

Quá liều và xử trí

Quá liều: Chủ yếu do truyền quá mức dẫn đến tăng gánh tuần hoàn, dẫn đến suy tim cấp, phổi phổi cấp.

Nếu có dấu hiệu đầu tiên của tăng gánh tuần hoàn, phải ngừng truyền ngay. Nếu cần, dùng liệu pháp oxygen, thuốc lợi tiểu (furosemid) đường tĩnh mạch.

POLYMYXIN B

Tên chung quốc tế: Polymyxin B.

Mã ATC: A07AA05, J01XB02, S01AA18, S02AA11, S03AA03.

Loại thuốc: Kháng sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng thuốc thường dùng là polymyxin B sulfat, là muối sulfat của một hoặc hỗn hợp của hai hay nhiều các polymyxin. Liều dùng được biểu thị dưới dạng polymyxin B base; 100 mg polymyxin B tương đương với 1 triệu đơn vị.

Dạng thuốc dùng tại chỗ: Dung dịch polymyxin B 1% hoặc thuốc mỡ, hỗn dịch được kết hợp cùng với các thuốc khác.

Polymyxin B sulfat:

Bột để pha dung dịch nhỏ mắt: Nồng độ 0,10 - 0,25% polymyxin B và neomycin sulfat;

Dung dịch nồng độ cao vô khuẩn để rửa đường niệu - sinh dục: Polymyxin B sulfat 200 000 đơn vị (polymyxin B) và 57 mg neosporin sulfat (40 mg neomycin) trong 1 ml.

Thuốc mỡ tra mắt:

Polymyxin B (10 000 đơn vị) và oxytetracyclin (30 mg) trong 1 g thuốc mỡ;

Polymyxin B (10 000 đơn vị), oxytetracyclin (5 mg) và hydrocortison (15 mg) trong 1 g thuốc mỡ;

Polymyxin B sulfat (10 000 đơn vị) và kẽm bacitracin (500 đơn vị) trong 1 g thuốc mỡ.

Polymyxin B sulfat 10 000 đơn vị/g thuốc mỡ, neomycin sulfat 0,35% (tính theo neomycin), kẽm bacitracin 400 đơn vị/g thuốc mỡ, hydrocortison 1%.

Polymyxin B sulfat 10 000 đơn vị/g thuốc mỡ, neomycin sulfat 0,35% (tính theo neomycin) và dexamethason 1%.

Dung dịch, hỗn dịch tra mắt:

Polymyxin B sulfat 10 000 đơn vị/ml hỗn dịch, neomycin sulfat 0,35% (tính theo neomycin) và dexamethason 1%.

Polymyxin B sulfat 10 000 đơn vị/ml dung dịch, neomycin sulfat 0,35% (tính theo neomycin) và gramicidin 0,0025%.

Polymyxin B sulfat 10 000 đơn vị/ml hỗn dịch, neomycin sulfat 0,35% (tính theo neomycin) và hydrocortison 1%.

Polymyxin B sulfat 10 000 đơn vị/ml hỗn dịch, neomycin sulfat 0,35% (tính theo neomycin) và prednisolon acetate 0,5%.

Polymyxin B sulfat 10 000 đơn vị/ml dung dịch và trimethoprim sulfat 0,1% (tính theo trimethoprim).

Thuốc tiêm tĩnh mạch: Lọ 500 000 đơn vị (dạng polymyxin B sulfat dùng để tiêm).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Polymyxin B và các polymyxin khác là nhóm những chất kháng sinh có mối liên quan chặt chẽ do các chủng *Bacillus polymyxa* tạo nên. Polymyxin B có tác dụng diệt khuẩn. Thuốc gắn vào phospholipid làm thay đổi tính thấm và thay đổi cấu trúc màng bào tương vi khuẩn, gây rò rỉ các thành phần bên trong.

Polymyxin B có tác dụng trên đa số các vi khuẩn Gram âm, trừ *Proteus* spp.. Thuốc đặc biệt hiệu quả đối với *Pseudomonas aeruginosa*. Những chủng vi khuẩn Gram âm nhạy cảm khác bao gồm *Acinetobacter* spp., *Enterobacter*, *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Haemophilus influenzae*, *Salmonella*, *Bordetella pertussis*, *Shigella*. Loại *Vibrio cholerea* O1 còn nhạy cảm nhưng hai typ El Tor và O139 đã kháng thuốc. Các vi khuẩn như *Serratia*, *Burkholderia*, *Providencia* spp. và *Bacteroides fragilis* thường kháng thuốc. Polymyxin B không có tác dụng đối với *Neisseria* spp., vi khuẩn ký khí, vi khuẩn Gram dương. Một số nấm như *Coccidioides immitis* còn nhạy cảm, nhưng hầu hết đã kháng thuốc. Vi khuẩn phát triển kháng thuốc chậm và ít xảy ra với polymyxin B. Có sự kháng chéo hoàn toàn giữa các dẫn chất của colistin (polymyxin E) và polymyxin B, nhưng không thấy có tư liệu về sự kháng chéo giữa các polymyxin và các kháng sinh khác. Hoạt tính kháng khuẩn của polymyxin B tăng lên khi kết hợp với cloramphenicol, tetracyclin, sulfonamid và trimethoprim. Tác dụng của thuốc giảm đi khi có mặt các ion kim loại kiềm thổ hóa trị 2 như calci, magnesi. Tác dụng này ít rõ trên *in vivo* so với *in vitro*. Polymyxin B được dùng tại chỗ, thường phối hợp với các thuốc khác để điều trị nhiễm khuẩn da, mắt, tai và một số nhiễm khuẩn khác do vi khuẩn nhạy cảm.

Thuốc nhỏ mắt có chứa polymyxin B kết hợp với neomycin sulfat và gramicidin đã được sử dụng để dự phòng nhiễm khuẩn cho người bệnh sau phẫu thuật mắt, kết hợp với propamidin isetonat để điều trị viêm giác mạc do acanthamoeba.

Polymyxin B đã được dùng đường uống cùng với các thuốc khác trong phác đồ khử khuẩn chọn lọc đường tiêu hoá.

Mặc dù vẫn còn có chế phẩm thuốc tiêm để điều trị nhiễm khuẩn Gram âm nhạy cảm và đặc biệt là *Pseudomonas aeruginosa* nhưng nhiều thuốc khác được ưa dùng vì polymyxin B rất độc với thận. Polymyxin B đã được đưa vào dưới màng não để điều trị viêm màng não, hoặc tiêm vào dưới kẽ mạc để điều trị nhiễm khuẩn mắt.

Được động học

Polymyxin B sulfat hấp thu tốt qua phúc mạc; không hấp thu qua đường tiêu hóa, trừ ở trẻ nhỏ có thể hấp thu tối 10% liều; không hấp thu đáng kể qua niêm mạc và da nguyên vẹn hoặc bị tróc lớp phủ ngoài như trong trường hợp bị bỏng nặng.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2 giờ khi tiêm bắp nhưng không ổn định, một phần polymyxin B sulfat bị bắt hoạt bởi huyết thanh.

Polymyxin B phân bố rộng rãi đến màng tế bào trong mô cơ thể, polymyxin B không gắn nhiều với protein huyết tương. Thuốc không phân bố trong dịch não tủy (kể cả khi màng não bị viêm) và không qua nhau thai. Có sự tích lũy thuốc sau khi dùng liều nhắc lại.

Nửa đời huyết thanh của thuốc trên người lớn có chức năng thận bình thường khoảng 4,5 - 6 giờ và kéo dài ở người suy thận, kéo dài 2 - 3 ngày ở người bệnh có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 10 \text{ ml/phút}$.

Thái trừ chính qua lọc cầu thận. Khoảng 60% lượng thuốc hấp thu được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng không đổi. Ở người lớn, trong khoảng thời gian giữa 12 - 24 giờ sau liều ban đầu, thấy rất ít polymyxin B trong nước tiểu, có thể do thuốc gắn với phospholipid của màng tế bào thận. Thuốc còn tiếp tục bài tiết trong 24 - 72 giờ sau liều cuối cùng. Trẻ nhỏ, bài tiết polymyxin B nhanh hơn người lớn; 40 - 60% lượng thuốc hấp thu được bài tiết trong vòng 8 giờ trong nước tiểu. Lọc máu hay lọc màng bụng không loại trừ đáng kể polymyxin B.

Chỉ định

Điều trị tại chỗ:

Nhiễm khuẩn mắt do các chủng nhạy cảm *Pseudomonas aeruginosa* (viêm, loét giác mạc, viêm kết mạc, bờ mi).

Nhiễm khuẩn nông ở mắt do vi khuẩn nhạy cảm (thường kết hợp với các kháng sinh khác).

Viêm tai ngoài do vi khuẩn nhạy cảm (thường kết hợp với các kháng sinh khác và corticosteroid).

Tưới các vết thương, băng quang do nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*.

Cho uống cùng các kháng sinh khác trong phác đồ khử nhiễm chọn lọc đường tiêu hóa ở người bệnh có nguy cơ cao bị nhiễm nội sinh.

Dự phòng nhiễm khuẩn mắt ở người phẫu thuật mắt (nhỏ mắt polymyxin, neomycin cùng gramiciclin).

Điều trị toàn thân: Hiện nay, việc sử dụng polymyxin B toàn thân được thay thế bằng các kháng sinh khác ít độc hơn. Polymyxin B chỉ dành cho các nhiễm khuẩn để doạ tính mạng do các vi khuẩn kháng thuốc được lựa chọn; được dùng trong liệu pháp hít để điều trị nhiễm khuẩn Gram âm kháng các thuốc được lựa chọn.

Tiêm vào khoang dưới màng nhện trong nhiễm khuẩn màng não do vi khuẩn nhạy cảm đã kháng các kháng sinh ít độc.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với bất cứ polymyxin nào hoặc các thành phần khác của thuốc.

Sử dụng đồng thời với thuốc phong bế thần kinh - cơ.

Dùng chế phẩm kết hợp với corticosteroid trong nhiễm nấm, nhiễm virus hoặc nhiễm khuẩn có mủ ở mắt, tai và nhiễm *Mycobacterium*.

Thận trọng

Vì polymyxin B có thể gây độc thận và thần kinh nghiêm trọng, chỉ dùng đường toàn thân ở bệnh viện có trang bị đầy đủ, dưới sự

giám sát thường xuyên của thày thuốc có kinh nghiệm. Chỉ dùng polymyxin B tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm vào ống tuy sống cho người bệnh nội trú đã được làm dày đủ xét nghiệm chức năng thận.

Tránh dùng kết hợp polymyxin B tại chỗ với polymyxin B toàn thân vì có khả năng gây ngộ độc do tích lũy.

Thời kỳ mang thai

Độ an toàn của polymyxin B chưa được xác định ở phụ nữ mang thai. Tránh dùng polymyxin cho người mang thai, trừ khi thật cần thiết và không có thuốc khác thay thế.

Thời kỳ cho con bú

Không biết polymyxin B có bài tiết trong sữa người hay không. Vì có nhiều thuốc bài tiết trong sữa người, không cho con bú trong khi điều trị với polymyxin B.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng tại chỗ, polymyxin B có độc tính thấp, dạng thuốc mỡ có thể gây kích ứng mắt. Các phản ứng dị ứng với polymyxin B hiếm gặp, tuy nhiên các chế phẩm có kết hợp với các thuốc khác như neomycin hoặc chất bảo quản có thể gây dị ứng khi bôi ngoài da. Độc hại thận, thần kinh, tai và tiền đình là những ADR nghiêm trọng nhất của liệu pháp tiêm polymyxin B sulfat, rất hay xảy ra ở những người bệnh dùng liều cao, hoặc ở người có suy thận không được giảm liều sử dụng.

Ít gặp, $1/1\ 000 < \text{ADR} < 1/100$

Tim mạch: Đỗ bừng mặt.

TKTW: Độc hại thần kinh (kích thích, ngủ lơ mơ, mắt điều hòa, dị cảm quanh miệng, tê các chi, nhìn mờ).

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm calci huyết, giảm natri huyết, giảm kali huyết, giảm clorid huyết.

Tại chỗ: Đau chỗ tiêm.

Thần kinh - cơ và xương: Phong bế thần kinh - cơ, yếu ót.

Thận: Độc hại thận.

Hô hấp: Ngừng hô hấp.

Khác: Kích thích màng não khi tiêm vào ống tuy sống.

Hiếm gặp, $\text{ADR} < 1/1\ 000$

TKTW: Sốt do thuốc.

Da: Mày đay, ngoại ban.

Huyết học: Tăng bạch cầu ura eosin.

Khác: Phản ứng phản vệ với khó thở và nhịp tim nhanh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Sự phong bế thần kinh - cơ, do thuốc, không dễ phục hồi và kháng lại tác dụng của neostigmin và edrophonium; calci clorid có tác dụng tốt trong một số trường hợp.

Nếu bài niệu giảm, creatinin huyết thanh tăng, hoặc xuất hiện dấu hiệu liệt hô hấp trong khi điều trị với polymyxin B, phải ngừng thuốc.

Nếu bội nhiễm xảy ra do phát triển quá mức những vi sinh vật không nhạy cảm (gồm cả nấm) trong khi điều trị với polymyxin B, cần áp dụng liệu pháp thích hợp. Nếu có mẫn cảm với polymyxin B tại chỗ, phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Rửa băng quang: Rửa liên tục 10 ngày với dung dịch polymyxin B được chuẩn bị bằng cách hòa tan 20 mg (tương đương với 200 000 đơn vị) vào 1 lít dung dịch muối đằng trương; thường dùng không quá 1 lít dịch rửa mỗi ngày trừ khi hiệu suất bài niệu cao; hiệu chỉnh tốc độ rửa thuốc theo hiệu suất bài niệu của người bệnh.

Dung dịch tưới tại chỗ: Dùng dung dịch 0,1 - 0,3% để tưới vết thương nhiễm khuẩn. Không được dùng quá 2 triệu đơn vị mỗi ngày ở người lớn.

Khử khuẩn ruột. Uống 100 000 - 200 000 đơn vị/kg/24 giờ, chia 3 - 4 lần (6 - 8 giờ uống một lần).

Mắt: Dung dịch nhô mắt 0,10 - 0,25% nhô vào két mạc mỗi mắt 1 - 3 giọt, mỗi giờ một lần, sau đó tùy theo mức độ hiệu quả, giảm xuống 1 - 2 giọt, ngày 4 - 6 lần.

Dung dịch tiêm vào dưới két mạc: Người lớn và trẻ em, tiêm 100 000 đơn vị/ngày. Tối đa 25 000 đơn vị/kg/ngày.

Tai: Dung dịch hoặc hỗn dịch dùng cho tai được nhô lượng rất ít vào tai ngoài sạch và khô để dự phòng sự tích lại của két tua thuốc quá thừa trong ống tai và thường nhô 3 - 4 lần mỗi ngày.

Tiêm trong ống sống: Người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên, tiêm liều 50 000 đơn vị/lần/ngày trong 3 - 4 ngày, sau đó cách ngày 1 lần trong ít nhất 2 tuần sau khi cấy dịch não tuy âm tính.

Trẻ em dưới 2 tuổi: Tiêm liều 20 000 đơn vị/lần/ngày trong 3 - 4 ngày, hoặc 25 000 đơn vị cách ngày 1 lần; sau đó cách ngày 1 lần, dùng liều 25 000 đơn vị trong ít nhất 2 tuần sau khi cấy dịch não tuy âm tính.

Nhiễm khuẩn do *Pseudomonas aeruginosa*:

Tránh dùng đường toàn thân khi có thể.

Người lớn và trẻ em trên 1 tuổi: Liều 15 000 - 25 000 đơn vị/kg/ngày (tối đa 25 000 đơn vị/kg/ngày), chia 2 lần, tiêm tĩnh mạch.

Trẻ em dưới 1 tuổi: Liều tối 40 000 đơn vị/kg/ngày, chia 2 lần, tiêm tĩnh mạch.

Người lớn và trẻ em suy thận: Phải giảm liều tiêm tĩnh mạch, liều tối đa được khuyến cáo là 15 000 đơn vị/kg/ngày.

Khí dung (người lớn và trẻ em trên 2 tuổi): Liều 2 - 2,5 mg/kg/ngày, mỗi 6 giờ một lần, nồng độ thuốc trong dung dịch khí dung không được vượt quá 10 mg/ml.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản bột vô khuẩn polymyxin B sulfat tránh ánh sáng và ở nhiệt độ dưới 30 °C. Dung dịch nước polymyxin B sulfat bảo quản ở 2 - 8 °C. Phải bỏ phần dung dịch đã pha để tiêm không dùng đến sau 72 giờ. Không bảo quản thuốc trong dung dịch kiềm vì kém ổn định.

Tương ky

Polymyxin B sulfat tương ky với dung dịch acid hoặc kiềm mạnh, amphotericin B, cephalothin natri, cloramphenicol natri succinat, clorothiazid natri, heparin natri, nitrofurantoin natri, penicilin, prednisolon natri phosphat, tetracyclin; muối calci và magnesi, cobalt, mangan, sắt.

Quá liều và xử trí

Những triệu chứng quá liều gồm liệt hô hấp, độc với tai, độc với thận. Tiến hành điều trị hỗ trợ; có thể cần hỗ trợ hô hấp.

Thông tin quy chế

Polymyxin B sulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

POVIDON IOD

Tên chung quốc tế: Povidone iodine.

Mã ATC: D08AG02, D09AA09, D11AC06, G01AX11, R02AA15, S01AX18.

Loại thuốc: Sát khuẩn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Còn thuốc 10%, bình 500 ml.

Bột phun xịt khí dung 2,5% (kl/kl), bình 100 ml.

Thuốc súc miệng 1%, lọ 250 ml.

Mỡ 10% (kl/kl), tuýp 20 g và 80 g.

Dung dịch dùng ngoài da 7,5%, lọ nhựa 250 ml.

Nước gội đầu 4%, lọ nhựa 250 ml

Dung dịch rửa âm đạo 10%, lọ nhựa 250 ml.

Gel bôi âm đạo 10% (kl/kl), lọ 80 g.

Viên đặt âm đạo 200 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Povidon iod (PVP - I) là phức hợp của iod với polyvinylpyrrolidon (povidon), chứa 9 - 12% iod, dễ tan trong nước và trong cồn; dung dịch chứa 0,85 - 1,2% iod có pH 3,0 - 5,5. Povidon được dùng làm chất mang iod. Dung dịch povidon - iod giải phóng iod dần dần, do đó kéo dài tác dụng sát khuẩn diệt khuẩn, nấm, virus, động vật đơn bào, kén và bào tử. Vì vậy tác dụng của thuốc kém hơn các chế phẩm chứa iod tự do, nhưng ít độc hơn, vì lượng iod tự do thấp hơn, dưới 1 phần triệu trong dung dịch 10%. Iod thẩm thấu qua da và thải qua nước tiểu. Hấp thu toàn thân phụ thuộc vào vùng và tình trạng sử dụng thuốc (diện rộng, da, niêm mạc, vết thương, các khoang trong cơ thể). Khi dùng làm dung dịch rửa các khoang trong cơ thể, toàn bộ phức hợp cao phân tử povidon - iod cũng có thể được cơ thể hấp thu. Phức hợp này không chuyển hóa hoặc đào thải qua thận. Thuốc được hệ liên võng nội mô lọc giữ.

Chỉ định

Khử khuẩn và sát khuẩn các vết thương ô nhiễm và da, niêm mạc trước khi phẫu thuật.

Lau rửa các dụng cụ y tế trước khi tiệt khuẩn.

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với iod. Dùng thường xuyên ở người bệnh có rối loạn tuyến giáp (đặc biệt bướu giáp nhân coloid, bướu giáp lúu hành và viêm tuyến giáp Hashimoto), thời kỳ mang thai và thời kỳ cho con bú.

Thủng màng nhĩ hoặc bôi trực tiếp lên màng não. Khoang bị tổn thương nặng.

Trẻ nhỏ dưới 2 tuổi, nhất là trẻ đẻ thiếu tháng, trẻ sơ sinh, trẻ đẻ ra có cân nặng dưới 1,5 kg (vì có thể gây nhược giáp).

Thận trọng

Cân thận trọng khi dùng thường xuyên trên vết thương đối với người bệnh có tiền sử suy thận, đối với người bệnh đang điều trị bằng lithi.

Thời kỳ mang thai và thời kỳ cho con bú

Tránh dùng thường xuyên cho các đối tượng này, vì iod qua được hàng rào thai và bài tiết qua sữa. Mặc dù chưa có bằng chứng về nguy hại, nhưng vẫn nên thận trọng và cần cân nhắc giữa lợi ích điều trị và tác dụng có thể gây ra do hấp thu iod đối với sự phát triển và chức năng của tuyến giáp thai nhi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chế phẩm có thể gây kích ứng tại chỗ, mặc dù thuốc ít kích ứng hơn iod tự do. Dùng với vết thương rộng và vết bỏng nặng, có thể gây phản ứng toàn thân.

Thường gặp, ADR > 1/100

Iod được hấp thu mạnh ở vết thương rộng và bỏng nặng có thể gây nhiễm acid chuyển hóa, tăng natri huyết và tổn thương chức năng thận.

Đối với tuyến giáp: Có thể gây giảm năng giáp và nếu có giảm năng giáp tiềm tàng, có thể gây cơn nhiễm độc giáp.

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính (ở những người bệnh bị bỏng nặng).

Thần kinh: Co giật (ở những người bệnh điều trị kéo dài).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính (trường hợp bị bỏng nặng).

Thần kinh: Cơn động kinh (nếu điều trị PVP - I kéo dài).

Dị ứng, như viêm da do iod, đốm xuất huyết, viêm tuyến nước bọt, nhưng với tỷ lệ rất thấp.

Đã thấy iod trong nước ôi của người mẹ dùng povidon iod gây suy giáp và bướu giáp bẩm sinh do thuốc ở trẻ sơ sinh, mặc dù người mẹ dùng lượng thấp iod làm thuốc sát khuẩn. Tuy nhiên, PVP - I cũng có thể gây cường giáp.

Liều lượng và cách dùng

Povidon - iod là thuốc sát khuẩn có phô kháng khuẩn rộng, khô nhanh, chủ yếu là dùng ngoài. Liều dùng tùy thuộc vào vùng và tình trạng nhiễm khuẩn, vào dạng thuốc và nồng độ:

Dung dịch 10%:

Người lớn bôi dung dịch không pha loãng lên vùng da để khử khuẩn hoặc vào vùng tổn thương (*Herpes simplex, zona, vết thương*) để tránh nhiễm khuẩn. Ngày bôi 2 lần và nếu cần, thì phủ gạc lên vết thương.

Liều trẻ em và người cao tuổi dùng như liều người lớn.

Bột khô để phun 2,5%:

Người lớn và trẻ em trên 2 tuổi: Phải lắc kỹ lọ, phun thuốc vào vùng tổn thương từ khoảng cách 15 - 20 cm tới khi bột phủ kín vết thương, nếu cần thì phủ gạc lên vết thương.

Không phun vào các khoang niêm mạc.

Dung dịch súc miệng 1%:

Người lớn và trẻ em trên 6 tuổi: Dùng dung dịch không pha hoặc pha loãng một nửa với nước ấm.

Mỗi lần súc miệng khoảng 10 ml trong 30 giây và không được nuốt. Ngày có thể súc miệng tới 4 lần, và có thể kéo dài tới 14 ngày liền.

Viên đặt âm đạo: 200 mg

Người lớn và người cao tuổi: Đặt buổi sáng và buổi tối, mỗi lần 1 viên, dùng liên tục 14 ngày. Trước khi đặt sâu vào âm đạo, phải làm ẩm viên thuốc bằng nước để thuốc khuếch tán tốt và không gây kích ứng tại chỗ. Nếu có kinh nguyệt trong khi đang điều trị, vẫn tiếp tục điều trị.

Tương tác thuốc

Tác dụng kháng khuẩn bị giảm khi có kiềm và protein. Xà phòng không làm mất tác dụng.

Tương tác với các hợp chất thủy ngân: Gây ăn da. Thuốc bị mất tác dụng với natri thiosulfat, ánh sáng mặt trời, nhiệt độ cao, và các thuốc sát khuẩn khác.

Có thể cản trở test thăm dò chức năng tuyến giáp.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ dưới 25 °C, tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Povidon - iod tương kỵ với các chất khử.

Quá liều và xử trí

Lượng iod quá thừa sẽ gây bướu giáp, nhược giáp hoặc cường giáp. Dùng chế phẩm nhiều lần trên vùng da tổn thương rộng hoặc bong sê gây nhiều ADR như vị kim loại, tăng tiết nước bọt; đau rát họng và miệng, mắt bị kích ứng, sung, đau dạ dày, ỉa chảy, khó thở do phù phổi. Có thể bị nhiễm acid chuyển hóa, tăng natri huyết và tổn thương thận.

Trong trường hợp uống nhầm một lượng lớn povidon - iod, phải điều trị triệu chứng và hỗ trợ, chú ý đặc biệt đến cân bằng điện giải, chức năng thận và tuyến giáp.

Thông tin qui chế

Povidon - iod có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Betadine; Femecare; Gynodine; Hanvidon; Oculotect Fluid; Polkab; Povidine; Povidon; PVP Iodine; Supobac; Tearidone; Uzalk; Wokadine.

PRALIDOXIM

Tên chung quốc tế: Pralidoxime.

Mã ATC: V03AB04.

Loại thuốc: Thuốc giải độc (phosphat hữu cơ có hoạt tính kháng cholinesterase).

Dạng thuốc và hàm lượng:

Bột để pha dung dịch tiêm: 1 g pralidoxim clorid.

Thuốc tiêm: Pralidoxim mesilat 200 mg/ml (ống 5 ml).

Thuốc tiêm: 600 mg pralidoxim clorid.

Thuốc tiêm dạng kết hợp: 600 mg pralidoxim clorid/2 ml và 2,1 mg atropin/0,7 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pralidoxim là 2-formyl-1-methyl pyridinium clorid oxim, có tác dụng chính làm hoạt hóa trở lại cholinesterase (chủ yếu ở ngoài hệ thống TKTW) khi enzym này vừa mới bị phosphoryl hóa làm mất hoạt tính do ngộ độc một số phosphat hữu cơ. Tác dụng hoạt hóa trở lại cholinesterase của thuốc được cho là do ion 2-formyl-1-methylpyridinium. Pralidoxim loại bỏ nhóm phosphoryl ra khỏi enzym bị ức chế bằng cách tạo nên một phức hợp oxim và làm enzym hoạt động trở lại để hủy acetylcholin tích lũy ở chỗ nối thần kinh - cơ làm cho cơ hết liệt. Pralidoxim cũng giải độc một số phosphat hữu cơ bằng phản ứng hóa học trực tiếp và cũng có thể phản ứng trực tiếp với cholinesterase để enzym không bị ức chế. Phải dùng pralidoxim sớm trong vòng 24 giờ sau khi bị ngộ độc phospho hữu cơ, vì để lâu enzym bị phosphoryl hóa sẽ không thể hồi phục và cholinesterase mới tổng hợp phải thay thế enzym bị ức chế. Pralidoxim có tác dụng đối kháng không bằng nhau đối với các chất kháng cholinesterase, một phần vì thời gian trở thành kháng thuốc của enzym bị ức chế thay đổi và phụ thuộc vào phosphat hữu cơ đặc hiệu gắn kết với cholinesterase.

Pralidoxim cũng phục hồi hoạt tính của cholinesterase khi bị carbamyl hóa làm mất hoạt tính. Nhưng cholinesterase bị carbamyl hóa có tốc độ phục hồi hoạt tính tự nhiên nhanh hơn nhiều so với cholinesterase bị phosphoryl hóa.

Tác dụng quan trọng nhất của pralidoxim là làm cơ hô hấp hết liệt. Vì pralidoxim ít có hiệu quả làm giảm ức chế trung tâm hô hấp nên bao giờ atropin cũng được dùng đồng thời để ngăn chặn tác dụng của acetylcholin tích lũy ở vị trí đó. Pralidoxim làm giảm không nhiều các triệu chứng và các dấu hiệu của muscarin như chảy nước bọt, co thắt phế quản..., do đó pralidoxim phối hợp với atropin để cải thiện các triệu chứng muscarin và chẹn trực tiếp tích lũy acetylcholin dư thừa ở các vị trí khác nhau, bao gồm cả trung tâm hô hấp.

Dược động học

Hấp thu: Pralidoxim clorid hấp thu chậm, thắt thường và không hoàn toàn sau khi uống. Vì vậy, ngày nay thuốc không dùng ở dạng uống nữa. Nghiên cứu trên động vật, nồng độ điều trị tối thiểu của pralidoxim trong huyết tương sau khi uống là 4 microgam/ml. Nồng độ đỉnh của thuốc đạt được trong huyết tương 5 - 15 phút sau khi tiêm tĩnh mạch và 10 - 20 phút sau khi tiêm bắp pralidoxim clorid. Ở người lớn khoẻ mạnh, cần tiêm tĩnh mạch pralidoxim clorid với liều 7,5 - 10 mg/kg để có nồng độ oxim trong huyết tương 4 microgam/ml hoặc cao hơn ở 1 giờ sau khi tiêm. Cần dùng các liều tiêm bắp 7,5 - 10 mg/kg để đạt nồng độ đầu tiên trong huyết tương 4 microgam/ml hoặc lớn hơn và chỉ các liều tiêm bắp 10 mg/kg mới có tác dụng duy trì nồng độ oxim trong huyết tương ở mức 4 microgam/ml hoặc lớn hơn trong 1 giờ.

Phân bố: Pralidoxim phân bố rộng rãi trong dịch ngoại bào, tỷ lệ liên kết với protein huyết tương không đáng kể. Do cấu trúc amoni

bậc 4, thuốc thường được coi không vào được hệ TKTW, tuy nhiên gần đây còn tranh luận về điểm này. Chưa biết pralidoxim có được phân bố trong sữa người hay không.

Thái trừ: Pralidoxim được chuyển hóa trong gan. Nửa đời thái trừ của thuốc ở người bệnh có chức năng thận bình thường thay đổi trong phạm vi 0,8 - 2,7 giờ. Pralidoxim thái trừ nhanh trong nước tiểu dưới dạng không thay đổi và một chất chuyển hóa. Khoảng 80 - 90% của một liều pralidoxim clorid tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp được bài tiết dưới dạng không thay đổi trong vòng 12 giờ sau khi tiêm. Pralidoxim có tác dụng tương đối ngắn và có thể phải tiêm nhắc lại nhiều lần, đặc biệt khi người bệnh có bất cứ một biểu hiện nào chứng tỏ là vẫn còn tiếp tục hấp thu chất độc. Ông thận tích cực tiệt làm thuốc đào thải nhanh trong vài giờ.

Chỉ định

Pralidoxim được chỉ định đồng thời với atropin (không thay thế được atropin) trong nhiễm độc phosphat hữu cơ có hoạt tính kháng cholinesterase.

Quá liều các thuốc kháng cholinesterase dùng trong bệnh nhược cơ (như neostigmin, ambenonium, pyridostigmin).

Nhiễm hoi độc thần kinh (như sarin, soman, tabun...).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với pralidoxim hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Phải sử dụng thận trọng pralidoxim dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc.

Sử dụng thận trọng pralidoxim ở người bệnh bị bệnh nhược cơ đã được điều trị với các thuốc kháng cholinesterase, vì pralidoxim có thể thúc đẩy một cơn nhược cơ sờm đến.

Sử dụng thận trọng và giám liều pralidoxim ở người bệnh suy thận. Tránh dùng succinylcholin, theophyllin, aminophyllin và các thuốc ức chế hô hấp (ví dụ barbiturat, morphin, phenothiazin) ở người bệnh bị ngộ độc các hợp chất kháng cholinesterase.

Tiêm tĩnh mạch pralidoxim phải thực hiện chậm và tốt hơn bằng cách tiêm truyền, vì một số ADR như nhịp tim nhanh, co thắt thanh quản và cứng đờ cơ hoặc tăng huyết áp được cho là do tốc độ tiêm quá nhanh trong một số ít trường hợp. Cần theo dõi huyết áp trong quá trình điều trị.

Điều trị ngộ độc phosphat hữu cơ phải được thực hiện ngay mà không cần đợi kết quả xét nghiệm.

Tính an toàn và tác động của thuốc đối với trẻ nhỏ hiện nay chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai

Chưa biết pralidoxim có gây độc hại đối với thai hay không khi dùng cho phụ nữ mang thai. Chỉ dùng pralidoxim cho phụ nữ mang thai nếu thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết pralidoxim có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Pralidoxim chỉ dùng khi người mẹ đang bị nhiễm độc phosphat hữu cơ, lúc đó không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Pralidoxim thường dung nạp tốt. Rất khó phân biệt các ADR của pralidoxim với các tác dụng của atropin hoặc độc tính của phosphat hữu cơ.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, ngủ lơ mơ, đau vùng tiêm.

Mắt: Hoa mắt, nhìn mờ, song thị, suy giảm điều tiết.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Tim: Nhịp tim nhanh.

Hô hấp: Tăng thông khí.

Cơ: Yếu cơ.

Da: Ban dát sần.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Gan: Tăng nhất thời ALT và AST trong huyết thanh.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Co thắt thanh quản, co cứng đờ.

Tăng huyết áp: Do tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc liều cao.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong khi tiêm truyền tĩnh mạch pralidoxim, nếu xảy ra tăng huyết áp, hãy ngừng tiêm truyền hoặc giảm tốc độ tiêm truyền. Tiêm tĩnh mạch 5 mg phentolamin mesylat có thể nhanh chóng làm mất triệu chứng tăng huyết áp này.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Pralidoxim thường được dùng dưới nhiều dạng muối clorid, mesilat, iodid hoặc methyl sulfat. Liều lượng được biểu thị theo dạng muối khác nhau. Muối clorid được ưa dùng vì tính tương hợp sinh lý và độ hòa tan tốt trong nước.

Các muối pralidoxim thường được dùng tiêm tĩnh mạch và tốt hơn, tiêm truyền tĩnh mạch trong 15 - 30 phút. Ở người bệnh có phù phổi hoặc nếu tiêm truyền tĩnh mạch không thực hiện được, hoặc nếu muốn có tác dụng nhanh hơn, tiêm tĩnh mạch chậm dung dịch pralidoxim clorid chứa 50 mg/ml trong thời gian ít nhất 5 phút. Cũng có thể tiêm bắp hoặc dưới da pralidoxim.

Bột vô khuẩn pralidoxim clorid để tiêm được pha chế bằng cách: Cho thêm 20 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ chứa 1 g thuốc để có dung dịch chứa 50 mg/ml. Vì thể tích dung môi pha loãng cần dùng tương đối lớn, không được dùng nước vô khuẩn để tiêm có chứa chất bảo quản. Sau khi pha, chỉ dùng dung dịch pralidoxim clorid trong vòng vài giờ. Để truyền tĩnh mạch, liều đã tính toán của dung dịch pralidoxim clorid được pha loãng thêm tới thể tích 100 ml với dung dịch natri clorid 0,9%.

Để tiêm bắp, pha chế dung dịch pralidoxim clorid tiêm bằng cách cho thêm 3 ml nước vô khuẩn để pha tiêm hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để tiêm vào lọ chứa 1 g thuốc để có dung dịch chứa 300 mg/ml.

Liều lượng:

Ngộ độc thuốc trừ sâu phosphat hữu cơ

Để điều trị ngộ độc phosphat hữu cơ ức chế cholinesterase, cần dùng atropin đồng thời với pralidoxim, tác dụng của atropin có thể thấy trước khi dùng pralidoxim. Pralidoxim có tác dụng tốt nhất nếu được chỉ định trong vòng 24 giờ sau khi bị ngộ độc.

Atropin sulfat:

Người lớn: Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 2 mg atropin, cứ 10 - 30 phút tiêm một lần cho đến khi các dấu hiệu và triệu chứng muscarin giảm xuống hoặc có dấu hiệu ngộ độc atropin. Trong trường hợp nặng đã có một số trung tâm tiêm nhắc lại cứ 5 phút 1 lần.

Trẻ em: Liều ít nhất là 50 microgam/kg đã được sử dụng, tuy nhiên ở Anh cho liều 20 microgam/kg (tối đa 2 mg) cứ sau 5 - 10 phút. Trong trường hợp nhiễm độc vừa tới nặng, thường duy trì trạng thái ngấm atropin trong vòng ít nhất 48 giờ và kéo dài cho tới khi hết triệu chứng. Khi dùng atropin liều cao, tránh dùng dung dịch có chất bảo quản như benzyl alcohol hoặc clorobutanol vì có tiềm năng gây độc.

Pralidoxim:

Tiêm truyền tĩnh mạch: Liều tiêm truyền đầu tiên là 1 - 2 g pralidoxim clorid (hoặc pralidoxim iod, mesilat) cho người lớn (truyền trong 15 - 30 phút), hoặc 20 - 40 mg/kg cho trẻ em (truyền trong 30 phút). Liều tiêm truyền có thể được nhắc lại trong khoảng 1 giờ và sau đó cứ 8 - 12 giờ nếu thấy cần thiết (nếu yếu cơ không đỡ). Cần phải giảm liều pralidoxim clorid ở người bệnh suy thận.

Một cách dùng khác là tiêm truyền tĩnh mạch liên tục 200 - 500 mg thuốc mỗi giờ. Trong trường hợp nặng, đặc biệt sau khi ngộ độc qua đường tiêu hóa, cần theo dõi điện tâm đồ, vì chất kháng cholinesterase có thể gây блок tim. Chất kháng cholinesterase ở đoạn cuối ruột tiếp tục được hấp thu nên vẫn tiếp tục bị ngộ độc, trong trường hợp này, có thể cần tiêm các liều pralidoxim bổ sung cứ 3 - 8 giờ một lần. Trong tất cả các trường hợp ngộ độc phospho hữu cơ, cần theo dõi chất chẽ người bệnh trong ít nhất 24 giờ.

Tiêm bắp: Liều dùng phụ thuộc vào các triệu chứng lâm sàng. Triệu chứng nhẹ bao gồm mắt nhìn mờ và đau nhức, chảy nước mắt, chảy nước mũi, nước rãnh, cảm giác ép ngực hoặc khó thở, run toàn thân hoặc giật cơ, nôn và buồn nôn, rối loạn tiết dịch đường hô hấp: Tiêm bắp 600 mg pralidoxin clorid, tiêm tiếp liều thứ hai và thứ ba cứ sau 15 phút nếu triệu chứng vẫn duy trì (tổng liều không quá 1 800 mg); nếu triệu chứng vẫn còn, tiêm nhắc lại đợt điều trị trên sau 1 giờ liều tiêm cuối cùng. Triệu chứng nặng bao gồm rối loạn hành vi, khó thở nặng hoặc tiết dịch đường hô hấp, giật cơ nặng và yếu toàn thể, tiêu tiện và đại tiện không tự chủ, co giật, bất tỉnh: Tiêm bắp nhanh lần lượt 3 liều 600 mg pralidoxim clorid; tiêm nhắc lại đợt điều trị trên sau 1 giờ nếu triệu chứng vẫn còn. Một số nước có chế phẩm tiêm tự động dùng trong trường hợp khẩn cấp (auto-injector) có chứa pralidoxim đơn độc hoặc kết hợp atropin.

Quá liều thuốc kháng cholinesterase trong điều trị bệnh nhược cơ (như neostigmin, pyridostigmin, ambenonium).

Đầu tiên tiêm tĩnh mạch 1 - 2 g pralidoxim clorid, sau đó tiêm mỗi lần 250 mg, cứ 5 phút tiêm một lần.

Ngộ độc hơi độc thần kinh (thí dụ: Sarin, soman, tabun, acid methylphosphonothiolic):

Liều lượng và cách dùng pralidoxim clorid phụ thuộc vào mức độ nặng nhẹ, tuổi nạn nhân và hoàn cảnh điều trị.

Nếu ngộ độc nhẹ tới vừa (ra mồ hôi khu trú, co cơ cục bộ, buồn nôn, nôn, yếu cơ và/hoặc khó thở hoặc ngừng thở, liệt mềm, co giật, và/hoặc bất tỉnh) phải cho dùng ngay pralidoxim clorid trong vòng vài phút hoặc vài giờ sau khi bị nhiễm độc mới có hiệu quả. Phối hợp cùng với atropin.

Sử dụng ngoài bệnh viện, thường tiêm bắp. Người lớn, liều thông thường tiêm bắp 600 mg (trường hợp nhẹ tới vừa) và 1 800 mg (trường hợp nặng). Người cao tuổi, gây có triệu chứng nhẹ tới vừa: 10 mg/kg; nếu có triệu chứng nặng: 25 mg/kg.

Trẻ em 0 - 10 tuổi và thiếu niên trên 10 tuổi: 15 mg/kg (triệu chứng nhẹ và vừa); 25 mg/kg (triệu chứng nặng).

Tại phòng cấp cứu trong bệnh viện, thường cho pralidoxim tiêm tĩnh mạch chậm.

Người lớn, liều thông thường tiêm tĩnh mạch: 15 mg/kg (tối đa 1 g) (triệu chứng nhẹ tới vừa hoặc nặng). Người cao tuổi, già: 5 - 10 mg/kg (nhẹ, vừa hoặc nặng).

Phải cho atropin đồng thời với pralidoxim (liều atropin giống khi ngộ độc thuốc phosphat hữu cơ). Nếu co giật, cho dùng kết hợp với diazepam.

Tương tác thuốc

Nói chung, chưa thấy có tương tác quan trọng nào cần tránh phối hợp với pralidoxim.

Khi dùng đồng thời atropin và pralidoxim, các triệu chứng ngộ độc atropin (đỏ bừng, giãn đồng tử, nhịp tim nhanh, khô miệng và mũi) có thể xảy ra sớm hơn so với khi dùng atropin riêng, đặc biệt khi dùng liều cao atropin hoặc dùng thuốc pralidoxim chậm trễ.

Pralidoxim có thể làm đảo ngược tác dụng chẹn thần kinh cơ của mivacurium hoặc sucurlycholin nếu dùng đồng thời vì mivacurium hoặc sucurlycholin bị chuyển hóa bởi cholinesterase.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các biểu hiện quá liều pralidoxim chỉ bình thường là hoa mắt, chóng mặt, nhìn mờ, song thị, nhức đầu, suy giảm điều tiết, buồn nôn, nhịp tim nhanh. Trong điều trị, khó phân biệt các tác dụng phụ do pralidoxim gây nên với các tác dụng của chất độc. Tăng huyết áp nhất thời do pralidoxim có thể kéo dài vài giờ.

Xử trí: Ngừng pralidoxim, sau đó áp dụng hô hấp nhân tạo và liệu pháp hỗ trợ, chăm sóc y tế cần thiết khác. Có thể truyền dịch chậm để tránh làm giảm huyết áp đột ngột. Nếu cần, có thể tiêm tĩnh mạch phenotolamin 5 mg.

Thông tin qui chế

Pralidoxim clorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

ChoongwaePAM A; Daehanpama; Newpodox; Oridoxime; Pampara.

PRAZIQUANTEL

Tên chung quốc tế: Praziquantel.

Mã ATC: P02BA01.

Loại thuốc: Thuốc trị sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 600 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Praziquantel là một thuốc trị giun sán phổi rộng, dẫn xuất từ pyrazinoisoquinolin.

Phổ tác dụng:

Sán máng *Schistosoma* các loại (*S. haematobium*, *S. japonicum*, *S. mansoni*, *S. mekongi*), ở tất cả giai đoạn cấp và mạn tính, kể cả nhiễm *Schistosoma* thần kinh;

Clonorchis sinensis (sán lá gan ở Trung Quốc), *Opisthorchis viverrini* (sán lá gan ở Đông Nam Á);

Một số loại sán lá khác: *Fasciolopsis buski* (sán lá ruột), *Heterophyes heterophyes* (sán lá ruột), *paragonimus westermani* (sán lá phổi). Không có tác dụng đối với *Fasciola hepatica* (sán lá gan ở cừu);

Sán dây gây bệnh ở người: *Diphyllobothrium latum* (sán cá), *Dipylidium caninum* (sán chó, sán mèo), *Taenia saginata* (sán bò), *T. solium* (sán lợn), *Hymenolepis nana* (sán lùn);

Praziquantel có tác dụng đối với các sán nhạy cảm ở các giai đoạn áu trùng, chưa trưởng thành và trưởng thành. Thuốc đã được dùng để điều trị có hiệu quả bệnh áu trùng sán lợn thần kinh, trừ bệnh áu trùng sán lợn ở mắt.

Cơ chế tác dụng chính xác của thuốc đối với sán lá và sán dây chưa được biết đầy đủ. Đối với sán lá, thuốc gây chết trực tiếp *in vivo*. Thuốc làm sán lá chết hoặc đang chết rời khỏi nơi cư trú thường xuyên ở tĩnh mạch mạc treo ruột hoặc vùng chậu (dám roi tĩnh mạch bằng quang) để vào gan và bị giữ lại đó và ở đó xảy ra phản ứng mô của vật chủ (như thực bào). Thuốc đã nhanh chóng gây các hốc khu trú trên mặt ngoài của sán, làm tan rã tổ chức ở đó. Các bạch cầu ura eosin đến bám vào đó, thâm nhập sâu vào bên trong để làm tiêu dần các phần bên trong. *S. mansoni* đặc nhạy cảm với thuốc hơn sán cái, còn *S. haematobium* cái nhạy cảm hơn sán đực. Đối với sán dây, thuốc không làm chết *in vivo*, nhưng làm sán

phải rời khỏi nơi cư trú thường xuyên ở ruột. Sự di chuyển này là do thuốc tác động vào miếng hút của sán. *In vitro*, tác dụng của praziquantel đối với sán dây phụ thuộc vào nồng độ. Ở nồng độ thấp (1 - 10 nanogram/ml), thuốc kích thích sán chuyển động và tác động vào miếng hút. Khi nồng độ tăng lên (10 - 100 nanogram/ml), dây đốt sán co lại và ở nồng độ cao hơn (trên 1 000 nanogram/ml), dây đốt sán co lại tức thời và vĩnh viễn. Thuốc cũng gây các hố khu trú và gây tan rã ở mặt ngoài (da) sán, khu trú ở vùng cổ (là vùng phát triển) của sán. Các đốt sán ở phần trung tâm và phía sau của dây sán không bị tác động.

Dược động học

Hấp thu: Thuốc hấp thu tốt sau khi uống. Khoảng 80% liều uống được hấp thu qua đường tiêu hóa; tuy nhiên, do thuốc phải qua chuyển hóa mạnh bước đầu ở gan, nên chỉ một phần nhỏ thuốc vào được tuần hoàn chung dưới dạng không đổi. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh khoảng 1 - 3 giờ sau khi uống liều thông thường. Khoảng 80% thuốc gắn vào protein huyết tương.

Phân bố: Nồng độ thuốc trong dịch não tủy bằng 14 - 20% nồng độ thuốc (thuốc tự do + gắn) trong huyết tương. Thuốc phân bố vào sữa mẹ với nồng độ khoảng 25% nồng độ thuốc trong huyết thanh mẹ.

Thải trừ: Nửa đời trong huyết thanh khoảng 0,8 - 1,5 giờ ở người lớn có chức năng gan và thận bình thường. Nửa đời trong huyết thanh của các chất chuyển hóa của thuốc khoảng 4 - 5 giờ. Thuốc chuyển hóa nhanh và mạnh, chủ yếu ở gan, thông qua hydroxyl hóa thành các chất chuyển hóa monohydroxyl và polyhydroxyl không biết có hoạt tính không.

Praziquantel và các chất chuyển hóa được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu. Sau khi uống một liều duy nhất, khoảng 70 - 80% liều được bài tiết vào nước tiểu trong 24 giờ, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa; dưới 0,1% liều thuốc bài tiết vào nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa. Tuy bài tiết qua nước tiểu có thể chậm ở người có tổn thương thận, không có tích lũy thuốc dưới dạng không chuyển hóa.

Chỉ định

Sán máng (*S. haematobium*, *S. japonicum*, *S. mansoni*), sán lá gan nhỏ (*Clonorchis sinensis*), sán phổi *Paragonimus*, sán *Opisthorchis*, sán ruột, sán dây, ấu trùng sán ở não.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc, bệnh nang sán trong mắt và trong tuy sống.

Thận trọng

Không lái xe, điều khiển máy móc trong khi uống thuốc và cả 24 giờ sau khi uống praziquantel vì thuốc có thể gây chóng mặt, buồn ngủ. Cũng cần thận trọng với những người bệnh có tiền sử co giật.

Phải thận trọng khi điều trị bệnh ấu trùng sán máng thần kinh, phải cho người bệnh nhập viện trong thời gian điều trị.

Phải thận trọng đối với người có nhịp tim không đều. Trong khi điều trị bằng praziquantel, phải giám sát nhịp tim.

Phải thận trọng với người có gan to do sán máng, chuyển hóa praziquantel ở gan có thể bị giảm làm nồng độ thuốc ở dạng không chuyển hóa tăng cao và kéo dài hơn.

Phải thận trọng khi dùng thuốc cho người trên 65 tuổi vì người cao tuổi có nhiều khả năng có chức năng thận giảm, nguy cơ nhiễm độc thuốc cao hơn.

Thời kỳ mang thai

Praziquantel có thể gây sảy thai ở chuột với liều gấp 3 lần liều dùng cho người. Đã có nghiên cứu trên 637 người mang thai cho thấy với 88 người dùng praziquantel, trong đó có 37 người đang mang thai 3 tháng đầu, tất cả đều sinh con đủ tháng và không quan sát thấy sự bất thường nào cả. Không có sự khác nhau về tỷ lệ sinh non hay sảy thai khi so sánh với nhóm chứng.

Tuy nhiên vẫn không nên dùng thuốc cho người mang thai do chưa đủ bằng chứng.

Thời kỳ cho con bú

Praziquantel tiết vào sữa mẹ. Không nên cho con bú trong khi dùng thuốc và cả sau khi ngừng thuốc 72 giờ. Trong thời gian này, sữa phải được vắt và bỏ đi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR hay gặp nhung thường nhẹ và nhanh hết.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Sốt, đau đầu, khó chịu.

Thần kinh: Chóng mặt, buồn ngủ.

Tiêu hóa: Đau bụng hoặc co cứng bụng, kém ăn, buồn nôn, nôn, ỉa chảy lẫn máu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Phát ban, ngứa.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Gan: Tăng enzym gan.

Da: Mày đay.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hầu hết những người bệnh mắc bệnh áu trùng sán não dùng praziquantel thường gặp các ADR trên hệ thần kinh gồm: Đau đầu, sốt cao, co giật, tăng áp lực nội sọ, có thể là do đáp ứng viêm với ký sinh trùng đã và đang chết ở trong hệ thần kinh trung ương. Các nhà lâm sàng khuyên nên dùng corticosteroid cùng với praziquantel đối với những người bệnh này. Cần phải khám mắt để loại trừ bệnh áu trùng sán lợn ở não trước khi điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Praziquantel thường uống trong bữa ăn. Thuốc không được nhai nhung có thể bẻ làm 2 hoặc 4 để dùng từng liều riêng. Để giảm nguy cơ gây ADR trên hệ thần kinh có thể dùng phối hợp praziquantel với dexamethason 6 - 24 mg/ngày hoặc prednisolon 30 - 60 mg/ngày ở những người bệnh mắc áu trùng sán lợn ở não.

Liều dùng:

Sán máng: Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em trên 4 tuổi là 60 mg/kg/ngày chia 3 lần hoặc 40 mg/kg/ngày chia 2 lần với khoảng cách 4 - 6 giờ (hoặc liều duy nhất 40 - 60 mg/kg/ngày). Dùng trong 1 ngày.

Sán lá gan nhỏ *Clonorchis sinensis* và *Opisthorchis viverrini*: Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em trên 4 tuổi là 75 mg/kg/ngày chia 3 lần (có thể dùng liều duy nhất 40 - 50 mg/kg/ngày). Dùng trong 1 - 2 ngày.

Sán lá khác:

Fasciolopsis buski, *Heterophyes heterophyes*, *Metagonimus yokogawai*: 75 mg/kg/ngày, chia 3 lần, cho cả người lớn và trẻ em. *Nanophyetus salmincola*: 60 mg/kg/ngày, chia 3 lần trong ngày cho cả người lớn và trẻ em.

Paragonimus westermani: 25 mg/kg/lần, 3 lần trong ngày, dùng 1 - 2 ngày, cho cả người lớn và trẻ em.

P. uterobilateralis: 25 mg/kg/lần, 3 lần trong ngày, dùng 2 ngày.

Sán dây:

Giai đoạn trưởng thành và ở trong ruột; sán cá, sán bò, sán chó, sán lợn: 5 - 25 mg/kg, dùng liều duy nhất cho cả người lớn và trẻ em.

Sán *Hymenolepis nana*: 25 mg/kg/lần, dùng liều duy nhất cho cả người lớn và trẻ em.

Giai đoạn ấu trùng và ở trong mô: Điều trị giai đoạn ấu trùng của sán lợn: 50 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần, dùng 15 ngày.

Đối với bệnh áu trùng sán lợn: Người lớn và trẻ em dùng liều 50 - 100 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần bằng nhau, uống hàng ngày, trong 30 ngày.

Đối với bệnh áu trùng sán lợn ở não: 50 mg/kg/ngày, chia đều 3 lần, trong 14 - 15 ngày (có thể lên đến 21 ngày đối với một số ít người bệnh).

Tương tác thuốc

Thuốc chuyển hóa do enzym gan, do đó dùng đồng thời với thuốc làm tăng hoạt tính isoenzym CYP (ví dụ carbamazepin, dexamethason, phenytoin, phenobarbital) có thể làm giảm nồng độ praziquantel trong huyết tương. Ngược lại, dùng đồng thời praziquantel với các thuốc làm giảm hoạt tính của isoenzym CYP (như cimetidin, erythromycin, itraconazol, ketoconazol) có thể làm tăng nồng độ praziquantel trong huyết tương.

Tránh dùng đồng thời rifampicin với praziquantel: Rifampicin là một chất gây cảm ứng mạnh của isoenzym CYP và có thể làm nồng độ thuốc giảm xuống dưới mức điều trị.

Cloroquin: Làm giảm nồng độ praziquantel, cơ chế tương tác chưa rõ.

Nước ép bưởi: Làm tăng nồng độ đỉnh huyết tương và diện tích dưới đường cong (AUC) của praziquantel. Chưa đánh giá được độ an toàn và tính hiệu quả của thuốc.

Oxamniquin: Ý nghĩa lâm sàng chưa rõ, praziquantel và oxamniquin có tác dụng hiệp đồng chống sán máng *S. mansoni*.

Độ ổn định và bảo quản

Viên bảo quản trong lọ kín, dưới 30 °C.

Quá liều và xử trí

Rất ít thông tin về ngộ độc cấp praziquantel. Dùng thuốc nhuận tràng tác dụng nhanh khi uống praziquantel quá liều.

Thông tin qui chế

Praziquantel có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Distocide; Prazintel.

PRAZOSIN

Tên chung quốc tế: Prazosin.

Mã ATC: C02CA01.

Loại thuốc: Chống tăng huyết áp loại chẹn alpha₁, chọn lọc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 1 mg, 2 mg, 5 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Prazosin, dẫn chất quinazolin là thuốc hạ huyết áp chẹn alpha₁, adrenergic ngoại vi. Tác dụng hạ huyết áp là do giãn tiêu động mạch, nhờ tác dụng chẹn thụ thể alpha₁ sau synap làm giảm sức cản của mạch ngoại vi. Ngược với các thuốc có tác dụng giãn mạch khác, prazosin hiếm khi gây tăng nhịp tim. Prazosin ảnh hưởng tốt đến lipid huyết thanh, chủ yếu là giảm cholesterol toàn phần và lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL). Ở người bệnh suy tim sung huyết, các nghiên cứu về huyết động học cho thấy prazosin có tác dụng cả lúc nghỉ và lúc làm việc, làm giảm áp suất đỗ vào thất trái, giảm lực cản của động mạch và tăng cung lượng tim. Dùng prazosin trong suy tim không gây tăng nhịp tim do phản xạ.

Prazosin làm giảm trương lực cơ trơn trong tuyến tiền liệt do đó làm tăng lưu lượng nước tiểu ở người bệnh phì đại tuyến tiền liệt lành tính. Prazosin không tác động đến dòng máu qua thận và chức năng thận.

Prazosin không ngăn cản dẫn truyền xung động thần kinh qua hạch giao cảm cũng như không gây chẹn noran adrenergic.

Dược động học

Hấp thu: Có sự khác nhau trong từng cá thể và giữa các cá thể về tốc độ hấp thu và nồng độ trong huyết tương của prazosin. Sinh khả dụng đường uống cũng khác nhau nhưng thông thường ở khoảng 60% (43 - 82%). Thức ăn trong dạ dày có thể làm chậm hấp thu thuốc nhưng không làm giảm mức hấp thu thuốc.

Sau khi uống, nồng độ trong huyết tương đạt tối đa sau 1 - 3 giờ. Nồng độ trong huyết tương thường không tương ứng với tác dụng điều trị. Nồng độ trong huyết tương sau khi uống 1 liều 5 mg đạt khoảng 0,01 - 0,075 microgam/ml. Huyết áp bắt đầu giảm sau khi uống trong vòng 2 giờ, giảm tối đa sau 2 - 4 giờ và tác dụng kéo dài dưới 24 giờ. Với liều cố định phải điều trị 4 - 6 tuần mới đạt hiệu quả đầy đủ.

Sinh khả dụng của prazosin giảm đáng kể ở người già, do sự giảm hấp thu ở đường tiêu hóa, thuốc ở dạng không chuyển hóa đi vào vòng tuần hoàn ít hơn 40% khi so sánh với người trẻ tuổi. Thời gian bán thải cũng kéo dài hơn ở người già do tăng thể tích phân bố ở trạng thái ổn định. Tuy nhiên sự thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng lớn.

Phân bố: Prazosin phân bố rộng khắp các mô, cao nhất ở phổi, động mạch vành, động mạch chủ, tim, thấp nhất ở não. Khoảng 97% thuốc trong huyết tương liên kết với protein. Không biết rõ thuốc có qua nhau thai hay không. Prazosin phân bố vào sữa với lượng nhỏ.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của thuốc trong huyết tương sau khi uống là 2 - 4 giờ. Nghiên cứu trên động vật thí nghiệm thấy rằng prazosin chuyển hóa chủ yếu ở gan, bằng cách khử methyl và liên hợp. Thải trừ chủ yếu ở dạng chuyển hóa và một ít ở dạng không biến đổi (5 - 11%). Bốn sản phẩm chuyển hóa của prazosin có tác dụng hạ huyết áp bằng 10 - 25% tác dụng hạ áp của prazosin. Khoảng 6 - 10% liều được đào thải qua nước tiểu, còn lại thải theo phân qua đường mật.

Tác dụng của thuốc chẹn thụ thể alpha₁ adrenergic lên lipid huyết tương là có lợi về mặt lý thuyết. Thuốc chẹn alpha₁ không được coi là thuốc hàng đầu trong điều trị hạ huyết áp.

Chỉ định

Tăng huyết áp: Có thể được dùng đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác như chẹn beta và lợi tiểu, nhưng hiện nay không còn được coi là thuốc hàng đầu để điều trị tăng huyết áp.

Phì đại tuyến tiền liệt lành tính: Dùng trong thời kỳ chờ phẫu thuật. Suy tim sung huyết. Trong điều trị suy tim cũng có thể dùng prazosin khi không đạt được hiệu quả tối ưu với digitalis và thuốc lợi tiểu, nhưng hiện nay thường dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin phối hợp với thuốc chẹn beta.

Chống chỉ định

Không dùng cho suy tim do tắc nghẽn như hẹp động mạch chủ, hẹp van 2 lá, nghẽn mạch phổi, các bệnh gây thu hẹp màng tim.

Ở người bệnh mẫn cảm với thuốc thuộc nhóm quinazolin.

Thận trọng

Khi dùng prazosin phối hợp với các thuốc lợi tiểu thiazid phải chú ý đến các chống chỉ định của các thuốc đó.

Cần thông báo cho người bệnh về khả năng thuốc có thể gây chóng mặt do hạ huyết áp tư thế (nên uống thuốc khi nằm nghiêng). Trong thời gian mới điều trị, chú ý tránh tổn thương do bị ngất. Người vận hành máy, lái xe, cần được báo trước là có thể bị chóng mặt, hoa mắt hoặc choáng váng.

Khi dùng prazosin điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt trước hết phải chẩn đoán loại trừ ung thư và các bệnh khác có triệu chứng tương tự.

Khi dùng phối hợp prazosin với các thuốc hạ huyết áp khác cần theo dõi chặt chẽ để phòng biến chứng tụt huyết áp quá nhanh và quá mức.

Cần chú ý khi dùng prazosin cho người bệnh suy thận mạn có thể chỉ cần 1 liều nhỏ.

Thận trọng khi dùng thuốc ở người già, bệnh nhân suy gan, thận, người bệnh phẫu thuật đục thủy tinh thể.

Tính an toàn và hiệu quả của prazosin trên trẻ em chưa được biết.

Vì nguy cơ ngất và hạ huyết áp thấp đúng khi dùng prazosin, cần kiểm soát huyết áp chặt chẽ khi bắt đầu dùng liều đầu tiên và khi tăng liều.

Nếu bệnh nhân có kế hoạch phẫu thuật đục thủy tinh thể mà đang dùng thuốc chẹn thụ thể alpha₁ adrenergic, bác sĩ phẫu thuật nên lựa chọn kỹ thuật phẫu thuật để giảm thiểu hội chứng mềm mỏng mắt trong phẫu thuật (IFIS).

Thời kỳ mang thai

Thuốc đã dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác cho một số ít người mang thai để chữa tăng huyết áp nặng và chưa có thông báo về tai biến cho thai nhi. Tuy nhiên, do chưa có tài liệu nghiên cứu đầy đủ nên chỉ cho dùng khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Do prazosin có phân bố một lượng nhỏ vào sữa cho nên cần thận trọng khi dùng cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Prazosin có thể gây ngất với triệu chứng mất ý thức đột ngột và xảy ra không dự đoán trước được và không liên quan đến nồng độ prazosin trong máu. Tỉ lệ ngất cao hơn rất nhiều ở bệnh nhân dùng liều khởi đầu 2 mg hoặc cao hơn (xấp xỉ 1%). Tỉ lệ hạ huyết áp cao hơn trên bệnh nhân luyện tập, thời tiết nóng hoặc bệnh nhân uống rượu. Hạ huyết áp với rối loạn ý thức xảy ra trên 3 bệnh nhân đang bị xuất huyết não khi dùng liều khởi đầu 500 microgam prazosin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Chóng mặt, nhức đầu, mệt mỏi, ngủ gà, phù nề, lo âu.

Tuần hoàn: Đánh trống ngực, hạ huyết áp thấp đúng, phù, tim đập nhanh.

Tiêu hóa: Buồn nôn, khô miệng, rối loạn tiêu hóa.

Hô hấp: Ngạt tắc mũi, sung huyết mũi.

Tiết niệu - sinh dục: Đái không tự chủ.

Mắt: Lóa mắt, nhìn mờ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Ngất, liệt dương, ra mồ hôi, sốt.

Tuần hoàn: Nhịp nhanh.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, viêm tụy.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Hạ huyết áp tư thế có thể xảy ra nhưng thường chỉ thời gian đầu, và dùng liều cao. Các ADR giảm khi hạ liều.

Chứng cương đau dương vật.

Huyết học: Giảm bạch cầu thoảng qua. Tăng acid uric và urê huyết.

Mắt: Bệnh võng mạc nghiêm trọng, đốm sắc tố, đỏ cứng mạc.

Tai: Ù tai.

Tiêu hóa: Tăng men gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR có thể giảm trong quá trình tiếp tục điều trị hoặc khi giảm liều. Prazosin có thể gây ngất, mất ý thức đột ngột. Có thể cho dùng prazosin cùng với thức ăn, sẽ giảm tần số hạ huyết áp và choáng váng ở một số người bệnh.

Ngất có thể do tác dụng hạ huyết áp thấp quá mức và có thể được báo trước bởi một cơn tim đập nhanh 120 - 160 nhịp/phút.

Ngất thường xảy ra trong vòng 30 phút đến 2 giờ sau khi dùng liều prazosin đầu tiên, và đôi khi do dùng tăng nhanh liều lượng hoặc dùng với các thuốc hạ huyết áp khác cho người bệnh đang dùng prazosin liều cao.

Liều lượng và cách dùng

1,1 mg prazosin hydrochlorid tương đương với 1 mg prazosin.

Điều trị tăng huyết áp:

Đơn trị liều:

Người lớn: Nên uống lần đầu vào buổi tối, lúc đi ngủ với liều thấp nhất 500 microgam, 2 - 3 lần/ngày, trong 3 - 7 ngày và nếu dung nạp được có thể tăng dần tới 1 mg, 2 - 3 lần/ngày, 3 - 7 ngày. Sau đó tăng dần liều tùy theo đáp ứng hạ huyết áp của người bệnh cho tới liều tối đa thông thường 20 mg/ngày chia thành nhiều liều nhỏ. Hầu hết các người bệnh phù hợp với liều duy trì từ 6 - 15 mg/ngày, chia thành 2 - 3 lần uống. Không nên dùng liều khởi đầu lớn hơn 1 mg do tác dụng phụ gây ngất của thuốc.

Để điều trị cấp tăng huyết áp nghiêm trọng: Liều khởi đầu là 1 - 2 mg, lặp lại liều này sau 1 giờ nếu cần.

Trẻ em:

Từ 1 tháng - 12 tuổi: 10 - 15 microgam/kg, 2 - 4 lần/ngày (uống liều khởi đầu vào giờ đi ngủ), tăng dần đến liều tối đa 500 microgam/kg/24 giờ và chia thành nhiều liều (không quá 20 mg/24 giờ).

Từ 12 - 18 tuổi: Liều khởi đầu là 0,05 mg, 2 - 3 lần/ngày (uống liều khởi đầu vào giờ đi ngủ), tăng liều sau mỗi 3 - 7 ngày đến 1 mg, 2 - 3 lần/ngày. Tăng dần đến liều tối đa 20 mg một ngày và chia thành nhiều lần.

Liệu pháp kết hợp:

Người bệnh đang điều trị thuốc hạ huyết áp khác nhưng chưa đạt kết quả, cần giảm liều các thuốc huyết áp đang dùng và dùng thêm prazosin 500 microgam vào buổi tối. Tiếp tục với liều 500 microgam, 2 - 3 lần/ngày. Liều được tăng dần tùy thuộc vào đáp ứng của người bệnh. Thực tế cho thấy dùng thêm prazosin với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc chẹn beta adrenergic hoặc đối kháng calci có thể làm giảm huyết áp mạnh. Do vậy lúc đầu nên dùng liều thấp. Hoặc khi bệnh nhân đang dùng prazosin mà cần phối hợp thêm với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác hoặc các thuốc lợi tiểu thì giảm liều prazosin 1 hoặc 2 mg, chia thành 3 lần và tăng dần liều tùy theo đáp ứng và dung nạp của bệnh nhân.

Điều trị suy tim sung huyết:

Người lớn: Liều khởi đầu là 500 microgam, 2 - 4 lần/ngày (uống liều khởi đầu vào giờ đi ngủ), sau tăng dần tới 4 mg chia nhiều lần trong ngày. Liều dùng nên được điều chỉnh phù hợp với đáp ứng của bệnh dựa trên sự kiểm tra cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng của tim phổi và kết quả huyết động học. Liều có thể điều chỉnh thường xuyên cứ cách 2, 3 ngày dưới sự theo dõi chặt chẽ của bác sĩ. Ở người bệnh nặng, mất bù, liều cần được điều chỉnh nhanh trong 1 - 2 ngày, tốt nhất là qua kiểm tra huyết động học. Các nghiên cứu lâm sàng đã xác định liều thường dùng là vào khoảng 4 - 20 mg/ngày, chia làm nhiều lần.

Trẻ em:

Dùng đường uống, có thể hòa tan viên thuốc vào nước.

Trẻ từ 1 tháng - 12 tuổi: 5 microgam/kg, 2 lần một ngày (uống liều khởi đầu vào giờ đi ngủ), tăng dần liều, liều tối đa là 100 microgam/kg/ngày chia thành nhiều liều.

Trẻ từ 12 - 18 tuổi: Liều khởi đầu là 500 microgam, 2 - 4 lần/ngày (uống liều khởi đầu vào giờ đi ngủ), sau tăng dần tới 4 mg/ngày chia nhiều lần trong ngày. Liều duy trì 4 - 20 mg/ngày, chia làm nhiều lần.

Hội chứng Raynaud và bệnh Raynaud:

Liều khởi đầu 500 microgam, 2 lần/ngày, 3 - 7 ngày có thể điều

chỉnh tùy theo đáp ứng của người bệnh trên lâm sàng. Liều duy trì thông thường là 1 - 2 mg, 2 lần/ngày. Liều tối đa là 2 mg, 2 lần/ngày.

Phì đại lành tính tuyến tiền liệt:

500 microgam, 2 lần/ngày, 3 - 7 ngày. Liều đầu tiên dùng vào buổi tối. Sau đó điều chỉnh liều theo đáp ứng lâm sàng. Liều duy trì 2 mg, 2 lần/ngày. Liều này không nên vượt quá, trừ trường hợp dùng prazosin với mục đích hạ huyết áp.

Người bệnh đang dùng thuốc hạ huyết áp mà bị phì đại tuyến tiền liệt lành tính, cần dùng prazosin để điều trị thì cần có sự theo dõi chặt chẽ của bác sĩ.

Người bệnh suy thận vừa và nặng: Cho tới nay đã có bằng chứng cho thấy, prazosin không làm tổn hại thêm chức năng thận. Một số người bệnh có đáp ứng với liều nhỏ, do đó nên dùng liều ban đầu là 500 microgam/ngày, và tăng dần một cách thận trọng.

Người suy gan: Chưa có thông tin về dùng prazosin cho nhóm người này, tuy nhiên prazosin thường phải qua chuyển hóa và đào thải ở gan, do đó liều dùng lúc đầu nên là 500 microgam/ngày rồi tăng dần dần một cách thận trọng.

Người cao tuổi: Do người cao tuổi dễ bị tụt huyết áp, nên liều dùng đầu tiên phải ở mức thấp nhất.

Tương tác thuốc

Khi dùng prazosin phối hợp với thuốc lợi tiểu hoặc thuốc hạ huyết áp khác, đặc biệt là các thuốc chẹn beta adrenergic (ví dụ propranolol), tác dụng hạ huyết áp của prazosin có thể tăng lên và có lợi cho điều trị, nhưng cần phải điều chỉnh liều.

Do prazosin liên kết mạnh với protein huyết tương nên cần xem xét khả năng tương tác với các thuốc khác có liên kết với protein huyết tương.

Các thuốc chống viêm không steroid, đặc biệt là indomethacin có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của prazosin do ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận và/hoặc gây giữ Na^+ và nước. Do đó cần theo dõi người bệnh và điều chỉnh liều nếu cần để đạt hiệu quả mong muốn.

Khi dùng đồng thời prazosin với thuốc ức chế phosphodiesterase type 5 (như sildenafil, tadalafil, vardenafil) có thể hiệp đồng tác dụng gây hạ huyết áp và gây các triệu chứng hạ huyết áp quá mức. Do đó cần phải bắt đầu dùng từ liều thấp các thuốc ức chế phosphodiesterase type 5 ở bệnh nhân đang dùng prazosin.

Bệnh nhân đang uống amitriptylin và clorpromazin khi phối hợp prazosin xuất hiện cơn kích động cấp. Khi ngừng prazosin, triệu chứng kích động giảm nhanh. Các thuốc chống trầm cảm và các thuốc loạn thần tăng cường tác dụng hạ huyết áp của prazosin.

Verapamil làm tăng tác dụng hạ huyết áp của prazosin ở người có huyết áp bình thường có thể do làm tăng sinh khả dụng của prazosin. Sự hiệp đồng tác dụng hạ huyết áp cũng được báo cáo khi phối hợp prazosin với nifedipin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30°C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Huyết áp hạ thấp và rối loạn tim mạch.

Xử trí: Gây nôn, cho người bệnh nằm nghỉ, đầu thấp và sờ hối phục bình thường.

Nếu quá liều gây nên hạ huyết áp, cần điều trị hỗ trợ ngay. Cho người bệnh nằm, uống than hoạt tính trong vòng 1 giờ sau khi uống quá liều prazosin, nếu không hiệu quả cần chống sốc bằng truyền dịch tăng thể tích huyết tương và cho thuốc tăng áp. Nên kiểm tra chức năng thận và hỗ trợ khi cần. Prazosin có liên kết protein cao cho nên không loại thải được bằng lọc máu.

PREDNISOLON

Tên chung quốc tế: Prednisolone.

Mã ATC: A07EA01, C05AA04, D07AA03, D07XA02, H02AB06, R01AD02, S01BA04, S01CB02, S02BA03, S03BA02.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm corticosteroid; glucocorticoid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1 mg, 5 mg.

Viên nén phân tán: 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg.

Nang: 5 mg.

Dung dịch uống, lọ 5 mg/5 ml, 15 mg/5 ml.

Hỗn dịch tiêm (prednisolon acetat), lọ 25 mg/ml.

Dung dịch nhỏ mắt (prednisolon natri phosphat) 1%.

Hỗn dịch nhỏ mắt (prednisolon acetat), lọ 5 ml 1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Prednisolon là một steroid vô thuỷ phân tổng hợp với các đặc tính chủ yếu của một glucocorticoid. Một số đặc tính này tạo ra tác dụng sinh lý của glucocorticoid nội sinh. Các tác dụng của prednisolon là do đặc tính glucocorticoid bao gồm: Tăng tổng hợp glycogen, tăng trữ glycogen ở gan, ức chế sử dụng glucose, đổi kháng hoạt tính của insulin, tăng dị hóa protein dẫn tới cân bằng nitrogen âm tính, phân phôi lại chất béo trong cơ thể, tăng huy lipid, tăng tốc độ lọc cầu thận dẫn đến tăng thải trừ urat trong nước tiểu (bài tiết creatinin không thay đổi), giảm hấp thu calci ở ruột và tăng thải trừ calci qua thận. Prednisolon làm giảm bạch cầu ura acid và tế bào lympho nhưng kích thích tạo hồng cầu ở tủy xương và bạch cầu đa nhân trung tính. Ở liều sinh lý, các corticosteroid dùng để thay thế sự thiếu hụt hormon nội sinh.

Các tác dụng khác của glucocorticoid chỉ có được khi dùng các liều điều trị cao hơn liều sinh lý (liều dược lý). Ở các liều này, thuốc được dùng cho cả mục đích điều trị và chẩn đoán, do khả năng ức chế sự bài tiết bình thường của các hormon thượng thận. Ở các liều dược lý, glucocorticoid có tác dụng chống viêm, ức chế miễn dịch và tác dụng lên hệ thống máu và lymphô, dùng để điều trị tạm thời trong nhiều bệnh khác nhau.

Prednisolon ức chế quá trình viêm (phù, lắng đọng fibrin, giãn mao mạch, di chuyển bạch cầu và đại thực bào vào ổ viêm) và giai đoạn sau của lành sẹo vết thương (tăng sinh mao mạch, lắng đọng collagen, hình thành sẹo). Cơ chế chống viêm: Ôn định màng lysosom của bạch cầu, ngăn cản giải phóng các hydrolase acid phá hủy từ bạch cầu, ức chế tập trung đại thực bào tại ổ viêm, làm giảm kết dính bạch cầu với nội mô mao mạch, làm giảm tính thẩm thấu mao mạch và hình thành phù, giảm thành phần bồ thể, đổi kháng với hoạt tính của histamin và giải phóng kinin, giảm tăng sinh nguyên bào sợi, lắng đọng collagen và hình thành sẹo ở giai đoạn sau và có thể bởi các cơ chế khác chưa biết rõ.

Prednisolon ức chế hệ thống miễn dịch do làm giảm hoạt tính và thể tích của hệ thống lymphô, giảm tế bào lymphô, giảm globulin miễn dịch và nồng độ bồ thể, giảm phứa hợp miễn dịch qua các màng và có thể bởi làm giảm phản ứng của mô với tương tác kháng nguyên - kháng thể.

Prednisolon có thể kích thích bài tiết các thành phần khác nhau của dịch dạ dày. Prednisolon có hoạt tính mineralocorticoid yếu, tăng giữ natri và làm mất kali trong tế bào, có thể dẫn tới ứ đọng natri và tăng huyết áp.

Trị liệu glucocorticoid không chữa khỏi bệnh và hiếm khi được chỉ định như phương pháp đầu tiên trong điều trị, thường là để điều trị hỗ trợ với các trị liệu được chỉ định khác.

Tác dụng của prednisolon dùng đường uống so với các glucocorticoid khác: 5 mg prednisolon có tác dụng tương đương

4 mg methylprednisolon hoặc triamcinolon, 0,75 mg dexamethason, 0,6 mg betamethason và 20 mg hydrocortison.

Dược động học

Prednisolon được hấp thu dễ dàng từ đường tiêu hóa, sinh khả dụng phụ thuộc vào tốc độ hòa tan nếu uống viên nén. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được từ 1 - 2 giờ sau khi uống. Prednisolon liên kết với protein khoảng 65 - 91%, giảm ở người cao tuổi. Thể tích phân bố của thuốc là 0,22 - 0,7 lít/kg.

Prednisolon được chuyển hóa chủ yếu ở gan, nhưng cũng được chuyển hóa trong hầu hết các mô, thành chất chuyển hóa không có hoạt tính. Thái trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa tự do hoặc sulfat và glucuronid liên hợp. Nửa đời thái trừ của prednisolon khoảng 3,6 giờ. Thời gian tác dụng 18 - 36 giờ.

Chỉ định

Prednisolon được chỉ định khi cần đến tác dụng chống viêm, chống dị ứng và ức chế miễn dịch:

Dị ứng: Các trường hợp dị ứng nặng: Viêm da dị ứng, các phản ứng quá mẫn với thuốc, viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm, bệnh huyệt thanh.

Bệnh da: Viêm da bong nước dạng eczema, viêm da tiếp xúc, vảy nến, u sùi dạng nấm, pemphigus, hội chứng Stevens-Johnson.

Bệnh nội tiết: Tăng sản thượng thận bẩm sinh, tăng calci huyết trong bệnh ác tính, viêm tuyến giáp u hạt (bán cấp, không có mù), suy vỏ thượng thận nguyên phát hoặc thứ phát (hydrocortison hoặc cortison là thuốc lựa chọn hàng đầu, các thuốc tổng hợp có thể dùng kết hợp với mineralocorticoid).

Bệnh đường tiêu hóa: Dùng trong giai đoạn cấp của bệnh Crohn, viêm kết tràng loét.

Bệnh máu: Thiếu máu tan máu tự miễn, thiếu máu Diamond - Blackfan, ban xuất huyết giám tiêu cầu tự phát ở người lớn, thiếu máu bất sản, giảm tiêu cầu thứ phát ở người lớn.

Bệnh khói u: Bệnh bạch cầu cấp, u lympho.

Bệnh hệ thần kinh: Giai đoạn nặng, cấp của bệnh xơ cứng rải rác; phù não trong bệnh u não nguyên phát hoặc di căn, thủ thuật mổ sọ hoặc tủy sống ở đầu.

Bệnh ở mắt: Viêm màng mạch nho và viêm mắt không đáp ứng với corticosteroid tại chỗ.

Ghép cơ quan: Thải ghép cơ quan đặc: cấp và慢 tính.

Bệnh phổi: Giai đoạn nặng của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD); bệnh nấm *Aspergillus* phế quản - phổi dị ứng; viêm phổi do hít phải các chất; hen phế quản; lao phổi bùng phát hoặc lan tỏa khi dùng đồng thời với hóa trị liệu phù hợp; viêm phổi do quá mẫn; viêm tiêu phế quản tự phát tắc nghẽn, viêm phổi bạch cầu ura eosin tự phát; xơ hóa phổi tự phát, viêm phổi do *Pneumocystis carinii* (PCP) với chứng giảm oxy huyết ở bệnh nhân HIV(+) đang điều trị bằng kháng sinh chống PCP phù hợp; bệnh sarcoid.

Bệnh thận: Gây bài niệu và làm giảm protein niệu trong hội chứng thận hư thể tự phát hoặc do bệnh lupus ban đỏ.

Bệnh khớp và collagen: Hỗ trợ điều trị ngắn hạn (trong giai đoạn cấp, nặng) của bệnh viêm khớp do gút cấp; trong giai đoạn nặng hoặc điều trị duy trì trong một số trường hợp nhất định (được lựa chọn) của viêm cột sống dính khớp, viêm da cơ/ viêm đa cơ, đau đa cơ do thấp, viêm động mạch thái dương, viêm khớp vảy nến, viêm đa sụn tái phát, viêm khớp dạng thấp, bao gồm cả viêm khớp dạng thấp tuổi thiếu niên (một số trường hợp cần dùng liều thấp để điều trị duy trì), hội chứng Siogren, lupus ban đỏ hệ thống, viêm mạch. **Bệnh nhiễm trùng đặc biệt:** Bệnh giun xoắn ở hệ thần kinh hoặc cơ tim, viêm màng não do lao mức độ trung bình đến nặng (phải dùng đồng thời với hóa trị liệu chống lao phù hợp).

Chống chỉ định

Quá mẫn với prednisolon hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Viêm giác mạc cấp do *Herpes simplex*.

Đang dùng vắc xin virus sống hoặc giảm độc lực (khi dùng những liều corticosteroid gây ức chế miễn dịch).

Nhiễm nấm toàn thân.

Thủy đậu.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng glucocorticoid trong thời gian dài, phải kiểm tra điện tâm đồ, huyết áp, chụp X quang phổi và cột sống, làm test dung nạp glucose và đánh giá chức năng trực dưới đồi - tuyến yên - thượng thận (HPA) cho tất cả các bệnh nhân.

Prednisolon có thể gây tăng năng vô thượng thận hoặc ức chế trực HPA, đặc biệt ở trẻ em hoặc những bệnh nhân dùng liều cao trong thời gian dài. Khi ngừng thuốc phải thận trọng và giảm từ từ. Theo dõi chặt những bệnh nhân đang dùng corticosteroid toàn thân chuyển sang dùng dạng hít vì có thể bị thiếu hụt hormon hoặc khi ngừng thuốc, kể cả tăng các triệu chứng dị ứng, đặc biệt ở những người dùng prednisolon > 20 mg/ngày.

Suy tuyến thượng thận cấp có thể xảy ra khi ngừng thuốc đột ngột sau thời gian dài điều trị hoặc khi có stress (nếu có stress xảy ra nhiều tháng sau khi ngừng điều trị, vẫn phải dùng lại hormon). Những người bệnh sắp được phẫu thuật có thể phải dùng bổ sung glucocorticoid vì đáp ứng bình thường với stress đã bị giảm sút do sự ức chế trực dưới đồi - tuyến yên - thượng thận.

Liều cao corticosteroid có thể gây bệnh cơ cấp, thường gặp ở bệnh nhân bị rối loạn dẫn truyền thần kinh - cơ, có thể gặp ở cơ mắt và/hoặc cơ hô hấp. Phải theo dõi creatin kinase. Dùng corticosteroid có thể gây rối loạn tâm thần, bao gồm ức chế, sảng khoái, mất ngủ, thay đổi tâm trạng và nhân cách. Có thể làm nặng thêm các rối loạn tâm thần đã có từ trước.

Dùng corticosteroid kéo dài có thể làm tăng nhiễm trùng thứ phát, che lấp nhiễm trùng cấp (bao gồm nhiễm nấm), làm kéo dài hoặc nặng thêm tình trạng nhiễm virus, hoặc giảm đáp ứng với các vắc xin.

Không nên dùng điều trị nhiễm *Herpes simplex* ở mắt, sốt rét thể não hoặc viêm gan virus. Theo dõi chặt những bệnh nhân mắc lao tiềm tàng và/hoặc có phản ứng TB. Dùng hạn chế trong lao thể hoạt động, chỉ dùng khi phối hợp với các thuốc chống lao.

Dùng corticosteroid kéo dài có thể gây bệnh glôcôm, tổn thương thần kinh thị giác (không chỉ định điều trị viêm thần kinh thị giác), nhìn mờ và giảm thị trường, đặc thủy tinh thể dưới bao sau. Dùng sau phẫu thuật thủy tinh thể có thể làm chậm liền vết mổ hoặc tăng chảy máu.

Đã có báo cáo điều trị kéo dài bằng corticosteroid làm phát triển sarcom Kaposi, xem xét ngừng điều trị.

Sử dụng thận trọng ở những người bệnh tuyến giáp, suy gan, suy thận, bệnh tim mạch, đái tháo đường, glôcôm, đặc thủy tinh thể, nhược cơ, có nguy cơ loãng xương, nguy cơ co giật hoặc bệnh ở đường tiêu hóa (viêm túi thừa, loét dạ dày, loét tá tràng, viêm loét kết tràng). Dùng thận trọng sau nhồi máu cơ tim cấp.

Do nguy cơ có những tác dụng không mong muốn, nên phải sử dụng thận trọng corticosteroid toàn thân cho người cao tuổi, với liều thấp nhất và trong thời gian ngắn nhất có thể được.

Không băng kín trên tổn thương có dịch rỉ hoặc đang ướt và phải thận trọng khi băng kín.

Ngừng thuốc nếu có kích ứng da hoặc viêm da tiếp xúc. Không dùng ở bệnh nhân bị giảm tuần hoàn ở da.

Thường xuyên theo dõi sự tăng trưởng và phát triển ở trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Prednisolon qua được nhau thai và có thể gây nguy hiểm cho thai khi dùng ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật và

trên người gợi ý rằng dùng corticosteroid trong 3 tháng đầu của thời kỳ mang thai làm tăng nguy cơ sứt môi, hở hàm ếch, giảm tăng trưởng thai trong tử cung và giảm trọng lượng khi sinh. Dùng corticosteroid cho người mẹ trong thời kỳ mang thai có thể gây thiểu năng thuong thận ở trẻ sơ sinh.

Nếu dùng prednisolon trong thời kỳ mang thai hoặc bắt đầu có thai khi đang dùng thuốc, phải báo trước cho bệnh nhân mối nguy hiểm đối với thai. Nói chung, sử dụng corticosteroid ở người mang thai đòi hỏi phải cân nhắc lợi ích có thể đạt được so với những rủi ro có thể xảy ra với mẹ và con.

Thời kỳ cho con bú

Prednisolon tiết vào sữa mẹ với nồng độ trong sữa bằng 5 - 25% nồng độ trong huyết thanh mẹ, bằng khoảng 0,14% liều dùng hàng ngày của mẹ. Nên cẩn thận khi dùng prednisolon cho người cho con bú. Mẹ dùng liều cao corticosteroid trong thời gian dài có thể ảnh hưởng đến tăng trưởng, phát triển của trẻ bú mẹ và ảnh hưởng đến sản xuất corticosteroid nội sinh. Phải cân nhắc lợi ích/nguy cơ cho cả mẹ và con. Nếu buộc phải dùng prednisolon cho người đang cho con bú, phải dùng liều thấp nhất đủ để đạt hiệu quả lâm sàng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường xảy ra nhiều nhất khi dùng prednisolon liều cao và dài ngày. ADR thường gặp của corticosteroid bao gồm ứ dịch, thay đổi dung nạp glucose, tăng huyết áp, thay đổi tâm trạng và hành vi, kích thích ăn ngon và tăng cân.

Prednisolon ức chế tổng hợp prostaglandin và như vậy làm mất tác dụng của prostaglandin trên đường tiêu hóa, tức là làm mất tác dụng ức chế tiết acid dạ dày và bảo vệ niêm mạc dạ dày. Nhiều ADR có liên quan đến tác dụng này của glucocorticoid.

Dùng ở mắt:

Nội tiết và chuyển hóa: Hội chứng dạng Cushing (hiếm gặp).

Mắt: Sung huyết kết mạc, viêm kết mạc, loét giác mạc, chậm liền vết thương, glôcôm, tăng áp lực trong mắt, viêm giác mạc, mất sự điều tiết, tổn thương thần kinh thị giác, giãn đồng tử, đục thủy tinh thể dưới bao sau, sa mi, nhiễm khuẩn mắt thứ phát.

Dùng uống:

Phản ứng dị ứng: Phản ứng phản vệ, phù mạch.

Tim mạch: Bệnh cơ tim, suy tim sung huyết, phù, phù mặt, tăng huyết áp, nhịp tim chậm, ngừng tim, loạn nhịp tim, suy tuần hoàn, nghẽn mạch mờ, bệnh cơ tim phì đại ở trẻ đẻ non, đứt cơ tim sau nhồi máu cơ tim mới xảy ra, phù phổi, ngất, nhịp tim nhanh, huyết khối nghẽn mạch, viêm tĩnh mạch huyết khối, viêm mạch.

TKTW: Co giật, đau đầu, mất ngủ, khó chịu, tình trạng kích động, tăng áp lực trong sọ với phù gai thị (giả u não), loạn tâm thần, mệt mỏi, trầm cảm, không ổn định về cảm xúc, trạng thái khoan khoái (hung phấn), viêm màng não, viêm dây thần kinh, bệnh về thần kinh, liệt chi dưới, dị cảm, thay đổi nhân cách, rối loạn cảm giác.

Da: Vết thâm tím, ban đỏ ở mặt, râm lông, đốm xuất huyết và bầm máu, ức chế phản ứng với các test thử trên da, mỏng da, mày đay, trứng cá, viêm da dị ứng, teo da, da dầu khô, phù, tăng hoặc giảm sắc tố, tăng tiết mồ hôi, chàm liền vết thương, phát ban, áp-xe vô khuẩn, vân trên da, tóc thưa.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm dung nạp carbohydrate, hội chứng Cushing, đái tháo đường, giảm tăng trưởng ở trẻ em, tăng glucose huyết, nhiễm kiềm kali huyết, giữ natri, ứ dịch, rối loạn kinh nguyệt, cân bằng nitrogen âm tính, ức chế trực tuyến yên - thuong thận, lắng đọng mỡ bất thường, không đáp ứng của tuyến yên và vỏ thượng thận thứ phát (đặc biệt trong các tình trạng stress như chấn thương, phẫu thuật hoặc bệnh).

Tiêu hóa: Chướng bụng, khó tiêu, buồn nôn, náu, viêm tụy, loét dạ dày - tá tràng có thể thủng hoặc xuất huyết, viêm loét thực quản.

Gan: Tăng hoạt độ enzym gan trong huyết thanh (thường phục hồi khi ngừng thuốc), gan to.

Thần kinh - cơ và xương: Đau khớp, hoại tử vô khuẩn (đầu xương cánh tay/xương đùi), gãy xương, giảm khôi cơ, yếu cơ, bệnh cơ, loãng xương, đứt gân.

Mắt: Đục thủy tinh thể dưới bao sau, lồi mắt, phù mi mắt, glôcôm, tăng áp lực trong mắt, kích ứng mắt.

Hô hấp: Chảy máu cam.

Sinh sản: Thay đổi sự di động và số lượng tinh trùng.

Tình trạng chung: Tăng ngon miệng, tăng cân.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Sau điều trị dài ngày với glucocorticoid, có khả năng xảy ra ức chế trực dưới dòi - tuyễn yên - thuong thận, do đó bắt buộc phải giảm liều glucocorticoid từng bước một, thay vì ngừng đột ngột. Có thể áp dụng qui trình giảm liều của prednisolon là: Cứ 3 đến 7 ngày giảm 2,5 - 5 mg, cho đến khi đạt liều sinh lý prednisolon xấp xỉ 5 mg. Nếu bệnh xấu đi khi giảm thuốc, tăng liều prednisolon và sau đó giảm liều prednisolon từ từ hơn.

Áp dụng cách điều trị tránh dùng liên tục với những liều thuốc có tác dụng dược lý. Dùng một liều duy nhất trong ngày gây ít ADR hơn dùng những liều chia nhỏ trong ngày, và liệu pháp cách nhât là biện pháp tốt để giảm thiểu sự ức chế tuyển thuong thận và giảm thiểu những ADR khác. Trong liệu pháp cách nhât, cứ hai ngày một lần dùng một liều duy nhất, vào buổi sáng.

Dự phòng loét dạ dày và tá tràng bằng các thuốc kháng histamin H₂ hoặc các thuốc ức chế bơm proton khi dùng liều cao corticosteroid toàn thân.

Tất cả người bệnh điều trị dài hạn với glucocorticoid đều cần dùng thêm calcitonin, calcitriol và bổ sung calci để dự phòng loãng xương.

Liều lượng và cách dùng

Prednisolon dùng đường uống. Các muối của prednisolon có thể có các đường dùng khác.

Đường dùng và liều lượng prednisolon phụ thuộc vào bệnh cần điều trị và đáp ứng của người bệnh. Đường tiêm thường dành cho người bệnh không thể uống được thuốc hoặc cho các tình trạng cấp cứu. Sau thời kỳ cấp cứu ban đầu, cần xem xét chuyển sang dạng uống. Liều lượng đối với trẻ nhỏ và trẻ em phải dựa vào tình trạng của bệnh và đáp ứng của người bệnh hơn là dựa một cách chính xác vào liều lượng chỉ dẫn theo tuổi, cân nặng hoặc diện tích bề mặt cơ thể. Liều tính theo prednisolon base. Sau khi đã đạt được đáp ứng mong muốn, cần phải giảm liều dần dần tới mức vẫn duy trì được đáp ứng lâm sàng thích hợp. Phải liên tục theo dõi người bệnh để điều chỉnh liều khi cần. Khi bị stress trong khi đang dùng corticosteroid (phẫu thuật, nhiễm khuẩn, chấn thương) nên tăng liều trước, trong và sau tình trạng stress. Nếu cần phải điều trị prednisolon uống trong thời gian dài, nên xem xét phác đồ dùng thuốc cách nhât bắt cứ khi nào có thể, dùng một lần duy nhất sau bữa ăn sáng, như vậy sẽ ít ức chế trực dưới dòi - tuyển yên hơn, hạn chế được ADR, nhưng có thể không đạt được sự kiểm soát đầy đủ. Tiếp tục thử giảm liều và tốt nhất là rút hoàn toàn trị liệu glucocorticoid. Sau khi điều trị dài ngày phải ngừng prednisolon dần từng bước.

Uống thuốc sau bữa ăn hoặc với thức ăn hoặc sữa để làm giảm tác dụng trên đường tiêu hóa. Tăng chế độ ăn nhiều pyridoxin, vitamin C, vitamin D, folat, calci và phospho.

Theo dõi các thông số: Huyết áp, glucose huyết, các chất điện giải, áp lực trong mắt (khi dùng trên 6 tuần), mật độ khoáng của xương.

Đường uống:

Trẻ em:

- Hen phế quản cấp: 1 - 2 mg/kg/ngày, chia làm 1 - 2 lần (tối đa 60 mg/ngày), trong 3 - 10 ngày. Điều trị kéo dài: 0,25 - 2 mg/kg/ngày,

uống mỗi ngày một lần vào buổi sáng hoặc cách ngày khi cần để kiểm soát hen.

Chóng viêm và ức chế miễn dịch: 0,1 - 2 mg/kg/ngày, chia làm 1 - 4 lần.

Hội chứng thận hư: Khởi đầu 2 mg/kg/ngày hoặc 60 mg/m²/ngày (tối đa 80 mg/ngày), chia làm 1 - 3 lần, đến khi nước tiểu không còn protein trong 3 ngày liên tiếp hoặc trong 4 - 6 tuần. Sau đó dùng liều duy trì 1 - 2 mg/kg hoặc 40 mg/m², dùng cách ngày vào buổi sáng trong 4 tuần.

Duy trì dài hạn nếu tái phát thường xuyên: 0,5 - 1,0 mg/kg, dùng cách ngày trong 3 - 6 tháng.

Người lớn:

Liều thông thường: 5 - 60 mg/ngày.

Bệnh xơ cứng rải rác: 200 mg/ngày trong 1 tuần, sau đó 80 mg dùng cách ngày trong 1 tháng.

Viêm khớp dạng thấp: Liều khởi đầu 5 - 7,5 mg/ngày, điều chỉnh liều khi cần thiết.

Đường tiêm:

Tiêm tĩnh mạch, truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp (dạng muối natri phosphat este).

Hỗn dịch nước prednisolon acetat dùng đường tiêm bắp có tác dụng kéo dài, liều mỗi lần 25 - 100 mg, 1 - 2 lần/tuần.

Dạng muối natri succinat este cũng được dùng đường tiêm.

Tiêm vào trong khớp: Liều 5 - 25 mg prednisolon acetat. Dạng muối natri phosphat hoặc tebutat este cũng được tiêm vào trong khớp, trong các tổn thương hoặc tiêm vào các mô mềm.

Dung dịch/hỗn dịch nhô mạc: Viêm kết mạc, tổn thương giác mạc: Trẻ em và người lớn nhô 1 - 2 giọt dung dịch/hỗn dịch 1% vào túi kết mạc mỗi giờ vào ban ngày, mỗi 2 giờ vào ban đêm đến khi đạt được đáp ứng tốt, sau đó dùng 1 giọt mỗi 4 giờ.

Dùng tại chỗ: (prednisolon acetat và prednisolon natri phosphat) điều trị viêm và dị ứng ở mắt hoặc tai, thường dùng dạng nhô giọt 0,5 - 1%.

Dùng đường trực tràng: (prednisolon metasulfobenzoat natri hoặc prednisolon natri phosphat). Thụt hậu môn 20 mg prednisolon/100 ml hoặc đạn 5 mg prednisolon.

Người cao tuổi: Dùng liều thấp nhất có hiệu quả.

Điều chỉnh liều ở bệnh nhân cường giáp: Có thể cần thiết tăng liều prednisolon để đạt đủ tác dụng điều trị.

Thảm tách máu: Dùng một liều sau khi thảm tách máu.

Thảm phân màng bụng: Không cần bổ sung liều.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp: Tránh dùng đồng thời prednisolon với natalizumab, các vắc xin sống.

Tăng tác dụng/dộc tính:

Prednisolon có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc ức chế acetylcholinesterase, amphotericin B, cyclosporin, các thuốc lợi niệu quai, các thuốc lợi niệu thiazid, natalizumab, các thuốc chống viêm không steroid (cả loại ức chế COX không chọn lọc và ức chế chọn lọc COX 2), các vắc xin sống, warfarin.

Nồng độ/tác dụng của prednisolon có thể bị tăng bởi: Các thuốc chống nấm (dẫn xuất nhóm azol dùng đường toàn thân), aprepitant, các thuốc chẹn kênh calci (không thuộc nhóm dihydropyridin), cyclosporin, các dẫn xuất estrogen, fluconazol, fosaprepitant, kháng sinh nhóm macrolid, các thuốc ức chế dẫn truyền thần kinh cơ (loại không khử cực), các kháng sinh nhóm quinolon, các salicylat, trastuzumab.

Giảm tác dụng:

Prednisolon có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của các thuốc chống đái tháo đường, calcitriol, corticorelin, isoniazid, các salicylat, các vắc xin (bất hoạt).

Nồng độ/tác dụng của prednisolon có thể bị giảm bởi: aminoglutethimid, các thuốc kháng acid, các barbiturat, các chất gắn acid mật, echinacea, primidon, các dẫn xuất rifamicin, phenytoin, carbamazepin.

Dùng cùng digitalis có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim do hạ kali huyết.

Phải theo dõi chặt khi dùng cùng các thuốc cũng làm giảm kali huyết.

Prednisolon có thể gây tăng glucose huyết, do đó cần điều chỉnh liều thuốc chống đái tháo đường.

Tránh dùng đồng thời prednisolon với thuốc chống viêm không steroid vì có thể gây loét dạ dày.

Tương tác với rượu/dinh dưỡng/thảo dược:

Rượu: Tránh dùng rượu (do có thể tăng kích ứng niêm mạc dạ dày). Thức ăn: Prednisolon ảnh hưởng đến hấp thu calci. Hạn chế dùng cafein.

Thảo dược: St John's wort có thể làm giảm nồng độ prednisolon. Tránh tiếp xúc với vuốt mèo, echinacea (do có đặc tính kích thích miễn dịch).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Tránh ánh sáng. Tránh để đông lạnh.

Dung dịch prednisolon và các dẫn xuất không ổn định bởi nhiệt, không được dùng nồi hấp.

Quá liều và xử trí

Dùng kéo dài prednisolon có thể gây ra các triệu chứng tâm thần, mặt tròn, lảng đọng mỡ bất thường, ứ dịch, ăn nhiều, tăng cân, râm lông, trứng cá, vân da, bầm máu, tăng tiết mồ hôi, nhiễm sắc tố da, da vảy khô, tóc thưa, tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, viêm tĩnh mạch huyết khối, giảm sức đề kháng với nhiễm trùng, cân bằng nitrogen âm tính, chậm liền vết thương và xương, đau đầu, yếu mệt, rối loạn kinh nguyệt, các triệu chứng mãn kinh nặng hơn, bệnh thần kinh, loãng xương, gãy xương, loét dạ dày - tá tràng, giảm dung nạp glucose, hạ kali huyết và suy thượng thận. Gan to và chướng bụng đột biến ở trẻ em.

Điều trị quá liều cấp: Rửa dạ dày hoặc gây nôn ngay lập tức, sau đó điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Điều trị quá liều慢 ở bệnh nhân mắc bệnh nặng phải tiếp tục dùng steroid, có thể giảm liều prednisolon tạm thời hoặc luân phiên ngày điều trị.

Thông tin qui chế

Prednisolon có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Cadipredni; Cbipreson; Ceteco cenpred; Deltal-Amtex; Deltasolone; Dhasolone; Duo Predni; Epxone; Eyeluk; Hydrocolacyl; Koridone; Pornislon; Preconin; Pred Forte; Predicort; Prednifar; Prednison; Prelimax; Renifort; Solonic; SP Predni; Sunapred; Sunpredmet; Vintacyl.

PREGABALIN

Tên chung quốc tế: Pregabalin.

Mã ATC: N03AX16.

Loại thuốc: Thuốc chống co giật, thuốc giảm đau.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg.

Dung dịch: 20 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pregabalin là một thuốc chống co giật và giảm đau. Pregabalin có cấu trúc tương tự chất ức chế thần kinh trung ương GABA, song không gắn trực tiếp với các thụ thể GABA_A, GABA_B, hay thụ thể của benzodiazepin, không làm tăng đáp ứng của GABA_A trên các tế bào thần kinh nuôi cấy, cũng không làm thay đổi nồng độ GABA trên não chuột, không ảnh hưởng đến thu hồi cũng như thoái giáng GABA. Trên các tế bào thần kinh nuôi cấy, sử dụng lâu dài pregabalin sẽ làm tăng mật độ các protein vận chuyển và tăng tốc độ vận chuyển GABA. Pregabalin gắn với các mô thần kinh trung ương với ái lực cao tại vị trí α₂-δ (một tiểu đơn vị của kênh calci phụ thuộc điện thế). Mặc dù cơ chế chính xác của pregabalin chưa được biết đầy đủ, song việc gắn với tiểu đơn vị α₂-δ có thể liên quan đến tác dụng giảm đau và chống co giật của pregabalin. *In vitro*, pregabalin làm giảm sự giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh phụ thuộc calci như glutamat, norepinephrin, peptid liên quan đến gen điều hòa calcitonin, và chất P, có thể thông qua điều hòa chức năng của kênh calci.

Dược động học

Pregabalin được hấp thu nhanh chóng ở đường tiêu hóa và nồng độ tối đa đạt được sau khi uống là 1,5 giờ. Sinh khả dụng đường uống khoảng 90%. Thức ăn làm giảm tốc độ吸收 không giảm mức độ hấp thu, tuy nhiên điều này không có ý nghĩa về lâm sàng. Nồng độ ổn định đạt được sau khi uống 1 - 2 ngày. Pregabalin không gắn với protein huyết tương và hầu như không bị chuyển hóa. Khoảng 98% được đào thải qua thận dưới dạng không đổi. Nửa đời thải trừ trung bình là 6,3 giờ. Pregabalin được loại bỏ qua thẩm phân máu.

Chỉ định

Phối hợp cùng các thuốc chống co giật để điều trị động kinh cục bộ ở người lớn.

Rối loạn lo âu lan tỏa.

Đau do nguyên nhân thần kinh: Viêm dây thần kinh ngoại vi do đái tháo đường, đau thần kinh sau herpes.

Đau cơ do xơ hóa.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc và/hoặc bất cứ thành phần nào trong chế phẩm.

Thận trọng

Các thuốc chống co giật, kể cả pregabalin thường làm tăng nguy cơ có suy nghĩ/hành vi tự sát. Do đó, bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ về các biểu hiện trầm cảm, khuynh hướng muôn tự sát, những thay đổi hành vi bất thường trong quá trình điều trị và cần được hướng dẫn phải thông báo với bác sĩ ngay khi các dấu hiệu trên xuất hiện.

Phải thận trọng khi dùng pregabalin vì có thể gây phù ngoại biên. Không có kết hợp rõ ràng giữa phù ngoại biên với biến chứng tim mạch (như tăng huyết áp, suy tim sung huyết) và phù không do suy thận hoặc gan. Khi dùng phối hợp pregabalin với thiazolidinedion (thuốc chống đái tháo đường) có nguy cơ tăng trọng lượng cơ thể và phù cao hơn so với khi dùng pregabalin đơn độc.

Pregabalin gây tăng trọng lượng cơ thể liên quan đến liều và thời gian dùng thuốc; tuy nhiên, tăng cân không liên quan đến chỉ số khối lượng cơ thể (BMI) trước khi điều trị, giới tính, hoặc tuổi, và cũng không do phù. Tuy trong nghiên cứu ngắn hạn có kiểm soát, tăng cân không kết hợp với biến đổi lâm sàng quan trọng về huyết áp, nhưng tác dụng lâu dài về tim mạch chưa được làm rõ. Ngoài ra, pregabalin không làm mất kiểm soát glucose huyết.

Đối với người bệnh đã có bệnh tim từ trước, phải thận trọng khi dùng thuốc vì có thể làm tăng nguy cơ gây suy tim.

Thuốc có ảnh hưởng đến TKTW bao gồm: Buồn ngủ, chóng mặt, có thể làm giảm cả thể chất và tinh thần của bệnh nhân, do đó cần thận trọng trên những đối tượng lái xe hoặc vận hành máy.

Pregabalin có thể làm tăng CPK và có thể gây globin cơ - niệu kịch phát (mặc dù hiếm gặp). Bệnh nhân cần thông báo với bác sĩ khi có đau, yếu cơ, tăng nhạy cảm đau, đặc biệt khi có kèm theo sốt và/hoặc mệt mỏi, khó chịu. Phải ngừng thuốc khi có biểu hiện của bệnh cơ.

Cần ngừng từ từ và giảm liều pregabalin trong ít nhất 1 tuần trước khi ngừng thuốc để tránh sự tăng tần suất động kinh như đối với các thuốc chống co giật nói chung.

Cần thận trọng với các bệnh nhân có tiền sử nghiện thuốc. Theo dõi các dấu hiệu lạm dụng thuốc (như nhòn thuốc, xu hướng tăng liều hay hành vi tìm kiếm thuốc). Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, tỷ lệ bệnh nhân dùng pregabalin có biểu hiện sáng khoái là 4% so với 1% ở nhóm chứng. Trong các nghiên cứu trên quần thể bệnh nhân, tỷ lệ này lớn hơn, từ 1 - 12%. Khi ngừng thuốc nhanh và đột ngột, thấy các biểu hiện của lệ thuộc thuốc như mất ngủ, nôn, đau đầu, tiêu chảy.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật (chuột công, thỏ) mang thai cho dùng pregabalin với liều tạo nồng độ pregabalin huyết tương (AUC) gấp 5 hoặc trên 5 lần nồng độ thuốc ở người dùng liều tối đa khuyến cáo 600 mg/ngày, thấy tăng tỷ lệ dị dạng ở thai và các biểu hiện nhiễm độc về phát triển thai, gồm có: Tử vong, chậm phát triển, tổn thương chức năng hệ thần kinh và sinh sản ở thai.

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và kiểm tra tốt ở phụ nữ mang thai. Chỉ dùng khi tiềm năng lợi ích cho mẹ lớn hơn tiềm năng nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có qua được sữa mẹ hay không. Nên thận trọng khi dùng cho phụ nữ cho con bú. Các nghiên cứu trên chuột công cho thấy pregabalin qua được sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tần suất gấp ADR có thể bị ảnh hưởng bởi liều dùng hoặc các liệu pháp phối hợp. Trong các thử nghiệm về động kinh, ADR thường xảy ra nhiều hơn so với điều trị đau. Sau đây là các ADR có trên cả 2 thử nghiệm:

Thường gặp, ADR > 10/100

Tim mạch: Phù ngoại vi.

TKTW: Chóng mặt, ngủ gà, mất điều vận, đau đầu.

Hệ tiêu hóa: Tăng cân, khô miệng.

Hệ cơ - xương: Run cơ.

Mắt: Nhìn mờ, song thị.

Khác: Nhiễm khuẩn.

Ít gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Đau ngực, phù.

TKTW: Viêm dây thần kinh, suy nghĩ bất thường, mệt mỏi, lú lẫn, sáng khoái, rối loạn ngôn ngữ, rối loạn chú ý, mất phối hợp động tác, mất/giảm trí nhớ, đau, chóng mặt, cảm giác bất thường/giảm cảm giác, lo lắng, trầm cảm, mất định hướng, ngủ lịm, sốt, mất nhận cách, tăng trương lực cơ, trạng thái li bì, sưng sờ hoặc kích động.

Da: Phù mặt, vết thâm tím, ngứa.

Nội tiết và chuyển hóa: Ú dịch, giảm glucose huyết.

Dạ dày - ruột: Táo bón, thèm ăn, đầy hơi, nôn, đau bụng, viêm dạ dày - ruột.

Sinh dục - tiết niệu: Tiêu nhiều và tiêu không tự chủ, mất khoái cảm, giảm tình dục.

Máu: Giảm tiểu cầu.

Cơ - xương: Rối loạn thăng bằng, dáng đi bất thường, yếu cơ, đau khớp, giật cơ, đau lưng, co thắt cơ, giật rung cơ, dị cảm, tăng CPK, chuột rút, đau cơ, nhược cơ.

Mắt: Rối loạn thị giác, giảm thị lực, rung giật nhãn cầu, viêm kết mạc.

Tai: Giảm thính lực.

Hô hấp: Viêm xoang, khó thở, viêm phế quản, viêm họng - thanh quản.

Khác: Hội chứng giả cúm, phản ứng dị ứng.

Hiếm gặp, ADR < 1/100

Áp-xe, suy thận cấp, lệ thuộc thuốc (hiếm gặp), kích động, albumin niệu, phản ứng phản vệ, thiếu máu, phù mạch, rối loạn ngôn ngữ, viêm dạ dày, ngừng thở...

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Một số ADR làm người bệnh phải ngừng thuốc. 4% người bệnh bị chóng mặt hoặc buồn ngủ phải ngừng điều trị. Đa số các trường hợp bị nhìn mờ tự hết khi tiếp tục điều trị, dưới 1% người bệnh phải ngừng điều trị. Nếu rối loạn thị giác kéo dài, cần cho thăm khám mắt.

Phải ngừng thuốc khi bị bệnh cơ, hoặc khi thấy nồng độ CPK huyết thanh tăng cao ít nhất gấp 3 lần mức cao của giới hạn bình thường. Phải ngừng thuốc khi có tăng cân, phù ngoại biên ở người đã có bệnh tim từ trước.

Phù mạch tuy hiếm xảy ra nhưng thường xảy ra ngay khi bắt đầu điều trị pregabalin; do đó, trước khi cho bệnh nhân điều trị bằng pregabalin, cần hỏi kỹ tiền sử mẫn cảm và chuẩn bị phương tiện cấp cứu thích hợp.

Ngoài ra, cần thông báo cho người bệnh và gia đình biết về tiềm năng nguy cơ tự sát khi dùng thuốc chống động kinh. Phải chú ý đến các triệu chứng báo hiệu như lo âu, vật vã, hung hăng, tấn công, chống đối, thao cuồng, mất ngủ và trầm cảm. Gia đình cần theo dõi sát người bệnh.

Khi ngừng thuốc, tránh ngừng đột ngột, giảm dần liều trong khoảng ít nhất một tuần.

Liều lượng và cách dùng

Pregabalin được dùng bằng đường uống, chia 2 - 3 lần mỗi ngày, dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Điều trị bổ trợ động kinh cục bộ:

Liều khởi đầu là 150 mg, uống hàng ngày, sau đó tăng dần liều lên sau mỗi tuần tùy theo đáp ứng, tối 300 mg/ngày rồi 600 mg/ngày.

Rối loạn lo âu lan tỏa:

Liều khởi đầu 150 mg mỗi ngày, có thể tăng dần liều sau mỗi tuần với khoảng cách tăng liều 150 mg tối liều tối đa là 600mg mỗi ngày.

Đau do viêm dây thần kinh, đau sau Herpes:

Người lớn: Liều khuyến cáo: 150 - 300 mg/ngày, chia làm 2 - 3 lần. Liều khởi đầu: 150 mg/ngày, có thể tăng tối 300 mg/ngày trong vòng 1 tuần, tùy theo hiệu quả và sự dung nạp. Nếu vẫn không đỡ sau 2 - 4 tuần điều trị với liều 300 mg/ngày, có thể tăng tối liều 600 mg/ngày chia làm 2 - 3 lần. Liều vượt quá 300 mg/ngày chỉ dành cho người vẫn đau và dung nạp được liều 300 mg/ngày, vì tiềm năng nhiều ADR do liều cao.

Đau dây thần kinh do đái tháo đường:

Người lớn: liều khởi đầu 150 mg/ngày, chia làm 3 lần; liều có thể tăng trong 1 tuần tối liều tối đa khuyến cáo 300 mg/ngày chia làm 3 lần. Tăng thêm liều không tăng thêm lợi ích, nhưng thêm nhiều ADR.

Đau cơ do xơ hóa:

Liều khởi đầu 150 mg/ngày, tăng lên sau 1 tuần tùy theo đáp ứng tối 300 mg/ngày rồi 450 mg/ngày nếu thấy cần thiết.

Đối với bệnh nhân suy thận: Cần chỉnh liều theo Cl_{cr} , cụ thể như sau:

$\text{Cl}_{\text{cr}} 30$ - dưới 60 ml/phút: Bắt đầu 75 mg/ngày, tối đa 300 mg/ngày; chia 2 - 3 lần.

$\text{Cl}_{\text{cr}} 15$ - dưới 30 ml/phút: Bắt đầu 25 - 50 mg/ngày, tối đa 150 mg/ngày; chia 2 hoặc dùng 1 lần duy nhất.

$\text{Cl}_{\text{cr}} < 15$ ml/phút: Bắt đầu 25 mg/ngày, tối đa 75 mg/ngày, dùng 1 lần duy nhất.

Bệnh nhân thâm phân máu cần được nhận thêm một liều bổ sung từ 25 - 100 mg pregabalin ngay sau mỗi buổi thâm phân kéo dài 4 giờ.

Tương tác thuốc

Pregabalin làm tăng nồng độ/tác dụng của rượu, thuốc uống chống đái tháo đường nhóm thiazolidinedion, thuốc ức chế thần kinh trung ương, methotriptezin, các thuốc ức chế thu hồi serotonin chọn lọc.

Nồng độ/tác dụng của pregabalin được tăng lên bởi droperidol, hydroxyzin, methotriptezin.

Nồng độ và tác dụng của pregabalin bị giảm đi bởi ketorolac, ketorolac (nhỏ mũi), ketorolac (đường toàn thân), mefloquin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Kinh nghiệm quá liều pregabalin còn ít. Dùng liều pregabalin cao nhất được báo cáo là 800 mg không thấy hậu quả đáng kể nào về lâm sàng.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Nếu có chỉ định, gây nôn hoặc rửa dạ dày, duy trì đường thở nếu cần. Điều trị triệu chứng, hỗ trợ. Thâm phân máu nếu có chỉ định (loại bỏ pregabalin khoảng 50% trong 4 giờ).

Thông tin qui chế

Pregabalin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Ausvair 75; Davyca; Essividine; Gabica; Gablin; Lyrica; Neurica-75; Pagalin; Prega- 75; Pegasafe 75; Pregobin; Premilin; Synapain.

PRIMAQUIN

Tên chung quốc tế: Primaquine.

Mã ATC: P01BA03.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 13,2 mg primaquin phosphat (7,5 mg primaquin base); 26,3 mg primaquin phosphat (15 mg primaquin base).

Được lý và cơ chế tác dụng

Primaquin là một thuốc chống sốt rét tổng hợp thuộc nhóm 8-aminoquinolin. Primaquin diệt các thê ngoài hồng cầu của *Plasmodium vivax* và *P. ovale*, đặc biệt thê ngủ trong gan (hypnozoit) của các plasmodia này, là các thê có thê gây cơn sốt rét đầu tiên muộn hoặc tái phát sốt rét. Primaquin cũng diệt thê ngoài hồng cầu (trong tế bào gan) tiên phát của *P. falciparum*, diệt được giao bào của các loại plasmodia, đặc biệt giao bào của *P. falciparum*, nên ngăn chặn truyền bệnh do muỗi. Thuốc không có tác dụng diệt thê vô tính trong hồng cầu của các plasmodia, nên để điều trị tiệt căn bệnh sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale*, cần phải phối hợp primaquin với một thuốc diệt thê phân liệt (schizont) như cloroquin, quinin sulfat, doxycyclin hoặc tetracycline. Primaquin cũng được dùng để dự phòng ngăn chặn con đầu tiên muộn hoặc bệnh sốt rét tái phát do *P. vivax* hoặc *P. ovale* cho người đi du lịch

trở về từ vùng có bệnh sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale* lưu hành (dự phòng cuối cùng). Đôi khi, primaquin cũng được dùng để dự phòng tiên phát sốt rét, kể cả đối với vùng có *P. falciparum* kháng cloroquin, khi không thể dùng được các thuốc thường được khuyến cáo trong dự phòng và sau khi loại trừ người dự phòng không bị thiếu hụt G₆PD.

Primaquin còn được dùng để điều trị viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (tên cũ là *Pneumocystis carinii*) ở người nhiễm HIV.

Cơ chế chính xác của primaquin chưa hoàn toàn biết rõ, có thể là do thuốc gắn vào và làm biến đổi ADN của ký sinh trùng sốt rét.

Dược động học

Primaquin được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng khoảng 96%. Khi uống một liều tương ứng với 15 hoặc 30 mg primaquin base, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt sau khoảng 2 - 3 giờ, và nửa đời thải trừ từ 3,7 - 7,4 giờ. Thuốc phân bố rộng rãi trong các mô của cơ thể. Không giống dẫn xuất 4-aminoquinolein, primaquin và chất chuyển hóa carboxyprimaquin không tích lũy ở trong hồng cầu.

Primaquin nhanh chóng chuyển hóa ở gan để tạo thành chất chuyển hóa chính trong huyết tương là carboxyprimaquin. Không rõ chất chuyển hóa này có hoạt tính chống sốt rét hay không. Dưới 2% liều primaquin uống được bài tiết qua nước tiểu trong vòng 24 giờ.

Chỉ định

Phối hợp với các thuốc chống sốt rét khác để điều trị tiệt căn và dự phòng tái phát sốt rét do *P. vivax* và *P. ovale*.

Dự phòng cuối cùng cho người trở về từ vùng có bệnh sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale* lưu hành để ngăn ngừa bệnh sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale* tái phát.

Dự phòng tiên phát sốt rét cho khách du lịch, đặc biệt ở những vùng mà *P. falciparum* đã kháng lại cloroquin, khi không dùng được các thuốc dự phòng thường được khuyến cáo và sau khi loại trừ thiếu hụt G₆PD.

Viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (phối hợp với clindamycin), sau khi không có đáp ứng thỏa đáng với cotrimoxazol, hoặc có chống chỉ định, hoặc không dung nạp cotrimoxazol.

Chống chỉ định

Quá mẫn với primaquin.

Người có bệnh nặng có khuynh hướng bị giảm bạch cầu hạt (như viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ).

Người đang dùng các thuốc có khả năng gây tan máu hoặc ức chế tủy xương.

Người cho con bú (trừ khi đứa trẻ được xác định là không thiếu G₆PD).

Thiếu hụt G₆PD.

Thận trọng

Khi primaquin dùng liều cao, thường gây các tai biến như thiếu máu, methemoglobin huyết và giảm bạch cầu, nên không được dùng vượt quá liều thông thường và trong khi điều trị, phải đếm tế bào máu định kỳ.

Nhà sản xuất khuyến cáo phải thận trọng khi dùng primaquin cho người đã có phản ứng đặc ứng đối với primaquin (như thiếu máu tan huyết, methemoglobin huyết hoặc giảm bạch cầu), người có tiền sử cá nhân hoặc gia đình có tiền sử ngô độc đậu tằm, hoặc người thiếu hụt G₆PD hoặc thiếu hụt NADH methemoglobin reductase. Phải giám sát chặt chẽ người bệnh xem có dung nạp được thuốc không. Phải ngừng thuốc ngay nếu thấy nước tiểu sẫm màu hoặc giảm mạnh độ ngọt huyết cầu tố hoặc giảm bạch cầu.

Phải thận trọng khi dùng primaquin cho người từ 65 tuổi trở lên vì chưa xác định được đáp ứng của người cao tuổi đối với primaquin. Thông thường nên dùng liều thấp nhất. Phải chú ý đến chức năng

suy giảm của gan, thận, tim và các bệnh kèm theo của tuổi già.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được tính an toàn khi dùng primaquin trong thời kỳ mang thai. Thuốc qua nhau thai và có thể gây nguy hiểm cho thai nếu bị thiếu hụt G₆PD. Nhà sản xuất khuyên cần phải cân nhắc lợi/ hại cho thai. Tốt nhất là chống chỉ định. Nếu cần phải dùng để dự phòng sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale*, có thể uống cloroquin 300 mg/1 lần/1 tuần trong thời kỳ mang thai, và phải hoãn dùng primaquin (để điều trị tiệt căn) cho tới sau khi sinh con và loại trừ mẹ không bị thiếu hụt G₆PD.

Thời kỳ cho con bú

Không dùng primaquin cho mẹ đang cho con bú, trừ khi xác định được đứa con không bị thiếu hụt G₆PD.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, đau vùng thượng vị, co cứng cơ bụng nhẹ và vừa.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thiếu máu tan huyết cấp, nặng, dẫn đến tử vong có thể xảy ra ở những người thiếu G₆PD. Mức độ thiếu máu phụ thuộc vào liều dùng và loại enzym di truyền dẫn đến thiếu G₆PD.

Ngoài ra có thể gặp: Thiếu máu nhẹ, tăng hoặc giảm bạch cầu, methemoglobin huyết, đặc biệt trên những người thiếu NADH methemoglobin reductase.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt.

Thần kinh: Đau đầu, rối loạn thị giác.

Tim mạch: Tăng huyết áp, loạn nhịp.

Da: Ngứa.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR đường tiêu hóa có thể giảm bớt bằng cách uống primaquin cùng với bữa ăn.

ADR về huyết học bao gồm thiếu máu, methemoglobin huyết và giảm bạch cầu xảy ra khi dùng primaquin liều cao, nên không vượt quá liều thường dùng.

Phải ngừng ngay primaquin nếu có bằng chứng xảy ra thiếu máu tan máu (nước tiểu sẫm màu, giảm rõ rệt hemoglobin hoặc giảm số lượng hồng cầu).

Liều lượng và cách dùng

Primaquin gây hạ huyết áp rõ rệt sau khi tiêm, vì vậy chỉ dùng bằng đường uống. Thường dùng dưới dạng primaquin phosphat.

Liều primaquin phosphat thường được tính theo primaquin base. 26,3 mg primaquin phosphat tương đương với 15 mg primaquin base. Có thể uống primaquin vào bữa ăn hoặc với thuốc kháng acid để giảm thiểu kích ứng dạ dày.

Điều trị tiệt căn và dự phòng tái phát sốt rét do *P. vivax* và *P. ovale*: 0,25 mg/kg/ngày × 14 ngày, điều trị vào ngày đầu tiên cùng cloroquin để diệt thử ngủ trong gan chống tái phát xa.

Đối với người lớn có mức mập mé thiếu hụt G₆PD: 45 mg primaquin (tương đương 79 mg primaquin phosphat)/lần/1 tuần trong 8 tuần. Nên tham khảo ý kiến của thầy thuốc chuyên khoa.

Điều trị diệt giao từ *P. falciparum* (sau khi đã điều trị diệt thẻ phân liệt thường quy): người lớn và trẻ em 500 kg, uống một liều duy nhất.

Dự phòng tái phát sốt rét hoặc con đầu tiên muộn do *P. vivax* hoặc *P. ovale* cho người rời khỏi vùng có bệnh sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale* lưu hành (dự phòng cuối cùng):

Primaquin thường được chỉ định dùng trong 14 ngày sau khi khách du lịch đã dời khỏi vùng có sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale* lưu hành. Nếu đã dự phòng tiên phát bằng cloroquin, doxycyclin hoặc mefloquin thì primaquin được dùng thêm trong 14 ngày cuối cùng

với các thuốc này. Nếu dự phòng tiên phát bằng liều cố định phối hợp atovaquon với proguanil thì primaquin được dùng thêm trong 7 ngày cuối cùng với các thuốc này và thêm 7 ngày nữa, hoặc 14 ngày sau khi đã ngừng các thuốc trên.

Liều dự phòng:

Người lớn: 30 mg primaquin (tương đương với 52,6 mg primaquin phosphat) một lần một ngày trong 14 ngày.

Trẻ em: 0,6 mg/kg (tương đương với 1 mg/kg primaquin phosphat) một lần một ngày hoặc 15 mg primaquin (tương đương với 26,3 mg primaquin phosphat) một lần một ngày trong 14 ngày.

Dự phòng tiên phát sốt rét ở những vùng mà P. falciparum đã kháng lại cloroquin (khi các thuốc khác không thể dùng được):

Primaquin thường được dùng trước khi vào vùng sốt rét 1 - 2 ngày và tiếp tục cho đến khi ra khỏi vùng sốt rét 3 - 7 ngày.

Liều dùng ở người lớn là 30 mg primaquin (tương đương với 52,6 mg primaquin phosphat), một lần một ngày; ở trẻ em là 0,6 mg/kg (tương đương với 1 mg/kg primaquin phosphat), một lần một ngày.

Liều của trẻ em không được vượt quá liều người lớn.

Phải loại trừ không bị thiếu hụt G₆PD.

Viêm phổi do Pneumocystis jiroveci (phối hợp với clindamycin).

Người lớn: Uống từ 15 - 30 mg primaquin, ngày 1 lần, trong 21 ngày, phối hợp với clindamycin tiêm tĩnh mạch 600 - 900 mg/lần hoặc uống 300 - 450 mg/lần, ngày dùng 3 - 4 lần, cách nhau 6 - 8 giờ, liên tục trong 21 ngày.

Tương tác thuốc

Quinacrin: Không khuyến cáo dùng đồng thời vì có thể làm tăng độc tính của primaquin.

Mepacrin làm tăng nồng độ primaquin trong huyết tương (nguy cơ độc tính).

Artemether cùng với lumefantrin: Khuyên tránh dùng cùng primaquin.

Không dùng primaquin cùng các thuốc có khả năng gây tan máu khác.

Độ ổn định và bảo quản

Phải bảo quản các viên nén primaquin phosphat trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều primaquin bao gồm co cứng cơ bụng, nôn, bỏng rát, đau vùng thượng vị, rối loạn hệ thần kinh trung ương và tim mạch, xanh tím, methemoglobin huyết, tăng bạch cầu vừa phải hoặc giảm bạch cầu và thiếu máu. Các triệu chứng nổi bật nhất là giảm tiêu cầu và thiếu máu tan huyết cấp ở những người nhạy cảm. Tan huyết cấp xảy ra, nhưng người bệnh phục hồi hoàn toàn nếu ngừng thuốc.

Thông tin qui chế

Primaquin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Malafree.

PRISTINAMYCIN

Tên chung quốc tế: Pristinamycin.

Mã ATC: J01FG01.

Loại thuốc: Thuốc kháng khuẩn họ streptogramin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim 250 mg; 500 mg (viên nén bao phim dễ bẻ).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pristinamycin là một thuốc kháng khuẩn thuộc họ streptogramin (synergistin) được sản sinh từ sinh trưởng của *Streptomyces pristina spiralis*.

Pristinamycin là hỗn hợp tự nhiên của hai thành phần có tác dụng hiệp đồng, pristinamycin I là một macrolid và pristinamycin II là một depsipeptid. Trong nhiều năm, pristinamycin là một thuốc uống chống tụ cầu và cả liên cầu khuẩn. Thuốc có tác dụng chống các chủng kháng erythromycin; kháng pristinamycin ít có, tuy trong quá khứ, tụ cầu khuẩn đã kháng. Thuốc có hiệu quả đối với tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA) và các vi khuẩn Gram âm kháng nhiều thuốc. Đối với những nhiễm khuẩn nặng, ích lợi của thuốc bị hạn chế vì thuốc ít hòa tan nên không làm được thuốc tiêm.

Phổ hoạt tính kháng khuẩn:

Chủng vi khuẩn nhạy cảm (S) độ nhạy cảm trung bình: S ≤ 1 microgam/ml và khi kháng thuốc: R ≥ 2 microgam/ml.

Vì khuẩn nhạy cảm:

Vì khuẩn Gram dương hiếu khí: *Bacillus anthracis, Bordetella pertussis, Corynebacterium, Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Staph.non aureus, Streptococcus, Strept pneumoniae*.

Vì khuẩn Gram âm hiếu khí: *Branhamella catarrhalis, Legionella, Neisseria*.

Vì khuẩn ky khí: *Actinomyces, Bacteroides fragilis, Clostridium perfringens, Eubacterium, Fusabacterium, Mobiluncus, Peptostreptococcus, Porphyromonas Prevotella, Propionibacterium acnes*.

Vì khuẩn khác: *Chlamydia, Coxiella, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum*.

Vì khuẩn nhạy cảm trung bình (in vitro, độ nhạy cảm trung gian):

Vì khuẩn Gram âm hiếu khí: *Haemophilus*.

Vì khuẩn kháng thuốc:

Vì khuẩn Gram dương hiếu khí: *Enterococcus faecalis, Rhodococcus equi*.

Vì khuẩn Gram âm hiếu khí: *Acinobacter, Enterobacteriaceae, Pasteurella, Pseudomonas*.

Vì khuẩn ky khí: *Veillonella*.

Dược động học

Hấp thu: Pristinamycin hấp thu tốt và khá nhanh qua đường tiêu hóa, đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh trong vòng 1 - 2 giờ.

Phân bố: Sau khi uống 500 mg, nồng độ tối đa trong huyết thanh là 1 microgam/ml. Nửa đời huyết tương là 6 giờ. Pristinamycin được khuếch tán rất tốt trong các mô khác nhau và không vào dịch não tủy. Sự liên kết với protein huyết tương là 40 - 45% đối với thành phần pristinamycin I, và 70 - 80% đối với thành phần pristinamycin II.

Chuyển hóa: Chưa biết rõ.

Thải trừ: Qua nước tiểu, nồng độ tối đa là 10 - 15 microgam/ml. Được bài tiết với nồng độ rất cao qua mật, và được thải trừ với lượng đáng kể trong phân.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm:

Tai mũi họng, kẽ cá viêm xoang cấp.

Phế quản - phổi, kẽ cá các đợt tăng nặng cấp tính của viêm phế quản mạn tính.

Răng miệng.

Cơ quan sinh dục (đặc biệt nhiễm khuẩn tuyến tiền liệt).

Da.

Xương và khớp.

Chỉ sử dụng để điều trị các bệnh trên khi người bệnh có thể dùng đường uống.

Nếu dị ứng với các betalactamin, pristinamycin được chỉ định để dự phòng viêm màng trong tim nhiễm khuẩn trong các thủ thuật chăm sóc răng, hoặc ở đường hô hấp trên trong điều trị ngoại trú.

Chống chỉ định

Dị ứng với pristinamycin và/hoặc với virginiamycin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Tiền sử bệnh mụn mủ với pristinamycin.

Phụ nữ cho con bú.

Dị ứng với bột mì (ngoài bệnh tiêu chảy mỡ) nếu chế phẩm có chứa bột mì.

Thận trọng

Khi bắt đầu điều trị, nếu thấy xuất hiện ban đỏ toàn thân có sốt kết hợp với các mụn mủ, phải nghi ngờ có thể là bệnh mụn mủ ngoại ban cấp toàn thân. Có thể có sự cảm ứng hóa trước bởi virginiamycin tại chỗ hay toàn thân.

Thuốc này ít bị thải trừ qua thận, nên không cần phải điều chỉnh liều dùng trong trường hợp suy thận.

Không dùng đồng thời pristinamycin với colchicin.

Thuốc có chứa bột mì có thể dùng trong bệnh tiêu chảy mỡ, vì bột mì chứa rất ít gluten.

Thời kỳ mang thai

Vì lợi ích của việc điều trị, có thể xem xét dùng pristinamycin cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai nếu cần, tuy không có dữ liệu lâm sàng đầy đủ về sử dụng thuốc này cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Vì tính chất dung nạp của pristinamycin, phụ nữ dùng thuốc này phải ngừng việc cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tàn suất không xác định

Tiêu hóa: Nôn, tiêu chảy, nồng bụng, viêm ruột kết màng giả, viêm ruột kết cấp chảy máu.

Da: Bệnh mụn mủ ngoại ban cấp toàn thân.

Quá mẫn: Biểu hiện miễn dịch dị ứng toàn thân (mày đay, phù Quincke, sốc phản vệ).

Hiem gấp, ADR < 1/1 000

Da: Eczema, ban xuất huyết, ban bóng nước.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi xảy ra bệnh mụn mủ ngoại ban cấp toàn thân, phải ngừng điều trị và không được dùng lại thuốc này.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn: 2 - 3 g/ngày, chia uống làm 2 - 3 lần vào các bữa ăn.

Trong các nhiễm khuẩn nặng, có thể tăng liều lên 4 g/ngày.

Viêm xoang hàm cấp: Liều 2 g/ngày, chia làm 2 lần, trong 4 ngày.

Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính: Liều 3 g/ngày, chia làm 3 lần, trong 4 ngày.

Trẻ em: 50 mg/kg/ngày, chia uống làm 2 - 3 lần vào các bữa ăn.

Trong các nhiễm khuẩn nặng, có thể tăng liều lên 100 mg/kg/ngày.

Dự phòng viêm màng trong tim nhiễm khuẩn:

Uống một liều duy nhất, một giờ trước khi tiến hành thủ thuật có nguy cơ gây bệnh:

Người lớn: 1 g.

Trẻ em: 25 mg/kg.

Tương tác thuốc

Không dùng phối hợp:

Colchicin: Việc dùng đồng thời pristinamycin với colchicin làm tăng ADR của colchicin, gây hậu quả có thể tử vong.

Thận trọng khi dùng phối hợp:

Ciclosporin: Việc dùng đồng thời với ciclosporin làm tăng nồng độ ciclosporin trong máu và tăng creatinin huyết. Cơ chế là do ức

chế sự dị hóa ciclosporin. Cần phải giảm liều ciclosporin và kiểm tra chất chẽ chức năng thận. Định lượng nồng độ ciclosporin trong máu và điều chỉnh liều trong khi điều trị phối hợp và sau khi ngừng phối hợp.

Tacrolimus: Nồng độ tacrolimus tăng trong máu do ức chế chuyển hóa ở gan. Định lượng nồng độ tacrolimus trong máu, kiểm tra chức năng thận. Điều chỉnh liều trong khi phối hợp và sau khi ngừng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì nút kín, nơi khô ráo, ở nhiệt độ < 30 °C, Tránh ánh sáng.

PROBENECID

Tên chung quốc tế: Probenecid

Mã ATC: M04AB01

Loại thuốc: Thuốc làm tăng đào thải acid uric.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 500 mg. Viên nén bao phim 500 mg

Dược lý và cơ chế tác dụng

Probenecid là một dẫn chất của sulfonamid, có tính chất bài acid uric niệu, và ức chế óng thận tiết một số acid hữu cơ yếu (như penicilin và một vài kháng sinh beta-lactam).

Probenecid cạnh tranh ức chế tái hấp thu tích cực acid uric ở óng lợn gần, nên làm tăng bài tiết acid uric vào nước tiểu và làm giảm nồng độ acid uric huyết thanh xuống dưới giới hạn hòa tan, probenecid có thể làm giảm hoặc ngăn chặn urat lắng đọng, hình thành tophi và các biến đổi mạn tính ở khớp; thúc đẩy làm tan các lắng đọng urat đã có, và sau vài tháng điều trị, số lần các cơn gút cấp giảm. Probenecid không có tác dụng giảm đau và chống viêm.

Ở người khỏe mạnh, probenecid không tác động đến tốc độ lọc cầu thận cũng như tái hấp thu ở óng thận các thành phần bình thường của nước tiểu như glucose, arginin, urê, natri, kali hay phosphat.

Probenecid được dùng để hỗ trợ liệu pháp kháng sinh, làm tăng nồng độ một số kháng sinh (như penicilin, một số kháng sinh nhóm cephalosporin) trong máu, tăng nửa đời thải trừ và kéo dài thời gian tác dụng, do probenecid có tác dụng ức chế cạnh tranh tiết các acid hữu cơ yếu ở óng lợn gần và óng lợn xa.

Ngoài ra, probenecid còn ức chế vận chuyển nhiều thuốc và hợp chất nội sinh ở thận và/hoặc mật, cũng như vận chuyển vào và ra khỏi dịch não tủy.

Nồng độ trong dịch não tủy của 5-HIAA (5-hydroxy indoleacetic acid), homovanilic acid (HVA) tăng sau khi dùng probenecid. Do tác dụng này, probenecid đã từng được dùng để chẩn đoán hội chứng Parkinson và trầm cảm.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, probenecid được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Nồng độ trong huyết tương sau khi uống liều duy nhất 1 g probenecid đạt khoảng 25 microgam/ml, nồng độ đỉnh đạt được sau khoảng 2 - 4 giờ và duy trì trên mức 30 microgam/ml trong vòng 8 giờ sau khi dùng thuốc. Sau khi uống liều duy nhất 2 g probenecid, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt khoảng 150 - 200 microgam/ml sau 4 giờ và duy trì được ở mức trên 50 microgam/ml trong vòng 8 giờ sau khi dùng thuốc. Nồng độ trong huyết tương từ 40 - 60 microgam/ml ức chế tối đa bài tiết các penicilin ở óng thận trong khi nồng độ này cần đạt 100 - 200 microgam/ml để có tác dụng tăng đào thải acid uric.

Phân bố: Probenecid liên kết mạnh với protein huyết tương (75 - 90%). Nồng độ trong dịch não tủy đạt khoảng 2% nồng độ thuốc trong huyết tương. Probenecid qua được nhau thai.

Chuyển hóa: Probenecid chuyển hóa chậm ở gan thành dẫn chất monoacyl glucuronid, 2 dẫn chất monohydroxyl hóa, 1 dẫn chất carboxyl hóa và 1 dẫn chất khử N-propyl. Các dẫn chất chuyển hóa này của probenecid còn giữ được một phần hoạt tính làm tăng khả năng bài tiết acid uric.

Thái trào: Sau khi uống liều 2 g, nửa đời trong huyết tương của probenecid dao động từ 4 - 17 giờ. Nửa đời giảm khi liều giảm từ 2 g xuống 500 mg.

Một phần nhỏ probenecid được lọc qua cầu thận, còn lại phần lớn được bài tiết qua ống thận ở ống lợn gần theo cơ chế vận chuyển tích cực. Probenecid được tái hấp thu gần như hoàn toàn ở ống lợn gần trong điều kiện pH nước tiểu acid. Ngược lại, kiềm hóa nước tiểu làm giảm tái hấp thu probenecid. Tuy điều này cũng làm tăng bài tiết thuốc, nhưng hiệu quả của probenecid không giảm đáng kể. Hai ngày sau khi uống liều duy nhất 2 g, 5 - 11% liều dùng được bài xuất qua nước tiểu dưới dạng nguyên vẹn, 16 - 33% dưới dạng dẫn chất chuyển hóa monoacyl glucuronid, phần còn lại phân đều cho 4 dẫn chất chuyển hóa khác.

Chỉ định

Tăng acid uric huyết do bệnh gút (viêm khớp mạn tính và có tophi do gút) giai đoạn mạn tính.

Tăng acid uric huyết thứ phát do các nguyên nhân khác như sau khi dùng thuốc lợi tiểu thiazid, furosemid, acid ethacrynic, pyrazinamide hay ethambutol (trừ thứ phát do hóa trị liệu ung thư, xạ trị, bệnh ung thư).

Các chỉ định khác: Hỗ trợ liệu pháp kháng sinh để tăng và kéo dài nồng độ thuốc trong huyết tương trong một số trường hợp hạn chế, như phối hợp probenecid với amoxicillin để điều trị nhiễm lậu cầu nhạy cảm không tiết penicillinase và không biến chứng; với cefuroxim axetil khi lậu cầu sản xuất penicillinase, với cefoxitin để điều trị ngoại trú viêm vùng chậu cấp, với penicillin G procain trong điều trị ngoại trú giang mai thần kinh. Dự phòng nhiễm độc thận do cidofovir.

Chống chỉ định

Có tiền sử dị ứng với probenecid.

Rối loạn chức năng đông máu.

Sỏi thận, đặc biệt là sỏi urat.

Sử dụng cùng aspirin hay các dẫn chất salicylat.

Cơn gút cấp.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Trẻ em dưới 2 tuổi.

Suy thận có hệ số thanh thải creatinin < 30 ml/phút.

Tăng acid uric huyết thứ phát do các bệnh máu ác tính.

Thận trọng

Bệnh nhân có tiền sử loét tiêu hóa.

Cần đảm bảo bù đủ lượng dịch (2 - 3 lít/ngày) và kiềm hóa nước tiểu nếu nồng độ acid uric huyết thanh ban đầu ở mức cao.

Không nên phối hợp với các kháng sinh nhóm penicillin cho bệnh nhân có suy thận.

Cần ngừng sử dụng thuốc ngay nếu các phản ứng quá mẫn xuất hiện. Probenecid có thể gây dương tính giả với xét nghiệm tim glucose trong nước tiểu sử dụng phương pháp Benedict nhưng không ảnh hưởng đến kết quả của xét nghiệm này nếu dùng phương pháp glucose oxidase.

Thời kỳ mang thai

Nhà sản xuất cho rằng thuốc qua được nhau thai và xuất hiện trong máu cuống nhau thai. Trong một nghiên cứu có theo dõi trên 229 101 người mang thai, các số liệu không thấy có kết hợp nào giữa thuốc và dị tật bẩm sinh. Thuốc đã từng được dùng trong thời kỳ mang thai và không thấy tác dụng xấu nào đến mẹ và con. Chỉ dùng thuốc khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Do không có dữ liệu về khả năng bài tiết của probenecid vào sữa mẹ nên cần tránh trẻ bú khi mẹ được điều trị bằng probenecid.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Đau đầu, chán ăn, buồn nôn, nôn, đau lợi, cảm giác chóng mặt, tăng số lần tiểu tiện.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Phản ứng phản vệ kèm theo sốt, viêm da, ngứa, mày đay, ban da, rất hiếm khi gặp sốc phản vệ hoặc hội chứng Stevens-Johnson.

Hoại tử gan, hội chứng thận hư, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan máu ở bệnh nhân thiếu hụt G₆PD.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong trường hợp xuất hiện phản ứng phản vệ cần ngừng ngay probenecid. Nếu phản ứng phản vệ xảy ra khi sử dụng phối hợp probenecid với kháng sinh nhóm penicillin đồng thời không qui kết được nguyên nhân do thuốc nào gây ra thì phải dừng ngay cả 2 thuốc.

Probenecid làm tăng nồng độ acid uric ở ống thận nên có thể thúc đẩy hình thành sỏi urat ở một số bệnh nhân gút kèm theo đau quặn thận, đái ra máu, đau đớn thắt lưng. Hiện tượng này xuất hiện chủ yếu ở giai đoạn khởi đầu điều trị bằng probenecid. Để phòng, cần duy trì khả năng bài niệu với pH nước tiểu kiềm (bù đủ dịch 2 - 3 lít/ngày, nếu cần có thể dùng thêm natri bicarbonat hoặc kali citrat) để làm giảm khả năng hình thành sỏi urat cho bệnh nhân.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Probenecid được dùng qua đường uống, trong bữa ăn để giảm kích ứng đường tiêu hóa. Trong thời gian điều trị nên bù đủ dịch để đảm bảo bài niệu và nên duy trì pH nước tiểu kiềm. Liều dùng của probenecid nên được hiệu chỉnh tùy theo đáp ứng và mức độ dung nạp thuốc của bệnh nhân. Đối với trẻ < 6 tuổi, cần nghiên cứu nén chứa probenecid sau đó trộn lẩn với sữa chua hoặc các dung dịch lỏng có đường.

Liều dùng:

Người lớn:

Tăng acid uric máu trong bệnh gút: Đợt cấp phải hết, bắt đầu bằng liều thấp để giảm khả năng gây một đợt cấp. Nếu 1 cơn cấp bắt đầu trong khi đang điều trị, có thể vẫn tiếp tục điều trị bằng probenecid liều không thay đổi. Liều thấp ban đầu: uống 250 mg, 2 lần/ngày trong tuần đầu tiên, sau đó tăng lên 500 mg, 2 lần/ngày. Nếu với liều dùng trên không đạt được tác dụng điều trị thì tăng dần liều thêm 500 mg sau mỗi 4 tuần đến khi đạt liều tối đa 2 g/ngày. Probenecid không có tác dụng trên bệnh nhân suy thận có Cl_{cr} < 30 ml/phút. Khi không còn cơn gút cấp nào xuất hiện trong vòng 6 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị, có thể giảm liều từ từ, giảm 500 mg sau mỗi 6 tháng cho đến khi đạt liều tối thiểu kiểm soát được nồng độ acid uric huyết thanh và duy trì liên tục điều trị probenecid ở mức liều này.

Phối hợp với liệu pháp kháng sinh ho beta-lactam: Liều thường dùng của probenecid là 500 mg/lần, 4 lần/ngày. Cần giảm liều ở người cao tuổi có suy thận. Cần lưu ý nếu tình trạng suy thận của bệnh nhân đủ để giảm thải trừ kháng sinh như mong muốn thì không nên sử dụng thêm probenecid. Liều khuyến cáo để điều trị nhiễm trùng do lậu cầu không có biến chứng gây bởi các chủng *Neisseria gonorrhoeae* nhạy cảm không tiết penicillinase: Uống 1 g probenecid với 3 g amoxicillin liều duy nhất sau đó tiếp tục dùng doxycycline 100 mg, 2 lần/ngày trong 7 ngày. Liều khuyến cáo để điều trị nhiễm trùng do lậu cầu không có biến chứng gây bởi các chủng *Neisseria gonorrhoeae* nhạy cảm tiết penicillinase: Uống 1 g probenecid với 1 g cefuroxim axetil liều duy nhất sau đó tiếp

tục dùng doxycyclin 100 mg, 2 lần/ngày trong 7 ngày. Liều khuyến cáo để điều trị nhiễm trùng vùng châu cấp: Uống 1 g probenecid kết hợp với tiêm bắp 2 g cefoxitin liều duy nhất sau đó tiếp tục dùng doxycyclin 100 mg, 2 lần/ngày trong 10 - 14 ngày. Liều khuyến cáo để điều trị giang mai thần kinh: Uống 500 mg probenecid, 4 lần/ngày kết hợp với tiêm bắp procain penicilin G 2,4 triệu đơn vị quốc tế/ngày trong 10 - 14 ngày, sau đó tiêm bắp benzathin penicilin đơn 2,4 triệu đơn vị, 1 tuần/lần trong 3 tuần tiếp theo không kèm theo dùng probenecid.

Dự phòng độc tính trên thận gây ra bởi cidofovir: Uống 2 g probenecid 3 giờ trước khi truyền cidofovir và lặp lại liều 1 g probenecid 2 giờ và 8 giờ sau khi kết thúc truyền cidofovir (tổng liều probenecid là 4 g).

Trẻ em: Probenecid chỉ được chỉ định cho trẻ em từ 2 tuổi trở lên trong trường hợp phối hợp với liệu pháp kháng sinh họ beta-lactam. Liều dùng cho trẻ từ 2 - 14 tuổi: Khởi đầu 25 mg/kg/ngày chia làm 4 lần, sau đó tăng lên 40 mg/kg/ngày chia làm 4 lần. Trẻ em cân nặng trên 50 kg và trẻ em trên 15 tuổi có thể dùng liều của người lớn.

Trường hợp suy thận: Không dùng probenecid cho bệnh nhân suy thận có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/phút}$.

Tương tác thuốc

Tránh không nên phối hợp: Không nên phối hợp probenecid với ketorolac (làm tăng độc tính của ketorolac trên thận, tiêu hóa và huyết học) hoặc với methotrexat (làm tăng nồng độ trong máu và độc tính của methotrexat).

Tăng tác dụng và độc tính của một số thuốc khác: Probenecid làm tăng nồng độ trong huyết tương, do đó có thể làm tăng tác dụng và độc tính của các kháng sinh nhóm carbapenem, các kháng sinh nhóm cephalosporin, dapson, các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), các kháng sinh quinolon, các sulfamid hạ đường huyết, natri benzoat, các dẫn chất của theophyllin, zidovudin, zalcitabin.

Làm giảm tác dụng của probenecid: Phối hợp probenecid với aspirin liều cao hay với các dẫn chất của salicylat làm giảm tác dụng đào thải acid uric của mỗi thuốc. Một số thuốc có khả năng làm tăng acid uric máu như các thuốc lợi tiểu, pyrazinamide, diazoxid, rượu, do đó nếu dùng cùng với probenecid sẽ cần tăng liều probenecid để đạt hiệu quả hạ acid uric máu. Các thuốc điều trị ung thư cũng làm tăng nồng độ urat huyết thanh, tuy nhiên nếu dùng cùng với probenecid sẽ làm tăng nguy cơ bệnh thận do acid uric. Vì vậy, probenecid không nên được sử dụng cho các bệnh nhân đang điều trị bằng hóa trị liệu chống ung thư.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén có chứa probenecid nên được bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Thông tin về quá liều của probenecid còn rất hạn chế. Trong một báo cáo quá liều probenecid, các triệu chứng nhiễm độc sau khi uống 47,5 g thuốc gồm có: Nôn, buồn nôn, chán ăn, run, động kinh cơn lớn, rối loạn thị giác, con gút cấp, hôn mê và suy hô hấp đã được ghi nhận.

Xử trí:

Cho uống than hoạt tính, gây nôn và rửa dạ dày để loại bỏ và ngăn cản hấp thu phần thuốc còn lưu lại trong đường tiêu hóa. Chưa có phương pháp giải độc đặc hiệu, chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nếu có triệu chứng kích thích thần kinh, có thể điều trị bằng barbiturat tác dụng ngắn.

Thông tin qui chế

Probenecid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

PROCAIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Procaine hydrochloride.

Mã ATC: C05AD05, N01BA02, S01HA05.

Loại thuốc: Thuốc gây tê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm 1%, ống 1 ml, 2 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml.

Dung dịch tiêm 2%, ống 2 ml, 5ml, 10 ml, 20 ml.

Dung dịch tiêm 10%.

Thuốc thường có chứa natri clorid 0,9% và natri sulfit hoặc natri disulfit.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Procain hydroclorid là một este của acid para-aminobenzoic có tác dụng gây tê thời gian ngắn. Thuốc gắn vào thụ thể trên kênh Na^+ ở màng tế bào noron thần kinh, làm ổn định thuận nghịch màng tế bào, không cho Na^+ đi vào trong tế bào, vì vậy màng tế bào noron không khử cực, nên làm điện thế hoạt động không lan truyền được và tiếp theo là dẫn truyền xung thần kinh bị chặn. Ngoài ra, procain còn có thể tác động đến hệ thần kinh trung ương (kích thích và/hoặc úc chế), hệ tim mạch (giảm dẫn truyền và tính kích thích của tim) làm giãn mạch ngoại biên. Thuốc làm giảm đau ít hơn vì thuốc không lan rộng qua các mô. Thuốc không gây tê bề mặt được vì không ngâm qua niêm mạc.

Procain có tác dụng gây tê kém lidocain 3 lần và cocaine 4 lần, ít độc hơn cocaine 3 lần.

Tuy nhiên, thời gian tác dụng gây tê phụ thuộc vào kỹ thuật gây tê, nồng độ thuốc và cá thể người bệnh.

Trong gây tê dùng kèm thuốc co mạch sẽ làm chậm sự khuyếch tán vào máu, kéo dài thời gian gây tê của procain. Procain hydroclorid thường được dùng cùng với propoxycain trong nha khoa.

Procain đã được dùng gây tê bằng đường tiêm, phong bế dây thần kinh ngoại biên và cũng được dùng làm dung dịch để làm ngừng tim tạm thời trong phẫu thuật tim. Procain tạo muối ít hòa tan với một số thuốc (penicilin) để kéo dài tác dụng sau khi tiêm, đồng thời giảm đau.

Dược động học

Procain không thấm qua niêm mạc, do vậy chỉ dùng đường tiêm. Thuốc làm giãn mạch, nên sau khi tiêm thuốc khuyếch tán rất nhanh, và bị thủy phân nhanh chóng và gần như hoàn toàn (bởi cholinesterase huyết tương) để thành acid para-aminobenzoic và diethylaminoethanol. Thuốc bắt đầu tác dụng nhanh (2 - 5 phút) nhưng thời gian tác dụng tương đối ngắn, trung bình khoảng 1 giờ. Thuốc có tỉ lệ gắn vào protein huyết tương 6% và nửa đời thải trừ khoảng vài phút (40 - 84 giây *in vitro*). Nửa đời huyết tương *in vitro* 40 giây ở người lớn và 84 giây ở trẻ sơ sinh. Khoảng 30% diethyl amine ethanol thải trừ qua nước tiểu, phần còn lại chuyển hóa ở gan. Khoảng 80% acid para-aminobenzoic ở dạng liên hợp và dạng chura biến đổi được thải trừ qua nước tiểu, phần còn lại chuyển hóa ở gan. Procain qua được nhau thai.

Chỉ định

Thuốc hiện nay ít dùng có thể do thời gian tác dụng ngắn, tác dụng giảm đau không mạnh, tác dụng độc mạnh hơn và dễ gây sốc phản vệ hơn các thuốc gây tê khác. Tuy nhiên procain vẫn có thể dùng để: Gây tê tiêm thamic và gây tê vùng, gây tê tùy sống, phong bế dây thần kinh giao cảm hoặc dây thần kinh ngoại biên để làm giảm đau trong một số trường hợp.

Chống chỉ định

Blốc nhĩ - thất độ 2, 3.

Trẻ em dưới 30 tháng tuổi.

Người thiếu hụt cholinesterase.

Mẫn cảm với thuốc gây tê typ este, các thuốc có cấu trúc hóa học tương tự hoặc acid amino benzoic hoặc các dẫn chất; mẫn cảm với sulfit.

Dị ứng: Hen, mày đay...

Không gây tê tuy sống ở người bệnh có nhiễm trùng máu, nhiễm khuẩn tại chỗ gây tê.

Không gây tê tuy sống ở người có bệnh về não - tuy như: Viêm màng não, bệnh giang mai.

Người bệnh trong tình trạng hạ huyết áp, đang dùng thuốc nhóm sulfonamid, thuốc kháng cholinesterase.

Không tiêm tĩnh mạch procain cho người bị nhược cơ.

Thận trọng

Do có độc tính đối với tim, cần thận trọng khi dùng cho người rối loạn nhịp tim, блок nhĩ - thất hoặc sôc. Khoảng QT kéo dài.

Dộ an toàn và hiệu quả gây tê tuy sống phụ thuộc vào liều lượng, kỹ thuật gây tê, rất thận trọng và sẵn sàng phương tiện cấp cứu cùng với tình trạng của từng người bệnh, do vậy cần phải chọn liều thấp nhất có tác dụng gây tê mà không gây tăng nồng độ thuốc quá cao trong máu và các ADR.

Ở người bệnh chuyển dạ đẻ hoặc tăng áp lực trong ổ bụng, người cao tuổi, suy nhược, suy gan cần phải giảm liều lượng.

Trong một số bệnh như sôc, tăng huyết áp, thiếu máu, tổn thương thận, rối loạn chuyển hóa hoặc nội tiết, tắc ruột, viêm màng bụng...

Cần cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ để ra quyết định có dùng procain để gây tê tuy sống hay không.

Trong dung dịch procain có chứa natri disulfit hoặc natri sulfit, do vậy có thể gây nên các phản ứng kiêu dị ứng, thậm chí có thể gây nên sôc phản vệ hoặc con hen phế quản ở một số người, đặc biệt ở người có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản.

Tiêm đúng vùng cần gây tê. Không tiêm vào mạch hoặc trực tiếp vào thần kinh.

Cần phải hỏi kỹ người bệnh về tiền sử dị ứng, trước khi dùng procain. Nếu cần, có thể cho trước benzodiazepin liều trung bình; làm test dung nạp trước: Tiêm 1 liều 5 - 10% tổng liều dự kiến.

Ngừng ngay thuốc nếu có bất kỳ một biểu hiện bất thường nào.

Thời kỳ mang thai

Procain đã được sử dụng cho phụ nữ có thai, nhưng chưa thấy thông báo về ADR trên sự phát triển thai nhi. Tuy nhiên, cũng phải hết sức thận trọng sử dụng procain ở phụ nữ mang thai, đặc biệt trong những tháng đầu thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Vì procain có nửa đời rất ngắn (khoảng 1 phút) nên sự bài tiết thuốc qua sữa mẹ chưa được nghiên cứu. Cần thận trọng với người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR trên TKTW, tim mạch hay các cơ quan khác thường do sự tăng nồng độ procain trong máu cao do dùng quá liều, hoặc thuốc hấp thu quá nhanh do tiêm bắp cẩn vào mạch máu. Kỹ thuật gây tê tuy sống không đúng, liều dùng không đúng, gây ức chế tuy sống quá mạnh có thể làm hạ huyết áp và ngừng thở. Thuốc cũng có thể gây phản ứng mẫn cảm hoặc do hiện tượng đặc ứng hoặc do giảm khả năng dung nạp với liều bình thường.

Ít gặp hoặc hiếm gặp, ADR < 1/100

TKTW: Kích thích, choáng váng, nhìn mờ, co giật. Tuy nhiên, cũng có thể gặp người bệnh có dấu hiệu buồn ngủ hoặc co giật, hôn mê, ngừng hô hấp.

Tim mạch: Ức chế cơ tim làm giảm co bóp, hạ huyết áp, loạn nhịp.

Trong một số trường hợp có thể gặp tăng huyết áp, chậm nhịp tim, thậm chí ngừng tim.

Da: Thường gặp tổn thương da kiêu phản ứng dị ứng chậm, mày đay, phù Quincke. Trên thực tế các test da để phát hiện dị ứng với procain ít có ý nghĩa.

Cũng giống như các thuốc gây tê tại chỗ khác, procain rất ít gặp phản ứng kiêu đặc ứng gây sôc phản vệ. Không thấy sự liên quan giữa liều lượng và phản ứng sôc phản vệ.

Khi gây tê tuy sống có thể gặp một số ADR như các thuốc gây tê khác trên thần kinh, tim mạch, hô hấp và tiêu hoá.

Thần kinh: Đau đầu sau gây tê tuy sống, hội chứng màng não, mất định hướng, rung giật, viêm màng nhện, liệt.

Tim mạch: Hạ huyết áp do liệt trung tâm vận mạch và tích tụ máu ở khoang tĩnh mạch.

Hô hấp: Rối loạn hô hấp hoặc liệt hô hấp do nồng độ thuốc gây tê quá nhiều ở vùng tuy, ngực và cổ.

Tiêu hoá: Buồn nôn, nôn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Không có biện pháp điều trị đặc hiệu mà chỉ là các điều trị triệu chứng ADR do procain gây ra:

Ngừng ngay thuốc khi có các triệu chứng ADR.

Duy trì thông khí bằng biện pháp hô hấp hỗ trợ hoặc thông khí nhân tạo chỉ huy.

Đối với suy tuần hoàn: Truyền dịch tĩnh mạch, dùng thuốc co mạch, kích thích co bóp cơ tim như epinephrin.

Trường hợp co giật: Cung cấp oxygen và truyền tĩnh mạch diazepam hoặc thuốc ngủ nhóm barbiturat có thời gian tác dụng rất ngắn như thiopental hoặc thuốc giãn cơ có tác dụng ngắn như suxamethonium. Cần hết sức lưu ý khi dùng các thuốc chống co giật, giãn cơ, có thể gây ức chế trực tiếp trung tâm hô hấp hoặc do giãn cơ gây suy hô hấp. Do vậy, chỉ dùng các thuốc chống co giật khi có sự đảm bảo thông khí tốt và duy trì oxygen đầy đủ.

Trong một số trường hợp khi gây tê tuy sống có thể xảy ra hạ huyết áp do thuốc gây giãn mạch ngoại vi. Cần phải theo dõi huyết áp trong quá trình gây tê. Nếu hạ huyết áp xuất hiện cần phải duy trì huyết áp bằng các chất co mạch như epinephrin đường tĩnh mạch hay tiêm bắp. Liều lượng các thuốc co mạch phụ thuộc vào mức độ hạ huyết áp và đáp ứng của người bệnh với điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Khi gây tê bằng procain cần có sẵn các dụng cụ hồi sức, oxygen cũng như các thuốc cấp cứu khác. Liều dùng ở đây là liều trung bình cho một người nói chung, do vậy cần phải hiệu chỉnh liều theo sự dung nạp của từng cá thể, diện tích vùng gây tê, phân bố mạch máu vùng gây tê và kỹ thuật gây tê.

Gây tê tuy sống: Khi gây tê tuy sống cần pha loãng dung dịch procain 10% với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose hoặc nước cất hoặc nước não tuỷ. Tùy thuộc vị trí gây tê tuy sống mà tỉ lệ dung dịch procain/dung dịch pha loãng thay đổi từ 1/1 đến 2/1. Tốc độ tiêm: Thông thường 1 ml trong 5 giây. Gây tê hoàn toàn thường trong 5 phút.

Liều khuyến cáo dùng cho gây tê tuy sống:

Mức độ gây tê	Thể tích dung dịch 10% (ml)	Thể tích dung dịch để pha loãng (ml)	Tổng liều (mg)	Vị trí tiêm (khoảng giữa đốt sống lưng)
Vùng đáy chậu	0,5	0,5	50	Thứ 4
Vùng đáy chậu và chi dưới	1	1	100	Thứ 3 hoặc thứ 4
Tới bờ suòn	2	2	200	Thứ 2, thứ 3 hoặc thứ 4

Gây tê tiêm thẩm:

Trường hợp dùng procain hydrochlorid dung dịch 0,25 hoặc 0,5% để gây tê kiêu tiêm thẩm có thể dùng liều 350 - 600 mg. *Tre em gây tê tiêm:* Liều tối đa 15 mg/kg với dung dịch 0,5%. Không khuyến cáo dùng cho trẻ em.

Phong bế thần kinh: Để phong bế thần kinh ngoại vi, thường dùng dung dịch procain 0,5% (dùng tối 200 ml), 1% (dùng tối 100 ml) hoặc 2% (dùng tối 50 ml). Tổng liều tối đa là 1 000 mg.

Để kéo dài tác dụng của procain trong những trường hợp gây tê tiêm thẩm hoặc phong bế thần kinh ngoại vi có thể thêm epinephrin (tác dụng co mạch) vào dung dịch procain để cho nồng độ cuối cùng của epinephrin là 1/200 000 hoặc 1/100 000.

Tương tác thuốc

Các chất kháng cholinesterase có thể ức chế chuyển hóa procain, do đó có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc và tăng ADR.

Các chất co mạch như epinephrin làm chậm hấp thu procain vào máu, kéo dài thời gian gây tê.

Sulfonamid và acid salicylic: Dưới sự xúc tác của cholinesterase, procain chuyển hóa thành acid para-aminobenzoic do đó làm giảm hoạt tính của sulfonamid và acid salicylic.

Thuốc lợi niệu: Acetazolamid kéo dài nửa đời của procain.

Suxamethonium: Procain có thể làm tăng tác động ức chế thần kinh - cơ của suxamethonium.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch procain hydrochlorid có pKa 9,1 và pH 3 - 5,5 cần được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Không được làm đông lạnh dung dịch thuốc.

Sự phân hủy của procain trong các dung dịch làm liệt cơ tim có chứa magnesi, natri, kali và calci phụ thuộc vào điều kiện nhiệt độ. Ở nhiệt độ 6 °C, thời hạn sử dụng của dung dịch là 5 tuần, nhưng ở nhiệt độ -10 °C thì thời hạn sử dụng của dung dịch tăng lên đến 9 tuần.

Thuốc phải bảo quản tránh ánh sáng. Trước khi dùng phải kiểm tra dung dịch thuốc cẩn thận nếu thuốc có vẫn đục, đổi màu hoặc có các tinh thể không được dùng.

Tương kỵ

Procain hydrochlorid tương kỵ với aminophylin, barbiturat, magnesi sulfat, phenytoin natri, natri bicarbonat và amphotericin B.

Không được trộn lẫn thuốc với dung dịch kiềm hoặc carbonat.

Quá liều và xử trí

Xem trong phần xử trí ADR.

Thông tin quy chế

Procain hydrochlorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Chlorhydrate De Procaine Lavoisier; Novocain.

PROCAIN PENICILIN G

Tên chung quốc tế: Procaine benzylpenicillin.

Mã ATC: J01CE09.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm penicilin tác dụng kéo dài.

Dạng thuốc và hàm lượng

600 mg procain penicilin G tương đương với 360 mg benzylpenicillin (600 000 đvqt).

Hỗn dịch nước để tiêm bắp: 300 000, 500 000, 600.000, 1 200 000, 2 400 000 đvqt/ml.

Bột pha tiêm: Lọ 0,8 g, 1,2 g, 2,4 g, 3 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Procain penicilin G là muối procain monohydrat của benzylpenicillin, được dùng dưới dạng hỗn dịch để tiêm bắp. Trong cơ thể, procain penicilin G thủy phân thành benzylpenicillin có hoạt tính. Khi tiêm bắp sâu, thuốc thủy phân tạo ra penicilin G một cách từ từ và với nồng độ thấp, cho tác dụng kéo dài, nên không thích hợp khi điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn cấp cần tới nồng độ thuốc trong máu cao.

Penicilin G có tác dụng diệt khuẩn, chống các vi sinh vật nhạy cảm với penicilin trong thời kỳ tăng sinh. Thuốc tác dụng bằng cách ức chế sinh tổng hợp mucopeptid của thành tế bào vi khuẩn. Thuốc không có tác dụng với các vi khuẩn sinh penicilinase bao gồm nhiều chủng *Staphylococcus*. Mặc dù nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh tính nhạy cảm của phần lớn các chủng vi khuẩn nêu dưới đây, nhưng hiệu quả lâm sàng đối với những chủng khuẩn gây ra bởi một số loài này chưa được khẳng định. *In vitro*, penicilin G thể hiện tác dụng mạnh với trực khuẩn *Treponema pallidum* (giang mai), các tụ cầu *Staphylococcus* (trừ những chủng tiệt penicilinase), và các liên cầu khuẩn *Streptococcus* (nhóm A, C, G, H, L và M) và *Pneumococcus*. Một số chủng khác có nhạy cảm với penicilin G như *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Clostridia*, *Actinomyces bovis*, *Streptobacillus moniliformis*, *Listeria monocytogenes* và *Leptospira*.

Tuy nhiên, cho đến nay ngày càng gia tăng các chủng vi khuẩn kháng kháng sinh. Một số thông báo cho thấy một số chủng, đặc biệt *Staphylococcus* và *Streptococcus* kháng penicilin. *S. aureus* và *S. epidermidis* sinh penicilinase đều đã kháng các penicilin tự nhiên, có tới 60 - 95% các chủng *S. aureus* lâm sàng kháng penicilin G. Một số chủng *S. pneumoniae* kháng hoàn toàn penicilin, một số kháng tương đối (nồng độ ức chế *in vitro* khoảng 0,1 - 1 microgam/ml, nhạy cảm trung bình *in vitro*). Các liên cầu khuẩn *Streptococcus* nhóm D (các *Enterococcus*) đã thông báo kháng hoàn toàn penicilin G từ năm 1983; *Neisseria gonorrhoeae* sinh penicilinase cũng đã được thông báo kháng hoàn toàn các penicilin tự nhiên, một số chủng kháng tương đối với nồng độ ức chế tối thiểu *in vitro* 0,5 - 4 microgam/ml. Do vậy, luôn phải cấy và thử độ nhạy cảm khi sử dụng các penicilin trong điều trị nhiễm khuẩn.

Dược động học

Procain penicilin ít tan trong nước, nên sau khi tiêm bắp thuốc đọng lại ở mô, từ đó thuốc được thủy phân dần dần thành penicilin G có tác dụng. Quá trình hấp thu và thủy phân từ từ nên tạo ra nồng độ penicilin G trong huyết thanh duy trì dài hơn, nhưng thấp hơn so với khi tiêm bắp một liều penicilin G kali hoặc natri tương đương. Sau khi tiêm bắp một liều đơn procain penicilin G, nồng độ đỉnh của penicilin G trong huyết tương đạt được trong vòng 1 - 4 giờ, thuốc còn được phát hiện trong huyết thanh khoảng 1 - 2 ngày và thậm chí có thể sau 5 ngày dùng thuốc, tùy theo mức liều. Nồng độ đỉnh trung bình đạt được sau khi tiêm bắp liều đơn là 1,5 đvqt/ml (liều 300 000 đvqt) và 1,6 đvqt/ml (liều 600 000 đvqt) trong khoảng từ 1 - 4 giờ, và nồng độ ở 24 giờ sau khi tiêm là 0,2 đvqt/ml (liều 300 000 đvqt) và 0,3 đvqt/ml (liều 600 000 đvqt). Khi tăng liều procain penicilin G cao hơn 600 000 đvqt thì có xu hướng kéo dài thời gian duy trì nồng độ penicilin nhiều hơn là tăng nồng độ đỉnh trong huyết thanh.

Xấp xỉ 60% penicilin G liên kết với protein huyết thanh. Lượng thuốc phân bố trong các mô thay đổi khá nhiều, cao nhất là ở thận và thấp hơn là ở gan, da và ruột, và thấp hơn nữa ở các mô khác. Nồng độ thuốc trong dịch não tuy không bị viêm rất thấp, nhưng khi màng não bị viêm hoặc khi dùng kèm với probenecid thì nồng độ penicilin G đạt được trong dịch não tuy cao hơn, khoảng 2,1%

- 6,6 % nồng độ thuốc trong huyết thanh, khi dùng đồng thời liều tiêm 600 000 đơn vị và uống probenecid 500 mg.

Do penicilin G được hấp thu chậm và dần dần sau khi tiêm, nên thuốc thải trừ qua nước tiểu liên tục trong một thời gian dài. Thanh thải thận của penicilin G ở trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và người suy thận bị chậm hơn bình thường.

Chỉ định

Procain penicilin G chỉ được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn ở mức độ vừa do các vi khuẩn nhạy cảm với penicilin G nồng độ thấp, hoặc để điều trị tiếp sau khi đã dùng penicilin G kali hoặc natri tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Không dùng procain penicilin G trong điều trị các nhiễm khuẩn cấp, nặng hoặc nhiễm khuẩn huyết. Với các trường hợp này, cần nồng độ penicilin G cao, tác dụng nhanh nên phải dùng penicilin G kali hoặc natri tiêm bắp hoặc tĩnh mạch.

Hiện nay, procain penicilin G chủ yếu được chỉ định trong điều trị các thể giang mai, như giang mai ở kỳ đầu, kỳ 2, giang mai tiêm tàng, giang mai bẩm sinh, giang mai thần kinh gây ra bởi *Treponema pallidum* nhạy cảm với penicilin G.

Ngoài ra, những trường hợp sau đây có thể điều trị với Procain penicilin G khi vi khuẩn nhạy cảm:

Các nhiễm khuẩn ở đường hô hấp trên (bao gồm viêm tai giữa), viêm quầng và các nhiễm khuẩn gây ra bởi *Streptococcus* (liên cầu khuẩn nhóm A), *Pneumococcus* (phế cầu khuẩn) nhạy cảm với penicilin G.

Các nhiễm khuẩn ở da và mô mềm gây ra bởi *Staphylococcus* nhạy cảm với penicilin G.

Viêm lợi loét hoại tử, viêm họng mức độ vừa do nhiễm *Fusobacterium*, *Leptotrichia buccalis*.

Bạch hầu: Điều trị hỗ trợ kháng độc tố để dự phòng ở giai đoạn mang mầm bệnh.

Bệnh than do nhiễm *Bacillus anthracis*: Điều trị và phòng tái nhiễm.

Sốt do chuột cắn (nhiễm *Streptobacillus moniliformis* và *Spirillum minus*).

Nhiễm *Pasteurella multocida* (do súc vật chó, mèo cắn).

Viêm màng trong tim bán cấp do nhiễm khuẩn (*Streptococcus* nhóm A) chỉ dùng khi vi khuẩn rất nhạy cảm.

Lậu cầu cấp và mạn do nhiễm *Neisseria gonorrhoeae* (không có vi khuẩn huyết), tuy nhiên do hiện tượng kháng thuốc và đã có nhiều thuốc khác hiệu quả hơn nên đến nay ít dùng.

Chú ý: Luôn phải cấy và thử độ nhạy cảm của vi khuẩn với procain penicilin G khi điều trị.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với các penicilin, cephalosporin hoặc procain.

Thận trọng

Phản ứng quá mẫn với các penicilin có thể xảy ra và rất nghiêm trọng, có thể tử vong nếu không được cấp cứu kịp thời. Do vậy, trước khi tiêm thuốc, cần hỏi kỹ bệnh nhân và kiểm tra để xác định tiền sử dị ứng và cơ địa dị ứng. Không dùng thuốc cho trường hợp có tiền sử dị ứng với các penicilin, các cephalosporin. Thận trọng khi người bệnh có cơ địa dễ bị dị ứng với các dị nguyên khác. Chỉ tiêm thuốc tại các cơ sở y tế có đủ trang bị cấp cứu sốc phản vệ. Thủ test trên da và sẵn sàng cấp cứu sốc phản vệ theo hướng dẫn lâm sàng và qui trình chuẩn hiện hành của Bộ Y tế. Với penicilin, thử theo hướng dẫn như với penicilin G; với procain; tiêm nội bì 0,1 ml dung dịch procain 1 - 2%. Luôn sẵn sàng cấp cứu và để phòng phản ứng sốc phản vệ, mặc dù phản ứng test trên da có thể âm tính. Nếu có phản ứng phản vệ với penicilin, điều trị ngay bằng adrenalin (epinephrin), oxygen và tiêm tĩnh mạch corticoid. Điều trị mẫn cảm với procain (có ban đỏ, nốt phỏng, phát ban...) bằng thuốc kháng histamin, barbiturat.

Phải rất thận trọng khi dùng liều cao cho người bệnh có tiền sử dị ứng, hen hoặc loạn nhịp tim.

Khi điều trị giang mai hoặc giang mai đồng thời bệnh lậu cần phải khám lâm sàng và xét nghiệm huyết thanh đều đặn, đặc biệt ở người bệnh giang mai và HIV, vì bất kỳ phác đồ nào dùng điều trị giang mai cũng có thể thất bại, hoặc vì người bệnh bị tái nhiễm.

Điều trị bệnh do liên cầu khuẩn cần kéo dài 10 ngày để đảm bảo diệt trừ hết vi khuẩn (kiểm tra băng nuôi cây), và loại hết mầm bệnh.

Dùng kháng sinh có thể làm tăng trưởng quá mức vi sinh vật không nhạy cảm. Vì vậy cần theo dõi người bệnh liên tục. Nếu có bội nhiễm mới do những vi khuẩn hoặc nấm mới nảy sinh trong quá trình điều trị, phải ngừng thuốc và dùng biện pháp thích hợp.

Thận trọng khi dùng thuốc cho trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ tuổi, người bệnh có suy giảm chức năng gan, thận, đặc biệt ở người cao tuổi. Đánh giá chức năng gan, thận và dùng chế độ điều trị thích hợp cho những trường hợp này.

Chế phẩm có tên thương mại là Crysticillin, có chứa natri formaldehyd sulfoxylat là chất có thể gây các phản ứng kiểu dị ứng, đặc biệt ở người bị hen dễ nhạy cảm với sulfid.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng thuốc nếu thật cần.

Thời kỳ cho con bú

Chỉ dùng thuốc nếu thật cần và thận trọng, vì penicilin G và các sản phẩm chuyển hóa cũng tiết vào sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Procain penicilin ít độc, nhưng có chỉ số mẫn cảm đáng kể. Thường gặp nhất là các phản ứng ở da, với tỷ lệ khoảng 2% người bệnh dùng thuốc. Các phản ứng tại chỗ ở nơi tiêm cũng thường gặp.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Ngoại ban.

Các phản ứng khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin.

Da: Mày đay.

Riêng cho trường hợp điều trị giang mai: Phản ứng Jarisch - Herxheimer với những triệu chứng như sốt, nhức đầu, đau cơ, khớp, phổi, sáng bóng màu sắc ở các thương tổn da do giang mai.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Các phản ứng phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phòng ngừa phản ứng Jarisch - Herxheimer bằng cách bắt đầu điều trị ở liều thấp (thí dụ 20 dvqt/kg). Khi tăng liều và phản ứng vẫn xảy ra thì dùng đồng thời corticoid để giảm tai biến.

Khi dùng liều cao (tới 4 800 000 dvqt) thường gặp phản ứng phản vệ giả. Các triệu chứng của phản ứng này thường giảm và mất đi trong vòng 1 giờ. Nếu xuất hiện các triệu chứng điển hình đồng thời với tụt huyết áp thì có thể là sốc phản vệ. Phòng chống phản ứng này, đặc biệt cho các người bệnh có loạn nhịp tim, chủ yếu là dùng penicilin loại uống và loại tiêm tĩnh mạch thay cho procain penicilin.

Điều trị các phản ứng phản vệ: Dùng adrenalin, oxygen, tiêm tĩnh mạch corticoid và các biện pháp khác theo qui trình chuẩn hiện hành. Dùng thuốc kháng histamin điều trị các phản ứng mẫn cảm và barbiturat điều trị những biến đổi tâm thần. Khi dùng thuốc điều trị lâu dài cần đánh giá về huyết học, thận theo định kỳ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Procain penicilin G được tiêm bắp sâu vào cơ lớn như mông, đùi, không được tiêm tĩnh mạch. Tiêm chậm và đều để tránh tắc kim;

Tránh tiêm vào các vị trí của dây thần kinh ngoại biên hoặc mạch máu. Thay đổi vị trí ở lần tiêm sau.

Pha bột thuốc với nước pha tiêm ngay trước khi dùng theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Thông thường, pha thuốc để có nồng độ khoảng 0,2 đvqt/ml (dùng 2,5 ml nước pha tiêm pha cho lọ 600 000 đvqt, hoặc 5 ml cho lọ 1 200 000 đvqt). Lắc kỹ để được hỗn hợp đồng nhất. Chỉ dùng một lần sau khi pha.

Liều lượng: Liều được tính theo đvqt của penicilin, 1 mg procain penicilin tương đương với 1 đvqt.

Người lớn: Liều thường dùng là 600 000 - 1 200 000 đvqt/ngày

Trẻ em (trên 1 tháng tuổi đến dưới 12 tuổi): Liều thường dùng là 25 000 - 50 000 đvqt/kg/ngày. Liều được điều chỉnh theo tuổi, cân nặng và mức độ nhiễm khuẩn.

Trẻ sơ sinh: Một số thầy thuốc cho rằng nên sử dụng loại penicilin G natri hoặc kali, vì dùng procain penicilin G không tiện lợi gì hơn. Nếu cần sử dụng, dùng liều 50 000 đvqt/kg/ngày.

Liều cho một số trường hợp đặc biệt, nhiễm vi khuẩn nhẹ cảm với procain penicilin G:

Giang mai: Với giang mai kỳ đầu, kỳ 2, hoặc tiềm tàng nhưng phép thử dịch não tuy âm tính, dùng liều 600 000 đvqt/ngày, trong 8 ngày; nếu phép thử dịch não tuy dương tính, điều trị kéo dài 10 - 15 ngày.

Giang mai thần kinh: 2 400 000 đvqt/ngày, trong 10 - 14 ngày, đồng thời uống probenecid 0,5 g, 6 giờ một lần. Sau đó có thể điều trị tiếp bằng benzathine penicillin liều 2 400 000 đvqt/1 tuần, trong 3 tuần.

Giang mai bẩm sinh: Trẻ em hoặc trẻ sơ sinh ngày tiêm 1 lần liều 50 000 đvqt/kg, thời gian điều trị ít nhất 10 ngày.

Nhiễm khuẩn do *Staphylococcus* hoặc *Streptococcus*: 600 000 - 1 200 000 đvqt/ngày. Thời gian điều trị ít nhất 10 ngày.

Bệnh than (bệnh than ở da): 600 000 - 1 200 000 đvqt/ngày hoặc 600 000 đvqt, 2 lần/ngày. Liều có thể tăng đến 1 200 000 đvqt, 12 giờ một lần (người lớn) khi phòng hậu nhiễm. Thời gian điều trị chống nhiễm khuẩn 5 - 10 ngày có thể là đủ. Tuy nhiên, để phòng bệnh nhân bị phoi nhiễm với các bào tử trực khuẩn than, nên một số thầy thuốc khuyên dùng procain penicilin G kéo dài, có thể tới 60 ngày, đặc biệt khi đã kháng định nhiễm mầm bệnh và vi khuẩn nhẹ cảm với procain penicilin G. Sự an toàn của procain penicilin G ở liều khuyến cáo là 2 tuần. Do vậy, thầy thuốc cần nhắc nguy cơ và lợi ích nếu muốn sử dụng thuốc kéo dài trên 2 tuần.

Bạch hầu: Trẻ em: 25 000 - 50 000 đvqt/kg/24 giờ, chia làm 2 lần, trong 14 ngày. Sau đợt điều trị, 2 lần nuốt cấy liên tiếp cho kết quả âm tính mới có thể đảm bảo đã tiêu diệt sạch vi khuẩn.

Để điều trị cho trẻ em mang mầm bệnh bạch hầu, tiêm 300 000 đvqt/24 giờ, trong 10 - 12 ngày.

Viêm lợi loét hoại tử (nhiễm khuẩn Vincent), viêm họng do *Fusobacterium*, *Leptotrichia buccalis*: 600 000 - 1 200 000 đvqt/ngày, dùng trong 3 - 7 ngày.

Sốt do chuột cắn: 600 000 - 1 200 000 đvqt/ngày; trẻ em: 20 000 - 50 000 đvqt/kg/ngày, chia làm 1 - 2 lần, dùng trong 7 - 10 ngày.

Viêm quáng (do *Erysipelothrix rhusiopathiae* không có biến chứng): 600 000 - 1 200 000 đvqt/24 giờ, trong 7 ngày.

Nhiễm khuẩn *Pasteurella multocida* tại chỗ (vết súc vật cắn): 600 000 đvqt, 2 lần/24 giờ, trong 2 - 4 tuần.

Tương tác thuốc

Khi dùng đồng thời, probenecid làm giảm bài tiết các penicilin ở óng thận; tác dụng này làm tăng và kéo dài nồng độ trong huyết thanh, kéo dài nửa đời thải trừ và tăng nguy cơ độc của các penicilin. Penicilin và probenecid thường được dùng đồng thời để điều trị các bệnh lây truyền qua đường tình dục hoặc các nhiễm

khuẩn khác mà cần có nồng độ kháng sinh cao hoặc kéo dài trong huyết thanh và mô.

Với aminoglycosid: *In vitro*, trộn penicilin và aminoglycosid sẽ làm giảm hoạt tính của cả hai thuốc. Nếu cần dùng đồng thời những loại thuốc này, phải tiêm ở các vị trí khác nhau, cách nhau ít nhất 1 giờ.

Cloramphenicol, erythromycin, sulfonamid hoặc tetracyclin: Tránh dùng đồng thời các thuốc này với procain penicilin G, vì các thuốc kìm khuẩn có thể ảnh hưởng đến tác dụng diệt khuẩn của các penicilin trong điều trị viêm màng não hoặc trong các trường hợp cần có tác dụng diệt khuẩn nhanh.

Độ ổn định và bảo quản

Các lọ bột thuốc pha tiêm bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng trực tiếp.

Các chế phẩm ở dạng hỗn dịch nước: Để tủ lạnh (2 - 8 °C), không để đông lạnh. Thuốc ổn định trong vòng 24 giờ.

Tương kỵ

Không trộn hỗn dịch với thuốc khác, đặc biệt với aminoglycosid làm giảm tác dụng của cả hai thuốc.

Quá liều và xử trí

Liều cao (tới 4,8 triệu đvqt) có thể gây quá liều penicilin với những triệu chứng như tăng kích thích thần kinh - cơ hoặc co giật.

Không có thuốc điều trị đặc hiệu. Khi xuất hiện các triệu chứng ngộ độc, cần ngừng thuốc ngay và điều trị triệu chứng, dùng các biện pháp điều trị hỗ trợ cần thiết. Penicilin G có thể được loại bỏ bằng thẩm phân máu.

Thông tin qui chế

Procain penicilin G có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân được ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

PROCAINAMID HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Procainamide hydrochloride

Mã ATC: C01BA02.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp tim nhóm Ia.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 200 mg, 250 mg, 500 mg

Viên nén giải phóng chậm: 500 mg, 750 mg, 1 000 mg.

Óng tiêm: 1 g/10 ml, óng tiêm 1 g/2 ml.

Được lý và cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng:

Cơ chế tác dụng chính xác của procainamid (PA) chưa được nghiên cứu đầy đủ, nhưng PA có tác dụng điện sinh lý giống quinidin và được xếp vào nhóm thuốc chống loạn nhịp Ia. PA được cho rằng gắn với kênh natri nhanh ở trạng thái bất hoạt và vì vậy PA có tác dụng ức chế phục hồi sau tái cực. PA cũng ức chế điện thế hoạt động do ức chế dòng kali đi ra ngoài tế bào. PA làm giảm tính kích thích, giảm tốc độ dẫn truyền xung động ở tâm nhĩ, qua nút nhĩ - thất và ở tâm thất, kéo dài thời kỳ điện thế hoạt động và thời kỳ tro hiệu quả.

Sự thay đổi nồng độ kali (K^+) ngoài tế bào ảnh hưởng đến tác dụng của PA. Nồng độ kali thấp thì tác dụng giảm, nồng độ kali cao thì tác dụng tăng. Do đó nồng độ kali ngoài tế bào là một thông số quan trọng trong điều trị bằng PA.

PA còn có tác dụng kháng cholin nhưng tác dụng này yếu nên vai trò lâm sàng hạn chế so với tác dụng điện sinh lý của N-acetyl procainamid (NAPA).

Ở người bệnh, chất chuyển hóa chính N-acetyl procainamid (NAPA) làm cho tác dụng của PA phức tạp. Nồng độ NAPA dao động nhiều giữa các người bệnh và ở một số người bệnh nồng độ này có thể cao hơn nồng độ PA. NAPA kéo dài điện thế hoạt động và thời kỳ tro hiệu quả, nhưng không có các tính chất chống loạn nhịp của nhóm I do không ức chế kênh natri, mà có tính chất của nhóm III.

Tác dụng của PA lên điện tâm đồ chủ yếu như quinidin, tức là kéo dài thời gian PQ, QRS, QT. QT kéo dài nhiều và chứng tim nhanh thất thường có thể xảy ra nhưng ít hơn so với khi dùng quinidin. So với quinidin, PA cũng có tác dụng làm giảm lực co cơ và không có tác dụng lên sức cản của mạch ngoại vi. Trong trường hợp chức năng cơ tim bị giảm, đặc biệt nếu nồng độ trong huyết tương cao và dùng liều cao, có thể gặp suy tim cấp do PA gây ra.

Dược động học:

Hấp thu/sinh khả dụng: Với đường uống, khoảng 75 - 95% liều procainamid được hấp thu qua hệ tiêu hóa, nhưng một số người bệnh ti lệ này thấp hơn 50%. Sự hấp thu của procainamid chậm lại khi tri hoãn rõ ràng dạ dày, giảm nhu động ruột, có thức ăn trong hệ tiêu hóa, giảm pH ruột non. Nồng độ điều trị ở huyết tương là khoảng 4 - 10 microgam/ml, ở nồng độ cao hơn 10 microgam/ml có thể gây ra độc tính cấp. NAPA là chất chuyển hóa của PA, có hoạt tính chống loạn nhịp, có nồng độ điều trị khoảng 5 - 30 microgam/ml. Nồng độ đỉnh của PA đạt được sau khoảng 0,75 - 2,5 giờ sau liều đơn 500 mg đường uống. Nồng độ đỉnh khi dùng đường tĩnh mạch cao hơn đường uống khoảng 30% ở cùng liều điều trị.

Phân bố: Procainamid nhanh chóng được phân bố vào dịch não tủy, gan, lách, thận, phổi, cơ, não và tim. V_d của PA khoảng 2 lít/kg. V_d giảm ở người suy tim. Khoảng 14 - 23% thuốc gắn vào protein huyết tương ở nồng độ điều trị. PA đi qua nhau thai nhưng mức độ chưa được nghiên cứu đánh giá cụ thể. PA và NAPA được phân bố trong sữa và có thể được hấp thu vào trẻ nhỏ bú sữa mẹ.

Chuyển hóa và thái trứ: PA được acetyl hóa chủ yếu ở gan để tạo NAPA, phản ứng này phụ thuộc vào đặc tính di truyền. Phản ứng này khác nhau đối với các cá thể khác nhau nhưng hằng định trên cùng một người bệnh. Nửa đời của PA khoảng 2,5 - 4,7 giờ và nửa đời của NAPA là khoảng 6 - 7 giờ ở người có chức năng thận bình thường. PA được bài tiết qua nước tiểu 40 - 70% ở dạng không đổi, các chất chuyển hóa của PA cũng bài tiết qua nước tiểu. Ở người bệnh suy thận, đào thải PA và NAPA bị suy giảm. PA và NAPA có thể được đào thải thông qua thận nhân tạo nhưng không được đào thải thông qua lọc màng bụng.

Chỉ định

Procainamid được chỉ định cho rối loạn nhịp thất đe dọa sự sống như nhịp nhanh thất dai dẳng. Không sử dụng procainamid cho các trường hợp rối loạn nhịp không có triệu chứng. Ngoài ra procainamid còn được chỉ định cho nhịp nhanh thất đơn hình thái hoặc đa hình thái, ngoại tâm thu thất, rối loạn nhịp nhanh trên thất, rung nhĩ hoặc cuồng động nhĩ, cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất. Procainamid có thể được sử dụng cho tim nhịp nhanh với phức bộ QRS giãn rộng (trên 120 ms) không rõ cơ chế, tuy nhiên không phải là thuốc chống loạn nhịp được lựa chọn đầu tiên trong trường hợp này.

Cũng như các thuốc chống loạn nhịp khác dùng điều trị loạn nhịp đe dọa tính mạng, khởi đầu điều trị dùng PA cần phải thực hiện tại bệnh viện. Vì PA có thể gây ra những rối loạn nặng về máu (0,5%) nên chỉ dùng PA khi có chỉ dẫn của bác sĩ.

Chống chỉ định

Blốc tim hoàn toàn: Do PA có tác dụng chặn nút hoặc chặn điều hòa nhịp thất gây nguy cơ vô tâm thu. Khi điều trị tim nhanh thất,

nếu thấy xuất hiện chậm thất đáng kể mà không thấy dẫn truyền nhĩ - thất thì phải ngừng thuốc.

Blốc nhĩ - thất độ 2, độ 3 và các blốc nhánh.

Người mẫn cảm với novocain hay các thuốc tê có cấu tạo este tuy không chắc có nhạy cảm chéo với PA, nhưng thày thuốc phải chú ý và không dùng PA khi thuốc gây viêm da dị ứng cấp, hen hay các triệu chứng phản vệ.

Người mẫn cảm với PA hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc. Lupus ban đỏ hệ thống: Khi dùng làm tăng các triệu chứng.

Xoắn đinh.

Thận trọng

Sốc tim, suy cơ tim, huyết áp thấp, nhịp tim chậm.

Có rối loạn điện giải, chú ý đến kali ngoài tế bào; nhược cơ, hen phế quản.

Trường hợp có giảm chức năng thận hoặc gan, suy tim, rất có thể nguy cơ tích lũy PA và NAPA, cần giảm liều một cách thích hợp. Trong trường hợp phải dùng liều cao cho người bệnh có chức năng cơ tim giảm, thì nên điều trị phối hợp với các thuốc chống loạn nhịp khác để giảm liều PA. Khi phối hợp với một thuốc khác có tác dụng giảm co bóp cơ tim như thuốc chẹn beta - giao cảm hoặc thuốc chẹn kênh calci, thì phải hết sức cẩn thận vì dễ làm loạn nhịp nặng lên hoặc phát sinh một dạng loạn nhịp mới.

Để tránh nguy cơ sinh các triệu chứng kiệu lupus ban đỏ hệ thống, phải hạn chế dùng PA và chỉ dùng cho loạn nhịp nặng khi mà thuốc khác không có tác dụng đối với người bệnh.

Cần cẩn dặn người bệnh chú ý theo dõi, khi thấy có các triệu chứng về khớp và cơ, phải tìm gặp bác sĩ. Cũng cần dặn người bệnh khi thấy sốt, đau họng cần gặp bác sĩ để kiểm tra tình trạng máu, nếu có nghi ngờ giảm bạch cầu trung tính cần cho người bệnh vào bệnh viện ngay.

Thận trọng khi sử dụng PA với người bệnh đã có QT kéo dài hoặc đang dùng thuốc có tác dụng kéo dài khoảng QT.

Cần thận trọng khi sử dụng PA để điều trị nhịp nhanh thất trên bệnh nhân có hẹp mạch vành.

PA được sử dụng thận trọng trên bệnh nhân đang có suy tim sung huyết hoặc có bệnh cơ tim vì PA có thể gây giảm cung lượng tim. Một vài dạng bào chế của PA có thể có chứa sulfit, có thể gây phản ứng dị ứng và đe dọa tính mạng bệnh nhân. Phản ứng này có thể xảy ra với tần suất cao hơn ở người cơ địa bị hen.

Thận trọng với bệnh nhân có biểu hiện suy tụy.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu trên động vật để đánh giá tác dụng của procainamid lên sinh sản. Chưa có bằng chứng rõ ràng để khẳng định procainamid có ảnh hưởng tới thai nhi khi sử dụng ở phụ nữ có thai hay không. Procainamid có thể đi qua nhau thai, nhưng mức độ chưa được nghiên cứu đánh giá rõ ràng. Chỉ sử dụng procainamid ở phụ nữ có thai khi thật cần thiết và lợi ích mang lại nhiều hơn tác hại.

Thời kỳ cho con bú

PA và NAPA được phân bố ở sữa. Khi nồng độ tổng cộng PA và NAPA ở huyết tương mẹ là 8 microgam/ml thì ở sữa là 64,8 microgam/ml. Nếu trẻ bú 1 lít sữa/24 giờ thì đã uống theo 65 mg/24 giờ (PA và NAPA). Bởi vì những tác dụng phụ nghiêm trọng tiềm tàng ở trẻ nhỏ bú mẹ, bác sĩ điều trị nên cân nhắc việc dừng cho trẻ bú hoặc dừng uống procainamid dựa trên mức độ quan trọng của procainamid trong điều trị cho người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tụt huyết áp và giảm dẫn truyền nặng là những ADR nghiêm trọng ở nồng độ cao procainamid trong huyết tương (> 10 microgam/ml), đặc biệt khi dùng đường tĩnh mạch. Xoắn đinh có thể xảy ra, đặc biệt khi nồng độ NAPA > 30 microgam/ml.

Phản ứng quá mẫn là phản ứng thường gặp khi sử dụng PA. Tỉ lệ bệnh nhân bị lupus ban đỏ hệ thống là khoảng 30% khi sử dụng PA kéo dài. Một số phản ứng quá mẫn khác không liên quan tới lupus bao gồm: Rối loạn máu, phù mạch, ngứa, nổi ban, đỏ da và tăng gama globulin.

Ít nhất 10% số người bệnh có biểu hiện các ADR cấp tính.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Triệu chứng giống lupus ban đỏ kèm theo đau ở khớp và cơ.

Tuần hoàn: Loạn nhịp tim, hạ huyết áp, yếu cơ.

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn.

Da: Ngoại ban, ngứa.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Sốt, tăng bạch cầu ura eosin, mày đay, chóng mặt.

TKTW: Trầm cảm, loạn thần, ảo giác.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Máu: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt.

Tiêu hóa: Ả chày, thay đổi vị giác.

Các phản ứng khác: Yếu cơ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những phản ứng quá mẫn giống như những triệu chứng lupus ban đỏ, kể cả những biến đổi về máu, có thể gặp đặc biệt khi điều trị thời gian kéo dài. Những phản ứng này thường nhất thời và tự khỏi nhưng đôi khi có thể cần phải sử dụng corticoid.

Cần tiến hành điều trị trong bệnh viện, có theo dõi chặt chẽ chức năng tim vì dùng PA có nguy cơ gây loạn nhịp tim. Các trường hợp giảm kali huyết và suy tim thì cần điều chỉnh nồng độ kali huyết và điều trị suy tim trước khi bắt đầu điều trị bằng PA.

Theo dõi công thức máu hàng tuần trong vòng 3 tháng đầu tiên và định kỳ vào thời gian tiếp theo, nếu phát hiện có suy giảm bạch cầu, tiểu cầu thì nên cân nhắc dừng điều trị bằng PA.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Uống: Không bẻ hoặc nghiền nát hoặc nhai viên nén giải phóng chậm.

Tiêm tĩnh mạch: Phải pha loãng trước khi truyền, tốc độ truyền không quá 50 mg/phút.

Liều lượng:

Liều lượng thay đổi theo từng cá thể, rất phụ thuộc vào tuổi, chức năng gan, thận, tình trạng của tim.

Người lớn (chức năng thận bình thường):

Uống: Công thức quy ước: 250 - 500 mg/3 - 4 giờ và viên nén giải phóng chậm: 500 mg/8 giờ. Liều có thể tối 50 mg/kg/24 giờ, chia làm 4 - 6 giờ/lần và với viên chậm chia làm 3 - 4 lần. Một số trường hợp có thể cho liều khởi đầu 1 g hoặc liều điều trị 1 g trong 2 giờ. **Tiêm bắp:** Tương tự liều uống; trường hợp đang phẫu thuật, gây mê, có thể dùng liều 100 - 500 mg.

Tiêm tĩnh mạch: Cần cho các trường hợp nặng và cấp cứu. Pha thuốc vào dung dịch glucose 5%, tiêm truyền chậm, truyền nhanh có thể gây hạ huyết áp, cần liên tục theo dõi huyết áp và điện tâm đồ.

Công thức quy ước: Truyền liều 50 mg/phút đến tổng liều 10 mg/kg, tiếp theo truyền 4 mg/phút giảm dần tối 2 mg/phút trong 2 giờ rồi tiếp tục trong thời gian 12 - 24 giờ.

Một công thức khác: Truyền liên tục 100 mg/5 phút (không quá 50 mg/phút) đến khi chặn được loạn nhịp hoặc đến liều tối đa 1 g.

Thường đạt được chuyển biến tốt sau khi dùng 100 - 200 mg, nói chung không cần quá 500 - 600 mg.

Khi chuyển sang dùng đường uống: Sau 3 - 4 giờ liều tiêm truyền cuối cùng bắt đầu uống liều đầu tiên.

Trẻ em: Nói chung không nên dùng PA cho trẻ em. Nồng độ trong

huyết tương và nửa đời của PA ở trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 5 - 6 tuổi thay đổi rất rõ tùy từng cá thể. Tuy nhiên, có gợi ý liều lượng sau đây:

Uống (hoặc tiêm bắp): 40 - 60 mg/kg/24 giờ chia ra 4 - 6 lần. Tiêm tĩnh mạch: Liều khởi đầu 10 - 12 mg/kg, sau đó truyền liên tục 20 - 75 microgam/kg/phút.

Người trên 50 tuổi: Độ thanh thải PA và NAPA ở thận thường giảm, có thể gây tích lũy thuốc, nên giảm liều.

Người suy gan: Tránh dùng hoặc giảm liều. Suy gan có thể làm thay đổi tác dụng của PA, làm giảm rõ rệt bài tiết PA và NAPA qua thận, gây tích lũy thuốc, nên cần phải giảm liều. Sự giảm liều tùy thuộc bệnh của người bệnh nên không thể định công thức phù hợp cho các trường hợp khác nhau.

Người suy thận: Tránh dùng hoặc giảm liều. Thiếu năng thận dễ gây tích lũy PA, đặc biệt là NAPA có nửa đời dài hơn, tích lũy nhiều hơn và không có tác dụng của thuốc chống loạn nhịp nhóm I. Triệu chứng chính giống như do dùng quá liều. Do đó phải tùy chúc năng thận mà điều chỉnh liều như sau:

Uống: $Cl_{cr} > 50$ ml/phút: Cách 4 - 6 giờ dùng 1 lần; $Cl_{cr} 10 - 50$ ml/phút: Cách 6 - 12 giờ dùng 1 lần; $Cl_{cr} < 10$ ml/phút: Cách 8 - 24 giờ dùng 1 lần.

Tiêm tĩnh mạch: Liều nạp: Giảm liều còn 12 mg/kg ở người suy thận nặng; Liều duy trì: Giảm 1/3 liều ở người suy thận vừa, giảm 2/3 liều ở người suy thận nặng.

Sử dụng cho người có bệnh tim khác:

Quan trọng là cần kiểm tra suy tim. Suy tim có thể gây tích lũy PA, NAPA cần phải giảm liều.

Chú ý các trường hợp suy tim sung huyết, tổn thương cơ tim hoặc bệnh cơ tim, bệnh tim thiếu máu cục bộ cấp, bệnh tim thực thể nặng.

Cuồng động nhĩ hoặc rung nhĩ: Phải khử rung hoặc điều trị bằng digitalis trước khi dùng PA. Nhịp nhanh nhĩ cần được điều trị trước bằng digoxin. Loạn nhịp có liên quan đến ngộ độc digitalis: Chỉ xét dùng PA khi đã ngừng digitalis và điều trị bằng kali, lidocain hoặc phenytoin mà không có tác dụng. Cần giảm liều ở người bệnh bị блóс nhĩ thất độ I dựa trên sự cân nhắc giữa lợi ích điều trị và nguy cơ làm tăng блóс tim mà xác định có nên điều trị tiếp hay không.

Tương tác thuốc

PA có thể làm giảm tác dụng của thuốc đối giao cảm như neostigmin, làm tăng tác dụng của các thuốc chống tăng huyết áp, thuốc kháng muscarin, thuốc phong bế thần kinh - cơ (thuốc giãn cơ).

Không phối hợp PA với các thuốc chống loạn nhịp có tác dụng giống PA, như quinidin, flecainamid, disopyramid, sotalol hoặc bretylium.

Amiodaron (uống) làm tăng nồng độ PA trong huyết tương. Liều tiêm tĩnh mạch của PA phải giảm đi 20 - 30% khi phối hợp hai thuốc này. Lidocain dùng phối hợp với PA có thể gây ADR về thần kinh. Các thuốc tiêu hóa như thuốc kháng acid làm giảm khả dụng sinh học của PA. Tránh dùng đồng thời.

Thuốc kháng histamin H₁ như astemizol, thuốc chống sốt rét như halofantrin và các chất khác, làm tăng khoáng QT (giống tác dụng của PA) có thể gây loạn nhịp thất và xoắn đinh khi dùng đồng thời với PA.

Thuốc kháng histamin H₂: Cimetidin và ranitidin có thể làm tăng nồng độ PA nếu dùng đồng thời và có thể gây ra độc tính của PA, tương tác này nặng hơn ở bệnh nhân nhiều tuổi và bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận. Cần thận trọng theo dõi bệnh nhân, theo dõi nồng độ PA trong máu và điều chỉnh liều PA. Famotidin được chứng minh là không gây ra tương tác kiểu này.

Thuốc kháng khuẩn: Trimethoprim làm tăng nồng độ PA trong huyết tương nên khi dùng phối hợp thì cần giảm liều PA. Các

sulfamid bị kháng bởi PA (giống như với novocain), cần điều chỉnh liều. PA tăng tác dụng phong bế thần kinh cơ của các kháng sinh aminoglycosid.

Các thuốc tăng tiết cholin: PA có tác dụng kháng cholin nên làm giảm tác dụng của thuốc điều trị nhược cơ, có thể cả với thuốc điều trị glôcôm.

Rượu làm giảm nửa đời của PA vì rượu làm tăng phản ứng acetyl hóa của PA.

Oflaxacin làm giảm mức lọc thận với PA, do đó làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) và nồng độ đỉnh của PA.

Acid para-aminobenzoic có thể làm giảm mức lọc thận với NAPA, do đó làm tăng nồng độ và nửa đời của NAPA.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 15 - 30 °C. Khi pha thuốc vào dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5% để được dung dịch tiêm truyền có nồng độ khoảng 2 - 4 mg/ml, dung dịch ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng và 7 ngày trong tủ lạnh.

Người bệnh suy tim cần tiêm tĩnh mạch PA không dung nạp Na⁺ đưa vào từ dung dịch natri clorid 0,9%, vì vậy nên pha thuốc tiêm trong dung dịch glucose 5%. Vì PA kém bền trong dung dịch glucose 5%, nên sau khi trộn liều thuốc tiêm với thể tích thích hợp dung dịch glucose 5% phải bảo quản dung dịch truyền này ở 5 °C nếu không dùng ngay.

Quá liêu và xử trí

Triệu chứng: ADR nặng hơn. Trên điện tâm đồ xuất hiện phức hợp QRS giãn rộng, các khoảng QT, PR kéo dài, các sóng R, T hạ thấp, tăng blốc nhĩ - thất. Có thể gặp tăng ngoại tâm thu thất, thậm chí tăng nhịp thất hoặc rung thất, hạ huyết áp (chủ yếu khi tiêm tĩnh mạch), trầm cảm, run, thậm chí suy hô hấp.

Các triệu chứng thường gặp xảy ra khi nồng độ PA trong huyết tương trên 15 microgam/ml. Các triệu chứng không thường gặp xuất hiện khi nồng độ PA trong huyết tương 12 - 15 microgam/ml. Các triệu chứng hiêm gặp xuất hiện khi nồng độ PA trong huyết tương ở 10 - 12 microgam/ml. Uống liều đơn 2 000 mg có thể gây các triệu chứng quá liều, 3 000 mg có thể gây nguy hiểm, đặc biệt ở người có quá trình acetyl hóa chậm, suy thận hoặc bệnh tim.

Xử trí: Làm các xét nghiệm máu, tìm kháng thể kháng nhân, phát hiện lupus ban đỏ trước và đều đặn trong điều trị để phòng, phát hiện và xử trí kịp thời các tai biến. Không có thuốc giải độc PA đặc hiệu nên nói chung chỉ điều trị triệu chứng và dùng các biện pháp phụ trợ.

Nếu mới uống cần cho rửa dạ dày, gây nôn. Khôi phục hô hấp, tuần hoàn bằng các biện pháp cơ học, dùng thuốc co mạch, đặt máy tạo nhịp, theo dõi và điều chỉnh nhịp tim, huyết áp, chức năng thận. Lọc máu nhân tạo hoặc truyền máu để tăng thải trừ PA và NAPA. Lupus ban đỏ sẽ mất dần sau khi ngừng thuốc, nếu cần có thể điều trị bằng corticoid.

PROCARBAZIN

Tên chung quốc tế: Procarbazine.

Mã ATC: L01XB01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 50 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Procarbazine là dẫn chất của methylhydrazin có tác dụng chống ung thư.

Cơ chế tác dụng độc tố bào của procarbazine chưa biết được đầy đủ. Có bằng chứng cho thấy thuốc này có tác dụng ức chế tổng hợp protein, RNA và DNA. Procarbazine ức chế sự liên kết của thymine, deoxycytidine, adenine và 4-amino-5-imidazol-carboxamide vào DNA, do đó ngăn cản sự sử dụng acid orotic trong tổng hợp RNA và leucine trong tổng hợp protein. Ngoài ra, procarbazine có thể trực tiếp gây tổn hại DNA. Hydrogen peroxid tạo thành trong quá trình tự oxy hóa của thuốc, có thể tấn công vào các nhóm SH chưa trong protein còn sót lại vẫn gắn chặt với DNA. Procarbazine cũng ức chế gián phân bằng cách kéo dài thời gian nghỉ của phân chia tế bào và gây gãy các nhiễm sắc thể.

Dược động học

Procarbazine được hấp thu hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 1 giờ sau khi uống liều đơn 30 mg. Khi dùng theo đường uống, nồng độ thuốc trong huyết tương tương đương khi dùng theo đường tiêm tĩnh mạch. Trên động vật thí nghiệm và người, khi dùng theo đường tiêm tĩnh mạch, thuốc phân bố vào gan, thận, thành ruột và da. Thuốc qua được hàng rào máu não và xâm nhập vào dịch não tủy. Chưa rõ procarbazine có phân bố vào sữa mẹ hay không. Thuốc được chuyển hóa chủ yếu qua gan và thận, nửa đời của thuốc trong máu sau khi tiêm tĩnh mạch khoảng 10 phút. Thuốc tự oxy hóa tạo thành hợp chất azo và giải phóng ra hydrogen peroxid. Hợp chất azo biến đổi thành hydrazone rồi thủy phân tiếp tạo dẫn chất benzaldehyd và methylhydrazin. Aldehyd bị oxy hóa thành acid N-isopropylterephthalamic và methylhydrazin, chuyển hóa tiếp thành carbon dioxide, methan và hydrazin. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch, trong vòng 24 giờ, từ 25 - 70% được thải trừ qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng acid N-isopropylterephthalamic, không quá 5% ở dạng chưa chuyển hóa.

Chỉ định

Điều trị bệnh Hodgkin:

Procarbazine thường được phối hợp với một số thuốc khác theo phác đồ MOPP: Meclorethamin, vincristin (oncovin), procarbazine, prednisolon để điều trị bệnh Hodgkin; phác đồ BEACOPP liều cao: Bleomycin, etoposid, doxorubicin (adriamycin), cyclophosphamide, vincristin (oncovin), procarbazine, prednisolon để điều trị Hodgkin tiến triển.

U não (u tế bào hình sao không biệt hóa, u tế bào thần kinh đa dạng, u tế bào thần kinh độn ít gai): Procarbazine phối hợp với lomustine (PCV) điều trị hỗ trợ sau khi phẫu thuật và xạ trị.

Chỉ định khác:

Là một thành phần trong phác đồ điều trị phối hợp bệnh u lympho không Hodgkin mức độ trung gian.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với procarbazine và người có số lượng tế bào tuy dưới mức bình thường.

Giảm bạch cầu và tiểu cầu do mọi nguyên nhân.

Suy gan và thận nặng.

Không dùng cho những bệnh không phải ác tính.

Thận trọng

Procarbazine chỉ được dùng với sự theo dõi chặt chẽ của bác sĩ chuyên khoa ung thư và cần kiểm tra thường xuyên tác dụng lâm sàng và huyết học trong và sau đợt điều trị. Chỉ sử dụng trong bệnh viện.

Sử dụng thận trọng cho người suy gan, thận mức độ nhẹ và vừa, có bệnh tim mạch, bệnh mạch máu não, bệnh động kinh, hoặc u tế bào ưa crom (pheochromocytoma). Đánh giá chức năng gan, thận (bao gồm: Transaminase huyết thanh, phosphatase kiềm, BUN, phân tích nước tiểu) trước điều trị và định kì hàng tuần.

Với những bệnh nhân xạ trị hoặc hóa trị liệu trước đó có biểu hiện suy tụy, khi dùng procarbazine cần chờ 1 tháng hoặc lâu hơn. Trong

thời gian này, phải làm xét nghiệm tủy xương định kì để xác định xem tủy xương đã hồi phục chưa mới được khởi đầu điều trị bằng procarbazine. Xét nghiệm tủy xương được thực hiện trước và trong vòng 2 - 8 tuần sau khi khởi đầu điều trị. Xét nghiệm hemoglobin, hematocrit, công thức bạch cầu, hồng cầu lười, tiểu cầu được thực hiện trước và ít nhất mỗi 3 - 4 ngày trong quá trình điều trị. Nếu giám bạch cầu trung tính, phải nhập viện và điều trị dự phòng để tránh nguy cơ nhiễm khuẩn toàn thân. Nếu trong giai đoạn đầu điều trị, số lượng bạch cầu tüt xuồng $\leq 4\ 000/\text{mm}^3$ hoặc tiểu cầu $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$, phải tạm ngừng điều trị cho đến khi số tiểu cầu hoặc bạch cầu được phục hồi, khi đó tiếp tục điều trị với liều duy trì. Phải ngừng điều trị bằng procarbazine nếu xuất hiện dị ứng da, chảy máu hoặc nguy cơ chảy máu.

Procarbazine gây ung thư ở động vật. Khả năng gây ung thư ở người cần phải quan tâm nếu dùng lâu dài.

Khi dùng procarbazine, không được uống rượu, ăn các thức ăn giàu tyramin như sữa chua, pho mát, chuối.

Thời kỳ mang thai

Có báo cáo procarbazine gây độc với thai và gây quái thai ở chuột cống. Vì vậy không dùng cho phụ nữ có thai và phụ nữ đang tuổi sinh đẻ, trừ khi đã có cân nhắc kỹ lưỡng thấy lợi ích cho người mẹ lớn hơn nguy hại đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có thải trừ qua sữa hay không. Vì vậy, người đang dùng thuốc không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Suy tủy xương, giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Giảm toàn bộ các dòng tế bào máu, tăng bạch cầu ura eosin, thiếu máu tan huyết, khuynh hướng dễ chảy máu, như là đốm xuất huyết, ban xuất huyết, chảy máu cam, ho ra máu.

Tiêu hóa: Suy gan, vàng da, viêm miệng, nôn ra máu, ỉa ra máu, ỉa chảy, khó nuốt, chán ăn, đau bụng, táo bón, khô miệng.

Thần kinh: Hôn mê, co giật, bệnh thần kinh, mất điều hòa vận động, dị cảm, rung giật nhăn cầu, giảm phản xạ, ngã, rũ bàn chân, đau đầu, hoa mắt, loạn choạng.

Tim mạch: Hạ huyết áp, mạch nhanh, ngất.

Mắt: Chảy máu võng mạc, phù gai thị, sợ ánh sáng, nhìn đôi, mất khả năng hội tụ.

Hô hấp: Viêm phổi, tràn dịch màng phổi, ho.

Da: Herpes, viêm da, ngứa, rụng tóc, ban đỏ, tăng sắc tố da, mày đay, đỏ bừng.

Dị ứng: Dị ứng toàn thân.

Cơ xương: Đau cơ xương, đau khớp, giật rung.

Tâm thần: Ảo giác, trầm cảm, sợ sệt, bồn chồn, lú lẫn.

Nội tiết: To vú trước tuổi dậy thì và con trai dậy thì sớm.

Tiết niệu, sinh dục: Đái ra máu, tiểu nhiều, tiểu đêm.

Các tác dụng khác: Nhiễm trùng tái phát, khó nghe, sوت, toát mồ hôi, ngủ lịm, yếu ớt, mệt mỏi, phù, ớn lạnh, mất ngủ, khó nói, khàn giọng, ngủ gà. Ung thư thứ phát không thuộc dòng lympho, bao gồm bạch cầu cấp dòng tủy, bệnh xơ cứng tủy sống ác tính, vô tinh trùng đã gặp ở người bệnh dùng procarbazine điều trị Hodgkin phối hợp với hóa trị liệu và phóng xạ.

Liều lượng và cách dùng

Procarbazine được dùng theo đường uống. Có thể dùng thuốc theo đường tiêm tĩnh mạch nhưng tỷ lệ xuất hiện độc tính cao hơn đường uống.

Liều procarbazine hydrochlorid được tính theo procarbazine. Liều procarbazine hydrochlorid phải tùy theo từng người bệnh, dựa vào

đáp ứng lâm sàng và huyết học, cân nặng người bệnh. Nếu có hiện tượng giữ nước bất thường (như phù, cổ trướng ...), dùng cân nặng lý tưởng để tính liều.

Bệnh Hodgkin:

Tuần thứ nhất, dùng procarbazine đơn độc với liều 2 - 4 mg/kg/ngày, dùng một lần hoặc chia thành nhiều liều nhỏ. Sau đó, dùng liều 4 - 6 mg/kg/ngày cho đến khi có đáp ứng tối đa. Tạm ngừng điều trị nếu bạch cầu trung tính dưới $4\ 000/\text{mm}^3$ hoặc tiểu cầu dưới $100\ 000/\text{mm}^3$. Khi bệnh thuyên giảm, dùng liều duy trì 1 - 2 mg/kg/ngày. Nếu phải tạm ngừng điều trị do độc tính của thuốc, có thể dùng lại liều 1 - 2 mg/kg/ngày khi các biểu hiện độc tính đã được phục hồi.

Khi dùng procarbazine như một thành phần của phác đồ MOPP để điều trị Hodgkin tiến triển, liều thông thường là $100\ \text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$ vào ngày 1 đến ngày 14 của chu trình 28 ngày.

Người cao tuổi: Phải rất cẩn thận. Cần theo dõi để phát hiện sớm dấu hiệu suy yếu hoặc không dung nạp khi điều trị.

Khi dùng procarbazine cho trẻ em, liều dùng phải tùy theo từng cá thể và giám sát lâm sàng chặt chẽ. Khuyến cáo dùng liều $50\ \text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$ trong tuần đầu tiên, sau đó tăng lên $100\ \text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$. Khi có đáp ứng tối đa, dùng liều duy trì $50\ \text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$. Nếu phải tạm ngừng điều trị do độc tính của thuốc, có thể dùng lại liều $50\ \text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$ khi các biểu hiện độc tính đã được phục hồi.

Dùng điều trị bằng procarbazine khi có các biểu hiện độc tính trên hệ tạo máu (xuất huyết), hệ tiêu hóa (tiêu chảy, viêm miệng), hệ thần kinh (liệt nhẹ, bệnh lý thần kinh, lẩn) hoặc có các phản ứng dị ứng.

Tương tác thuốc

Phải cẩn thận khi dùng đồng thời với barbiturat, kháng histamin, opiat, thuốc hạ huyết áp, phenothiazin vì procarbazine làm tăng tác dụng úc chế thần kinh trung ương của những thuốc này.

Người bệnh dùng procarbazine phải kiêng rượu vì phản ứng kiêu disulfiram có thể xảy ra.

Tránh phối hợp các thuốc gây độc tế bào (trong đó có procarbazine) với clozapin do gia tăng nguy cơ mất bạch cầu hạt.

Procarbazine có thể làm giảm hấp thu của digoxin viên uống.

Dùng phác đồ MOPP đồng thời với các thuốc chống đông máu có khả năng kéo dài thời gian prothrombin trên người cao tuổi.

Procarbazine liều cao kết hợp với meclorethamin có thể gây độc tính trên thần kinh.

Các thuốc chống động kinh cảm ứng enzym (phenytoin, phenobarbital hoặc carbamazepin) có thể làm tăng nguy cơ xảy ra phản ứng dị ứng của procarbazine.

Do procarbazine là một chất úc chế MAO (monoamin oxidase) yếu, vì vậy phải tránh dùng các thuốc giao cảm (kết cấu trong chế phẩm chữa ho và nhỏ mũi), các thuốc gây tê, thuốc chống trầm cảm nhân 3 vòng (ví dụ: Amitriptylin hydrochlorid, imipramin), các thuốc và thức ăn có chứa nhiều tyramin như pho mát, chuối, chè, cà phê, rượu, đồ uống có chứa cola.

Không được hút thuốc lá trong thời gian dùng procarbazine vì thuốc lá làm tăng nguy cơ ung thư phổi thứ phát

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản procarbazine trong lọ kín, tránh ánh sáng, ở $15\text{ - }30^\circ\text{C}$.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Biểu hiện chủ yếu là buồn nôn, nôn, viêm ruột, ỉa chảy, hạ huyết áp, giật rung, co giật, hôn mê.

Điều trị: Gây nôn và rửa dạ dày. Điều trị hỗ trợ toàn thân như truyền dịch tĩnh mạch. Độc tính của procarbazine chủ yếu trên máu và gan, vì vậy người bệnh cần được kiểm tra thường xuyên công thức máu và chức năng gan cho đến khi hồi phục và ít nhất 2 tuần sau đó. Nếu có xuất hiện bất thường nào, cần điều chỉnh ngay.

Thông tin qui chế

Procarbazin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

PROGESTERON

Tên chung quốc tế: Progesterone.

Mã ATC: G03DA04.

Loại thuốc: Hormon sinh dục nữ progestin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch dầu để tiêm bắp. Ông tiêm: 25 mg/1 ml, 50 mg/1 ml, 250 mg/1 ml, 500 mg/2 ml.

Nang mềm: 100 mg, 200 mg, 400 mg.

Gel đưa vào âm đạo: 4%, 8% (kèm dụng cụ chuyên dụng).

Viên nén đặt âm đạo: 100 mg (kèm dụng cụ chuyên dụng).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Progesteron là một hormon steroid tự nhiên được tiết ra chủ yếu từ hoàng thể ở nửa sau chu kỳ kinh nguyệt. Đó là chất mầm ban đầu của nhóm progestin (còn gọi là nhóm progestogen, progestagen, gestagen, gestogen) gồm một số hormon tự nhiên hoặc tổng hợp hóa học có chung một số tác dụng được lý của progesteron. Progesteron được hình thành từ các tiền chất steroid trong buồng trứng, tinh hoàn, vòi thượng thận và nhau thai. Hormon tạo hoàng thể (LH) kích thích tổng hợp và bài tiết progesteron từ hoàng thể. Progesteron giúp cho trứng làm tổ và rất cần thiết để duy trì thai sản. Hormon được tiết ra với nồng độ cao ở giai đoạn sau của thai kỳ. Ở phụ nữ, cùng với lượng estrogen nội sinh được tiết ra đầy đủ, progesteron sẽ làm nội mạc tử cung tăng sinh để chuyển sang giai đoạn ché tiết (giai đoạn hoàng thể). Progesteron giảm tiết đột ngột vào cuối chu kỳ kinh nguyệt là nguyên nhân chủ yếu khởi đầu kinh nguyệt.

Các hormon steroid tự nhiên làm thay đổi sự bài tiết trong nội mạc tử cung, kích thích tuyến vú phát triển, gây giãn cơ trơn tử cung, ngăn cản nang trứng trưởng thành và rụng trứng và duy trì quá trình thai nghén. Khi dùng trong chương trình kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) ở pha hoàng thể, progesteron hỗ trợ cho việc cấy phôi.

Dược động học

Khi dùng đường uống, progesteron có sinh khả dụng rất thấp do bị chuyển hóa mạnh khi qua gan lần đầu. Progesteron được hấp thu khi đặt trực tràng hoặc âm đạo và hấp thu nhanh khi tiêm bắp ở dạng dung dịch dầu.

Progesteron liên kết nhiều với protein huyết tương. Khoảng 96 - 99% progesteron gắn với các protein huyết tương, chủ yếu với albumin (50 - 54%) và globulin gắn cortisoltranscortin (43 - 48%). Nửa đời thải trừ ngắn khoảng vài phút. Progesteron được chuyển hóa chủ yếu ở gan thành các chất chuyển hóa khác nhau, trong đó phần lớn thành các pregnanediol và pregnanolone và được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng liên hợp glucuronid và sulfat. Một phần thải trừ qua mật và qua phân. Progesteron cũng được phân bố vào trong sữa mẹ.

Chỉ định

Dùng đường uống: Để phòng tăng sản niêm mạc tử cung ở phụ nữ sau mãn kinh đang dùng liệu pháp thay thế hormon có estrogen.

Vô kinh thứ phát.

Tiêm bắp: Điều trị vô kinh. Chảy máu tử cung bất thường do mất cân bằng hormon (ở người không có bệnh lý thực thể như u xơ tử cung hoặc ung thư tử cung).

Gel đưa vào âm đạo: Hỗ trợ khi cấy phôi và trong giai đoạn sớm của thai kỳ trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (Assisted reproductive technology- ART) ở phụ nữ vô sinh bị thiếu hụt progesteron. Vô kinh thứ phát.

Viên đặt âm đạo: Hỗ trợ khi cấy phôi và trong giai đoạn sớm của thai kỳ trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) ở phụ nữ vô sinh bị thiếu hụt progesteron.

Chưa có đủ số liệu về hiệu quả và liều dùng thích hợp của progesteron đưa vào âm đạo trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) ở phụ nữ ≥ 35 tuổi.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với progesteron hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc. Viêm tĩnh mạch huyết khối hoặc nghẽn mạch huyết khối tĩnh mạch, nhồi máu não hoặc tiền sử có mắc các bệnh này.

Nghẽn mạch huyết khối động mạch (như đột quỵ, nhồi máu cơ tim) hoặc tiền sử có mắc các bệnh này.

Chảy máu âm đạo bất thường không rõ nguyên nhân.

Thai chét lưu, sảy thai không hoàn toàn, chưa ngoài tử cung.

Bệnh gan hoặc rối loạn chức năng gan.

Đã biết hoặc nghi ngờ ung thư vú hoặc các cơ quan sinh dục.

Làm test để chẩn đoán có thai.

Dạng nang uống không được dùng trong thời kỳ mang thai.

Thận trọng.

Progesteron có chung các tiềm năng độc tính của các progestin. Trước khi bắt đầu điều trị bằng progesteron, phải khám vú và các cơ quan trong khung chậu, làm test Papanicolaou (test PAP, phết tế bào cổ tử cung).

Progesteron có thể làm trầm trọng thêm một số bệnh do giữ nước (như hen, động kinh, đau nửa đầu, tăng huyết áp, rối loạn chức năng thận, tim), phải theo dõi cẩn thận.

Cần thận trọng với những người có tiền sử trầm cảm. Cần ngừng progesteron nếu trầm cảm tái phát ở mức độ nặng. Có thể làm tăng nguy cơ sa sút trí tuệ ở phụ nữ sau mãn kinh.

Cần theo dõi cẩn thận ở bệnh nhân đái tháo đường do các progestogen (hoặc progestogen phối hợp với estrogen) làm giảm dung nạp glucose.

Cần cảnh báo về những dấu hiệu và các triệu chứng sớm nhất của nhồi máu cơ tim, rối loạn mạch não, tình trạng nghẽn mạch huyết khối (như nghẽn mạch huyết khối tĩnh mạch, nghẽn mạch phổi), viêm tĩnh mạch huyết khối hoặc huyết khối vũng mạc. Phải ngừng thuốc ngay lập tức khi nghi ngờ hoặc có bất kỳ rối loạn nào trong số các rối loạn trên xảy ra.

Không dùng progesteron phối hợp với estrogen để phòng bệnh tim mạch hoặc sa sút trí tuệ. Dùng progestin phối hợp với estrogen có thể làm tăng nguy cơ ung thư vú, sa sút trí tuệ, nhồi máu cơ tim, đột quỵ, nghẽn mạch phổi, huyết khối tĩnh mạch sâu ở phụ nữ sau mãn kinh. Ngừng dùng progesterin phối hợp với estrogen ít nhất 4 - 6 tuần trước khi tiến hành các phẫu thuật có tăng nguy cơ nghẽn mạch huyết khối hoặc trong giai đoạn bất động kéo dài. Dùng progestin phối hợp với estrogen trong thời gian ngắn nhất có thể được, phù hợp với đích điều trị. Định kỳ tiến hành đánh giá nguy cơ/lợi ích khi dùng thuốc.

Nếu có hiện tượng mất hoặc giảm thị lực xảy ra đột ngột hay từ từ, không thể giải thích được, lồi mắt, song thị, phù gai thị, tổn thương mạch máu vũng mạc hoặc đau nửa đầu, phải ngừng progesteron và tiến hành ngay các phương pháp chẩn đoán và điều trị.

Nếu có chảy máu âm đạo bất thường khi đang điều trị bằng progesteron, phải thăm khám đầy đủ để tim nguyên nhân.

Thường xuyên kiểm tra huyết áp, test PAP, khám vú, chụp X quang vú. Trong tất cả các trường hợp chảy máu âm đạo bất thường không

rõ nguyên nhân, để chẩn đoán được đầy đủ, nên lấy mẫu niêm mạc tử cung để loại trừ khả năng ác tính. Theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của huyết khối nghẽn mạch, thay đổi thị giác.

Các sản phẩm có thể chứa dầu cọ, dầu lạc, dầu vừng hoặc benzyl alcol, không dùng cho người mẫn cảm với các thành phần này.

Thời kỳ mang thai

Progesteron là hormon tự nhiên, được dùng để hỗ trợ khi cấy phôi và duy trì thai nghén trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) ở phụ nữ vô sinh, làm tăng tỷ lệ mang thai.

Có tăng nguy cơ khuyết tật nhỏ khi sinh ở những trẻ mà mẹ dùng progesteron trong 4 tháng đầu thai kỳ. Đã có báo cáo về tật lỗ tiếu thấp ở trẻ nam, nam hóa nhẹ cơ quan sinh dục ngoài ở trẻ nữ khi bị phơi nhiễm trong 3 tháng đầu thai kỳ. Sứt môi, hở vòm miệng, bệnh tim bẩm sinh, còn ống động mạch, khuyết tật vách tâm thất, chết trong tử cung và sảy thai tự nhiên đã được báo cáo trong một số trường hợp sau khi mẹ uống progesteron trong thời kỳ mang thai. Liều cao progesteron có thể làm giảm khả năng sinh sản. Cần có thêm các nghiên cứu đánh giá việc dùng progesteron để làm giảm nguy cơ sinh non. Dạng nang uống progesteron không được dùng trong thời kỳ mang thai.

Thường không dùng các progestin trong 4 tháng đầu thời kỳ mang thai. Đã có bằng chứng về tác dụng có hại tiềm tàng của các thuốc này lên thai khi mẹ dùng trong 4 tháng đầu thai kỳ. Đã có báo cáo nam hóa ở thai nữ khi mẹ dùng các progestin trong thời kỳ mang thai. Phì đại âm vật đã được báo cáo ở một số ít bé gái mà người mẹ đã dùng medroxyprogesterone trong thời kỳ mang thai. Đã có gợi ý thấy mối liên quan giữa sự phơi nhiễm trong tử cung với các hormon sinh dục nữ và các dị dạng bẩm sinh như các khuyết tật tim mạch và chân tay.

Thời kỳ cho con bú

Progesteron tiết qua sữa. Tác dụng của progesteron đến trẻ bú mẹ chưa được xác định. Thận trọng khi sử dụng ở phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tiêm bắp:

Tim mạch: Phù não, nghẽn mạch não, phù.

TKTW: Trầm cảm, sốt, mất ngủ, ngủ gà.

Da: Trứng cá, ban dị ứng (hiếm), rụng tóc, chứng rậm lông ở phụ nữ, ngứa, mày đay.

Nội tiết và chuyển hóa: Mắt kinh, chảy máu giữa các kỳ kinh, nhạy cảm đau ở vú, tăng tiết sữa, rối loạn kinh nguyệt, đốm da.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Tiết niệu - sinh dục: Trót sướt cổ tử cung, thay đổi bài tiết ở cổ tử cung.

Gan: Vàng da ứ mật.

Tại vị trí tiêm: Kích ứng, sưng, đau, đỏ.

Mắt: Viêm dây thần kinh mắt, huyết khối võng mạc.

Hô hấp: Nghẽn mạch phổi.

Khác: Phản ứng phản vệ, tăng hoặc giảm thể trọng.

Liều cao (50 - 100 mg/ngày) có thể gây tác dụng dị hóa vừa phải và tăng bài tiết tạm thời natri và clorid.

Uống nang mềm:

Phản trễ báo cáo khi dùng phối hợp với estrogen:

ADR >10%:

TKTW: Đau đầu (10 - 31%), hoa mắt chóng mặt (15 - 24%), trầm cảm (19%).

Nội tiết và chuyển hóa: nhạy cảm đau ở vú (27%), đau vú (6 - 16%).

Tiêu hóa: Đau bụng (6 - 12%), trướng bụng (10 - 20%).

Tiết niệu - sinh dục: Các vấn đề ở đường tiết niệu (11%).

Thần kinh cơ và xương: Đau khớp (20%), đau cơ xương (6 - 12%).
Khác: Nhiễm virus (7 - 12%).

ADR 5 - 10%:

Tim mạch: Đau ngực (7%).

TKTW: Mệt mỏi (8 - 9%), dễ xúc động (6%), dễ bị kích thích (5 - 8%), lo lắng (8%).

Tiêu hóa: Buồn nôn/nôn (8%), tiêu chảy (8%).

Hô hấp: Nhiễm trùng đường hô hấp trên (5%), ho (8%).

Khác: Ra mồ hôi đêm (7%).

ADR < 5% (Giới hạn những ADR quan trọng hoặc đe dọa tính mạng)

Tim mạch: Tăng huyết áp, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, đau thắt ngực, suy tuần hoàn, ngất, phù mặt, phù, thiếu máu thoáng qua (TIA).

TKTW: Mất ngủ, hồi hộp, lo âu, giảm/mất ý thức, rối loạn nhân cách, mất định hướng, lú lẫn, an thần, ngủ gà, rối loạn lời nói, trạng thái đờ đẫn, ý nghĩ tự tú, co giật.

Da: Trứng cá, rụng tóc, ngứa, mày đay, dị cảm, mụn céc.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng glucose huyết, thay đổi nồng độ lipid trong huyết thanh, chứng vú to ở nam, các triệu chứng giống hội chứng trước kỳ kinh nguyệt, thay đổi chu kỳ kinh, chảy máu kinh nguyệt không đều.

Tiết niệu - sinh dục: Khô âm đạo, viêm âm đạo, nhiều khí hư, viêm âm đạo do nấm, ung thư vú, u nang buồng trứng, u xo tử cung, ung thư nội mạc tử cung.

Tiêu hóa: Khô miệng, sưng lưỡi, khó tiêu, khó nuốt, táo bón, viêm dạ dày - ruột, xuất huyết trực tràng.

Gan: Tăng ALT, tăng AST, tăng GGT, ứ mật, vàng da, viêm gan ứ mật, suy gan, hoại tử gan.

Tụy: Viêm tụy cấp.

Mắt: Nhìn mờ, song thị, rối loạn thị giác.

Tai: Ù tai.

Cơ - xương - khớp: Đau khớp, viêm khớp, chuột rút.

Toàn thân: Phản ứng quá mẫn, phản ứng phản vệ, bệnh hạch bạch huyết, mệt mỏi, đi lại khó khăn.

Gel đưa vào âm đạo:

Phản trễ báo cáo khi dùng trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản:

ADR > 10%:

TKTW: Ngủ gà (27%), đau đầu (13 - 17%), kích động (16%), trầm cảm (11%).

Nội tiết và chuyển hóa: Nở vú (40%), đau vú (13%), giảm tình dục (11%).

Tiêu hóa: Táo bón (27%), buồn nôn (7 - 22%), co cứng cơ (15%), đau bụng (12%).

Tiết niệu - sinh dục: Đau đáy châu (17%), tiêu tiện đêm (13%).

ADR 5 - 10%:

TKTW: Đau (8%), hoa mắt chóng mặt (5%).

Tiêu hóa: Tiêu chảy (8%), trướng bụng (7%), nôn (5%).

Tiết niệu - sinh dục: Tăng dịch âm đạo (7%), giao hợp đau (6%), bệnh do *Monilia* đường sinh dục (5%), ngứa sinh dục (5%).

Thần kinh cơ và xương: Đau khớp (8%).

Viên đặt âm đạo:

Phản trễ báo cáo khi dùng trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản:

ADR > 10%:

Tiêu hóa: Đau bụng (12%).

Khác: Đau sau khi lấy trứng (25 - 28%).

ADR 1- 10%:

TKTW: Đau đầu (3 - 4%), mệt mỏi (2 - 3%).

Nội tiết và chuyển hóa: Hội chứng quá kích buồng trứng (7%).

Tiêu hóa: Buồn nôn (7 - 8%), nôn (2 - 3%), trướng bụng (4%), táo bón (2 - 3%).

Tiết niệu - sinh dục: Co thắt tử cung (3 - 4%), chảy máu âm đạo (3%), nhiễm trùng đường tiết niệu (1 - 2%).

ADR < 1%:

Nóng, khó chịu, ngứa, mày đay, phù ngoại biên, kích ứng âm đạo.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu có bất kỳ dấu hiệu bất thường nào xảy ra khi đang dùng progesteron, phải báo ngay cho bác sĩ.

Phải ngừng thuốc ngay lập tức khi nghi ngờ hoặc có bất kỳ rối loạn nào về nhồi máu cơ tim, rối loạn mạch não, tình trạng nghẽn mạch huyết khối (như nghẽn mạch huyết khối tĩnh mạch, nghẽn mạch phổi), viêm tĩnh mạch huyết khối hoặc huyết khối vũng mạc.

Phải ngừng progesteron và tiến hành ngay các phương pháp chẩn đoán và điều trị thích hợp nếu có bất thường về thị giác hoặc đau nửa đầu.

Cần ngừng progesteron nếu trầm cảm tái phát ở mức độ nặng.

Nếu có chảy máu âm đạo bất thường khi đang điều trị bằng progesteron, phải thăm khám đầy đủ để tìm nguyên nhân.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Progesteron dùng đường uống, đưa vào âm đạo và tiêm bắp sâu. Các chế phẩm chứa progesteron dạng vi hạt cũng được dùng để uống và đưa vào âm đạo.

Nang progesteron uống mỗi ngày một lần lúc đi ngủ (để có thể giảm nhẹ một số ADR của thuốc như hoa mắt chóng mặt, rối loạn thị giác)

Dạng gel progesteron đưa vào âm đạo không được dùng đồng thời với các chế phẩm dùng trong âm đạo khác. Nếu cần thiết phải điều trị cùng với các thuốc khác cũng dùng đường âm đạo, phải dùng các thuốc này cách nhau 6 giờ.

Không nên dùng đồng thời viên đặt âm đạo progesteron với các chế phẩm dùng trong âm đạo khác, vì có thể làm thay đổi sự giải phóng và hấp thu progesteron từ viên đặt âm đạo.

Liều dùng (ở người lớn):

Tiêm bắp:

Vô kinh: Tiêm bắp 5 - 10 mg/ngày, trong 6 - 8 ngày liên tiếp. Khi hoạt động của buồng trứng đủ làm tăng sinh nội mạc tử cung, chảy máu thường sẽ xảy ra sau 48 - 72 giờ ngừng thuốc. Chỉ sau một đợt điều trị, một số phụ nữ đã có chu kỳ kinh nguyệt tự phát bình thường.

Chảy máu tử cung bất thường do mất cân bằng hormon: Tiêm bắp 5 - 10 mg/ngày, trong 6 ngày. Nếu phối hợp với estrogen thì sau 2 tuần dùng estrogen mới bắt đầu dùng progesteron. Trong khi điều trị với progesteron, nếu kinh nguyệt xảy ra thì ngừng thuốc.

Dùng đường uống:

Để phòng tăng sản niêm mạc tử cung ở phụ nữ sau mãn kinh đang dùng liệu pháp thay thế hormon có estrogen: Uống mỗi ngày một lần 200 mg vào buổi tối trong 12 ngày liên tiếp của chu kỳ 28 ngày (ví dụ uống từ ngày 17 đến ngày 28).

Vô kinh thứ phát: Uống mỗi ngày một lần 400 mg vào buổi tối trong 10 ngày sau khi đã uống estrogen.

Gel đưa vào âm đạo:

Dùng hỗ trợ trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) ở phụ nữ vô sinh bị thiếu hụt progesteron: Dùng gel progesteron 8%, khoảng 1,125 g gel chứa 90 mg progesteron, đưa vào trong âm đạo mỗi ngày một lần. Nếu có thai, có thể tiếp tục điều trị tới 10 - 12 tuần.

Trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) ở phụ nữ bị suy buồng trứng hoàn toàn hoặc một phần, mỗi lần dùng 90 mg progesteron (gel 8%), ngày 2 lần. Nếu có thai, có thể tiếp tục điều trị tới 12 tuần.

Vô kinh thứ phát: Mỗi lần 45 mg (gel 4%, khoảng 1,125 g gel chứa 45 mg progesteron) đưa vào trong âm đạo, cách một ngày dùng một lần, tổng cộng 6 liều. Những phụ nữ không đáp ứng với gel 4% có thể dùng gel 8%, mỗi lần 90 mg progesteron, đưa vào trong âm

đạo, cách một ngày dùng một lần, tổng cộng 6 liều.

Viên đặt âm đạo: Dùng hỗ trợ trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) ở phụ nữ vô sinh bị thiếu hụt progesteron: Mỗi lần 100 mg, ngày 2 - 3 lần, bắt đầu lúc lấy noãn và tiếp tục tới 10 tuần.

Tương tác thuốc

Tránh dùng đồng thời progesteron với dabigatran etexilate, rivaroxaban, silodosin, topotecan.

Tăng tác dụng/độc tính: Progesteron có thể làm tăng tác dụng của dabigatran etexilate, các chất nền P-glycoprotein, rivaroxaban, silodosin, topotecan, colchicine.

Các thảo dược có hoạt tính progestogen có thể làm tăng tác dụng, ADR/độc tính của các progestin.

Các progestogen có thể ức chế chuyển hóa của ciclosporin dẫn đến tăng nồng độ của ciclosporin trong huyết tương và có nguy cơ nhiễm độc ciclosporin.

Giảm tác dụng: Aminoglutethimide, các chất gây cảm ứng mạnh CYP 2C19, CYP3A4 (carbamazepine, griseofulvin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin có thể làm tăng độ thanh thải của progesteron và các progestogen), deferasirox, peginterferon alpha-2b có thể làm giảm tác dụng của progesteron.

Tương tác với rượu, dinh dưỡng, thảo dược:

Thức ăn làm giảm sinh khả dụng đường uống của progesteron.

Các chế phẩm từ cây Nữ lang, *Hypericum perforatum* (St John's wort) có thể làm giảm nồng độ progesteron.

Progesteron và các progestogen khác có thể ảnh hưởng đến việc kiểm soát glucose huyết ở người đái tháo đường, có thể cần phải điều chỉnh liều của thuốc chống đái tháo đường.

Phối hợp progestin với estrogen có thể gây sai lạc kết quả các test thử chức năng tuyến giáp, chức năng gan, đông máu, chức năng nội tiết và test metyrapone. Sự phối hợp này cũng làm giảm bài tiết pregnanediol.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong dụng cụ kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ từ 15 - 30 °C.

Dạng nang tránh để chỗ quá ẩm.

Quá liều và xử trí

Chưa có dữ liệu nghiên cứu về quá liều. Nếu xảy ra quá liều, ngừng thuốc và điều trị triệu chứng.

Thông tin qui chế

Progesteron có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Crinone; Mamagest 100; Progestogel; Progifen; Sunsusten 100; Utrogestan; Vagoston-100.

PROGUANIL

Tên chung quốc tế: Proguanil.

Mã ATC: P01BB01.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 100 mg dạng muối hydrochlorid.

Viên nén kết hợp 100 mg proguanil và 250 mg atovaquon.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Proguanil là một dẫn chất biguanid có hoạt tính chống sốt rét thấp, thuốc chỉ tác dụng khi bị chuyển hóa trong cơ thể thành cycloguanil. Cycloguanil ức chế enzym dihydrofolate-reductase của

ký sinh trùng sót rét vì vậy làm giảm tổng hợp acid folic là một yếu tố cần thiết cho sự tổng hợp acid nucleic và protein của ký sinh trùng. Cycloguanil có tác dụng chống lại thể tiền hồng cầu và hoạt tính diệt thể phân liệt trong máu chậm khi sử dụng một mình, nên thích hợp cho phòng bệnh. Thuốc cũng có một số tác dụng diệt bào tử làm các giao tử bào không lây nhiễm đối với muỗi truyền bệnh nên chặn được bệnh sót rét lan truyền.

Giá trị của proguanil bị hạn chế do kháng thuốc phát triển nhanh. Proguanil được dùng theo đường uống dưới dạng muối hydrochlorid để phòng và điều trị sót rét cùng với cloroquin hoặc atovaquon. Nếu dùng proguanil hoặc cycloguanil đơn độc thì tác dụng diệt thể phân liệt trên các thể hồng cầu quá chậm, nên thường phối hợp với atovaquon để điều trị sót rét không biến chứng do *P. falciparum*. Kháng chéo một phần cũng xảy ra với các thuốc kháng folat khác, đặc biệt là với pyrimethamin.

Được động học:

Thuốc được hấp thu nhanh từ đường tiêu hoá, nhưng còn chưa biết rõ sinh khả dụng tuyệt đối. Sau khi uống một lần 200 mg proguanil hydrochlorid, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được 150 - 200 nanogram/ml sau 2 - 4 giờ. Nồng độ tương đương của các chất chuyển hóa có hoạt tính cycloguanil là 24% và chất 4 - clorophenylbiguanil không có hoạt tính (CPB) là 6% so với chất mẹ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của cycloguanil đạt tối đa 50 nanogram/ml sau khoảng 6 giờ uống proguanil.

Nồng độ proguanil trong huyết tương bằng khoảng 20% nồng độ trong máu toàn phần vì proguanil tập trung nhiều hơn vào hồng cầu, còn nồng độ cycloguanil là chất chuyển hóa có hoạt tính thì giống nhau ở cả hai môi trường. Nồng độ proguanil và các chất chuyển hóa trong huyết tương và trong máu toàn phần giảm song song với nhau, với nửa đời thải trừ ở pha cuối khoảng 16 giờ. Proguanil liên kết với protein huyết tương khoảng 75%.

Proguanil được chuyển hóa ở gan thành cycloguanil nhờ isoenzym của cytochrom P₄₅₀. Khả năng chuyển hóa này thay đổi rất lớn tùy theo cá thể. Số người chuyển hóa proguanil chậm ở các chủng tộc người da trắng (khoảng 3%) thấp hơn so với số người chuyển hóa chậm ở châu Á (20%) và ở châu Phi (ở Kenya 35%). Ở những người chuyển hóa chậm, sự khác biệt chuyển hóa này có thể có ý nghĩa lâm sàng. Dự phòng sót rét bằng proguanil có thể không hiệu lực ở những người này vì họ không đạt được nồng độ điều trị đầy đủ của cycloguanil, ngay cả khi dùng nhiều liều. Tuy vậy cho tới nay chưa có nghiên cứu đầy đủ nào khẳng định vấn đề này.

Nửa đời thải trừ của proguanil và cycloguanil khoảng 20 giờ. Khoảng 40 - 60% proguanil đào thải qua nước tiểu, trong đó 60% là dạng không biến đổi và 30% là dạng chuyển hóa cycloguanil, phần còn lại thải trừ qua phân. Thể tích phân bố 15,4 - 49,3 lít/kg. Dược động học của thuốc ở trẻ em vẫn còn chưa biết rõ.

Chỉ định

Phối hợp với cloroquin hoặc atovaquon để dự phòng sót rét.

Phối hợp với atovaquon để điều trị sót rét do *P. falciparum* không có biến chứng.

Proguanil thường được dùng khi không thể dùng bất kỳ một thuốc chống sót rét nào khác.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với proguanil hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Khi dùng proguanil cho người suy thận. Ở những người bệnh này, cần giảm liều proguanil.

Không sử dụng một mình proguanil trong vùng đã có ký sinh trùng kháng thuốc.

Kháng chéo có thể xảy ra giữa các thuốc chống sót rét.

Thời kỳ mang thai

Chưa thấy proguanil gây quái thai ở người, mặc dù thuốc đã dùng rất rộng rãi trong nhiều năm. Các thuốc chống sót rét, kể cả proguanil, thường được dùng cả khi có thai, vì nguy cơ do bệnh lớn hơn nhiều so với nguy cơ cho thai do dùng thuốc.

Nguy cơ có biến chứng do bệnh ở mẹ nhiễm sót rét tăng lên trong khi có thai với các hậu quả nặng nề cho mẹ và cho thai nhi như tử vong mẹ, thiếu máu, sẩy thai, tử sản, đẻ non, nhẹ cân khi sinh, thai chậm phát triển trong tử cung, suy thai, sót rét bẩm sinh. Do đó proguanil có thể dùng cho phụ nữ có thai, nhưng nên dùng thêm folat vì proguanil là một chất kháng folic có chiều hướng làm giảm acid folic và gây thiếu máu trong thời kỳ mang thai.

Không dùng kết hợp proguanil và atovaquon để dự phòng sót rét cho người mang thai vì chưa có đủ dữ liệu về sự an toàn của atovaquon.

Thời kỳ cho con bú

Cả proguanil lẫn cycloguanil đều tiết vào sữa mẹ với nồng độ tương tự trong huyết tương, nhưng không đủ bảo vệ cho trẻ bú mẹ. Vì vậy vẫn cần dùng thuốc phòng bệnh cho trẻ bú. Do proguanil có thể dùng phòng sót rét cho trẻ em ở mọi lứa tuổi, nên việc dùng thuốc cho phụ nữ có thai là an toàn và không có nguy cơ cho trẻ bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Proguanil dung nạp tốt khi dùng liều quy định và sẽ không gây tác dụng có hại nếu chức năng thận bình thường.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Khó chịu nhẹ ở vùng thượng vị, viêm niêm mạc.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Tiêu hóa: Viêm miệng.

Da: Các phản ứng da.

Máu: Độc tính với máu ở người bệnh bị tổn thương thận nặng.

Bộ phận khác: Rụng tóc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Không dùng đơn độc proguanil để điều trị sót rét.

Uống thuốc với nước sau bữa ăn, vào một thời gian nhất định trong ngày. Với trẻ nhỏ có thể tán nhỏ viên thuốc và cho uống với sữa, hoặc nước đường, mật ong...

Ở vùng nghi ngờ hoặc chắc chắn *Plasmodium* đã kháng thuốc, cần có lời khuyên của thầy thuốc về cách dùng thuốc phòng cho thích hợp. Lợi ích phòng sót rét cho những người đã được miễn dịch một phần còn đang tranh luận. Tuy nhiên, cần dùng thuốc phòng nếu có nguy cơ mắc bệnh.

Liều lượng

Phòng bệnh: Bắt đầu uống ít nhất 24 giờ trước khi đến vùng có dịch. Trong thời gian ở đó phải dùng thuốc hàng ngày và khi đã rời khỏi vùng có sót rét lưu hành, phải uống thuốc thêm ít nhất 4 tuần nữa (uống thêm 1 tuần nếu dùng kết hợp với atovaquon).

Người lớn, uống 200 mg/ngày sau bữa ăn kết hợp với cloroquin hoặc không. Hoặc uống proguanil hydrochlorid 100 mg kết hợp với atovaquon 250 mg/lần/ngày.

Trẻ em, có nhiều phác đồ khác nhau nhưng Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo liều proguanil kết hợp với cloroquin như sau:

Dưới 1 tuổi: Uống 25 mg/ngày; 1 - 4 tuổi: Uống 50 mg/ngày; 5 - 8 tuổi: Uống 100 mg/ngày; 9 - 14 tuổi: Uống 150 mg/ngày; trên 14 tuổi: Uống 200 mg/ngày.

Điều trị (kết hợp atovaquon):

Người lớn, điều trị sót rét do *P. falciparum* không có biến chứng, uống một liều đơn proguanil 400 mg cùng 1 g atovaquon mỗi ngày, trong 3 ngày liên tiếp.

Trẻ em, dựa trên liều người lớn, được tính như sau:

Cân nặng 5 - 8 kg: Uống 1/8 liều người lớn.

Cân nặng 9 - 10 kg: 3/16 liều người lớn.

Cân nặng 11 - 20 kg: 1/4 liều người lớn.

Cân nặng 21 - 30 kg: 1/2 liều người lớn.

Cân nặng 31 - 40 kg: 3/4 liều người lớn.

Cân nặng từ 40 kg trở lên: Dùng liều người lớn.

Liều dùng cho người bệnh suy thận:

Liều dùng tùy theo độ thanh thải creatinin: Trên 60 ml/phút: 200 mg/ngày một lần; 20 - 59 ml/phút: 100 mg/ngày một lần; 10 - 19 ml/phút: 50 mg/2 ngày một lần; dưới 10 ml/phút: 50 mg/tuần một lần.

Người cao tuổi: Chưa có khuyến cáo về liều, sử dụng thuốc theo từng trường hợp và phải theo dõi người bệnh.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời với aurothioglucose gây rối loạn tạo máu.

Proguanil tăng cường tác dụng chống đông máu của warfarin và dicumarol. Cẩn thận trọng khi sử dụng thuốc chống đông cho người bệnh vừa ngừng thuốc có chứa proguanil.

Cloroquin có thể làm tăng nguy cơ loét miệng khi dùng cùng với proguanil.

Dùng đồng thời với efavirenz gây giảm nồng độ đỉnh trong máu của cycloguanil, một sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của proguanil.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh ẩm, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Khi bị quá liều có thể xảy ra khó chịu ở thượng vị, nôn và kích ứng thận, dẫn đến đái ra máu.

Chưa có thuốc điều trị đặc hiệu. Điều trị triệu chứng là chủ yếu.

Thông tin quy chế

Proguanil có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

PROMETHAZIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Promethazine hydrochloride.

Mã ATC: D04AA10, R06AD02.

Loại thuốc: Kháng histamin (thu thể H₁); an thần, gây ngủ; chống nôn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, uống: 10 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg.

Dung dịch tiêm: 25 mg/ml, 50 mg/ml.

Thuốc đạn trực tràng: 12,5 mg, 25 mg, 50 mg.

Kem bôi ngoài 2%: Tuýp 10 g.

Sirô: 6,25 mg/5 ml, 25 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Promethazin là một dẫn chất ethylamino của phenothiazin. Thuốc có cấu trúc khác với các phenothiazin chống loạn tâm thần ở mạch nhánh phụ và không có thay thế ở vòng, người ta cho rằng cấu hình này làm thuốc giảm tác dụng dopaminergic ở TKTW (chỉ còn bằng 1/10 tác dụng của clopromazin).

Promethazin có tác dụng kháng histamin và an thần mạnh. Tuy vậy, thuốc cũng có thể kích thích hoặc ức chế một cách nghịch lý hệ TKTW. Ức chế TKTW, biểu hiện bằng an thần, là phổ biến khi dùng thuốc với liều điều trị để kháng histamin. Promethazin cũng có tác dụng chống nôn, kháng cholinergic, chống say tàu xe và gây tê tại chỗ. Ngoài ra, thuốc còn có tác dụng chống ho nhẹ, phản ứng tiêm nồng ức chế hô hấp.

Ở liều điều trị, promethazin không có tác dụng đáng kể trên hệ tim mạch, mặc dù tiêm tĩnh mạch nhanh có thể gây hạ huyết áp tạm thời; huyết áp thường duy trì hoặc hơi tăng khi tiêm chậm.

Promethazin là thuốc chẹn thụ thể H₁ do tranh chấp với histamin ở các vị trí của thụ thể H₁ trên các tế bào tác động, nhưng không ngăn cản giải phóng histamin, do đó thuốc chỉ ngăn chặn những phản ứng do histamin tạo ra. Promethazin đối kháng ở những mức độ khác nhau, với hầu hết, nhưng không phải tất cả, các tác dụng được lý của histamin, kể cả mày đay, ngứa. Do đó thuốc được dùng trong tiền mê, trước các thủ thuật có thể gây giải phóng histamin. Ngoài ra, tác dụng kháng cholinergic của hầu hết các thuốc kháng histamin còn gây khô mũi và niêm mạc miệng.

Promethazin và phần lớn các thuốc kháng histamin đi qua hàng rào máu - não, gây tác dụng an thần do ức chế histamin N-methyltransferase và chẹn các thụ thể histamin trung ương. Đây là một nguy cơ đặc biệt cho các trẻ nhỏ, vì các thuốc kháng histamin đã được chứng minh gây tử vong do ngừng thở khi ngủ. Sự đối kháng ở các vị trí thụ thể khác của hệ TKTW, thí dụ như của serotonin, acetylcholin cũng có thể xảy ra. Người ta cho rằng các phenothiazin gián tiếp làm giảm kích thích tới hệ thống lưỡi của thân não.

Promethazin có tính kháng cholinergic, ngăn chặn đáp ứng với acetylcholin thông qua thụ thể muscarinic. Tác dụng chống nôn, chống say tàu xe và chống chóng mặt của promethazin là do tác dụng kháng cholinergic trung ương trên tiền đình, trên trung tâm nôn tích hợp và trên vùng phát động nhận cảm hóa chất của não giữa. Tác dụng chống ho nhẹ có thể do tính chất kháng cholinergic và ức chế TKTW của thuốc. Promethazin và các phenothiazin khác có tác dụng chẹn alpha-adrenergic, gây nguy cơ hạ huyết áp thể đứng.

Promethazin thường được dùng dưới dạng hydrochlorid và teoclat. Promethazin embonat và promethazin maleat cũng đã được dùng dưới dạng thuốc uống, promethazin dioxyd dưới dạng thuốc nhỏ mắt và nhỏ mũi.

Dược động học

Promethazin được hấp thu tốt sau khi uống hoặc tiêm bắp. Dùng đường uống, trực tràng hoặc tiêm bắp, thuốc đều xuất hiện tác dụng trong vòng 20 phút, đường tiêm tĩnh mạch trong 3 - 5 phút. Thời gian có tác dụng thường từ 4 - 6 giờ, có thể kéo dài tới 12 giờ. Thuốc được phân bố rộng rãi tới các mô của cơ thể. Nồng độ thuốc ở não thấp hơn ở các cơ quan khác, nhưng cao hơn nồng độ trong huyết tương. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương từ 76 - 93% tùy theo phương pháp xác định. Thể tích phân bố là 970 lít. Promethazin chuyên hóa mạnh ở gan cho sản phẩm chủ yếu là promethazin sulphoxid và N-desmethyl promethazin. Nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện 2 - 3 giờ sau khi uống hoặc tiêm bắp, nhưng tác dụng toàn thân chậm do thuốc chuyên hóa mạnh ở gan. Thuốc qua được hàng rào máu não, nhau thai và phân bố được vào được sữa mẹ. Nửa đời thải trừ từ 5 - 14 giờ.

Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu và phân, phần lớn ở dạng chất chuyên hóa không hoạt tính.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng các phản ứng dị ứng, bao gồm mày đay, phù mạch, viêm mũi dị ứng, viêm kết mạc và ngứa. Phản ứng phản vệ với thuốc.

Làm thuốc bổ trợ giảm đau/an thần trước phẫu thuật trong ngoại khoa và sản khoa.

Chống nôn.

An thần ở cả trẻ em (trừ trẻ nhỏ) và người lớn.

Điều trị chứng mất ngủ ở người lớn (nhất thời).

Phòng và điều trị say tàu xe.

Promethazin hydrochlorid dùng như một thuốc tiền mê, thường kết hợp với pethidin hydrochlorid.

Chống chỉ định

Trạng thái hôn mê, người bệnh đang dùng các thuốc ức chế hệ TKTW với liều lớn (như rượu, thuốc an thần gây ngủ như các barbiturat, các thuốc mê, các thuốc giảm đau gây ngủ, thuốc trấn tĩnh, v.v...).

Trẻ em dưới 2 tuổi do nguy cơ suy hô hấp nghiêm trọng, gây ngừng thở có thể dẫn đến tử vong.

Người bệnh mẫn cảm với promethazin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Tiền sử mất bạch cầu hạt.

Bí đái do tiền liệt tuyến.

Glôcôm góc đóng.

Thận trọng

Do tính chất kháng cholinergic nên các thuốc kháng histamin cần dùng thận trọng trong các bệnh như: Hen, tăng nhãn áp góc đóng, bí tiểu tiện, phì đại tuyến tiền liệt, tắc môn vị - tá tràng.

Tránh dùng cho trẻ em và trẻ vị thành niên có các dấu hiệu và biểu hiện của hội chứng Reye, vì có thể gây ra các triệu chứng ngoại tháp dễ lẩn với dấu hiệu TKTW của hội chứng này, khó khăn cho chẩn đoán.

Phải thận trọng đối với người cao tuổi, đặc biệt với trẻ nhỏ (≥ 2 tuổi) vì dễ quá liều, hoặc ngay cả với liều điều trị cũng có thể gây ức chế hô hấp và/hoặc ngừng thở dẫn đến tử vong.

Promethazin gây buồn ngủ, người đang dùng thuốc không nên lái xe hoặc điều khiển máy móc.

Tác dụng phụ kháng cholinergic thường hay xảy ra mạnh hơn ở những người cao tuổi, đặc biệt người bị sa sút trí tuệ hoặc tốn thương não.

Dùng thận trọng cho người động kinh (do làm tăng mức độ nặng của cơn co giật), bệnh tim mạch nặng, suy gan, suy thận hoặc suy tụy.

Tác dụng an thần của promethazin được tăng cường bởi các thuốc ức chế TKTW như rượu, thuốc giảm đau gây ngủ, thuốc an thần, thuốc ngủ và làm dịu, do đó cần tránh dùng cùng hoặc phải giảm liều khi dùng cùng promethazin. Khi dùng đồng thời với promethazin liều của barbiturat phải giảm ít nhất một nửa và liều của các thuốc giảm đau (như morphin, pethidin) phải giảm từ 1/4 đến 1/2. Các thuốc an thần hoặc ức chế TKTW cần tránh dùng cho những người bệnh có tiền sử ngừng thở lúc ngủ.

Promethazin hydrochlorid dạng thuốc tiêm có chứa natri metabisulfit. Sulfit có thể gây phản ứng dị ứng, bao gồm các triệu chứng phản vệ, các cơn hen đe dọa tính mạng hoặc nhẹ hơn ở người bệnh nhạy cảm. Mẫn cảm với sulfit thường gặp ở người bị bệnh hen hơn là người không bị hen.

Promethazin hydrochlorid tiêm tĩnh mạch phải tiêm chậm và hết sức cẩn thận để tránh thoát ra ngoài mạch hoặc sơ ý tiêm vào động mạch gây nguy cơ kích ứng nặng. Nếu trong khi tiêm bệnh nhân thấy đau tại vị trí tiêm thì phải dừng tiêm ngay lập tức để kiểm tra.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được tính an toàn khi sử dụng promethazin trong thời kỳ mang thai (trừ lúc đau đẻ), đối với phát triển thai nhi về mặt ADR có thể xảy ra. Thuốc qua được nhau thai. Tuy vậy, không có chứng cứ lâm sàng trẻ bị ức chế hô hấp do promethazin.

Chỉ nên dùng promethazin cho người có thai khi mà lợi ích điều trị vượt trội nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc có phân bố vào sữa mẹ, nên cần thận trọng khi dùng cho người đang cho con bú vì nguy cơ ADR có thể xảy ra ở đứa trẻ (như kích động hoặc kích thích thường, ức chế hô hấp). Vì

vậy nên ngừng cho con bú nếu người mẹ dùng promethazin. Các thuốc kháng histamin có thể ức chế tiết sữa do tác dụng kháng cholinergic.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của promethazin có thể khác nhau về tần suất và mức độ trầm trọng tùy theo từng người bệnh.

Các tác dụng này nói chung thường biểu hiện ở TKTW.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Ngủ gà, nhìn mờ.

Tim mạch: Tăng hoặc giảm huyết áp (sau khi tiêm).

Da: Ban.

Khác: Niêm dịch quanh đặc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Chóng mặt, mệt mỏi, ù tai, mắt phổi hợp, nhìn đôi, mắt ngủ, run, cơn động kinh, kích thích, hysteria.

Tim mạch: Nhịp tim nhanh hoặc nhịp tim chậm, ngất (nếu tiêm), nghẽn mạch ở nơi tiêm.

Đường tiêu hóa: Khô miệng hoặc cổ họng (thường gặp hơn ở người cao tuổi). Buồn nôn, nôn (thường gặp trong phẫu thuật hoặc trong điều trị kết hợp thuốc), болг rát hoặc đau nhức trực tràng (nếu dùng viên đặt trực tràng).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Mắt phượng hưởng, mắt kiềm soát động tác, lú lẫn, tiểu tiện buốt (thường gặp hơn ở người cao tuổi), ác mộng, kích động bất thường, bồn chồn không yên (thường gặp ở trẻ em và người cao tuổi). Phản ứng ngoại tháp như cơn xoay mắt, veo cỗ, thè lưỡi (thường gặp khi tiêm hoặc dùng liều cao).

Máu: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt.

Da: Mẫn cảm với ánh sáng, viêm da dị ứng, vàng da.

Răng: Nếu dùng trường diễn sẽ tăng nguy cơ gây sâu răng do miếng bị khô.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR phổ biến nhất của promethazin là tác dụng an thần quá mạnh, gây ngủ, lú lẫn hoặc mất phượng hưởng, phản ứng ngoại tháp, khô miệng, nhìn mờ. Để giảm bớt các triệu chứng này, cần dùng promethazin liều thấp nhất có hiệu quả và dùng ngắn ngày, có khi phải ngừng thuốc.

Các phản ứng ngoại tháp nghiêm trọng có thể điều trị bằng các thuốc kháng cholinergic và chống Parkinson (như diphenhydramin hoặc barbiturat).

Hạ huyết áp trầm trọng có thể đáp ứng với norepinephrin hoặc phenylephrin.

Không nên dùng epinephrin vì thuốc này sau đó có thể làm giảm huyết áp thấp hơn. Tránh dùng các thuốc hồi sức có thể gây co giật. Một số kinh nghiệm cho thấy thẩm phân không có lợi gì.

Buồn ngủ nhiều: Cần cẩn thận người bệnh ngoại trú tránh các hoạt động như lái xe, điều khiển máy móc cho tới khi hết buồn ngủ hoặc chóng mặt do thuốc. Tránh dùng đồng thời rượu hoặc các thuốc ức chế hệ TKTW khác.

Cần khuyên người bệnh phải cho thầy thuốc biết bất cứ động tác bất thường, không tự chủ hoặc nhạy cảm bất thường nào với ánh sáng mặt trời. Ngừng thuốc nếu cần.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Promethazin hydrochlorid có thể uống, đặt trực tràng, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp sâu. Không được tiêm dưới da hoặc tiêm vào động mạch. Đã xảy ra những biểu hiện kích ứng hóa học và một số ít trường hợp có tổn thương hoại tử sau khi tiêm dưới da.

Khi tiêm tĩnh mạch, tốc độ tiêm không nên quá 25 mg/phút và nồng độ dung dịch tiêm không quá 25 mg/ml.

Liều lượng:**Người lớn:**

Với các tình trạng dị ứng: Uống, đặt trực tràng: 25 mg trước khi đi ngủ hoặc 12,5 mg trước bữa ăn và trước khi đi ngủ (từ 6,25 - 12,5 mg, 3 lần/ngày)

Tiêm: 25 mg. Liều này có thể nhắc lại trong vòng 2 giờ, nếu cần. Chuyển sang dạng uống sớm nhất khi có thể.

Chóng nôn: Chỉ dùng khi nôn kéo dài hoặc đã biết rõ nguyên nhân.

Tiêm: 12,5 - 25 mg/lần, cách 4 - 6 giờ/lần nếu cần, không quá 100 mg/ngày.

Chóng buồn nôn và nôn do viêm mề đeo: Uống (dạng promethazin teoclat) 25 mg vào buổi tối thường là đủ, có thể tăng tới 50 - 75 mg vào buổi tối hoặc 25 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày; tối đa 100 mg/ngày.

Nôn nặng trong thai nghén: Uống (dạng promethazin teoclat) 25 mg vào buổi tối, tăng lên tối đa 100 mg nếu cần.

Phòng say sóng, say tàu xe:

Uống, đặt trực tràng: 25 mg, dùng 30 - 60 phút trước khi khởi hành. Liều tiếp theo có thể dùng cứ sau 12 giờ nếu cần.

Bổ trợ giảm đau trong sản khoa: Tiêm: 50 mg (trước khi đẻ); 25 - 75 mg (bắt đầu đẻ); có thể nhắc lại cứ 4 giờ một lần, có thể nhắc lại tối 2 lần (tối đa 100 mg/ngày trong khi đẻ). Chú ý giảm liều thuốc giảm đau dùng kết hợp.

Bổ trợ giảm đau/an thần trước và sau phẫu thuật: Tiêm: 25 - 50 mg.

Chú ý giảm liều các thuốc giảm đau kết hợp.

An thần: Uống, tiêm, đặt trực tràng: 12,5 - 50 mg/liều.

Mát ngủ ngẫu nhiên, ngắn ngày: Uống 25 mg vào buổi tối 15 - 30 phút trước khi đi ngủ. Điều trị ngắn ngày trong vòng 2 - 5 ngày.

Trẻ em (Liều dùng cho trẻ em ≥ 2 tuổi):

Với các tình trạng dị ứng: Uống, đặt trực tràng: 0,1 mg/kg (tối đa 12,5 mg) cách 6 giờ/lần trong ngày và 0,5 mg/kg (tối đa 25 mg) trước khi đi ngủ.

Trường hợp buồn nôn và nôn: Chỉ dùng khi nôn kéo dài hoặc đã biết rõ nguyên nhân.

Uống, tiêm, đặt trực tràng: 0,25 - 1 mg/kg, 2 - 6 lần/ngày nếu cần (tối đa 25 mg/liều).

Phòng say sóng, say tàu xe: Uống, đặt trực tràng: 0,5 mg/kg, dùng 30 - 60 phút trước khi khởi hành. Liều tiếp theo có thể dùng sau 12 giờ nếu cần (tối đa 25 mg/lần, 2 lần/ngày).

Bổ trợ giảm đau/an thần trước phẫu thuật: Tiêm: 1,1 mg/kg kết hợp với các thuốc an thần hoặc giảm đau khác (giảm liều) và một thuốc giống atropin. Chú ý liều không vượt quá một nửa liều người lớn.

An thần: Uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, đan trực tràng: 0,5 - 1 mg/kg/lần, cứ 6 giờ dùng một lần nếu cần (tối đa 50 mg/lần).

Tương tác thuốc

Metoclopramid: Không dùng kết hợp với promethazin.

Với thuốc ức chế TKTW: Promethazin hiệp đồng hoặc tăng cường tác dụng an thần của các opiat hoặc các thuốc giảm đau khác và các thuốc ức chế thần kinh (như các barbiturat và các thuốc an thần khác), các thuốc kháng histamin, các thuốc trấn tĩnh và rượu.

Với epinephrin: Tác dụng kích thích alpha-adrenergic của epinephrin có thể bị chặn nếu dùng đồng thời với các dẫn chất phenothiazin gây chặn alpha-adrenergic.

Các chất ức chế monoamin oxydase (MAO): Dùng đồng thời với các thuốc kháng histamin có thể kéo dài và tăng cường tác dụng ức chế TKTW và kháng cholinergic của thuốc kháng histamin.

Sử dụng đồng thời với các thuốc kháng histamin là dẫn chất phenothiazin có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp và các phản ứng ngoại tháp.

Các chất chẹn beta-adrenergic: Đặc biệt là propranolol, nếu dùng đồng thời với các dẫn chất phenothiazin có thể gây tăng nồng độ

trong huyết tương của mỗi thuốc do ức chế chuyển hóa; do đó có thể tăng tác dụng hạ huyết áp, bệnh lý võng mạc không phục hồi, loạn nhịp tim và loạn vận động muộn.

Levodopa: Khi dùng đồng thời với các dẫn chất phenothiazin, các tác dụng chống Parkinson có thể bị ức chế do chặn các thụ thể dopamin trong não.

Tương tác với các xét nghiệm chẩn đoán:

Chẩn đoán thai: Xét nghiệm chẩn đoán thai trên cơ sở phản ứng miễn dịch giữa HCG và kháng HCG có thể cho kết quả âm tính hoặc dương tính giả tạo.

Thử nghiệm dung nạp glucose: Tăng glucose huyết có thể xảy ra ở người bệnh dùng promethazin.

Tương kỵ

Dung dịch promethazin hydrochlorid tương kỵ với các chất kiềm, tạo kết tủa promethazin base không tan. Đã ghi nhận thuốc tương kỵ với aminophyllin, các barbiturat, muối benzylpenicillin, carbenicilin natri, cloramphenicol, natri succinat, clorothiazid natri, cefmetazol natri, cefoperazol natri, cefotetan dinatri, dimenhydrinat, doxorubicin hydrochlorid (dạng liposom), furosemid, heparin natri, hydrocortison natri succinat, meticilin natri, morphin sulfat, nalbuphin hydrochlorid và một vài chất cản quang và các dung dịch nuôi dưỡng dạng tiêm truyền.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc tiêm: 20 - 25 °C, tránh ánh sáng. Cần xem xét kỹ về độ trong và màu sắc của dung dịch trước khi dùng. Không sử dụng khi dung dịch đã có màu hoặc có tủa.

Dung dịch uống: 15 - 25 °C, tránh ánh sáng.

Viên đặt trực tràng: 2 - 8 °C.

Viên nén: 20 - 25 °C, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Ở người lớn: Thường xảy ra ức chế hệ TKTW và hệ tim mạch nhẹ, gây hạ huyết áp, ức chế hô hấp, co giật, ngủ sâu, mất ý thức, tử vong bất ngờ. Có thể thấy tăng phản xạ, tăng trương lực cơ, mất điều hòa, chứng múa vòn. Khô miệng, giãn đồng tử, đỏ bừng, các triệu chứng ở đường tiêu hóa cũng có thể gặp.

Ở trẻ em: Phản ứng nghịch thường của tăng phản xạ, cử động bất thường, ác mộng, ức chế hô hấp có thể xảy ra.

Xử trí:

Để người bệnh ở nơi thoáng khí.

Gây nôn (có thể dùng sirô ipecac, nhưng không được dùng cho những người bệnh bị mất ý thức) tuy nhiên cần đề phòng sặc, đặc biệt là ở trẻ em.

Uống than hoạt hay các thuốc tẩy muối (như sulfat natri hoặc sulfat magnesi) hoặc rửa dạ dày nếu người bệnh không thể nôn được.

Động kinh: Tiêm tĩnh mạch diazepam 5 - 10 mg (trẻ em 0,1 - 0,2 mg/kg). Trường hợp rất nặng sẽ xuất hiện các triệu chứng kháng cholinergic ở TKTW như trạng thái kích thích, ảo giác, có thể điều trị bằng physostigmin tiêm tĩnh mạch 1 - 2 mg (trẻ em 0,02 - 0,04 mg/kg), thuốc được tiêm từ từ nhằm xác định liều đúng của thuốc. Có thể tiêm nhắc lại sau 30 - 60 phút. Phải chuẩn bị sẵn sàng atropin để dùng trong trường hợp quá liều physostigmin.

Trường hợp hạ huyết áp nặng, tiêm tĩnh mạch chất làm tăng thể tích huyết tương và nếu cần, tiêm truyền tĩnh mạch chậm noradrenalin (liều bắt đầu 4 - 5 microgam/kg/phút).

Trường hợp các triệu chứng ngoại tháp, điều trị với biperiden: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch chậm 2 - 5 mg (trẻ em 0,04 mg/kg), liều này có thể nhắc lại sau 30 phút.

Cần duy trì bài niệu tốt và thông khí hỗ trợ cho người bệnh nếu cần.

Thông tin qui chế

Promethazin hydrochlorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân được ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Axcel Promethazine-5; Phenergan; Pipolphen; Prome-Nic; Sondra.

PROPAFENON

Tên chung quốc tế: Propafenone.

Mã ATC: C01BC03.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp nhóm Ic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 150 mg, 225 mg và 300 mg (dạng propafenon hydrochlorid).

Nang giải phóng kéo dài: 225 mg, 325 mg, 425 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng

Propafenon là thuốc chống loạn nhịp nhóm Ic có tác dụng gây tê và tác dụng trực tiếp ổn định màng tế bào cơ tim. Nghiên cứu trên động vật cho thấy cơ chế tác dụng của propafenon là gắn trực tiếp vào kênh natri nhanh ở cả trạng thái hoạt động và không hoạt động. Tác dụng điện sinh lý của propafenon trên tim thể hiện qua sự giảm tốc độ khử cực nhanh (pha 0) của điện thế hoạt động dẫn tới làm tăng ngưỡng kích thích tâm trương và kéo dài giai đoạn tro. Propafenon làm giảm tính tự động tự phát và giảm tính kích thích của tim.

Các nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh hoạt tính ức chế beta adrenergic yếu của propafenon, bằng khoảng 1/40 lần hoạt tính của propranolol. Ngoài ra, ở nồng độ rất cao trong ống nghiệm, propafenon có thể ức chế kênh calci, nhưng hoạt tính này có thể không có ý nghĩa trong tác dụng chống loạn nhịp của propafenon trên lâm sàng.

Nghiên cứu điện sinh lý học trên người bệnh được chẩn đoán nhịp nhanh thất cho thấy propafenon làm kéo dài dẫn truyền A - V, A - H và H - V. Propafenon ít hoặc không có tác dụng trên chức năng nút xoang. Trên điện tim cho thấy propafenon làm kéo dài khoảng PR và QRS.

Dược động học

Hấp thu: Propafenon hydrochlorid được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua hệ tiêu hóa khi dùng đường uống. Sinh khả dụng tuyệt đối thay đổi khoảng 5 - 50% tùy thuộc vào đặc tính chuyển hóa liên quan đến di truyền của người bệnh. Hầu hết người bệnh thuộc kiêu hình chuyển hóa nhanh (90% dân cư châu Âu), propafenon được chuyển hóa nhanh ở gan livers tạo ra 2 chất chủ yếu có hoạt tính là 5-hydroxypropafenon (5-OHP) và N-depropylpropafenon (NDPP). Ở những người bệnh này, sinh khả dụng tuyệt đối phụ thuộc vào liều và dạng bào chế, tăng khi uống thuốc cùng với thức ăn. Đối với người chuyển hóa chậm, ít hoặc không xảy ra chuyển hóa qua gan livers, do đó sinh khả dụng không phụ thuộc liều, không phụ thuộc vào thức ăn. Ở những người bệnh này, rất ít 5-OHP được tạo thành do vậy chỉ có propafenon là chất có hoạt tính.

Khi uống thuốc (viên thường) nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khoảng 2 - 3,5 giờ ở hầu hết các người bệnh.

Phân bố: Propafenon hòa tan nhanh trong lipid và nhanh chóng được phân bố tới phổi, gan và tim. Thể tích phân bố của propafenon khoảng 3 lit/kg. Mức độ gắn của thuốc với protein phu thuộc vào nồng độ, 96% propafenon gắn với protein huyết tương ở nồng độ

0,5 - 2 microgam/ml. Hầu hết propafenon trong huyết tương gắn với α_1 -acid glycoprotein và ít gắn vào albumin hơn. Propafenon và 5-OHP có thể đi qua nhau thai và được phân bố vào sữa.

Chuyển hóa: Có hai loại chuyển hóa propafenon. Ở hơn 90% người bệnh, thuốc được chuyển hóa nhanh với nửa đời là 2 - 10 giờ. Ở những người bệnh này, 5-OHP được tạo ra thông qua CYP2D6 và NDPP thông qua CYP3A4 và CYP2A1. Với khoảng 10% người bệnh, propafenon được chuyển hóa chậm với nửa đời khoảng 10 - 32 giờ.

Thải trừ: Các chất chuyển hóa được thải trừ chủ yếu ở phân thông qua bài tiết qua mật. Khoảng dưới 1% liều propafenon được bài tiết ở dạng không thay đổi qua nước tiểu hoặc phân. Thuốc không được đào thải thông qua quá trình lọc máu nhân tạo.

Chỉ định

Cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất, bao gồm cuồng động nhĩ hoặc rung nhĩ kịch phát và nhịp nhanh kịch phát do cơ chế vòng vào lại có sự tham gia của nút nhĩ - thất hoặc đường dẫn truyền phụ. Chỉ sử dụng khi các rối loạn nhịp này không đáp ứng hoặc có chống chỉ định với điều trị tiêu chuẩn.

Loạn nhịp thất đe dọa sự sống: Cơn nhịp nhanh thất dai dẳng.

Chống chỉ định

Suy tim không kiểm soát được với phân suất tổng máu thất trái nhỏ hơn 35%.

Sốc tim, ngoại trừ sôc gây ra do rối loạn nhịp.

Nhồi máu cơ tim trong vòng 3 tháng.

Tim nhịp chậm mức độ nặng.

Hội chứng Brugada.

Rối loạn điện giải nặng.

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng.

Tụt huyết áp.

Nhược cơ.

Rối loạn chức năng xoang nhĩ.

Rối loạn dẫn truyền nhĩ, блöc nhĩ thất từ độ 2 trở lên, rối loạn dẫn truyền trong thất.

Có tiền sử dị ứng với propafenon hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Do tác dụng gây loạn nhịp của thuốc: Ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất, rung thất xoắn định.

Co thắt phế quản không phải do dị ứng (viêm phế quản mạn tính, khí phế thũng).

Suy tim sung huyết.

Rối loạn dẫn truyền tim (nghẽn nhĩ thất độ I, II, III)

Máy tạo nhịp vĩnh viễn: Gây thay đổi ngưỡng và nhịp của máy.

Rối loạn tạo máu: Mất bạch cầu hạt.

Rối loạn chức năng thần kinh - cơ.

Tụt huyết áp, mất cân bằng điện giải.

Suy giảm chức năng gan, thận.

Thời kỳ mang thai

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và được kiểm tra chặt chẽ trên phụ nữ mang thai. Tuy vậy, chỉ nên dùng cho phụ nữ mang thai khi lợi ích có thể mang lại hơn hẵn nguy cơ đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Sử dụng thận trọng vì thuốc có bài tiết qua sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường gặp nhất của propafenon là trên hệ tiêu hóa, tim mạch, TKTW và thường liên quan tới liều dùng. Người bệnh chuyển hóa chậm và người bệnh cao tuổi có thể bị tăng cao nguy cơ bị ADR hơn vì nồng độ propafenon trong máu cao hơn. Các ADR thường

giảm theo thời gian và có thể thay đổi khi giảm liều hoặc thay đổi khoảng cách dùng thuốc. Trong thử nghiệm lâm sàng, có khoảng 20% người bệnh phải dừng thuốc vì ADR.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, đau ngực (đau thắt ngực), chóng mặt, nhức đầu, chán ăn.

Tim mạch: Rối loạn dẫn truyền xung động, tác dụng gây loạn nhịp bao gồm nguy cơ loạn nhịp thất nặng, gây nên hoặc làm nặng thêm suy tim (tác dụng giảm lực co cơ).

TKTW: Mát mờ, bồn chồn.

Tiêu hóa: Táo bón, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, vị kim loại, khô miệng, đau bụng, chán ăn, đầy hơi.

Da: Phát ban.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, mày đay.

Máu: Giảm bạch cầu.

Gan: Tăng các transaminase, phosphatase kiềm, ứ mật.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Máu: Giảm tiểu cầu, tăng nguy cơ chảy máu, mất bạch cầu hạt.

TKTW: Mát điệu hòa, run, dị cảm, rối loạn giấc ngủ, trầm cảm, lú lẫn, co giật, ác mộng.

Da: Ban đỏ, ngứa, rụng tóc.

Hô hấp: Viêm màng phổi.

Thần kinh: Triệu chứng ngoại tháp.

Tiết niệu - sinh dục: Giảm sinh tinh trùng, liệt dương.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đối với mỗi người bệnh điều trị bằng propafenon cần phải đánh giá về điện tâm đồ và về lâm sàng trước và trong khi điều trị để xác định xem đáp ứng của người bệnh với propafenon như thế nào để tiếp tục điều trị.

Phải điều trị người bệnh có suy tim sung huyết cho tới bù hoà toàn trước khi dùng propafenon, vì propafenon có cả tác dụng chẹn beta và tác dụng giảm lực co cơ tim (có liên quan với liều). Nếu suy tim sung huyết xấu đi, phải ngừng propafenon (trừ khi suy tim sung huyết là do loạn nhịp tim), khi được chỉ định, sẽ bắt đầu lại với liều lượng thấp hơn và chỉ sau khi đã thực hiện được sự bù trừ đầy đủ. Khi phát hiện blok nhĩ - thất độ 2 hoặc độ 3, phải giảm liều hoặc ngừng propafenon.

Kinh nghiệm đối với người bệnh có hội chứng rối loạn nút xoang còn rất hạn chế và không nên điều trị những người bệnh này với propafenon.

Khi thấy có sốt và/hoặc giảm bạch cầu không rõ nguyên nhân, đặc biệt trong 3 tháng đầu điều trị, cần xem xét khả năng có mất bạch cầu hạt và/hoặc giảm bạch cầu hạt. Cần chỉ dẫn cho người bệnh phải nhanh chóng báo cáo về mọi dấu hiệu nhiễm khuẩn như sốt, viêm họng hoặc rét run.

Phải dùng propafenon thận trọng cho người bệnh suy chức năng gan. Rối loạn chức năng gan nặng làm tăng sinh khả dụng của propafenon tới khoảng 70% so với mức 3 - 40% ở người bệnh có chức năng gan bình thường. Do đó, liều propafenon dùng cho người bệnh suy gan sẽ là khoảng 20 - 30% của liều dùng cho người bệnh có chức năng gan bình thường. Cần theo dõi cẩn thận những tác dụng được lý quá mức.

Một tỷ lệ đáng kể những chất chuyển hóa của propafenon (18,5 - 38% liều sử dụng/48 giờ) được bài tiết trong nước tiểu. Cần dùng thận trọng propafenon cho những người bệnh suy thận. Theo dõi cẩn thận những người bệnh này về những dấu hiệu quá liều.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Nuốt toàn bộ viên thuốc, không nghiền hoặc nhai. Có thể uống thuốc cùng bữa ăn.

Liều lượng:

Phải dò liều propafenon theo từng cá nhân trên cơ sở đáp ứng và sự dung nạp phụ thuộc vào kiểu chuyển hóa nhanh hay chậm của người bệnh.

Nên bắt đầu điều trị với liều propafenon uống 150 mg, cứ 8 giờ một lần (450 mg/ngày). Có thể tăng liều ở những khoảng cách thời gian tối thiểu 3 - 4 ngày, tới 225 mg, cứ 8 giờ một lần (675 mg/ngày) và nếu cần thiết, tới 300 mg, cứ 8 giờ một lần (900 mg/ngày).

Liều uống duy trì là 150 - 200 mg, cứ 8 giờ một lần. Bắt đầu dùng propafenon phải được theo dõi nội trú tại bệnh viện. Người bệnh cân nặng dưới 70 kg cần phải giảm liều.

Chưa xác định được hiệu lực và an toàn của những liều lượng vượt quá 900 mg/ngày. Ở những người bệnh phức hợp QRS giãn rộng hoặc blok nhĩ - thất độ 2 hoặc độ 3, phải xem xét việc giảm liều lượng.

Cũng như với những thuốc chống loạn nhịp khác, ở người cao tuổi hoặc ở người bệnh có thương tổn cơ tim rõ rệt từ trước, phải tăng liều propafenon từng bước chậm hơn trong thời kỳ đầu điều trị.

Với người bệnh suy gan: Cần điều chỉnh giảm liều với viên uống thông thường: 70 - 80% liều bình thường.

Trong suy thận, nên dùng liều propafenon khởi đầu thấp hơn.

Tương tác thuốc

Thuốc ảnh hưởng hoặc được chuyển hóa bởi hệ enzym của microsom gan:

Chuyển hóa của propafenon thông qua trung gian hệ cytochrom P₄₅₀ (CYP), bao gồm CYP2D6 (con đường chuyển hóa chủ yếu), CYP1A2 và CYP3A4. Người bệnh nên được theo dõi và nên được giảm liều propafenon khi dùng cùng với các chất ức chế CYP2D6 (ví dụ desipramin, paroxetin, quinidin, ritonavir, sertraline), CYP1A2 (ví dụ amiodaron) hoặc CYP3A4 (ví dụ erythromycin, ketoconazol, ritonavir, saquinavir). Những thuốc này có thể làm tăng nồng độ propafenon trong máu. Ngoài ra, propafenon ức chế CYP2D6, do đó cần thận trọng khi sử dụng thuốc này đồng thời với các thuốc là cơ chất của CYP2D6 (ví dụ desipramin, haloperidol, imipramin, metoprolol, propranolol, venlafaxin) vì có thể làm tăng nồng độ của những thuốc này, nên giảm liều khi sử dụng đồng thời với propafenon.

Quinidin: Những liều nhỏ quinidin ức chế hoàn toàn quá trình chuyển hóa hydroxyl - hóa, làm cho tất cả người bệnh trở thành người chuyển hóa chậm. Cho đến nay, có rất ít thông tin trong việc sử dụng đồng thời propafenon và quinidin.

Thuốc tê: Sử dụng đồng thời thuốc tê (như trong khi đặt máy tảo nhịp tim, trong phẫu thuật, hoặc dùng cho răng) có thể làm tăng nguy cơ ADR của hệ TKTW.

Digitalis: Propafenon làm tăng nồng độ digoxin huyết thanh khoảng từ 35% với liều propafenon 450 mg/ngày đến 85% với liều 900 mg/ngày mà không ảnh hưởng đến độ thanh thải digoxin ở thận. Cần phải định lượng nồng độ digoxin trong huyết tương ở người bệnh dùng đồng thời và thông thường phải giảm liều digoxin khi bắt đầu dùng propafenon, đặc biệt khi dùng liều digoxin tương đối lớn hoặc khi nồng độ trong huyết tương tương đối cao.

Thuốc đối kháng - beta: Dùng đồng thời propafenon và propranolol làm tăng đáng kể nồng độ propranolol huyết tương và nửa đời thải trừ mà không làm thay đổi nồng độ propafenon trong huyết tương. Cũng có những nhận xét tương tự đối với metoprolol. Sự tăng nồng độ metoprolol trong huyết tương có thể thắng được tính chọn lọc tương đối với tim của thuốc này. Mặc dù thuốc chẹn beta có phạm vi điều trị rộng, có thể cần phải giảm liều khi dùng đồng thời với propafenon.

Warfarin: Khi dùng propafenon đồng thời với warfarin, nồng độ warfarin trong huyết tương ở trạng thái ổn định tăng 39% với sự

tăng tương ứng về thời gian prothrombin khoảng 25%. Do đó cần theo dõi thường kỳ thời gian prothrombin và điều chỉnh liều lượng warfarin nếu cần.

Cimetidin: Sử dụng đồng thời propafenon và cimetidin làm tăng nồng độ propafenon trong huyết tương ở trạng thái ổn định 20% mà không thấy có thay đổi về thông số điện tâm đồ vượt quá những thông số khi dùng propafenon một mình.

Fluoxetin: Làm tăng nồng độ propafenon.

Ritonavir: Không sử dụng đồng thời với propafenon vì có thể gây tăng nồng độ propafenon trong máu và dẫn tới ADR nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng.

Thuốc kéo dài khoảng QT: Không sử dụng propafenon với thuốc kéo dài khoảng QT như phenothiazin, cisaprid, bepridil, thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc kháng sinh nhóm macrolid.

Theophyllin: Propafenon có thể làm tăng nồng độ theophyllin vì vậy cần theo dõi sát người bệnh và định lượng nồng độ theophyllin khi phối hợp hai thuốc này.

Rifampin: Làm tăng chuyển hóa của propafenon dẫn tới giảm nồng độ và giảm tác dụng chống loạn nhịp của propafenon.

Phenobarbital: Làm giảm nồng độ của propafenon do làm tăng đào thải.

Thuốc khác: Có ít kinh nghiệm về sự phối hợp của propafenon với những thuốc đối kháng calci và thuốc lợi tiểu, trong đó không thấy có biểu hiện về những ADR có ý nghĩa lâm sàng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Những triệu chứng quá liều thường nặng nhất trong vòng 3 giờ sau khi uống, có thể gồm hạ huyết áp, ngủ gà, nhịp tim chậm, rối loạn dẫn truyền trong nhĩ và thất, hiếm gặp co giật và loạn nhịp thất mức độ cao.

Khử rung cũng như việc tiêm truyền dopamin và isoproterenol có hiệu quả kiểm soát nhịp và huyết áp. Làm giảm co giật bằng tiêm tĩnh mạch diazepam. Có thể cần áp dụng những biện pháp hồi sức chung như hỗ trợ hô hấp bằng máy và xoa bóp tim bên ngoài.

Tên thương mại

Rytonorm.

PROPOFOL

Tên chung quốc tế: Propofol.

Mã ATC: N01AX10.

Loại thuốc: Thuốc mê, thuốc an thần.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nhũ dịch propofol để tiêm là một nhũ dịch vô khuẩn, chứa 10 mg propofol/ml, thích hợp để dùng đường tĩnh mạch. Cùng với thành phần có hoạt tính, propofol, chế phẩm còn chứa dầu đậu tương, glycerol, lecithin từ trứng và dinatri edetat; với natri hydroxyd để điều chỉnh pH. Nhũ dịch tiêm propofol đăng trưng, có pH 7 - 8,5. Thuốc dưới dạng ống tiêm 20 ml, lọ chứa dung dịch tiêm truyền 50 ml hoặc 100 ml và dạng bơm tiêm đóng sẵn 50 ml chứa 10 mg propofol/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nhũ dịch propofol để tiêm là một thuốc gây mê đường tĩnh mạch để khởi mê và duy trì trạng thái mê hoặc an thần. Tiêm tĩnh mạch một liều điều trị propofol gây mê nhanh thường trong vòng 40 giây kể từ lúc bắt đầu tiêm. Cũng như những thuốc gây mê tĩnh mạch tác

dụng nhanh khác, nửa đời cân bằng máu - não xấp xỉ 1 đến 3 phút, và điều này được coi là sự khởi mê nhanh.

Tính chất dược lực của propofol phụ thuộc vào nồng độ điều trị của propofol trong máu. Nồng độ propofol trong máu ở trạng thái ổn định thường tỷ lệ với tốc độ tiêm truyền, đặc biệt với từng cá thể người bệnh. Các ADR như ức chế tim - hô hấp có thể xảy ra nhiều hơn khi nồng độ trong máu cao do tiêm thuốc nhanh vào tĩnh mạch hoặc tăng nhanh tốc độ tiêm truyền: Phải có một khoảng thời gian thích hợp (3 - 5 phút) giữa các đợt điều chỉnh liều lượng trên lâm sàng để đánh giá tác dụng của thuốc.

Tác dụng của propofol trên huyết động thay đổi trong khởi mê. Nếu duy trì thông khí tự nhiên, tác dụng trên tim mạch chủ yếu là giảm huyết áp động mạch, với thay đổi ít hoặc không thay đổi tần số tim và giảm không đáng kể cung lượng tim. Nếu thông khí hỗ trợ hoặc điều khiển (thông khí áp lực dương) mức độ và tỷ lệ giảm cung lượng tim tăng rõ rệt hơn. Việc dùng thêm một thuốc opioid có tác dụng mạnh (ví dụ, fentanyl) làm thuốc tiền mê sẽ làm giảm hơn nữa cung lượng tim và lực điều khiển hô hấp.

Nếu tiếp tục gây mê bằng tiêm truyền propofol, sự kích thích do đặt ống nội khí quản và phẫu thuật có thể làm huyết áp động mạch trở về bình thường. Tuy nhiên cung lượng tim có thể vẫn bị giảm. Hiếm thấy sự liên quan giữa propofol với mức tăng histamin huyết tương. Khởi mê bằng propofol thường kèm theo ngừng thở ở cả người lớn và trẻ em. Trong duy trì mê, propofol gây giảm thông khí, thường kết hợp với tăng áp suất carbon dioxyd, có thể rõ rệt tùy thuộc tốc độ cho thuốc và những thuốc khác dùng đồng thời (ví dụ thuốc opioid, thuốc an thần v.v.).

Propofol không ảnh hưởng đến tính phản ứng của mạch não đối với những thay đổi áp suất carbon dioxyd trong động mạch. Việc sử dụng propofol cũng làm giảm tỷ lệ và mức độ nặng của buồn nôn và nôn sau phẫu thuật.

Dược động học

Ở người lớn, độ thanh thải propofol thay đổi từ 23 - 50 ml/kg/phút. Thuốc được thải trừ chủ yếu bằng liên hợp thành những chất chuyển hóa không có hoạt tính ở gan, và bài tiết qua thận. Khoảng 50% liều thuốc sử dụng là liên hợp glucuronic. Propofol có thể tích phân bố ở trạng thái ổn định (tiêm truyền trong 10 ngày) gần bằng 60 lít/kg ở người lớn khỏe mạnh, giảm ở người cao tuổi. Nửa đời thải trừ (thuốc thải trừ theo 2 pha): Pha khởi đầu có nửa đời thải trừ 40 phút, pha cuối 4 - 7 giờ (nếu sau đợt truyền 10 ngày thì có thể lên đến 1 - 3 ngày).

Chỉ định

Có thể dùng nhũ dịch tiêm propofol để khởi mê và/hoặc duy trì mê, như là một phần của kỹ thuật gây mê phối hợp trong phẫu thuật, người lớn và trẻ em từ 3 tuổi trở lên.

Có thể dùng nhũ dịch propofol, tiêm tĩnh mạch theo nhu chỉ dẫn, để gây và duy trì an thần - vô cảm có theo dõi bằng monitor, trong quá trình làm thủ thuật chẩn đoán ở người lớn hoặc kết hợp với gây tê cục bộ hoặc gây tê vùng ở những người bệnh được phẫu thuật. Chỉ được dùng nhũ dịch tiêm propofol cho những người lớn được đặt ống nội khí quản, thông khí bằng máy ở đơn vị điều trị tích cực, để gây và duy trì vô cảm liên tục và kiểm soát những phản ứng stress. Trong điều kiện đó, chỉ những người có kinh nghiệm điều trị những người bệnh hồi sức cấp cứu và đã được huấn luyện về phương pháp hồi sức tim mạch và xử lý về hô hấp mới được tiêm thuốc cho người bệnh. Propofol có tác dụng chống nôn trong thời kỳ sau phẫu thuật.

Chống chỉ định

Người bệnh có mẫn cảm với propofol hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Propofol không được khuyến cáo dùng trong sản khoa, bao gồm cả mổ lấy thai. Thuốc qua nhau thai và như các thuốc mê khác, propofol có thể gây truy mạch ở trẻ sơ sinh.

Không được khuyến cáo dùng propofol để gây mê cho trẻ em dưới 3 tuổi, an thần cho trẻ em ở đơn vị chăm sóc tăng cường (ICU) vì các phản ứng phụ về tim như loạn nhịp chậm, suy cơ tim tuần hoàn và tử vong.

Người bị bệnh tim (phân số tổng máu dưới 50%) hoặc phổi nặng vì propofol có thể làm bệnh nặng hơn do tác dụng phụ trên tim mạch. Không được dùng propofol trong liệu pháp sốc điện gây co giật.

Chống chỉ định tương đối:

Người bệnh có tiền sử động kinh hoặc co giật.

Người bệnh có tăng áp lực nội sọ hoặc suy tuần hoàn não, vì có thể xảy ra giảm đáng kể huyết áp động mạch trung bình và tiếp đó giảm áp lực tưới máu não.

Người bệnh có tăng lipid huyết, thể hiện ở tăng nồng độ triglycerid huyết thanh hoặc huyết thanh đặc do thuốc được bào chế trong nhũ dịch lipid.

Người bệnh hạ huyết áp, giảm lưu lượng tuần hoàn hoặc không ổn định về huyết động.

Người bệnh có bệnh porphyrin.

Thận trọng

Propofol phải dùng thận trọng đối với người bị giảm thể dịch ngoại bào, động kinh, rối loạn chuyển hóa lipid và người cao tuổi.

Ở người bệnh cao tuổi, hoặc người bệnh suy nhược: Không được tiêm nhanh (một liều hoặc những liều nhắc lại) trong khi gây mê, hoặc khi gây an thần vô cảm có theo dõi, để giảm thiểu ADR ức chế tim - hô hấp, những trường hợp này cần phải dùng liều khởi mê thấp và truyền chậm hơn, phải theo dõi người bệnh liên tục về những dấu hiệu sớm của hạ huyết áp và/hoặc chậm nhịp tim.

Thường xảy ra ngừng thở trong khi khởi mê và ngừng thở có thể kéo dài trong hơn 60 giây, do đó đòi hỏi phải luôn sẵn sàng phương tiện hô hấp, tuần hoàn hỗ trợ.

Khi sử dụng nhũ dịch tiêm propofol cho người bệnh động kinh, có thể có nguy cơ xảy ra cơn động kinh trong giai đoạn hồi tỉnh.

Người bệnh động kinh phải được điều trị tốt trước khi gây mê.

Trong một số trường hợp dùng nhũ dịch tiêm propofol đã thấy xảy ra chứng rung giật cơ xung quanh thời kỳ phẫu thuật nhưng hiếm có co giật và tư thế người uốn cong.

Ngừng thuốc đột ngột có thể làm người bệnh tỉnh quá nhanh, bồn chồn và kích động.

Khi dùng cho người tăng áp lực nội sọ, propofol phải cho chậm để tránh giảm mạnh huyết áp trung bình và kết quả là giảm áp lực tưới máu não.

Hạn chế dùng cho bệnh nhân cần giảm đau dài.

Thời kỳ mang thai

Propofol có thể qua nhau thai và gây ức chế đối với thai. Thuốc có thể gây suy hô hấp ở trẻ sơ sinh nếu dùng trong quá trình đẻ.

Chống chỉ định thuốc này đối với người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Có thông báo là propofol bài tiết qua sữa nhưng ảnh hưởng của propofol được hấp thụ khi trẻ bú chưa được biết rõ. Chống chỉ định thuốc này đối với người mẹ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phần lớn ADR propofol gây nên ở mức độ nhẹ và có tính chất nhất thời.

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Chóng mặt, sốt, nhức đầu, con động kinh với tư thế người uốn cong.

Tim mạch: Hạ huyết áp, nhịp tim chậm.

Hô hấp: Ngừng thở, ho, nhiễm toan hô hấp.

Dạ dày - ruột: Buồn nôn, nôn, co cứng cơ bụng.

Phản vệ: Phản ứng phản vệ.

Thần kinh - cơ và xương: Co giật cơ.

Chuyển hóa: Tăng lipid huyết.

Khác: Náu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

TKTW: Tăng trương lực/loạn trương lực, dị cảm, kích động.

Tim mạch: Ngoại tâm thu nhĩ, ngất.

Hô hấp: Thở khò khè, giảm chức năng phổi.

Tiêu hóa: Tăng tiết nước bọt.

Thần kinh - cơ và xương: Đau cơ.

Da: Đỏ bừng, ngứa.

Các giác quan: Giảm thị lực.

Tiết niệu - sinh dục: Nước tiểu vẫn đục, nước tiểu màu xanh lá cây.

Sốt cấp tính: Tháng 6/2007, cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (USFDA) thông báo có phản ứng sốt cấp tính xảy ra ở bệnh nhân dùng propofol để giảm đau dạ dày và lưu ý các bác sĩ cần thận trọng khi đánh giá các trường hợp sốt cấp tính và bệnh nhân nhiễm trùng huyết.

Viêm tĩnh mạch tại vị trí tiêm hay nhiễm trùng huyết vì thuốc có môi trường dễ phát triển vi trùng khi bị nhiễm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra hạ huyết áp và/hoặc nhịp tim chậm, điều trị bao gồm tăng tốc độ truyền dịch tĩnh mạch, nâng cao chi dưới, dùng các thuốc nâng huyết áp, hoặc dùng atropin. Có thể giảm tối thiểu đau buốt cục bộ nhất thời ở nơi tiêm nhũ dịch propofol nếu sử dụng những tĩnh mạch lớn ở cổ tay. Cũng có thể giảm đau khi tiêm tĩnh mạch propofol bằng cách tiêm tĩnh mạch trước đó lidocain (1 ml dung dịch 1%).

Không được ngừng đột ngột tiêm tĩnh mạch nhũ dịch propofol.

Chỉ có thể dùng propofol khi có phương tiện hỗ trợ hô hấp và tuần hoàn vì nguy cơ suy hô hấp và tuần hoàn rất hay gặp.

Liều lượng và cách dùng

Xác định liều lượng và tốc độ tiêm truyền thuốc cho từng cá thể để đạt được tác dụng mong muốn, tùy theo những yếu tố có liên quan về lâm sàng, bao gồm sự tiền mê và các thuốc dùng đồng thời, tuổi, phân loại về thể chất và mức độ suy nhược của người bệnh. Propofol có 2 loại nhũ dịch 1% và 2%. Loại 1% có thể tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền, loại 2% chỉ dùng để tiêm truyền.

Khởi mê:

Người lớn khỏe mạnh < 55 tuổi: 40 mg, cứ 10 giây tiêm tĩnh mạch một lần cho tới khi bắt đầu mê (2 - 2,5 mg/kg).

Người bệnh cao tuổi, hoặc suy yếu: 20 mg, cứ 10 giây tiêm tĩnh mạch một lần cho tới khi bắt đầu mê (1 - 1,5 mg/kg).

Gây mê cho người bệnh tim: 20 mg, cứ 10 giây tiêm tĩnh mạch một lần cho tới khi bắt đầu mê (0,5 - 1,5 mg/kg).

Người bệnh phẫu thuật thần kinh: 20 mg, cứ 10 giây tiêm tĩnh mạch một lần cho tới khi bắt đầu mê (1 - 2 mg/kg).

Trẻ em khỏe mạnh ≥ 3 tuổi: 2,5 - 3,5 mg/kg, tiêm tĩnh mạch trong 20 - 30 giây.

Duy trì mê, truyền tĩnh mạch:

Người lớn khỏe mạnh < 55 tuổi: 100 - 200 microgam/kg/phút (6 - 12 mg/kg/giờ).

Người bệnh cao tuổi hoặc suy yếu: 50 - 100 microgam/kg/phút (3 - 6 mg/kg/giờ).

Gây mê người bệnh tim:

Đa số người bệnh cần. Nếu dùng nhũ dịch tiêm propofol là thuốc chủ yếu, có bổ sung opioid là thuốc thứ yếu, thì tốc độ truyền propofol là 100 - 105 microgam/kg/phút.

Nếu dùng opioid là thuốc chủ yếu, thì dùng liều thấp nhũ dịch propofol 50 - 100 microgam/kg/phút.

Người bệnh phẫu thuật thần kinh: 100 - 200 microgam/kg/phút (6 - 12 mg/kg/giờ).

Trẻ em khỏe mạnh, từ 3 tuổi trở lên: 125 - 300 microgam/kg/phút (7,5 - 18 mg/kg/giờ).

Duy trì mê - tiêm tĩnh mạch cách quãng:

Người lớn khỏe mạnh < 55 tuổi: Gia tăng từ 20 - 50 mg khi cần thiết.

Gây an thần - vô cảm có theo dõi bằng monitor:

Người lớn khỏe mạnh < 55 tuổi: Áp dụng kỹ thuật tiêm truyền chậm hoặc tiêm chậm để tránh ngừng thở hoặc hạ huyết áp. Phần lớn người bệnh cần tiêm truyền tĩnh mạch từ 100 - 150 microgam/kg/phút (6 - 9 mg/kg/giờ) trong 3 - 5 phút; hoặc tiêm chậm tĩnh mạch 0,5 mg/kg trong 3 - 5 phút, và tiếp ngay sau đó tiêm truyền để duy trì.

Người bệnh cao tuổi hoặc suy yếu hoặc người bệnh thần kinh: Phần lớn người bệnh cần những liều lượng tương tự như người lớn khỏe mạnh. Tránh áp dụng kỹ thuật tiêm tĩnh mạch nhanh.

Duy trì an thần - vô cảm có theo dõi bằng monitor:

Người lớn khỏe mạnh < 55 tuổi: Kỹ thuật tiêm truyền với tốc độ thay đổi được ưa dùng hơn kỹ thuật tiêm tĩnh mạch cách quãng. Đa số người bệnh cần được tiêm truyền 25 - 75 microgam/kg/phút (1,5 - 4,5 mg/kg/giờ) hoặc tiêm tĩnh mạch với các liều gia tăng 10 mg hoặc 20 mg.

Người cao tuổi hoặc suy yếu hoặc phẫu thuật thần kinh: Đa số người bệnh cần 80% liều thường dùng cho người lớn. Tránh tiêm tĩnh mạch nhanh.

Gây và duy trì an thần ở đơn vị điều trị tích cực cho người bệnh được đặt ống nội khí quản, thông khí bằng máy:

Người lớn: Vì những tác dụng còn lại của lần gây mê trước hoặc của thuốc an thần, ở phần lớn người bệnh, liều tiêm truyền đầu tiên là 5 microgam/kg/phút (0,3 mg/kg/giờ) trong ít nhất 5 phút.

Tiếp theo đó có thể tiêm truyền những lượng gia tăng từ 5 - 10 microgam/kg/phút (0,3 - 0,6 mg/kg/giờ) trong 5 - 10 phút cho tới khi đạt được mức độ an thần mong muốn. Có thể cần dùng lượng gia tăng để duy trì từ 5 - 50 microgam/kg/phút (từ 0,3 - 3 mg/kg/giờ) hoặc cao hơn. Phải đánh giá mức độ an thần và chức năng hệ TKTW hàng ngày trong thời kỳ duy trì để xác định liều tối thiểu nhũ dịch tiêm propofol cần thiết.

Nếu thời gian gây an thần vượt quá 3 ngày, nồng độ lipid phải được giám sát theo dõi.

Tương tác thuốc

Có thể giảm liều nhũ dịch tiêm propofol cần thiết để gây mê ở những người bệnh đã dùng thuốc chuẩn mê tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, đặc biệt đối với thuốc ngủ (ví dụ, morphin, pethidin và fentanyl...) và đã dùng phối hợp với opioid và thuốc an thần (ví dụ, benzodiazepin, barbiturat, cloral hydrat, droperidol...). Những thuốc này có thể làm tăng tác dụng gây mê hoặc an thần của propofol và cũng có thể dẫn đến hạ rõ rệt hơn huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp động mạch trung bình, và cung lượng tim.

Trong khi duy trì mê hoặc an thần, cần điều chỉnh tốc độ tiêm truyền nhũ dịch tiêm propofol tùy theo mức độ mê hoặc an thần mong muốn, và có thể giảm khi có thuốc giảm đau bô sung (ví dụ, nitrogen dioxyd hoặc opioid). Việc dùng đồng thời những thuốc gây mê hít có tác dụng mạnh (ví dụ, isofluran, enfluran, và halothan) có thể làm tăng tác dụng gây mê hoặc an thần, và tác dụng về tim - hô hấp của propofol.

Propofol không làm thay đổi có ý nghĩa lâm sàng về thời gian xuất hiện, cường độ hoặc thời gian kéo dài tác dụng của thuốc phong bế thần kinh - cơ thường dùng (ví dụ: Succinylcholin và những thuốc giãn cơ không khử cực).

Theophylin có thể đối kháng với tác dụng của propofol, và nhu vậy cần phải tăng liều propofol khi dùng đồng thời với theophylin. Tránh sử dụng cùng pimozid.

Tăng độc tính của midazolan, aripiprazol.

Propofol bị giảm hiệu quả khi dùng cùng peginterferon.

Độ ổn định và bảo quản

Khi có oxygen, propofol bị thoái biến do bị oxy hóa, và do đó được đóng gói trong khí nitrogen.

Bảo quản ở nhiệt độ từ 4 - 22 °C. Không để thuốc đóng băng; tránh ánh sáng; lắc kỹ trước khi dùng.

Sử dụng trong vòng 6 giờ khi lấy vào bơm tiêm hoặc các đồ chira khác.

Mặc dù có chất bảo quản nhưng rất dễ nhiễm khuẩn thuốc trong lọ nếu không thực hiện vô trùng tốt, không để thuốc lưu trữ ngoài không khí, bỏ ngay những phần còn thừa sau quá trình gây mê.

Quá liều và xử trí

Nếu xảy ra quá liều, phải ngay lập tức ngừng tiêm propofol. Quá liều có thể gây ức chế tim - hô hấp, cần điều trị bằng thông khí nhân tạo với oxy. Sự ức chế tim mạch đòi hỏi phải đặt người bệnh ở tư thế chân nâng cao, tăng tốc độ truyền dịch tĩnh mạch, dùng thuốc nâng huyết áp và/hoặc những thuốc chống tiết cholin.

Thông tin qui chế

Propofol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Anepol Inj.; Anesia; Anesvan; Blaufol; Diprivan; Fresofol; Gobbfisol; Plofed; Profol; Propofol-Lipuro; Protopan; Sanbeproanes; Troyposol.

PROPRANOLOL

Tên chung quốc tế: Propranolol.

Mã ATC: C07AA05.

Loại thuốc: Chẹn beta adrenergic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Propranolol được dùng dưới dạng propranolol hydrochlorid.

Nang tác dụng kéo dài: 60 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg.

Viên nén: 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 90 mg.

Dung dịch: 20 mg/5 ml; 40 mg/5 ml; 80 mg/5 ml.

Thuốc tiêm: 1 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Các thuốc chẹn beta-adrenergic ức chế tác dụng của các chất dẫn truyền thần kinh giao cảm bằng cơ chế cạnh tranh ở các vị trí gắn thụ thể. Khi chúng chủ yếu chẹn các thụ thể beta₁ ở mô tim thì được coi là chọn lọc với tim. Khi chúng chẹn cả thụ thể beta₁ và thụ thể beta₂ (chủ yếu khu trú ở các mô khác ngoài tim), thì được coi là không chọn lọc.

Propranolol là một thuốc chẹn beta adrenergic không chọn lọc, có tác dụng ổn định màng tế bào. Các yếu tố có thể tham gia góp phần vào tác dụng chống tăng huyết áp của propranolol là giảm cung lượng tim, ức chế thận giải phóng renin, phong bế thần kinh giao cảm từ trung tâm vận mạch ở não đi ra. Lúc đầu sức cản của mạch ngoại vi có thể tăng, sau đợt điều trị lâu dài sẽ giảm. Thuốc ít ảnh hưởng đến thể tích huyết tương. Ở người bệnh tăng huyết áp, propranolol gây tăng nhẹ kali huyết.

Tác dụng trong điều trị cơn đau thắt ngực là làm giảm nhu cầu sử dụng oxygen của cơ tim do ngăn cản tác dụng tăng tần số tim của catecholamin, giảm huyết áp tâm thu, giảm tốc độ và mức độ co cơ

tim. Tác dụng chẹn beta adrenergic rất có lợi, biểu hiện bằng chậm xuất hiện đau trong gắng sức và tăng khả năng làm việc.

Propranolol thể hiện tác dụng chống loạn nhịp ở những nồng độ liên quan đến chẹn beta adrenergic, và đó là cơ chế tác dụng chính chống loạn nhịp của thuốc: Với liều dùng lớn hơn liều chẹn beta adrenergic thuốc có tác dụng giống quinidin, hoặc giống thuốc tê về tính ổn định màng để điều trị các chứng loạn nhịp.

Propranolol còn có tác dụng giảm và ngăn chặn chứng đau nửa đầu do tác động lên các thụ thể beta giao cảm ở các mạch trên màng mềm não và do đó phong bế các co thắt tiểu động mạch trên vỏ não. Trong bệnh cường giáp, propranolol làm giảm nồng độ T_3 và không ảnh hưởng đến T_4 .

Propranolol cũng có tác dụng giảm áp lực tĩnh mạch cửa, giảm lưu lượng tuần hoàn bàng hạch - chủ ở người bệnh xơ gan.

Cơ chế tác dụng đặc hiệu chống run (tremor) của propranolol chưa được sáng tỏ; có thể là tác dụng ở thụ thể beta₂ (không ở tim) hoặc có thể là tác dụng ở TKTW. Propranolol có hiệu quả tốt trong run sinh lý và run vô căn.

Tác dụng chẹn beta gây co thắt phế quản do ngăn cản tác dụng giãn phế quản beta-adrenergic, do đó cần thận trọng ở người bệnh hen phế quản khi chỉ định dùng propranolol.

Dược động học

Propranolol được hấp thu gần hoàn toàn ở đường tiêu hóa nhưng nồng độ đạt được trong huyết thanh khác nhau ở từng người bệnh. Không có sự khác biệt về ti lệ hấp thu của hai đồng phân isomer của propranolol. Thuốc vào trong huyết tương sau khi uống 30 phút và sau 60 - 90 phút đạt nồng độ tối đa. Sinh khả dụng đường uống của propranolol tăng ở các trẻ bị hội chứng Down.

Sinh khả dụng của liều đơn 40 mg propranolol dạng viên nén và dạng dung dịch như nhau. Propranolol hydrochlorid dạng viên giải phóng kéo dài hấp thu chậm, đạt nồng độ tối đa sau khi uống 6 giờ. Khi đo trạng thái ổn định trong vòng 24 giờ, diện tích dưới đường cong (AUC) của viên giải phóng kéo dài bằng 60 - 65% diện tích dưới đường cong (AUC) ở viên nén dùng liều chia nhiều lần một ngày. Diện tích dưới đường cong thấp hơn có thể do dạng viên giải phóng kéo dài hấp thu chậm hơn dẫn đến chuyển hóa nhiều hơn ở gan. Sau khi uống liều đơn viên giải phóng kéo dài, nồng độ trong máu propranolol hằng định trong vòng 12 giờ và giảm trong 12 giờ tiếp theo.

Tiêm tĩnh mạch liều 0,5 mg propranolol, tác dụng gần như ngay lập tức, sau 1 phút đạt nồng độ tối đa và sau 5 phút không còn thấy trong huyết tương.

Propranolol được phân bố rộng rãi vào các mô trong cơ thể kể cả phổi, gan, thận, tim. Thuốc dễ dàng qua hàng rào máu - não, vào nhau thai và phân bố trong sữa mẹ.

Nửa đời thải trừ ở trẻ em 3,9 - 6,4 giờ, có thể tăng lên ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, người lớn 3 - 6 giờ (dạng chế phẩm giải phóng hoạt chất tức thời) và 8 - 10 giờ (dạng chế phẩm giải phóng kéo dài).

Trên 90% propranolol liên kết với protein huyết tương. Khi dùng đường uống thuốc được chuyển hóa thành dạng hoạt hóa 4-hydroxypropranolol, chất này có tác dụng chẹn thụ thể beta adrenergic giống propranolol và có nồng độ trong huyết thanh bằng nồng độ propranolol. Chất chuyển hóa này bị thải trừ nhanh hơn propranolol và gần như thải trừ hết khỏi vòng tuần hoàn sau 6 giờ. Khi tiêm tĩnh mạch hay uống thuốc dạng giải phóng kéo dài không tạo ra 4-hydroxypropranolol nên hiệu quả ức chế beta giao cảm chỉ thể hiện qua nồng độ propranolol. Có sự khác nhau giữa các cá thể về sự hydroxy hóa propranolol. Các chất chuyển hóa khác của propranolol có hoạt tính chống loạn nhịp mà không có tác dụng chẹn thụ thể beta giao cảm.

Thuốc được chuyển hóa gần hoàn toàn ở gan; có ít nhất 8 chất chuyển hóa được tìm thấy trong nước tiểu. Chỉ 1 - 4% liều dùng

được thải qua phân dưới dạng không chuyển hóa và dạng chuyển hóa. Ở người bệnh suy thận nặng, có sự tăng đào thải bù trừ qua phân. Propranolol được thải trừ không đáng kể bằng thải tách.

Chỉ định

Tăng huyết áp; đau thắt ngực do xơ vữa động mạch vành; loạn nhịp tim (loạn nhịp nhanh trên thất...); nhồi máu cơ tim; đau nửa đầu; run vô căn; bệnh cơ tim phì đại hẹp đường ra thất trái; u tế bào ưa crom.

Ngăn chặn chết đột ngột do tim, sau nhồi máu cơ tim cấp; điều trị hỗ trợ loạn nhịp và nhịp nhanh ở người bệnh cường giáp ngắn ngày (2 - 4 tuần); ngăn chặn chảy máu tái phát ở người bệnh tăng áp lực tĩnh mạch cửa và giãn tĩnh mạch thực quản.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với propranolol, các thuốc chẹn beta hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Sốc tim; hội chứng Raynaud; nhịp xoang chậm và блок nhĩ thất độ 2 - 3; hen phế quản.

Suy tim sung huyết, trừ khi suy tim thứ phát do loạn nhịp nhanh có thể điều trị được bằng propranolol.

Bệnh nhược cơ.

Người bệnh co thắt phế quản do thuốc chẹn beta giao cảm ức chế sự giãn phế quản do catecholamin nội sinh.

Đau thắt ngực thể prinzmetal, nhịp chậm, acid chuyển hóa, bệnh mạch máu ngoại vi nặng.

Không chỉ định propranolol trong trường hợp cấp cứu do tăng huyết áp.

Ngộ độc cocaine và các trường hợp co mạch do cocaine.

Phối hợp với các thioridazin do propranolol làm tăng nồng độ trong máu của thioridazin, làm kéo dài khoảng QT.

Thận trọng

ADR nặng hơn và xảy ra thường xuyên hơn sau khi tiêm tĩnh mạch so với uống propranolol.

Ngừng thuốc đột ngột có thể làm nặng lên tình trạng đau thắt ngực hoặc nhồi máu cơ tim ở người bệnh mắc các bệnh mạch vành. Phải ngừng thuốc từ từ và cần được theo dõi chặt chẽ. Nếu tình trạng đau thắt ngực nặng hơn cần sử dụng lại propranolol và đánh giá tình trạng bệnh để xử trí các cơn đau thắt ngực không ổn định.

Do có tác dụng làm chậm nhịp tim, nếu nhịp tim quá chậm cần phải giảm liều.

Thận trọng ở người bệnh có rối loạn chức năng nút xoang.

Thận trọng khi sử dụng propranolol để kiểm soát loạn nhịp trong quá trình gây mê với thuốc gây mê ức chế tim mạch (như methoxyfluran, trichloroethylen) do làm ức chế tim mạch quá mức xảy ra nhịp chậm và hạ huyết áp.

Thận trọng ở người bệnh có tiền sử co thắt phế quản không do nguyên nhân dị ứng (như viêm phế quản, tràn khí). Thuốc chẹn beta-adrenergic có tăng cảm trở đường thở và tăng co thắt phế quản, đặc biệt ở người bệnh có tiền sử dị ứng. Co thắt phế quản có thể điều trị bằng tiêm tĩnh mạch aminophyllin, isoproterenol. Có thể tiêm tĩnh mạch atropin nếu người bệnh không đáp ứng với hai thuốc trên hoặc xảy ra nhịp chậm.

Thận trọng ở người suy thận hoặc suy gan. Cần phải giảm liều và theo dõi kết quả xét nghiệm chức năng thận hoặc gan đối với người dùng thuốc dài ngày.

Ở người bệnh tăng áp lực tĩnh mạch cửa, chức năng gan bị suy giảm nặng và có nguy cơ xuất hiện bệnh não - gan.

Cần thận trọng khi cho người bệnh đổi thuốc từ clonidin sang các thuốc chẹn beta.

Propranolol không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Khi điều trị bằng propranolol làm giảm nhĩ áp, có thể ảnh hưởng đến xét nghiệm kiểm tra glôcôm. Ngừng propranolol có thể làm tăng nhĩ áp.

Cần thận trọng ở trẻ em mắc hội chứng Down do sinh khả dụng của propranolol đường uống tăng ở người bệnh này.

Người già: Chưa có đầy đủ nghiên cứu lâm sàng. Cần thận trọng khi dùng propranolol ở người cao tuổi và dùng liều khởi đầu thấp nhất.

Thời kỳ mang thai

Độ an toàn của propranolol đối với người mang thai chưa được xác định. Chỉ dùng thuốc khi đã cân nhắc kỹ giữa lợi ích chữa bệnh và nguy cơ đối với thai. Thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic làm giảm sự phát triển của bào thai, hạ đường huyết ở trẻ sơ sinh, chậm nhịp và nặng hơn ở người bệnh tăng huyết áp nghiêm trọng. Ở trẻ sinh nhẹ cân, ức chế hô hấp, hạ đường huyết xảy ra khi mẹ sử dụng propranolol trong quá trình mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc bài tiết ra sữa, nên dùng thận trọng với phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết tác dụng nhẹ và thoáng qua, rất hiếm khi phải ngừng thuốc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Nhịp chậm đặc biệt là ở người bệnh đang dùng các thuốc digitalis, propranolol gây nhịp chậm nghiêm trọng ở người bệnh bị hội chứng Wolff - Parkinson - White. Suy tim sung huyết, блок nhĩ thất; hạ huyết áp; ban xuất huyết giảm tiêu cầu; giảm tưới máu động mạch thường là dạng Raynaud. Ở người bệnh điều trị đau thắt ngực bằng propranolol, nếu dừng thuốc đột ngột có thể tăng tần suất, thời gian và mức độ nặng của cơn đau thắt, thường xảy ra trong vòng 24 giờ. Các cơn này không ổn định và không đáp ứng với nitroglycerin. Nhồi máu cơ tim và một vài trường hợp tử vong đã xảy ra khi ngừng đột ngột propranolol trong điều trị đau thắt ngực. Ở người bệnh cao huyết áp sau khi ngừng đột ngột propranolol, người bệnh có các triệu chứng như ngộ độc giáp, căng thẳng, lo lắng, ra mồ hôi quá mức, nhịp nhanh. Các triệu chứng này xảy ra trong vòng 1 tuần sau khi ngừng thuốc đột ngột và hết sau khi sử dụng lại propranolol. Có thể xảy ra hạ huyết áp nghiêm trọng trong quá trình phẫu thuật với người bệnh đang dùng propranolol, và khó bắt đầu và duy trì lại nhịp tim, tác dụng phụ này có thể điều trị bằng cách tiêm tĩnh mạch thuốc chủ vận beta adrenergic. Ở người bệnh tâm thần phân liệt có thể bị hạ huyết áp khi tăng nhanh liều propranolol, điều trị tác dụng phụ này bằng cách tiêm tĩnh mạch phentolamin sau đó uống phenoxybenzamin.

Thần kinh: Một số ADR về thần kinh thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Khi điều trị kéo dài với liều cao có thể gặp: Đau đầu nhẹ, chóng mặt, mất điệu hòa, dễ bị kích thích, giảm thính giác, rối loạn thị giác, ảo giác, lú lẫn, mất ngủ, mệt nhọc, yếu ớt, trầm cảm dẫn tới giảm trương lực. Liều trên 160 mg khi chia thành các liều trên 80 mg/lần làm tăng nguy cơ mệt mỏi, ngủ lịm. Một số dấu hiệu khác như: Mất phương hướng về thời gian và không gian, giảm trí nhớ ngắn hạn, dễ xúc động, dị cảm ở bàn tay, bệnh thần kinh ngoại biên.

Da và phản ứng quá mẫn: Mẩn ngứa, ban đỏ, khô da, vảy, tổn thương vảy nén ở thân, chi và da đầu, rụng lông tóc. Dày sừng ở da đầu, lòng bàn tay, gan bàn chân. Thay đổi móng như dày móng, ẩn lõm, và mất màu móng.

Hô hấp: Co thắt phế quản, viêm họng, sốt kèm theo đau rát họng, co thắt thanh quản, viêm thanh quản, suy hô hấp cấp.

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin, giảm bạch cầu hạt, ban xuất huyết giảm tiểu cầu, hoặc không giảm tiểu cầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, co cứng thành bụng, đau thượng vị, ỉa chảy, táo bón, đầy hơi. Huyết khối tĩnh mạch mạc treo ruột, viêm kết tràng thiểu máu cục bộ.

Nội tiết: Hạ đường huyết gây mất ý thức có thể xảy ra ở người bệnh không mắc đái tháo đường đang sử dụng propranolol. Người bệnh đang dùng propranolol có nhiều nguy cơ hạ đường huyết là những người bệnh lọc máu, nhịn đói lâu, tập thể dục quá mức. Thuốc chẹn beta giao cảm có thể che lấp các triệu chứng và dấu hiệu hạ đường huyết (như nhịp nhanh, đánh trống ngực, run rẩy) và dấu hiệu gây hạ đường huyết do insulin.

Tự miễn: Rất hiếm xảy ra nhưng cũng đã ghi nhận được lupus ban đỏ hệ thống.

ADR khác: Rung tóc, khô mắt, liệt dương. Propranolol có thể gây tăng urê huyết ở người bệnh mắc bệnh tim mạch nặng, tăng creatinin huyết, tăng aminotransferase, tăng phosphatase kiềm.

Liều lượng và cách dùng

Nếu chuyển từ dạng viên nén sang dạng viên giải phóng kéo dài cần theo dõi người bệnh chặt chẽ để đảm bảo duy trì hiệu quả điều trị.

Đường uống:

Người lớn:

Tăng huyết áp: Đơn trị liệu: Liều dùng phải dựa trên đáp ứng của mỗi cá thể. Khởi đầu: 20 - 40 mg/lần, 2 lần/ngày với dạng viên nén hoặc dung dịch uống hoặc 80 mg với dạng viên giải phóng kéo dài, dùng một mình hoặc phối hợp với thuốc lợi tiểu. Tăng dần liều cách nhau từ 3 - 7 ngày, cho đến khi huyết áp ổn định ở mức độ yêu cầu. Liều thông thường có hiệu quả: 160 - 320 mg/ngày. Một số trường hợp phải yêu cầu tới 640 mg/ngày. Thời gian để đạt được đáp ứng hạ áp từ vài ngày tới vài tuần. Liều duy trì là 120 - 240 mg/ngày với dạng viên nén hoặc dung dịch uống hoặc 120 - 160 mg với dạng viên giải phóng kéo dài. Khi cần phối hợp với thuốc lợi tiểu thiazid, đầu tiên phải hiệu chỉnh liều riêng từng thuốc.

Trong liệu pháp kết hợp: Không nên dùng ngay dạng bào chế phối hợp propranolol với thuốc lợi tiểu thiazid. Điều trị bằng dạng bào chế phối hợp propranolol với hydrochlorothiazid 2 lần/ngày với tổng liều lên đến 160 mg với propranolol và 50 mg với hydrochlorothiazid. Sử dụng dạng bào chế phối hợp không thích hợp khi liều propranolol lớn hơn 160 mg. Khi cần có thể phối hợp thêm một thuốc hạ huyết áp khác với liều bằng một nửa liều khởi đầu để tránh nguy cơ hạ huyết áp quá mức.

Đau thắt ngực: Dạng viên nén: Liều khởi đầu 40 mg, 2 - 3 lần một ngày và tăng lên đến 120 - 240 mg/ngày, một số người bệnh có thể cần dùng đến liều 320 mg/ngày. Nếu cho ngừng điều trị, phải giảm liều từ từ trong vài tuần. Nên phối hợp propranolol với nitroglycerin.

Dạng viên giải phóng kéo dài propranolol hydrochloride: Liều khởi đầu là 80 mg/ngày, tăng dần liều mỗi 3 - 7 ngày để kiểm soát triệu chứng nếu cần. Mặc dù liều tối ưu thường là 160 mg/ngày nhưng có sự khác nhau ở từng người bệnh.

Loạn nhịp: 10 - 30 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày với dạng viên nén hoặc dung dịch uống, uống trước khi ăn và trước khi ngủ.

Trường hợp loạn nhịp tim để dọa tính mạng trong quá trình gây mê, tiêm tĩnh mạch 1 - 3 mg propranolol đồng thời theo dõi chặt chẽ người bệnh trong khi tiêm thuốc (như theo dõi điện tim, huyết áp tĩnh mạch trung tâm). Nếu cần thiết tiêm tĩnh mạch liều thứ hai sau hai phút. Liều tiêm tĩnh mạch tiếp theo phải sau đó ít nhất bốn giờ cho đến khi đạt được đáp ứng mong muốn.

Trường hợp cấp cứu do loạn nhịp, tiêm tĩnh mạch chậm trên 1 phút 1 mg propranolol, lặp lại mỗi 2 phút nếu cần cho đến liều tối đa 10 mg ở người bệnh tĩnh táo và 5 mg ở người bệnh đang trong quá trình gây mê.

Nhồi máu cơ tim: Không dùng khi có con nhồi máu cơ tim cấp, điều trị duy trì với propranolol chỉ nên bắt đầu sau cơn nhồi máu cơ tim cấp tính vài ngày. Liều mỗi ngày 180 - 240 mg, chia làm nhiều

lần với dạng viên nén và dung dịch uống, bắt đầu sau cơn nhồi máu cơ tim từ 5 - 21 ngày. Chưa rõ hiệu quả và độ an toàn của liều cao hơn 240 mg để phòng tránh tử vong do tim. Tuy nhiên cho liều cao hơn có thể là cần thiết để điều trị có hiệu quả khi có bệnh kèm theo như đau thắt ngực hoặc tăng huyết áp. Mặc dù trong các thử nghiệm lâm sàng liều dùng propranolol được chia thành 2 - 4 lần/ngày, nhưng các dữ liệu về dược động học và dược lực học cho thấy chia 2 lần ngày đã đạt được hiệu quả. Thuốc chẹn beta adrenergic đạt hiệu quả tối ưu nếu uống thuốc liên tục từ 1 - 3 năm sau đột quỵ nếu không có chống chỉ định dùng chẹn beta-adrenergic.

Để phòng nhồi máu tái phát và đột tử do tim, sau cơn nhồi máu cơ tim cấp, uống 80 mg/lần, 2 lần/ngày, đôi khi cần đến 3 lần/ngày.

Dau nửa đầu: Phải dò liều theo từng người bệnh. Liều khởi đầu 80 mg/ngày với dạng viên nén hoặc dạng dung dịch uống chia làm nhiều lần hoặc 1 lần/ngày với dạng viên giải phóng kéo dài. Liều đạt hiệu quả điều trị thông thường là 80 - 240 mg/ngày. Có thể tăng liều dần dần để đạt hiệu quả tối ưu dự phòng đau nửa đầu. Nếu hiệu quả không đạt sau 4 - 6 tuần đã dùng đến liều tối đa, nên ngừng dùng propranolol bằng cách giảm liều từ từ trong vài tuần.

Run vỏ căn: Phải dò liều theo từng người bệnh. Liều khởi đầu: 40 mg/lần, 2 lần/ngày với dạng viên nén. Đáp ứng rất khác nhau trên từng người bệnh.

Thông đạt hiệu quả tốt với liều 120 mg/ngày, đôi khi phải dùng tới 240 - 320 mg/ngày. Một số bằng chứng cho thấy liều trên 320 mg không tăng hiệu quả điều trị mà tăng các ADR.

Bệnh cơ tim phì đại gây hẹp đường ra thất trái: 20 - 40 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày, trước khi ăn và đi ngủ với dạng viên nén hoặc dung dịch uống hoặc 80 - 160 mg, 1 lần/ngày với viên giải phóng kéo dài.

U té bào ua Crom: 60 mg/ngày dạng viên nén hoặc dung dịch uống, chia nhiều lần, dùng 3 ngày trước phẫu thuật, phối hợp với thuốc chẹn alpha-adrenergic. Là liệu pháp phối hợp với thuốc chẹn alpha-adrenergic trong điều trị kéo dài trong phẫu thuật u té bào ua Crom, liều 30 mg propranolol hydrochlorid chia thành nhiều lần một ngày đã đạt được hiệu quả.

Với khối u không mở được: Điều trị hỗ trợ dài ngày, 30 mg/ngày, chia làm nhiều lần.

Tăng nồng giáp: Dùng liều từ 10 - 40 mg, ngày uống 3 hoặc 4 lần. Có khi cần tiêm tĩnh mạch; liều 1 mg tiêm tĩnh mạch trong 1 phút, lặp lại cách nhau 2 phút, cho tới khi có đáp ứng hoặc cho tới liều tối đa 10 mg ở người bệnh tinh táo hoặc 5 mg ở người bệnh gây mê.

Tăng áp lực tĩnh mạch cửa: Liều đầu tiên 40 mg, 2 lần/ngày; liều có thể tăng khi cần, cho tới 160 mg, 2 lần/ngày.

Trẻ em:

Tăng huyết áp:

Trẻ sơ sinh: Liều khởi đầu 250 microgam/kg, 3 lần/ngày, nếu cần thiết có thể tăng dần đến liều tối đa 2 mg/kg, 3 lần/ngày.

Trẻ 1 tháng - 12 tuổi: 0,25 - 1 mg/kg, 3 lần/ngày, tăng liều hàng tuần nếu cần đến liều tối đa là 5 mg/kg, chia nhiều lần một ngày.

Trẻ 12 - 18 tuổi: Liều khởi đầu 80 mg/ngày, tăng liều hàng tuần nếu cần, liều duy trì 160 - 320 mg/ngày, viên nén giải phóng kéo dài uống một lần một ngày.

Dụ phòng đau nửa đầu

Trẻ 2 - 12 tuổi: Liều khởi đầu 200 - 500 microgam/kg, 2 lần/ngày, liều thông thường 10 - 20 mg, 2 lần/ngày, liều tối đa 2 mg/kg, 2 lần/ngày.

Trẻ 12 - 18 tuổi: Liều khởi đầu 20 - 40 mg, 2 lần/ngày, liều thông thường 40 - 80 mg, 2 lần/ngày, tối đa 2 mg/kg (tổng liều tối đa 120 mg), 2 lần/ngày.

Tứ chứng Fallot:

Trẻ sơ sinh: 0,25 - 1 mg/kg, 2 - 3 lần/ngày, tối đa 2 mg/kg, 3 lần/ngày.

Trẻ 1 tháng - 12 tuổi: 0,25 - 1 mg/kg, 3 - 4 ngày/lần, tối đa 5 mg/kg/ngày chia nhiều liều.

Dường tiêm tĩnh mạch:

Người lớn: Trong trường hợp loạn nhịp đe dọa tính mạng hoặc xảy ra trong khi gây mê. Liều dùng 0,5 - 3 mg tiêm tĩnh mạch. Nếu cần thiết có thể tiêm tĩnh mạch một liều thứ hai sau 2 phút. Dùng các liều bổ sung với khoảng cách thời gian ít nhất là 4 giờ cho tới khi đạt đáp ứng mong muốn. Nên chuyển sang uống càng sớm càng tốt.

Trẻ em:

Tứ chứng Fallot: Tiêm tĩnh mạch chậm đồng thời theo dõi nhịp tim trong khi tiêm.

Trẻ sơ sinh: Liều khởi đầu 15 - 20 microgram/kg (tối đa 100 microgram/kg), lặp lại mỗi 12 giờ nếu cần.

Trẻ 1 tháng - 12 tuổi: Liều khởi đầu 15 - 20 microgram/kg (tối đa 100 microgram/kg), lặp lại mỗi 6 - 8 giờ nếu cần.

Điều chỉnh liều ở người suy gan:

Đối với người bệnh suy gan nặng, liệu pháp propranolol nên được bắt đầu bằng liều thấp: 20 mg, 3 lần/ngày hoặc 80 mg, ngày 1 lần với viên tác dụng kéo dài hoặc 160 mg, cách ngày 1 lần với viên giải phóng hoạt chất theo nhịp.

Phải theo dõi đều đặn nhịp tim và có biện pháp thích hợp để đánh giá ở người bệnh xơ gan.

Tương tác thuốc

Thuốc kháng acid: Nhôm hydroxyd, magnesi hydroxyd: Làm giảm hấp thu propranolol ở đường tiêu hóa.

Ethanol: Làm chậm hấp thu propranolol.

Người hút thuốc: Úc chế enzym chuyên hóa và tăng thải trừ làm nồng độ propranolol huyết thanh giảm.

Các phenothiazin và các thuốc điều trị rối loạn tâm thần: Tăng tác dụng và độc tính của cả các thuốc điều trị rối loạn tâm thần và propranolol.

Theophyllin: Propranolol làm giảm sự thanh thải của theophyllin.

Phenytoin, phenobarbital, rifampicin: Cản ứng enzyme gan làm tăng sự thanh thải propranolol.

Antipyrin và lidocain: Làm giảm sự thanh thải propranolol.

Thuốc tác dụng trên thần kinh giao cảm: Bị giảm tác dụng do đối kháng.

Các thuốc kháng muscarin và kháng cholinergic (atropin): Làm mất tác dụng làm chậm nhịp tim của propranolol.

Thuốc làm giảm tác dụng của catecholamin (reserpine): Làm giảm huyết áp, chậm nhịp nồng, chóng mặt, ngất, hạ huyết áp thể đứng, tăng nguy cơ gây trầm cảm.

Thuốc chủ vận chọn lọc trên serotonin (zolmitriptan, rizatriptan): Tăng nồng độ của các thuốc dùng cùng propranolol.

Thuốc lợi tiểu: Tăng tác dụng hạ huyết áp của propranolol: Có lợi trong điều trị, phải chỉnh liều khi cần phối hợp.

Clonidin: Tác dụng hạ huyết áp của clonidin có thể bị đối kháng bởi các thuốc chẹn beta giao cảm của propranolol.

Các thuốc úc chế men chuyển (captopril, enalapril): Tăng tác dụng hạ huyết áp, đặc biệt ở các người bệnh nhồi máu cơ tim cấp. Tăng phản ứng phì mạch khi phối hợp propranolol với thuốc úc chế men chuyển.

Thuốc úc chế alpha giao cảm (terazosin, doxazosin, prazosin): Kéo dài thời gian hạ huyết áp, tăng nguy cơ tụt huyết áp tư thế.

Các thuốc chống loạn nhịp (lidocain, phenytoin, procainamid, quinidin): Tăng cường tác dụng hoặc đối kháng tác dụng, tăng độc tính trên tim.

Các thuốc chẹn kênh calci (verapamil): Hiệp đồng úc chế co cơ tim hoặc giảm dẫn truyền nhĩ thất (đặc biệt đường tiêm truyền tĩnh mạch).

Thuốc điều trị tăng lipid máu (cholestyramin, colestipol): Làm giảm nồng độ propranolol huyết thanh.

Wafarin: Tăng sinh khả dụng của wafarin và tăng thời gian prothrombin.

Thuốc ức chế thần kinh cơ (tubocurarin clorid): Làm giảm tác dụng của thuốc ức chế thần kinh cơ.

Thuốc điều trị đái tháo đường: Tăng nguy cơ xuất hiện cơn hạ đường huyết.

Các alkaloid nấm cưa gà: Tăng nguy cơ co mạch ngoại vi, đau và xanh tím khi phối hợp propranolol với liều cao ergotamin.

Thuốc chống viêm không steroid: Làm giảm tác dụng hạ huyết áp.

Thyroxin (T_4): Gây giảm nồng độ T_3 .

Thuốc tiêm tương hợp với dung dịch natri clorid 0,9%.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 20 - 25 °C, tránh ánh sáng, thuốc viên tránh âm.

Tránh nhiệt độ cao và đông băng.

Dung dịch ổn định nhất ở pH 3 và bị phân hủy nhanh ở pH kiềm.

Dung dịch propranolol phân hủy bởi oxy làm giảm pH và mất màu dung dịch.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Có ít thông tin về độc tính cấp của propranolol. Các triệu chứng của quá liều propranolol bao gồm nhịp chậm, hạ huyết áp nghiêm trọng, mất ý thức, co giật, giảm dẫn truyền, giảm co cơ tim, kéo dài khoảng QRS hoặc QT, блок nhĩ thất, sốc, suy tim, ngừng tim, co thắt phế quản. Trong hầu hết các trường hợp, người bệnh hồi phục sau khi ngộ độc cấp propranolol nhưng đã có một số người bệnh bị độc tính nghiêm trọng dẫn đến tử vong.

Xử trí:

Propranolol không được thải trừ nhiều khi thẩm tách.

Nói chung, khi mới uống thì gây nôn; cần đề phòng tai biến trào ngược dịch dạ dày vào phổi.

Điều trị: Dùng atropin (0,25 - 1 mg) tiêm tĩnh mạch, atropin ít có hiệu quả trong trường hợp nhịp chậm do thuốc. Nếu không có đáp ứng chẹn dây phế vị, dùng isoproterenol nhưng phải thận trọng. Trong trường hợp kháng thuốc, có thể phải đặt mày tạo nhịp.

Suy tim: Dùng thuốc lợi tiểu và các thuốc điều trị suy tim khác.

Hạ huyết áp: Dùng các thuốc tăng huyết áp như noradrenalin hoặc dopamin. Glucagon cũng có thể có ích trong điều trị suy giảm cơ tim và giảm huyết áp. Do có thể không kiểm soát được việc tăng huyết áp thứ phát ở người bệnh điều trị kéo dài với propranolol nên epinephrin không được chỉ định trong trường hợp quá liều propranolol.

Co thắt phế quản: Dùng isoproterenol và aminophyllin.

Co giật: Sử dụng diazepam đường tĩnh mạch.

Các thuốc ức chế phosphodiesterase, truyền calci hoặc/và truyền insulin với glucose có hiệu quả trong kiểm soát quá liều propranolol.

Thông tin qui chế

Propranolol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Apo-Propranolol; Dorocardyl.

PROPYLIODON

Tên chung quốc tế: Propylidone.

Mã ATC: V08AD03.

Loại thuốc: Thuốc cản quang chụp phế quản.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hỗn dịch dầu 60% (340 mg iod/ml): 20 ml; hỗn dịch nước 50%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Propylidon là bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, không mùi hoặc hơi có mùi, chứa khoảng 56,8% iod; hầu như không tan trong nước, tan ít trong ethanol 96% và cloroform, tan rất ít trong ether. Theo Dược điển Anh, hỗn dịch nước có pH từ 6 đến 7,5.

Propylidon là thuốc cản quang chứa iod dùng để kiểm tra đường phế quản. Thường dùng dưới dạng hỗn dịch nước 50% hoặc hỗn dịch dầu 60% (chế phẩm có chứa khoảng 30% iod hữu cơ), nhỏ trực tiếp vào phế quản, tạo nên hình ảnh rất rõ trong ít nhất 30 phút. Có nghiên cứu cho rằng, dạng hỗn dịch trong dầu ua dùng trong kiểm tra tổn thương ngoại vi, dạng hỗn dịch trong nước hay dùng để kiểm tra các tổn thương trung tâm.

Dược động học

Sau khi vào phổi, một lượng thuốc có thể được khạc ra và nuốt vào đường tiêu hóa, phần còn lại (ít nhất 50%) được hấp thu vào máu, thủy phân nhanh và thải qua nước tiểu dưới dạng di-iodopyridon acetat. Khoảng 50% lượng thuốc hấp thu thải qua nước tiểu trong vòng 3 ngày.

Thuốc được thải khỏi phổi trong vòng 7 - 10 ngày. Thuốc và sản phẩm chuyển hóa thải trừ hoàn toàn trong khoảng 3 tuần.

Chỉ định

Chụp X-quang phế quản, khí quản.

Chống chỉ định

Bệnh tim nặng.

Mẫn cảm với propylidon, iod và chất cản quang chứa iod hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Thận trọng với người bị bệnh tim. Cũng cần thận trọng trong trường hợp hen, giãn phế quản, hoặc khi chức năng phổi giảm. Nếu cần kiểm tra phế quản cả hai bên, thì phải cách nhau một số ngày (không ít hơn 72 giờ). Đưa một lượng thuốc quá lớn hoặc quá nhanh, sẽ làm xẹp thùy phổi. Dùng chất cản quang chứa iod có thể gây cản trở các test chức năng tuyến giáp.

Thời kỳ mang thai

Một số thuốc cản quang chứa iod qua được hàng rào nhau thai và đôi khi gây suy tuyến giáp bẩm sinh. Hơn nữa, các nguy cơ do tiếp xúc với tia phóng xạ ảnh hưởng đến thai nhi cũng đáng lo ngại, vì vậy chống chỉ định dùng thuốc trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ nguy cơ khi người mẹ dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Hô hấp: Ho, khó thở, thở khò khè.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Toàn thân: Có sốt nhẹ (thấp hơn 38 °C), đôi khi khó chịu và đau khớp, đôi khi kèm theo ho.

TKTW: Đau đầu, chóng mặt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Khó thở, xẹp phổi, viêm phổi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản ứng quá mẫn.

Liều lượng và cách dùng

Propylidon thường dùng dưới dạng hỗn dịch nước 50% hoặc hỗn dịch dầu 60%.

Liều dùng cho 1 lần kiểm tra một phổi là 0,75 - 1 ml cho mỗi năm tuổi, liều tối đa là 18 ml. Ở người lớn, atropin 0,6 mg hoặc

1 mg tiêm dưới da hoặc tiêm bắp được chỉ định trước khi dùng propyliodon 1 giờ. Gây tê tại chỗ khí quản và thanh quản (lidocain 1% hoặc 2%) trước khi dùng thuốc để úc chế phản ứng ho. Ở trẻ em, có thể phải gây mê trước khi dùng thuốc.

Tránh làm nóng propyliodon trước khi dùng vì làm tăng ADR.

Độ ổn định và bảo quản

Hỗn dịch dầu được bảo quản dưới 30 °C, hỗn dịch nước bảo quản từ 10 - 30 °C. Đeo trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Liều quá lớn có thể gây xẹp phổi, viêm phổi. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

PROPYLTHIOURACIL

Tên chung quốc tế: Propylthiouracil.

Mã ATC: H03BA02.

Loại thuốc: Thuốc kháng giáp, dẫn chất thiourê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 50 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Propylthiouracil (PTU) là một thuốc kháng giáp, dẫn chất của thiourê. Thuốc úc chế tổng hợp hormon giáp bằng cách ngăn cản iod gắn vào phần tyrosyl của thyroglobulin. Thuốc cũng úc chế sự ghép đôi các gốc iodothyrosyl này để tạo nên iodothyronin. Ngoài úc chế tổng hợp hormon, thuốc cũng úc chế quá trình khử iod của T₄ (thyroxin) thành T₃ (tri iodothyronin) ở ngoại vi. Thuốc không úc chế tác dụng của hormon giáp sẵn có trong tuyến giáp hoặc tuần hoàn hoặc hormon giáp ngoại sinh đưa vào cơ thể.

Người bệnh có nồng độ iod cao trong tuyến giáp (do uống thuốc hoặc sử dụng thuốc có iod trong chẩn đoán) có thể đáp ứng chậm với các thuốc kháng giáp.

Propylthiouracil (PTU) dùng để điều trị tạm thời trạng thái tăng năng giáp, như một thuốc phụ trợ để chuẩn bị phẫu thuật hoặc liệu pháp iod phóng xạ, và khi có chống chỉ định cắt bỏ tuyến giáp, hoặc để điều trị triệu chứng tăng năng giáp do bệnh Basedow và duy trì trạng thái bình thường giáp trong một vài năm (thường 1 - 2 năm) cho đến khi bệnh thoái lui tự phát. Thuốc không tác dụng đến nguyên nhân gây tăng năng giáp và thường không được dùng lâu dài để chữa tăng năng giáp.

Bệnh không tự phát thoái lui ở tất cả người bệnh điều trị bằng propylthiouracil hoặc thuốc kháng giáp khác và đa số cuối cùng phải cần đến liệu pháp cắt bỏ (phẫu thuật, iod phóng xạ). Thời gian tối thiểu dùng propylthiouracil bao nhiêu lâu trước khi đánh giá xem bệnh có tự phát thoái lui không, còn chưa rõ. Propylthiouracil có thể dùng cho trẻ em tăng năng giáp để cố trì hoãn liệu pháp cắt bỏ; nếu bệnh không thoái lui với liệu pháp propylthiouracil, đòi hỏi thuốc được tiếp tục dùng trong một vài năm để trì hoãn cắt bỏ cho tới khi trẻ lớn.

Propylthiouracil được dùng để chuyển người tăng năng giáp trở lại trạng thái chuyển hóa bình thường trước khi phẫu thuật và để kiềm soát con nhiễm độc giáp có thể đi kèm theo cắt bỏ tuyến giáp. Propylthiouracil cũng được dùng như một thuốc phụ trợ cho liệu pháp iod phóng xạ ở người bệnh cần kiểm soát được các triệu chứng tăng năng giáp trước và trong khi dùng liệu pháp iod phóng xạ cho tới khi có tác dụng.

Trong xử trí cơn nhiễm độc giáp, iodid (ví dụ, dung dịch kali iodid, dung dịch iod mạnh) được dùng để úc chế tuyến giáp giải phóng hormon nhưng sau đó có thể được dùng làm cơ chất để tổng hợp

hormon giáp; do đó, điều trị bằng propylthiouracil thường bắt đầu điều trị trước khi dùng liệu pháp iodid.

Thuốc chẹn beta giao cảm (ví dụ propranolol) cũng thường được cho đồng thời để xử lý các dấu hiệu và triệu chứng ngoại vi của tăng năng giáp, đặc biệt tác dụng tim mạch (ví dụ, nhịp tim nhanh).

Dược động học

Hấp thu: Propylthiouracil được hấp thu nhanh và dễ dàng qua đường tiêu hóa (khoảng 75%) sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 6 - 9 microgam/ml, trong vòng 1 - 1,5 giờ sau liều duy nhất 200 - 400 mg. Nồng độ thuốc trong huyết tương có vẻ không tương quan với tác dụng điều trị.

Phân bố: Mặc dù chưa xác định đầy đủ đặc tính phân bố propylthiouracil trong mô và dịch cơ thể nhưng thuốc tập trung chủ yếu trong tuyến giáp. Propylthiouracil liên kết với protein huyết tương khoảng 80 - 85%. Propylthiouracil qua được hàng rào nhau thai, có thể phân bố vào sữa với tỷ lệ rất nhỏ 0,007 - 0,077% khi dùng liều đơn. Sinh khả dụng đạt khoảng 53 - 88%.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của propylthiouracil khoảng 1 - 2 giờ. Thuốc được chuyển hóa nhanh lần đầu qua gan. Mặc dù quá trình chuyển hóa của propylthiouracil chưa được xác định một cách đầy đủ nhưng phần lớn thuốc được chuyển hóa thành chất liên hợp glucuronid và chất chuyển hóa thứ yếu khác. Thuốc và các chất chuyển hóa được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu, với khoảng 35% liều được bài tiết trong vòng 24 giờ, trong đó có khoảng 2% propylthiouracil được bài tiết nguyên dạng.

Nửa đời thải trừ của propylthiouracil có thể tăng đối với bệnh nhân suy gan hoặc suy thận.

Chỉ định

Tăng năng tuyến giáp (cường giáp trạng) không dung nạp methimazol hoặc thiamazol.

Điều trị nội khoa để cải thiện hội chứng tăng năng tuyến giáp cho các bệnh nhân trước khi tiến hành thủ thuật cắt bỏ tuyến giáp hoặc điều trị iod phóng xạ.

Điều trị cơn bão giáp trạng và tình trạng nhiễm độc giáp.

Bệnh vẩy nến.

Chống chỉ định

Các bệnh về máu nặng có trước (ví dụ mót bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản...).

Viêm gan.

Điều trị với propylthiouracil hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Propylthiouracil có thể gây độc trên gan cao hơn các thuốc kháng giáp trạng thiourê khác như carbimazol hay thiamazol. Vì vậy bệnh nhân cần được thông báo về nguy cơ gây tổn thương gan nặng trước khi quyết định điều trị. Khi dùng propylthiouracil cần theo dõi chặt chẽ trong suốt 6 tháng đầu điều trị. Các thông số đánh giá chức năng gan như chỉ số sinh hóa thông thường gồm bilirubin hay alkaline phosphat hoặc đánh giá tế bào gan như ALT, AST có thể không phản ánh đúng tình trạng tổn thương gan do dùng propylthiouracil. Vì các triệu chứng có thể diễn ra nhanh và không có dấu hiệu khởi đầu. Khi thấy các nguy cơ tổn thương gan, cần dừng thuốc và lập tức thông báo ngay cho bác sĩ điều trị khi có các dấu hiệu như mệt mỏi, yếu đi, đau bụng, đau hạ sườn phải, chán ăn, ngứa, ngứa phát ban, dễ bầm tím, phân nhạt màu, nước tiểu sẫm màu, đau khớp, đầy hơi, buồn nôn, đặc biệt là các dấu hiệu này xuất hiện trong vòng 6 tháng điều trị đầu tiên. Ngừng sử dụng propylthiouracil ngay nếu các triệu chứng này tiến triển và cần xác định mức độ gây tổn thương gan nhờ xác định chức năng gan cũng như hình thái cấu trúc tế bào gan.

Người bệnh dùng propylthiouracil cần theo dõi cẩn thận và liên hệ với bác sĩ điều trị khi có bất kỳ dấu hiệu bị bệnh đặc biệt là đau họng, phát ban ở da, sốt, ớn lạnh, nhức đầu, hoặc khó chịu toàn thân. Theo dõi chặt chẽ các triệu chứng là rất cần thiết vì hiện tượng mất bạch cầu hạt khi dùng propylthiouracil thường xảy ra trong những tháng đầu điều trị. Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và/hoặc thiếu máu không tái tạo (giảm toàn thể huyết cầu) cũng có thể xảy ra, cần đếm bạch cầu và làm công thức bạch cầu cho những người bệnh sốt hoặc viêm họng hoặc có những dấu hiệu khác của bệnh khi đang dùng thuốc. Nguy cơ mất bạch cầu hạt tăng lên theo tuổi, vì vậy cần thận trọng khi chỉ định thuốc cho người bệnh trên 40 tuổi.

Dùng propylthiouracil đồng thời với các thuốc khác đã biết là có khả năng gây mất bạch cầu hạt có thể làm tình trạng này nặng hơn. Vì vậy ngừng dùng propylthiouracil khi có các triệu chứng giảm bạch cầu hạt, thiếu máu không tái tạo (giảm toàn thể huyết cầu), phản ứng ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody) viêm mạch dương tính, viêm gan, viêm phổi kẽ, sốt, nghi ngờ viêm tróc da và cần xác định chỉ số tuy xương.

Vì propylthiouracil có thể gây giảm prothrombin huyết và chảy máu, phải xét nghiệm thời gian prothrombin trong khi điều trị với thuốc, đặc biệt trước khi phẫu thuật.

Phải theo dõi đều đặn chức năng tuyến giáp ở người bệnh đang dùng propylthiouracil. Khi thấy bằng chứng lâm sàng tăng nồng độ thyrotropin (hormon kích thích tuyến giáp, TSH) tăng trong huyết thanh nên dùng liều duy trì propylthiouracil thấp hơn.

Thời kỳ mang thai

Propylthiouracil qua nhau thai, có thể gây độc cho thai (bướu giáp và suy giáp cho thai). Nếu phải dùng thuốc, cần điều chỉnh liều cẩn thận, dù nhung không quá cao. Propylthiouracil được khuyên dùng cho kỳ đầu thai kỳ và để giảm nguy cơ gây độc trên gan, nên dùng thay thế methimazol cho kỳ giữa và kỳ cuối thai kỳ.

Nếu dùng propylthiouracil trong thời kỳ mang thai hoặc nếu có thai trong khi đang dùng thuốc, phải báo cho người bệnh biết về mối nguy cơ tiềm tàng đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Propylthiouracil phân bố vào sữa với lượng rất nhỏ nên không gây phản ứng nghiêm trọng trên trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR) (chưa xác định được tỷ lệ ADR)

Tim mạch: Viêm quanh động mạch, viêm mạch (phản ứng ANCA dương tính, cutaneous, leukocytoclasia).

TKTW: Ngứa, sốt, đau đầu, viêm dây thần kinh, chóng mặt.

Da: Rụng lông và tóc, ban đỏ, bong tróc da, ngứa, nhiễm sắc tố, ngoại ban, lở loét, mày đay.

Nội tiết và chuyển hóa: Gây bướu giáp, tăng cân.

Tiêu hóa: Táo bón, mất vị giác, buồn nôn, tăng tiết nước bọt, đau dạ dày, liệt vị giác, nôn.

Máu: Mất bạch cầu hạt, thiếu máu không tái tạo, xuất huyết, giảm bạch cầu hạt, giảm prothrombin huyết, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Gan: Hủy tế bào gan cấp, vàng da ứ mật, viêm gan.

Thần kinh cơ - khớp: Đau khớp, đau cơ, chứng dị cảm.

Thận: Hủy thận cấp, viêm tiểu cầu thận, viêm thận.

Hô hấp: Xuất huyết phế nang, viêm kẽ thành phế nang.

Khác: Bệnh hạch bạch huyết, hội chứng giống lupus, viêm đa cơ, ban đỏ nốt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu mất bạch cầu hạt, thiếu máu không tái tạo (giảm toàn thể huyết cầu), viêm gan, sốt, hoặc viêm da tróc, phải ngừng propylthiouracil

và bắt đầu áp dụng liệu pháp hỗ trợ và chữa triệu chứng thích hợp. Dùng yếu tố kích thích quần thể bạch cầu hạt người tái tổ hợp có thể thúc đẩy nhanh sự hồi phục khỏi chứng mất bạch cầu hạt.

Phải ngừng propylthiouracil ngay nếu có bằng chứng lâm sàng rõ ràng về chức năng gan không bình thường (ví dụ, nồng độ transaminase trong huyết thanh vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường).

Ban xuất huyết, mày đay, ban sần thường tự khỏi mà không phải ngừng thuốc, nhưng đôi khi cần phải dùng thuốc kháng histamin hoặc thay thuốc khác, vì mẫn cảm chéo không phổ biến.

Điều trị kéo dài với propylthiouracil có thể gây giảm nồng độ thyrotropin (hormon kích thích tuyến giáp); cần giảm liều khi có những dấu hiệu đầu tiên giảm nồng độ thyrotropin (TSH) để làm sớm hồi phục. Có thể cho một liều đầy đủ levothyroxine.

Liều lượng và cách dùng

Propylthiouracil dùng uống; liều hàng ngày thường chia đều thành 3 liều nhỏ uống cách nhau khoảng 8 giờ. Trong quá trình điều trị cần dựa vào các chỉ số T_3 , T_4 và TSH để điều chỉnh liều nhằm đưa các chỉ số này trong giới hạn bình thường. Vì chi xác định một chỉ số T_3 sẽ không phản ánh đúng yêu cầu điều trị, trong khi đó chỉ xác định nồng độ TSH sẽ dễ làm tăng mức cần thiết của mức liều điều trị của thuốc kháng giáp.

Trẻ em:

Liều ban đầu thường dùng là 5 - 7 mg/kg/ngày hoặc 150 - 200 mg/m²/ngày chia thành những liều nhỏ, uống cách nhau 8 giờ. Hoặc tính theo lứa tuổi:

Trẻ sơ sinh: 2,5 - 5 mg/kg, 2 lần/ngày.

1 - 5 tuổi: 25 mg/lần, 3 lần/ngày.

5 - 12 tuổi: 50 mg/lần, 3 lần/ngày.

12 - 18 tuổi: 100 mg/lần, 3 lần/ngày.

Liều duy trì cho trẻ em: 1/3 đến 2/3 của liều ban đầu, chia thành liều nhỏ uống cách nhau 8 - 12 giờ.

Điều trị tăng nồng độ thyrotropin (TSH) ở người lớn

Liều ban đầu thường dùng cho người lớn là 300 mg/ngày và chia thành 3 lần, cho 400 mg/ngày đối với người bệnh có tăng nồng độ thyrotropin (TSH) nặng và/hoặc bướu giáp rất lớn, có thể dùng mức liều 600 - 900 mg/ngày cho các bệnh nhân gấp đột biến.

Liều duy trì: 100 - 150 mg/ngày, chia làm 3 lần.

Điều trị con nhiễm độc giáp, bão giáp trạng ở người lớn

Liều cơ bản khuyên dùng là 800 - 1 200 mg/ngày tương đương mức liều 200 - 300 mg/lần, dùng sau mỗi 4 - 6 giờ. Sau đó có thể giảm và dùng liều duy trì từ 100 - 600 mg/ngày, được chia làm nhiều liều.

Điều trị bệnh vẩy nến:

Liều: 300 mg/lần/ngày. Dùng trong 8 - 12 tuần.

Liều khi suy thận:

Cl_{cr} : 10 - 50 ml/phút: Dùng 75% liều thường dùng.

$Cl_{cr} < 10$ ml/phút: Dùng 50% liều thường dùng.

Liều trình điều trị: Liều tấn công thường từ 1 - 3 tháng sau đó giảm dần liều để tránh bị suy giáp trạng. Ngừng điều trị sau khoảng 12 - 18 tháng.

Theo dõi chức năng tuyến giáp sau mỗi 2 tháng điều trị, khi tình trạng bệnh đã thuỷ phân giảm thì có thể kiểm tra sau mỗi 6 tháng, tiếp đó là theo dõi hàng năm.

Khoảng tham chiếu các chỉ số:

Tổng lượng T_4 : 5 - 12 microgram/dl.

T_3 huyết thanh: 90 - 185 nanogram/dl.

Chỉ số thyroxine tự do (FT_4): 6 - 10,5.

TSH: 0,5 - 4,0 micro units/ml.

Tương tác thuốc

Không dùng propylthiouracil với các thuốc có chứa: Clozapin, natri iod ^{131}I .

Propylthiouracil làm tăng tác dụng và độc tính của: Thuốc tim nhom glycosid, clozapin, các dẫn chất của theophylin.

Propylthiouracil làm giảm tác dụng của: Natri iod ^{131}I , các thuốc chống đông giống vitamin K.

Dùng cùng thức ăn có thể làm thay đổi nồng độ thuốc trong huyết tương.

Tương tác với các thuốc gây mất bạch cầu hạt: Gây tăng nguy cơ mất bạch cầu hạt.

Các thuốc chẹn beta giao cảm: Tăng năng tuyến giáp gây tăng đào thải nhom thuốc chẹn beta giao cảm. Vì vậy cần giảm liều nhom thuốc này khi bệnh nhân giảm tình trạng tăng năng tuyến giáp.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng

Có thể gây tăng ADR thường gặp như: Buồn nôn, nôn, đau thượng vị, nhức đầu, sốt, đau khớp, ngứa, phù và giảm toàn thể huyêt cầu. Mất bạch cầu hạt là ADR nghiêm trọng nhất do quá liều propylthiouracil. Cũng xảy ra viêm da tróc và viêm gan.

Xử trí

Điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Khi quá liều cấp tính, cần gây nôn hoặc rửa dạ dày. Nếu người bệnh hôn mê, có cơn động kinh hoặc mất phản xạ nôn, có thể rửa dạ dày và đặt ống nội khí quản có bóng bơm phòng để tránh hít phải chất nôn.

Tiến hành liệu pháp thích hợp, có thể bao gồm thuốc chống nhiễm khuẩn và truyền máu tươi toàn bộ nếu có biểu hiện suy tụy. Nếu có viêm gan: Cần có chế độ nghỉ ngơi ăn uống thích hợp. Cũng có thể dùng thuốc giảm đau, thuốc an thần và truyền dịch tĩnh mạch để điều trị quá liều propylthiouracil.

Thông tin qui chế

Propylthiouracil có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Kinzocef; Lothisil; Pharmaproracil; Pitucel; PTU Thepharm; Pyracil; Rieserstat.

PROTAMIN SULFAT

Tên chung quốc tế: Protamine sulfate.

Mã ATC: V03AB14.

Loại thuốc: Thuốc giải độc (giải độc heparin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột kết tinh hoặc vô định hình để pha tiêm: Lọ 50 mg, 100 mg, 250 mg.

Thuốc tiêm: Lọ 50 mg/5 ml, 250 mg/25 ml (không có chất bảo quản).

Protamin thường được dùng dưới dạng muối sulfat, ngoài ra dạng muối clorid cũng được sử dụng.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Protamin là một protein đơn giản có trọng lượng phân tử thấp được chiết từ tinh dịch hoặc tinh hoàn cá thuộc họ Salmodiae, chứa trên 65% arginin làm cho protamin có tính base mạnh. Khi dùng đơn độc, protamin có tác dụng chống đông máu yếu, nhưng khi có mặt

heparin (là chất chống đông máu có tính acid mạnh) có sự kết hợp của heparin và protamin tạo thành một phức hợp vững bền không có hoạt tính, trung hòa tác dụng chống đông máu của heparin và tác dụng chống đông máu của cả 2 chất đều mất.

Dùng trong một số chế phẩm insulin để kéo dài tác dụng của insulin do làm chậm hấp thu insulin tiêm dưới da, vì vậy những người đái tháo đường phụ thuộc insulin có nguy cơ cao về tác dụng không mong muốn (hạ huyết áp và sốc phản vệ) khi dùng protamin.

Dược động học

Thể tích phân bố là 12,3 lít. Độ thanh thải 2,2 lít/phút. Nửa đời thải trừ là 7,4 phút.

Tác dụng của protamin sulfat xuất hiện nhanh (từ 30 giây đến 1 phút). Sau khi tiêm tĩnh mạch 5 phút, protamin có tác dụng trung hòa heparin và duy trì tác dụng được 2 giờ.

Mặc dù chuyển hóa của phức heparin - protamin chưa được sáng tỏ, nhưng có nghiên cứu cho rằng protamin trong phức có thể bị chuyển hóa một phần hoặc có thể chịu tác động của fibrinolysin và giải phóng ra heparin.

Hoặc sự trung hòa heparin dựa trên hoạt tính của antithrombin III như một phản ứng cân bằng và sự ổn định được duy trì khi có một lượng thừa protamin tự do và protaminase huyết tương làm giảm protamin tự do, dẫn đến mất sự bền vững của phức và giải phóng heparin, tái lập hoạt tính antithrombin.

Chỉ định

Điều trị quá liều heparin và heparin trọng lượng phân tử thấp (dalteparin, enoxaparin, tinzaparin...).

Trung hòa tác dụng chống đông máu của heparin đã được dùng trước và trong quá trình thẩm tách hoặc phẫu thuật mổ tim (có tuần hoàn ngoài cơ thể).

Chống chỉ định

Người bệnh không dung nạp thuốc.

Quá liều heparin mức độ thấp hay ngừng dùng heparin.

Thận trọng

Cần tiêm chậm protamin vì nếu tiêm quá nhanh có thể gây chậm nhịp tim và hạ huyết áp đột ngột, thậm chí có thể gây choáng phản vệ, bởi vậy phải chuẩn bị sẵn phương tiện phòng chống sốc. Dùng thuốc thận trọng đối với người bệnh có tiền sử dị ứng, đặc biệt dị ứng khi ăn cá, đàn ông bất lực hoặc bị thắt ống dẫn tinh (vì protamin được chiết từ tinh dịch hoặc tinh hoàn cá).

Thận trọng đối với người bệnh trước đây đã tiếp xúc với protamin, bao gồm: Người đái tháo đường đã dùng protamin - zinc - insulin hoặc người đã dùng protamin sulfat để điều trị quá liều heparin.

Thận trọng với người bệnh dùng liên tiếp protamin để trung hòa một lượng lớn heparin: Chảy máu do quá liều protamin hoặc do hồi ứng hoạt tính chống đông của heparin. Cần giám sát các thông số đông máu.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù chưa có thông báo gì về các tai biến do protamin đối với người mang thai, nhưng chỉ nên dùng cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin. Cần thận trọng khi dùng protamin sulfat với người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tuần hoàn: Chậm nhịp tim, trụy tim mạch hoặc sốc, hạ huyết áp, đặc biệt khi tiêm tĩnh mạch protamin sulfat nhanh.

Hô hấp: Khó thở.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Phản ứng quá mẫn: Phản ứng phản vệ hoặc dạng phản vệ.

Máu: Chảy máu khi quá liều.

Tuần hoàn: Tăng huyết áp, áp lực động mạch phổi.

Hô hấp: Phù phổi không phải nguyên nhân do tim (ở người bệnh nồi tắt tim - phổi trong phẫu thuật tim mạch).

Hiem gap, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Đau lưng (ở người bệnh đang làm thủ thuật như thông tim), cảm giác nóng bức, đỏ bừng mặt, mệt mỏi.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR đối với hệ tuần hoàn thường là do tiêm tĩnh mạch protamin quá nhanh. Ngoài ra cũng có thể do thuốc có tác dụng trực tiếp với cơ tim hoặc/và do gây giãn mạch ngoại vi.

Phản ứng phản vệ hoặc dạng phản vệ thường xảy ra ở người bệnh có tiền sử dị ứng với cá, người bệnh đã tiếp xúc trước đây với protamin và người bệnh có kháng thể protamin. Ngoài ra các phản ứng tương tự phản ứng phản vệ cũng xảy ra khi tiêm protamin quá nhanh. Vì các phản ứng phản vệ dạng phản vệ là những phản ứng rất nguy hiểm, có thể gây tử vong, nên chỉ được dùng protamin khi có sẵn sàng các phương tiện hồi sức cấp cứu và chống sốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Dùng tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch nhỏ giọt.

Dạng bột kết tinh để pha tiêm: Sau khi được pha với nước cất pha tiêm, dung dịch protamin sulfat phải được dùng ngay lập tức, phần còn thừa phải vứt bỏ. Nếu dùng nước vô khuẩn dùng để tiêm có alcol benzyllic thì dung dịch protamin sulfat (10 mg/ml) bền vững trong 72 giờ ở 15 - 30 °C.

Dạng dung dịch tiêm: Protamin sulfat chủ yếu dùng để tiêm ở dạng không pha loãng, tuy nhiên có thể pha loãng cùng với dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để truyền tĩnh mạch. Những dung dịch đã pha loãng không được bảo quản và không được chứa chất bảo quản.

Protamin sulfat được dùng để tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền nhỏ giọt tĩnh mạch với tốc độ 5 mg/phút (không vượt quá 50 mg trong khoảng 10 phút).

Liều protamin dùng tùy thuộc vào liều heparin, đường dùng và thời gian kể từ khi bắt đầu dùng heparin. 1 mg protamin trung hòa xấp xỉ 100 dvqt heparin còn lại trong cơ thể. Tuy nhiên mỗi lần không tiêm quá 50 mg protamin.

Vì nồng độ của heparin ở trong máu giảm rất nhanh nên liều dùng của protamin cũng phải giảm nhanh theo thời gian đã trải qua kể từ khi tiêm heparin.

Phải điều chỉnh liều protamin sulfat theo thời gian cephalin hoạt hóa (TCA; aPTT).

Liều lượng:

Quá liều heparin tiêm tĩnh mạch: Sau khi tiêm heparin tĩnh mạch, liều protamin sulfat có thể điều chỉnh như sau:

Thời gian kể từ khi dùng liều heparin cuối cùng	Liều protamin (mg/100 dvqt heparin)
Ít hơn 30 phút	1
Từ 30 phút - 60 phút	0,5 đến 0,75
60 đến 120 phút	0,375 đến 0,5
Trên 120 phút	0,25 đến 0,375

Quá liều heparin truyền tĩnh mạch chậm: Tiêm tĩnh mạch protamin (tốc độ không quá 5 mg/phút), 25 - 50 mg một liều duy nhất khi dùng truyền heparin.

Quá liều heparin tiêm dưới da: Liều khởi đầu 25 - 50 mg, tiêm tĩnh mạch chậm (không quá 5 mg/phút) và tiếp theo truyền nhò giọt phần còn lại để trung hòa trong 8 - 16 giờ. Tối đa 50 mg.

Quá liều heparin phân tử lượng thấp tiêm dưới da: Tiêm tĩnh mạch chậm (tốc độ không quá 5 mg/phút) hoặc truyền tĩnh mạch liên tục, 1 mg protamin trung hòa xấp xỉ 100 dvqt enoxaparin natri hoặc tinzaparin natri, 71 dvqt bemiparin natri, 80 - 120 dvqt certoparin natri, 82 dvqt reviparin natri. Tối đa 50 mg.

Chú ý: Nửa đời của protamin phân tử lượng thấp dài nên ảnh hưởng của nó kéo dài tới 24 giờ sau khi dùng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong tủ lạnh (2 - 8 °C) hoặc ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C, theo hướng dẫn của hãng sản xuất; tránh để đông băng.

Tương kỵ

Protamin sulfat tương kỵ với thuốc kháng sinh (ví dụ: Kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin và penicilin). Không được trộn lẫn với bất kỳ thuốc nào khác nếu không biết sự tương hợp của chúng.

Để truyền tĩnh mạch protamin sulfat được pha trong dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% trong nước.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Dùng quá liều, có thể gây chảy máu. Protamin có tác dụng chống đông máu yếu do có tương tác với tiểu cầu và với nhiều protein khác, trong đó có fibrinogen.

Điều trị: Truyền máu hoặc truyền huyết tương tươi để bù vào lượng máu đã mất. Nếu người bệnh bị hạ huyết áp thì cần phải truyền dịch, adrenalin, dobutamin hoặc dopamin để hồi phục.

Thông tin qui chế

Protamin sulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

PSEUDOEPHEDRIN

Tên chung quốc tế: Pseudoephedrine.

Mã ATC: R01BA02.

Loại thuốc: Thuốc giống thần kinh giao cảm, chống sung huyết mũi đường toàn thân.

Dạng thuốc và hàm lượng

Pseudoephedrin hydrochlorid dạng uống:

Dung dịch 15 mg/5 ml; 30 mg/5 ml; 7,5 mg/0,8 ml;

Viên nén 30 mg, 60 mg;

Viên nén giải phóng kéo dài 120 mg;

Viên nén nhai 15 mg;

Viên nén có nhân giải phóng kéo dài 240 mg (với 180 mg phân nhân và 60 mg giải phóng ngay);

Viên nén bao phim giải phóng kéo dài 120 mg.

Pseudoephedrin hydrochlorid dạng kết hợp:

Viên nang giải phóng kéo dài (60 mg với 6 mg brompheniramin maleat hoặc 120 mg với 12 mg brompheniramin maleate);

Viên nang mềm (30 mg với 200 mg ibuprofen);

Dung dịch (15 mg với 1 mg clorpheniramin maleat và 5 mg dextromethorphan hydrobromid)/5 ml;

Viên nén (30 mg với 325 mg acetaminophen; 30 mg với 2 mg clorpheniramin maleat và 200 mg ibuprofen; 30 mg với 200 mg ibuprofen; 60 mg với 2,5 mg triprolidin hydrochloride);

Viên nén giải phóng kéo dài (60 mg với 600 mg guaifenesin; 120 mg với 60 mg fexofenadin hydrochloride; 120 mg với 2,5 mg methscopolamin nitrat; 240 mg với 180 mg fexofenadin hydrochloride).

Pseudoephedrin sulfat dạng kết hợp:

Viên nén có nhân giải phóng kéo dài (chỉ dùng dạng sulfat): 120 mg với 2,5 mg desloratadin; 120 mg với 6 mg dexbrompheniramin maleat; 120 mg với 5 mg loratadin; 240 mg với 5 mg desloratadin; 240 mg với 10 mg loratadin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pseudoephedrin là một đồng phân lập thể của ephedrin, có tác dụng tương tự như ephedrin nhưng ít gây tăng tần số tim, tăng huyết áp và kích thích thần kinh trung ương hơn so với ephedrin. Pseudoephedrin có tác dụng trực tiếp đến các thụ thể alphaadrenergic, một phần lên thụ thể beta và cũng có tác dụng gián tiếp thông qua việc giải phóng norepinephrin từ noi dự trữ. Pseudoephedrin kích thích trực tiếp trên thụ thể alpha ở niêm mạc đường hô hấp gây co mạch, làm giảm các triệu chứng sung huyết, phù nề niêm mạc mũi, làm thông thoáng đường thở, tăng dẫn lưu dịch mũi xoang.

Pseudoephedrin cũng có tác dụng trên vòi Eustache, cải thiện và làm thông vòi Eustache, cho phép lập lại cân bằng áp lực tai giữa khi có sự thay đổi áp suất bên ngoài (như khi máy bay hạ cánh, lặn dưới nước hoặc khi thở tăng áp). Pseudoephedrin cũng có thể làm giãn cơ trơn phế quản do kích thích thụ thể beta₂, tuy nhiên tác dụng này ít xảy ra khi uống.

Pseudoephedrin được dùng dưới dạng muối hydrochlorid hay sulfat, dùng đơn độc hoặc phối hợp với một số thuốc khác như acetaminophen, clorpheniramin, desloratadin để làm giảm bớt các triệu chứng ngạt mũi, chảy nước mũi, hắt hơi do dị ứng hay không do dị ứng. Trong lâm sàng, uống 60 mg pseudoephedrin có hiệu quả làm đỡ ngạt mũi. Không giống các thuốc tại chỗ chống ngạt mũi, pseudoephedrin không gây hoặc ít gây hiện tượng ngạt mũi nặng trở lại khi ngừng thuốc. Không dùng pseudoephedrin để điều trị tắc mũi do viêm xoang.

Dược động học

Hấp thu: Pseudoephedrin được hấp thu dễ dàng và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Không có bằng chứng cho thấy pseudoephedrin có chuyển hóa qua gan bước đầu. Dung dịch uống với liều 60 mg hoặc 120 mg cho nồng độ đỉnh trong huyết tương theo thứ tự khoảng 180 - 300 hoặc 397 - 422 nanogram/ml, đạt được sau khi uống 1,39 - 2 giờ hoặc 1,84 - 1,97 giờ theo thứ tự. Dạng giải phóng kéo dài hấp thu chậm hơn và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng 3,8 - 6,1 giờ. Dùng dung dịch uống pseudoephedrin hydrochlorid 30 mg hoặc 60 mg cho trẻ em (6 - 12 tuổi), nồng độ đỉnh trong huyết tương theo thứ tự khoảng 244 hoặc 492 nanogram/ml, đạt được sau khi uống 2,1 giờ hoặc 2,4 giờ. Thức ăn làm chậm hấp thu thuốc nếu thuốc ở dạng dung dịch nhưng không ảnh hưởng đến hấp thu ở dạng giải phóng kéo dài. Nồng độ trong huyết tương của pseudoephedrin là 274 nanogram/ml cho tác dụng chống sung huyết mũi khoảng 57,2%. Sau khi uống 60 mg pseudoephedrin hydrochlorid dạng viên nén hoặc dạng dung dịch, tác dụng xuất hiện sau 30 phút và kéo dài trong 4 - 6 giờ. Tác dụng này có thể tồn tại trong 8 giờ nếu uống 60 mg và 12 giờ nếu uống 120 mg dạng giải phóng kéo dài.

Phân bố: Sau khi uống một liều đơn pseudoephedrin hydrochlorid 30 hoặc 60 mg dạng dung dịch cho trẻ em (6 - 12 tuổi), thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định theo thứ tự là 2,6 hoặc 2,4 lít/kg.

Mặc dù còn thiếu thông tin, song pseudoephedrin được cho là qua được nhau thai và dịch não tủy. Pseudoephedrin cũng qua được sữa mẹ, khoảng 0,5% liều uống qua được sữa mẹ trong vòng 24 giờ.

Thải trừ: Pseudoephedrin được chuyển hóa không hoàn toàn (dưới 1%) qua gan bởi N-demethyl hóa tạo thành chất không còn hoạt

tính. Pseudoephedrin và chất chuyển hóa được đào thải qua nước tiểu, 55 - 96% liều dùng được đào thải dưới dạng không đổi. pH nước tiểu có thể ảnh hưởng đến thải trừ của pseudoephedrin, nửa đời kéo dài trong môi trường kiềm (pH 8) và rút ngắn trong môi trường acid (pH 5). Nửa đời thay đổi từ 3 - 6 hoặc 6 - 9 giờ khi pH nước tiểu là 5 hoặc 8 tương ứng. Hệ số thanh thải thận của pseudoephedrin là 7,3 - 7,6 ml/phút/kg ở người lớn. Cho trẻ em 6 - 12 tuổi uống một liều đơn 30 hoặc 60 mg pseudoephedrin hydrochlorid dưới dạng dung dịch, hệ số thanh thải toàn cơ thể nhanh hơn so với ở người lớn, khoảng 10,3 hoặc 9,2 ml/phút/kg theo thứ tự.

Chỉ định

Dùng đường uống để:

Làm giảm tạm thời các triệu chứng sung huyết mũi đi kèm với viêm mũi dị ứng, viêm mũi vận mạch hoặc viêm mũi cấp do cảm lạnh.

Phòng chấn thương màng nhĩ do thay đổi áp suất không khí (khi đi máy bay hoặc khi lặn ở người lớn).

Chống chỉ định

Tăng huyết áp nặng.

Bệnh mạch vành nặng.

Glôcôm góc đóng.

Bí tiểu.

Đang dùng hoặc mới dùng (trong vòng 2 tuần) thuốc ức chế MAO. Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Cũng như các thuốc giống thần kinh giao cảm khác, pseudoephedrin cần thận trọng với các bệnh nhân tăng năng tuyến giáp, đái tháo đường, tăng huyết áp, thiếu máu cơ tim, phì đại tuyến tiền liệt gây đái khó.

Cần thận trọng khi dùng viên pseudoephedrin dạng giải phóng kéo dài đối với người bệnh có hẹp/tắc nghẽn dạ dày - ruột.

Trừ khi được thầy thuốc hướng dẫn, tất cả những người bệnh tự ý dùng pseudoephedrin được khuyên ngừng thuốc nếu thấy xuất hiện các triệu chứng như dễ cáu gắt, căng thẳng, chóng mặt, mất ngủ, hoặc khi triệu chứng sung huyết mũi vẫn tồn tại quá 7 ngày hoặc kèm theo sốt. Những bệnh nhân dùng viên giải phóng kéo dài cần ngừng thuốc và tham vấn ý kiến bác sĩ nếu thấy đau bụng hoặc nôn kéo dài.

Thận trọng khi dùng thuốc cho trẻ em dưới 2 tuổi và người già trên 60 tuổi vì nguy cơ độc tính cao. Thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh suy thận vừa hoặc nặng.

Phải thận trọng khi dùng pseudoephedrin vì có khả năng sử dụng sai mục đích (làm thuốc kích thích thần kinh và có khả năng lạm dụng thuốc).

Thời kỳ mang thai

Các amin giống thần kinh giao cảm là những chất có thể gây quái thai ở một số loài động vật, tuy nhiên chưa tìm thấy mối quan hệ rõ ràng giữa khả năng gây dị tật thai với pseudoephedrin cho người. Có thể thấy tật nứt thành bụng bẩm sinh xảy ra ở trẻ sơ sinh khi mẹ dùng thuốc trong 3 tháng đầu nhưng rất hiếm. Tuy vậy, vẫn cần thận trọng khi dùng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Pseudoephedrin qua sữa mẹ, khoảng 0,5% liều uống qua được sữa mẹ trong vòng 24 giờ. Tuy nhiên, nhiều ý kiến cho rằng nồng độ thực tế của pseudoephedrin không đủ cao để có thể gây những cảnh báo đặc biệt cho trẻ bú mẹ, không có những thay đổi đáng kể cho trẻ khi mẹ dùng thuốc. Nhìn chung, pseudoephedrin vẫn dùng được cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hạn chế chính của liều pháp chống sung huyết mũi dùng tại chỗ bằng các thuốc co mạch giống thần kinh giao cảm là gây hiện tượng hồi ứng, làm bệnh trở lại nặng thêm khi ngừng thuốc. Tuy nhiên, với đường uống, ít gây hiện tượng hồi ứng hơn so với đường dùng tại chỗ, nhưng ít hiệu quả hơn so với thuốc dùng tại chỗ.

Thường gặp, ADR > 1/100

Nhip tim nhanh, lo lắng, bồn chồn, mất ngủ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Ao giác, ban đỏ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Glôcôm góc đóng, bí tiêu.

Liều lượng và cách dùng

Pseudoephedrin được uống dưới dạng muối hydrochlorid hoặc muối sulfat.

Giảm sung huyết mũi và các rối loạn đường hô hấp trên:

Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi là 60 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày. Liều tối đa là 240 mg/ngày.

Trẻ em 6 - 11 tuổi: 30 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày, liều tối đa là 120 mg/ngày.

Trẻ em 2 - 5 tuổi: 15 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày, liều tối đa là 60 mg/ngày.

Trẻ em dưới 2 tuổi: Không có liều cụ thể được khuyến cáo. Cần tham vấn bác sĩ nhi khoa.

Dạng giải phóng kéo dài chỉ dùng cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi (không được nhai, phải uống cả viên): Liều thường dùng loại viên 120 mg là mỗi lần 1 viên, cứ 12 giờ một lần. Loại 240 mg viên nén có nhân giải phóng kéo dài (180 mg phần nhân và 60 mg giải phóng ngay ở phần vỏ ngoài), mỗi ngày 1 viên. Không nên dùng quá liều chỉ định. Cần ngừng thuốc và tham khảo ý kiến bác sĩ nếu triệu chứng tồn tại quá 7 ngày hoặc có kèm theo sốt.

Viêm tai do chấn thương áp lực:

Phòng ngừa viêm tai do chấn thương áp lực khi đi máy bay hoặc khi lặn.

Chỉ dùng ở người lớn. Liều thường dùng là 120 mg (viên nén giải phóng kéo dài) 30 phút trước khi lên máy bay hoặc 60 mg, 30 phút trước khi lặn.

Tương tác thuốc

Với các thuốc giống thần kinh giao cảm khác: Cần hết sức thận trọng vì hiệp đồng tác dụng và tăng độc tính, tốt nhất là không nên phối hợp.

Các thuốc ức chế MAO (IMAO): Không dùng cùng hoặc chỉ dùng cách ít nhất 2 tuần sau khi ngừng thuốc IMAO vì có thể gây cơn tăng huyết áp.

Thuốc khác: Các thuốc ức chế thụ thể beta-adrenergic như propranolol có thể làm tăng tác dụng tăng huyết áp của pseudoephedrin. Pseudoephedrin có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của reserpine, methyldopa, mecamylamine hydrochloride.

Độ ổn định và bảo quản

Pseudoephedrin hydrochloride cần bảo quản ở 15 - 30 °C, tránh ánh sáng. Dung dịch pseudoephedrin không được để đóng băng.

Pseudoephedrin sulfate dạng viên giải phóng kéo dài nên bảo quản ở 2 - 25 °C và tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện quá liều pseudoephedrin thường thấy bởi các dấu hiệu đặc trưng sau: Đau đầu, giãn đồng tử, nôn, buồn nôn, vã mồ hôi, tăng huyết áp, ngoại tâm thu thắt, nhịp tim nhanh, thiếu máu cơ tim, kích động, loạn thần và động kinh. Cháy máu nội sọ, được cho là do tác dụng trực tiếp lên mạch máu não, cũng đã được báo cáo. Điều trị quá liều pseudoephedrin chủ yếu là loại trừ thuốc ra khỏi

cơ thể (dùng than hoạt) và điều trị hỗ trợ. Không dùng ipecac vì nguy cơ gây co giật và tăng áp lực nội sọ. Rửa dạ dày cũng có thể làm tăng áp lực nội sọ. Nếu có tăng áp nội sọ, trước hết phải điều trị tăng huyết áp (dùng natri nitroprussiat). Nếu tim nhanh, dùng esmolol chẹn beta tác dụng ngắn, hoặc labetalol có tác dụng đối kháng cả hai alpha và beta nhưng beta mạnh hơn. Cũng có thể dùng thuốc chẹn calci và nitrat để điều trị tăng huyết áp. Điều trị vật vã, loạn thần bằng benzodiazepin.

Thông tin quy chế

Pseudoephedrin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Artenfed F; Pseudofed.

PYRANTEL

Tên chung quốc tế: Pyrantel.

Mã ATC: P02CC01.

Loại thuốc: Thuốc trị giun.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 125 mg, 250 mg.

Hỗn dịch uống 50 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pyrantel là một thuốc diệt giun có hiệu quả cao với giun đũa (*Ascaris lumbricoides*), giun kim (*Enterobius vermicularis*), *Trichostrongylus* spp., giun xoắn (*Trichinella spiralis*) và giun móc (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*), mặc dù tác dụng trên *Necator americanus* không bằng *Ancylostoma duodenale*. Pyrantel không có tác dụng trên giun tóc *Trichuris trichiura*.

Pyrantel có tác dụng phong bế thần kinh - cơ khử cực trên các loại giun nhạy cảm với thuốc thông qua giải phóng acetylcholin và ức chế cholinesterase, kết quả là kích thích thụ thể nicotin ở hạch của giun nhạy cảm, làm giun bị liệt cứng. Sau đó, giun sẽ bị tống ra ngoài do nhu động ruột. Pyrantel hấp thu kém qua đường tiêu hóa. Sau khi uống một liều duy nhất 11 mg/kg, nồng độ đỉnh trong huyết tương là 50 - 130 nanogram/ml trong vòng 1 - 3 giờ. Thuốc hấp thu vào cơ thể, được chuyển hóa một phần ở gan. Khoảng trên một nửa liều dùng thấy ở dạng không biến đổi trong phân sau khi uống. Dưới 7% liều dùng được đào thải ra nước tiểu dưới dạng không biến đổi và dạng chuyển hóa.

Chỉ định

Pyrantel được dùng cho cả người lớn lẫn trẻ em để điều trị nhiễm một hoặc nhiều loại giun sau đây: Giun đũa, giun móc, giun kim, giun *Trichostrongylus colubriformis* và *T. orientalis*.

Chống chỉ định

Quá mẫn với pyrantel.

Không dùng cho trẻ em dưới 2 tuổi vì chưa xác định được độ an toàn ở lứa tuổi này.

Thận trọng

Cần thận trọng với người bệnh bị tổn thương chức năng gan.

Vệ sinh thật kỹ nơi ở và quần áo để diệt hết trứng giun kim để phòng tái nhiễm.

Thời kỳ mang thai

Việc dùng pyrantel cho người mang thai còn chưa được nghiên cứu kỹ. Cho đến nay chưa thấy thông báo về nguy hại cho trẻ sơ sinh khi bà mẹ đã dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên chỉ nên dùng khi thật cần thiết sau 3 tháng đầu của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa biết thuốc tiết vào sữa với mức độ nào, nhưng do thuốc được hấp thu rất kém nên nồng độ thuốc trong sữa có thể không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của pyrantel thường nhẹ và thoáng qua. Pyrantel dung nạp tốt và không làm biến màu niêm mạc miệng khi uống, cũng như không làm quần áo bị biến màu khi đánh bẩn phân.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn (4%), ỉa chảy (4%), đau bụng (4%), nôn (2%).

TKTW: Đau đầu (3%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Chán ăn, sốt.

TKTW: Tình trạng buồn ngủ, có người lại mất ngủ, chóng mặt, hoa mắt.

Da: Phát ban.

Gan: Tăng aspartat aminotransferase (AST).

Liều lượng và cách dùng

Pyrantel thường dùng dưới dạng muối pamoat (còn gọi là embonat). Hàm lượng tính theo pyrantel base; 2,9 g pyrantel embonat tương đương với 1 g pyrantel.

Nhiễm giun đũa, giun kim, giun móc, giun *Trichostrongylus*: Dùng liều duy nhất 10 mg (dạng base)/kg. Hiệu quả diệt giun sẽ cao hơn nếu nhắc lại liều trên sau 2 - 4 tuần điều trị.

Nhiễm giun móc: Dùng liều duy nhất 20 mg/kg/ngày, trong 2 ngày liên tiếp; hoặc 10 mg/kg/ngày, trong 3 ngày liên tiếp.

Nhiễm giun đũa đơn độc: Dùng liều duy nhất 5 mg/kg. Trong chương trình điều trị cho toàn dân chống nhiễm giun đũa: Dùng liều duy nhất 2,5 mg/kg, 3 - 4 lần trong 1 năm.

Nhiễm giun xoắn: Dùng liều 10 mg/kg/ngày trong 5 ngày liên tiếp. Tốt nhất là dùng thuốc giữa các bữa ăn, trước và sau khi dùng thuốc không cần phải theo chế độ ăn uống đặc biệt, không nhịn đói và không cần dùng thêm thuốc tây.

Tương tác thuốc

Piperazin và pyrantel pamoat có tác dụng đối kháng trên giun nên không dùng phối hợp.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ẩm.

Thông tin qui chế

Pyrantel embonat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013. Pyrantel có trong Danh mục tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Hamatintox; Helmintox; Panatel-125; Pyrantelum Madana.

PYRAZINAMID

Tên chung quốc tế: Pyrazinamide.

Mã ATC: J04AK01.

Loại thuốc: Thuốc chống lao.

Dạng dùng và hàm lượng

Viên nén: 0,5 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pyrazinamid, một dẫn xuất của niacinamid là một thuốc chống lao tổng hợp. Thuốc được dùng trong phác đồ điều trị nhiều thuốc để chống lao, chủ yếu dùng trong 8 tuần đầu của hóa trị liệu ngắn ngày. Pyrazinamid có thể kìm khuẩn hoặc diệt khuẩn, phụ thuộc

vào nồng độ thuốc đến được vị trí nhiễm khuẩn và tính nhạy cảm của vi khuẩn. *In vitro* và *in vivo*, thuốc chỉ tác dụng ở pH acid nhẹ. Cơ chế tác dụng chính xác chưa biết đầy đủ. Tác dụng diệt *Mycobacterium* phụ thuộc một phần vào sự chuyển đổi của thuốc thành acid pyrazinoic (POA). Các chủng *M. tuberculosis* nhạy cảm với thuốc tạo ra pyrazinamidase, một enzym khử amin của pyrazinamid thành POA. POA có hoạt tính đặc hiệu kháng *M. tuberculosis*. Ngoài ra, POA cũng hạ thấp pH môi trường xuống dưới pH cần thiết cho sự phát triển của *M. tuberculosis*, góp phần vào hoạt tính kháng khuẩn của thuốc. Pyrazinamid có tác dụng diệt trực khuẩn lao (*Mycobacterium tuberculosis*), nhưng không có tác dụng với các *Mycobacterium* khác hoặc các vi khuẩn khác *in vitro*. Pyrazinamid được xem là thuốc chống lao hàng đầu cho tất cả các dạng lao do *Mycobacterium tuberculosis* đã biết hoặc được cho là nhạy cảm với thuốc. Pyrazinamid đặc biệt hữu ích trong điều trị viêm màng não do lao vì thuốc thẩm thấu tốt qua màng não. Ngoài ra, pyrazinamid còn được dùng trong nhiều phác đồ điều trị đa thuốc được sử dụng trong quản lý bệnh nhân điều trị thất bại hoặc bệnh lao phổi kháng thuốc. Nồng độ tối thiểu ức chế trực khuẩn lao là dưới 20 microgam/ml ở pH 5,6; thuốc hầu như không tác dụng ở pH trung tính.

Pyrazinamid có tác dụng với trực khuẩn lao còn tồn tại trong môi trường nội bào có tính acid của đại thực bào. Đáp ứng viêm ban đầu với hóa trị liệu làm tăng số vi khuẩn trong môi trường acid. Khi đáp ứng viêm giảm và pH tăng thì hoạt tính diệt khuẩn của pyrazinamid giảm. Tác dụng phụ thuốc vào pH giải thích hiệu lực lâm sàng của thuốc trong giai đoạn 8 tuần đầu hóa trị liệu ngắn ngày. Trực khuẩn lao kháng thuốc nhanh khi dùng pyrazinamid đơn độc.

Dược động học

Pyrazinamid được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được 2 giờ sau khi uống một liều 1,5 g là khoảng 33 microgam/ml và với liều 3 g là 59 microgam/ml. Nồng độ trong huyết tương của acid pyrazinoic, chất chuyển hóa chính của pyrazinamid thường lớn hơn nồng độ thuốc mẹ và đạt đỉnh trong vòng 48 giờ sau khi uống. Thuốc phân bố vào các mô và dịch của cơ thể kể cả gan, phổi, dịch não tủy. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy tương đương với nồng độ ổn định trong huyết tương ở những người bệnh viêm màng não. Pyrazinamid gắn với protein huyết tương khoảng 50%; thuốc phân bố vào sữa.

Nửa đời thải trừ của thuốc là 9 - 10 giờ, dài hơn khi bị suy thận hoặc suy gan. Pyrazinamid bị thủy phân ở gan thành chất chuyển hóa chính có hoạt tính là acid pyrazinoic, chất này sau đó bị hydroxyl hóa thành acid 5-hydroxy pyrazinoic, là chất đào thải chủ yếu. Thuốc đào thải qua thận, chủ yếu do lọc ở cầu thận. Khoảng 70% liều uống đào thải trong vòng 24 giờ chủ yếu ở dạng chuyển hóa và khoảng 4% ở dạng không chuyển hóa. Pyrazinamid được loại bỏ bằng thẩm tách.

Chỉ định

Pyrazinamid được chỉ định để điều trị lao các thể mới chẩn đoán do *M. tuberculosis* đã biết hoặc cho rằng nhạy cảm, phối hợp với các thuốc chống lao khác (ít nhất 3 thuốc) trong giai đoạn đầu (2 tháng) của liệu trình chống lao ngắn (6 - 8 tháng). Ngoài ra, pyrazinamid còn được dùng trong phác đồ điều trị lao kháng thuốc. Chương trình chống lao Việt Nam dùng phối hợp pyrazinamid với isoniazid, streptomycin và rifampicin trong giai đoạn đầu.

Chống chỉ định

Tổn thương gan nặng, bệnh gút cấp hoặc urê huyết cao, loạn chuyển hóa porphyrin, mẫn cảm với thuốc hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Người bệnh có tiền sử đái tháo đường (khó kiểm soát bệnh đái tháo đường khi dùng pyrazinamid), viêm khớp, tiền sử bệnh gút (tránh dùng khi có cơn cấp tính) cấp, suy thận (có thể cần phải giảm liều ở người có tổn thương thận). Thận trọng với người có rối loạn chức năng gan, nên đánh giá chức năng gan trước và thường xuyên trong quá trình điều trị. Hội Lồng ngực Anh khuyến cáo nên tạm ngừng sử dụng pyrazinamid nếu nồng độ enzym aminotransferase trong huyết tương cao gấp 5 lần giới hạn trên bình thường hoặc nếu nồng độ bilirubin tăng cho đến khi chức năng gan trở lại bình thường. WHO khuyến cáo không được dùng lại pyrazinamid nếu viêm gan dẫn tới vàng da lâm sàng. Ở trẻ em, ngừng sử dụng pyrazinamid nếu có các triệu chứng như buồn nôn liên tục, nôn, khó chịu hoặc vàng da tiến triển.

Thời kỳ mang thai

Có thể dùng pyrazinamid cho người mang thai, phối hợp với rifampicin và isoniazid.

Thời kỳ cho con bú

Pyrazinamid tiết vào sữa mẹ với lượng nhỏ, người mẹ cho con bú có thể dùng pyrazinamid.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thông thường nhất là gây độc cho gan và phụ thuộc vào liều dùng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Gan: Viêm gan.

Chuyển hóa: Tăng acid uric máu có thể gây cơn gút.

Cơ xương, khớp: Đau các khớp lớn và nhỏ, đau cơ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Khớp xương: Viêm khớp.

TKTW: Sốt.

Chuyển hóa: Thiếu máu nguyên hồng cầu, giảm tiểu cầu, gan to, lách to, vàng da.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn.

Chuyển hóa: Loạn chuyển hóa porphyrin.

Tiết niệu: Khó tiêu tiện, viêm thận kẽ.

Da: Mẩn cảm ánh sáng, ngứa, phát ban.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần kiểm tra chức năng gan trước, trong và sau khi điều trị với pyrazinamid. Nếu có dấu hiệu tổn thương gan nặng, phải ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng: Giai đoạn đầu trong liệu pháp phối hợp.

Người lớn:

Điều trị hàng ngày: 15 - 30 mg/kg (tối đa 3 g), 1 lần/ngày.

Điều trị cách quãng: 50 - 70 mg/kg, 2 lần/tuần.

Trẻ em:

Điều trị hàng ngày: 15 - 30 mg/kg (tối đa 2 g/ngày), 1 lần/ngày.

Điều trị cách quãng: 50 mg/kg (tối đa 2 g/lần), 2 lần/tuần.

Nhiễm/phơi nhiễm HIV: 20 - 40 mg/kg/liều, 1 lần/ngày (tối đa 2 g/ngày).

WHO khuyến cáo liều cho cả người lớn và trẻ em: 25 mg/kg/ngày, 1 lần/ngày khi điều trị hàng ngày hoặc 35 mg/kg/ngày khi điều trị cách quãng, tuần 3 lần.

Điều chỉnh liều cho người suy thận: Người lớn nếu $\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/phút}$ hoặc đang chạy thận: 25 - 35 mg/kg/lần, 3 lần/tuần sau khi chạy thận.

Cách dùng:

Để tránh trực khuẩn đột biến kháng thuốc trong điều trị bệnh lao, không bao giờ chỉ dùng một loại thuốc (đơn trị liệu) mà phải có sự phối hợp pyrazinamid với các thuốc có tác dụng khác, nhất là trong

giai đoạn điều trị tấn công ban đầu. Điều trị bệnh lao có 2 giai đoạn: Giai đoạn tấn công ban đầu (thường là 2 tháng, có khi 3 tháng) và giai đoạn duy trì (thường là 4 - 5 hoặc 6 tháng). Hiện nay, WHO đề ra cho các Chương trình chống lao quốc gia một số công thức điều trị lao. Từng Chương trình chống lao quốc gia, tùy theo tình hình bệnh tật, khả năng cung ứng của ngân sách quốc gia, tình hình trang thiết bị y tế và tổ chức mạng lưới chống lao của nước mình mà lựa chọn dùng những công thức thích hợp. Các công thức đó là: 2 EHRZ (SHRZ)/6 HE hoặc 2 EHRZ (SHRZ)/4 HR hoặc 2 EHRZ (SHRZ)/4 H_3R_3 dùng cho lao mới được phát hiện và điều trị lần đầu: Lao phổi, đờm BK soi trực tiếp (+), lao phổi, đờm BK soi trực tiếp (-) nhưng diện tổn thương rộng và lao ngoài phổi thể nặng.

2 HRZ/6 HE hoặc 2 HRZ/4 HR hoặc 2 HRZ/4 H_3R_3 dùng cho lao phổi mới được phát hiện, đờm BK soi trực tiếp (-) diện tổn thương hẹp và lao ngoài phổi thể nhẹ.

2 SHRZE/1 HRZE/5 $\text{H}_3\text{R}_3\text{E}_3$ hoặc 2 SHRZE/1 HRZE/5 HRE dùng cho những trường hợp điều trị thất bại, bỏ dở điều trị hoặc tái phát khi đã được dùng một trong các công thức điều trị lần đầu.

Ở Việt Nam, chương trình chống lao quốc gia đã và đang dùng công thức 2 S(E)HRZ/6 HE hoặc 2 S(E)RHZ/4RH (chỉ áp dụng khi thực hiện kiểm soát trực tiếp cả giai đoạn duy trì) để điều trị lao mới phát hiện và công thức 2 SHRZE/1 HRZE/5 $\text{H}_3\text{R}_3\text{E}_3$ để điều trị lao tái phát, thất bại điều trị, điều trị lại sau bỏ trị, một số thể lao nặng. Công thức 2 HRZE/4 HR hoặc 2 HRZ/4 HR được dùng điều trị lao trẻ em, nhưng đối với thể nặng có thể bổ sung thêm S vào giai đoạn tấn công ban đầu. Để điều trị lao ở phụ nữ có thai hoặc cho con bú, dùng công thức 2 RHZE/4RH; công thức 2 RHZ/4RH cho người suy thận.

Chú thích cho các phác đồ trên:

Mã chuẩn dùng cho các công thức điều trị lao. Mỗi thuốc chống lao có một tên viết tắt bằng chữ cái: H = isoniazid, R = rifampicin, S = streptomycin, Z = pyrazinamid, E = ethambutol. Một công thức có 2 giai đoạn được phân cách bởi dấu “/”. Con số đứng trước một giai đoạn là thời gian của giai đoạn đó tính bằng tháng. Con số đứng dưới và sau một chữ cái là số lần dùng thuốc đó trong một tuần. Nếu không có con số nào đứng dưới và sau một chữ cái thì thuốc đó được dùng điều trị hàng ngày. Các thuốc để lựa chọn dùng thay thế được biểu thị bằng chữ cái ở trong các ngoặc đơn.

Tương tác thuốc

Pyrazinamid làm tăng acid uric huyết và làm giảm hiệu quả của các thuốc trị bệnh gút như allopurinol, colchicin, probenecid, sulfinpyrazone. Sự tương tác phức tạp xảy ra khi pyrazinamid và probenecid được dùng cho người bị bệnh gút đã được nghiên cứu. Sự bài tiết của urat qua nước tiểu phụ thuộc liều dùng và thời gian dùng của 2 loại thuốc này. Probenecid ngăn chặn sự bài tiết của pyrazinamid. Một nghiên cứu được động học đã phát hiện rằng, allopurinol làm tăng nồng độ acid pyrazinoic (chất chuyển hóa chính của pyrazinamid), do đó, allopurinol cũng không phù hợp để điều trị tăng acid uric huyết do pyrazinamid gây ra.

Pyrazinamid làm giảm nồng độ cyclosporin khi dùng đồng thời. Phải theo dõi nồng độ cyclosporin trong huyết thanh.

Nồng độ của pyrazinamid bị giảm khi dùng với các thuốc kháng virus (zidovudine).

Pyrazinamid có tác dụng hiệp đồng kháng vi khuẩn lao với clarithromycin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong bao bì kín, để ở 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường, như AST, ALT tăng. Tăng tự phát này trở lại bình thường khi ngừng dùng thuốc.

Xử trí: Rửa dạ dày, điều trị hỗ trợ. Có thể thâm tách phúc mạc hoặc thâm tách máu để loại bỏ pyrazinamid.

Thông tin qui chế

Pyrazinamid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Pyrabru; Pyrafat; PZA 500.

PYRIDOSTIGMIN BROMID

Tên chung quốc tế: Pyridostigmine bromide.

Mã ATC: N07AA02.

Loại thuốc: Thuốc kháng cholinesterase, thuốc chống nhược cơ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ông tiêm 5 mg/ml (2 ml).

Siro 60 mg/5 ml.

Viên nén 60 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài 180 mg (60 mg được giải phóng ngay lập tức và 120 mg giải phóng sau 8 - 12 giờ).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pyridostigmin bromid là một chất kháng cholinesterase, do đó ức chế sự thủy phân của acetylcholin. Cơ chế tác dụng là cạnh tranh với acetylcholin gắn với enzym cholinesterase, do đó acetylcholin tích lũy ở các synap thần kinh phó giao cảm và tác dụng của nó được kéo dài và tăng lên. Với bản chất là một hợp chất amoni bắc bón, pyridostigmin bromid gây ức chế thuận nghịch hoạt tính enzym cholinesterase có tác dụng giống neostigmin, nhưng tác dụng xuất hiện chậm và kéo dài hơn, vì thế thuốc được dùng chủ yếu trong điều trị bệnh nhược cơ. Khoảng cách giữa các liều của pyridostigmin dài hơn so với neostigmin, tạo thuận lợi trong điều trị bệnh nhược cơ. Vì thế có thể kết hợp pyridostigmin với neostigmin trong điều trị bệnh nhược cơ, thí dụ dùng pyridostigmin trong ngày và tối, neostigmin dùng vào buổi sáng.

Thuốc gây đáp ứng cholinergic toàn thân bao gồm tăng trương lực cơ xương và cơ ruột, co đồng tử, co thắt tử cung, co thắt phế quản, chậm nhịp tim, tăng tiết ở các tuyến ngoại tiết. Pyridostigmin có tác dụng giống cholin trực tiếp trên cơ xương.

Dược động học:

Pyridostigmin được hấp thu ít qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng đường uống của pyridostigmin chỉ khoảng 10 - 20%. Pyridostigmin được hấp thu nhiều nhất ở tá tràng.

Pyridostigmin phân bố ở dịch ngoại bào. Thuốc không vào được hệ TKTW. Thuốc qua nhau thai và làm giảm hoạt tính cholinesterase huyết tương thai nhi sau khi mẹ uống thuốc liều cao. Thể tích phân bố khoảng 19 ± 12 lít.

Pyridostigmin bị thủy phân bởi cholinesterase và cũng bị chuyển hóa ở gan.

Khoảng 80 - 90% pyridostigmin được bài tiết qua thận ở dạng không chuyển hóa, thuốc và chất chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 1,05 - 1,86 giờ khi tiêm tĩnh mạch trong khi đó khi sử dụng thuốc qua đường uống thì nửa đời thải trừ kéo dài khoảng 3 giờ. Đặc biệt ở các người bệnh mất chức năng thận thì nửa đời thải trừ có thể kéo dài tới 6,3 giờ. Một phần rất nhỏ được thải qua sữa.

Pyridostigmin bắt đầu có tác dụng sau 15 - 30 phút khi sử dụng qua đường uống hoặc tiêm bắp và sau 2 - 5 phút khi tiêm tĩnh mạch và kéo dài trong 6 - 8 giờ đối với đường uống, 2 - 3 giờ với đường tiêm tĩnh mạch.

Chỉ định

Bệnh nhược cơ.

Quá liều thuốc giãn cơ kiểu khử cực.

Các trường hợp liệt ruột hoặc bí tiểu sau phẫu thuật.

Để phòng nhiễm độc thần kinh do phoi nhiễm khí ga (Hội chứng Soman trong quân đội).

Chống chỉ định

Quá mẫn với các thuốc kháng cholinesterase.

Người tắc ruột và tắc đường tiết niệu kiểu cơ học.

Thận trọng

Người động kinh, hen phế quản, nhịp tim chậm, mới tắc mạch vành, cường đối giao cảm, cường tuyến giáp, loạn nhịp tim hoặc loét dạ dày. Tránh uống liều cao ở những người mắc chứng ruột kết to hoặc giảm nhu động dạ dày - ruột.

Ở một số người, pyridostigmin bromid kéo dài tác dụng hơn neostigmin nên thường hay xảy ra các cơn tăng acetylcholin.

Khi sử dụng pyridostigmin để điều trị bệnh nhược cơ, cần lưu ý rằng, với cùng một liều thuốc kháng cholinesterase, có thể có những đáp ứng khác nhau ở những nhóm cơ riêng biệt: Gây yếu ở một nhóm cơ này trong khi đó lại làm tăng lực cơ ở nhóm khác. Những cơ ở cổ và các cơ nhai, nuốt thường là nhóm cơ đầu tiên bị yếu đi khi dùng thuốc quá liều. Phải đo dung tích sống bất cứ khi nào tăng liều để có thể điều chỉnh liều thuốc kháng cholinesterase nhằm đảm bảo tốt chức năng hô hấp.

Pyridostigmin qua được nhau thai và bài tiết vào sữa mẹ, vì thế phải sử dụng thận trọng đối với người mang thai và cho con bú.

Sử dụng thuốc có tác dụng chống tiết cholin hoặc tác dụng giống như atropin phải hết sức cẩn thận, khi người bệnh cũng được điều trị bằng pyridostigmin vì các triệu chứng quá liều có thể bị che lấp bởi pyridostigmin, hoặc ngược lại, các triệu chứng dùng pyridostigmin quá liều cũng có thể bị che lấp bởi atropin và các thuốc giống atropin.

Thời kỳ mang thai

Tính an toàn của pyridostigmin ở người mang thai vẫn chưa được xác định. Những thuốc kháng cholinesterase có thể gây kích thích tử cung và gây đẻ non khi tiêm tĩnh mạch cho người mang thai gần kỳ sinh. Tuy nhiên, pyridostigmin đã được sử dụng trong thai kỳ mà không gây dị dạng cho thai.

Đã quan sát được tình trạng yếu cơ tạm thời ở khoảng 10 - 20% trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng thuốc kháng cholinesterase để điều trị bệnh nhược cơ. Vì vậy, việc sử dụng pyridostigmin cho người mang thai cần phải cân nhắc giữa lợi ích và nguy hại cho mẹ và con. Khi cần thiết phải sử dụng pyridostigmin cho người mẹ bị nhược cơ, có thể sử dụng một liều 1 giờ trước khi chuyển dạ ở giai đoạn hai để dễ dàng sinh nở và cần theo dõi trẻ sơ sinh trong suốt quá trình và ngay sau sinh.

Thời kỳ cho con bú

Pyridostigmin bài tiết một phần vào sữa mẹ, vì vậy không nên dùng khi cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR hay gặp nhất là nôn. ADR thường liên quan tới quá liều và thường thuộc 2 kiểu: Các triệu chứng giống muscarin và các triệu chứng giống nicotin.

Triệu chứng chính của quá liều trong trường hợp bệnh nhược cơ là làm tăng yếu cơ.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Tăng tiết mồ hôi, chán ăn.

Tuần hoàn: Nhịp tim chậm, nhưng thỉnh thoảng lại có giai đoạn nhịp tim nhanh.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, tăng nhu động, đau bụng, tiết nước bọt.

Hô hấp: Tăng tiết dịch, co thắt phế quản, viêm mũi.
 Thần kinh: Yếu cơ, liệt nhẹ, co giật, co cứng cơ cục bộ.
 Tiết niệu - sinh dục: Tiểu tiện không chủ động.
 Mắt: Co đồng tử, tăng tiết nước mắt, mờ mắt, viêm kết mạc.
Ít gấp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Chóng mặt.
 Tuần hoàn: Tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp.
 TKTW: Thao thức, mất ngủ.
Hiếm gặp, ADR < 1/1 000
 Da: Ngoài da, rụng tóc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Pyridostigmin bromid có thể uống hoặc tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch rất chậm.

Liều lượng:

Điều trị chứng nhược cơ: Liều lượng có thể thay đổi từng ngày, tùy theo tình trạng sức khỏe về thể chất và tinh thần của người bệnh. Liều phải điều chỉnh để người bệnh có mức liều cao lúc phải gắng sức nhiều (thí dụ 30 - 45 phút trước khi ăn để giúp người bệnh khi khó nuốt). Pyridostigmin uống cùng với sữa hoặc thức ăn gây ít tác dụng phụ muscarinic.

Dạng uống (siro và viên nén)

Người lớn và thiếu niên: Có sự dao động liều lớn đối với từng bệnh nhân, mức liều thường từ 60 - 1 500 mg/ngày và chia làm 5 - 6 liều. Liều thường dùng là 600 mg/ngày. Trước hết dùng liều 30 - 60 mg, cách 3 - 4 giờ một lần. Sau đó, liều duy trì: 60 - 1 200 mg/ngày (thường dùng 600 mg).

Trẻ em: Tống liều hàng ngày thường là 7 mg/kg thể trọng (hoặc 200 mg/m² diện tích cơ thể) chia làm 5 hoặc 6 lần. Có thể dùng liều đầu tiên là 30 mg cho trẻ dưới 6 tuổi hoặc 60 mg cho trẻ 6 - 12 tuổi. Liều này được tăng thêm dần 15 - 30 mg hàng ngày, cho đến khi đạt được hiệu quả mong muốn, nhưng tổng liều không vượt quá 360 mg/ngày.

Dạng uống, tác dụng kéo dài (viên nén giải phóng hoạt chất từ từ)
Điều trị bệnh nhược cơ nặng:

Người lớn và thiếu niên: 180 - 540 mg/lần; 1 hoặc 2 lần/ngày, cách nhau ít nhất 6 giờ.

Dạng tiêm (tiêm tĩnh mạch rất chậm hoặc tiêm bắp)

Người lớn và thiếu niên: 2 mg/lần; tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, cách 2 - 4 giờ/lần (xấp xỉ 1/30 của liều uống thường dùng) và cần theo dõi chặt chẽ các phản ứng cường giao cảm.

Trẻ em: 50 - 150 microgam/kg thể trọng, tiêm bắp 4 - 6 giờ/lần.

Trẻ sơ sinh: Neostigmin thường được ưa dùng hơn, tuy pyridostigmin cũng đã được dùng. Liều từ 50 - 150 microgam/kg, tiêm bắp hoặc 5 - 10 mg uống cách 4 - 6 giờ/lần. Ít khi phải điều trị quá 8 tuần tuổi.

Ghi chú: Trên thực tế, có thể sử dụng dung dịch pyridostigmin 0,25% - 0,5% để kích thích ruột khi bị liệt ruột sau phẫu thuật (tiêm dưới da, 1 - 3 ống/ngày; ống 1 ml; 0,1%).

Chú ý: Tiêm tĩnh mạch atropin sulphat (0,6 - 1,2 mg) ngay trước khi tiêm pyridostigmin để giảm tối đa các ADR.

Người lớn: Tiêm 0,1- 0,25 mg/kg/liều, thông thường liều 10 - 20 mg đủ hiệu quả.

Trẻ em: Tiêm mức liều từ 0,1 - 0,25 mg/kg.

Phòng hội chứng Soman - phơi nhiễm độc thần kinh do khí ga:

Người lớn: Uống 30 mg mỗi 8 giờ, bắt đầu tiêm trước vài giờ khi phải tiếp xúc với hơi ga, dừng sử dụng khi có dấu hiệu nhiễm độc thần kinh. Sau đó sử dụng atropin và pralidoxim.

Tương tác thuốc

Pyridostigmin dùng đường tiêm đối kháng một cách hiệu quả tác dụng của các thuốc giãn cơ không khử cực (như tubocurarin, metocurin, galamin hoặc pancuronium) và tương tác này được sử dụng có lợi trong điều trị nhằm đảo nghịch sự giãn cơ sau phẫu thuật.

Atropin đối kháng với tác dụng muscarinic của pyridostigmin và tương tác này được sử dụng để chống các tác dụng muscarinic khi ngộ độc pyridostigmin.

Dexpanthenol có thể hiệp đồng tác dụng với pyridostigmin bằng cách tăng sản xuất acetylcholin.

Các thuốc kháng cholinesterase đôi khi có hiệu lực để đảo nghịch sự chẹn thần kinh - cơ do các kháng sinh aminoglycosid gây ra. Tuy nhiên, các kháng sinh aminoglycosid, các thuốc tê và một số thuốc mê, thuốc chống loạn nhịp, các thuốc gây cản trở dẫn truyền thần kinh cơ phải được sử dụng thận trọng ở người nhược cơ nặng và liều của pyridostigmin có thể phải tăng lên sao cho phù hợp.

Các thuốc tăng tác dụng cũng như độc tính của pyridostigmin: Mức độ tác dụng của pyridostigmin có thể tăng khi sử dụng cùng với các thuốc chẹn beta, các chất tăng tiết cholin và succinyl cholin.

Pyridostigmin có thể tăng mức độ tác dụng của các thuốc corticoid toàn thân và bạch cầu và có thể làm giảm tác dụng của methocarbamol khi cùng sử dụng.

Độ ổn định và bảo quản

Tránh xa tầm với của trẻ em, tránh nóng và ánh sáng trực tiếp. Không để thuốc tiêm và siro đông băng.

Thuốc tiêm: Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng.

Thuốc viên: Bảo quản lạnh từ 2 - 8 °C, tránh ánh sáng. Thuốc ổn định ở nhiệt độ phòng trong vòng 3 tháng.

Tương ky

Tránh dùng pyridostigmin và atropin trong cùng một bom tiêm.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng (con tăng tiết acetylcholin)

Tác dụng muscarinic: Đau quặn bụng, tăng nhu động ruột, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, tăng tiết nước bọt và dịch phế quản, toát mồ hôi, co đồng tử.

Tác dụng nicotinic: Yếu cơ, co cứng cơ cục bộ và chuột rút.

TKTW: Kích động, thao thức, mất phân xạ, nói líu nhíu.

Tuần hoàn: Chậm nhịp tim, hạ huyết áp, ngừng tim.

Tiêu hóa: Các triệu chứng tiêu hóa xảy ra sớm nhất sau khi uống thuốc: Chán ăn, buồn nôn, nôn, chuột rút bụng, ỉa chảy.

Xử trí:

Ngừng thuốc ngay lập tức. Những tác dụng muscarinic là nặng nhất và có thể kiểm soát bằng atropin (2 mg, tiêm tĩnh mạch, sau đó tiêm bắp, cứ 2 - 4 giờ một lần, tùy theo cần thiết, để giảm khó thở), nhưng phải tránh quá liều atropin.

Những tác dụng trên cơ xương sau quá liều pyridostigmin không dịu bớt khi điều trị bằng atropin.

Người bệnh ngộ độc do dùng thuốc kháng cholinesterase không được dùng aminophylin, morphin, phenothiazin, thuốc an thần kinh, reserpine, succinylcholin, theophyllin hoặc không được truyền một lượng dịch lớn.

Thông tin qui chế

Pyridostigmin bromid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Basori; Dostrep; Mestinon S.C.; Meshanon.

PYRIDOXIN HYDROCLORID (Vitamin B₆)

Tên chung quốc tế: Pyridoxine hydrochloride.

Mã ATC: A11HA02.

Loại thuốc: Vitamin nhóm B.

Dạng dùng và hàm lượng

Viên nén: 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg.

Viên nén tác dụng kéo dài: 100 mg, 200 mg, 500 mg.

Viên nang tác dụng kéo dài: 150 mg.

Hỗn dịch uống: 200 mg/5 ml (120 ml).

Thuốc tiêm: 100 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vitamin B₆ là vitamin nhóm B tan trong nước, tồn tại dưới 3 dạng: Pyridoxal, pyridoxin và pyridoxamin, khi vào cơ thể biến đổi thành dạng hoạt động pyridoxal phosphat và pyridoxamin phosphat. Hai chất này hoạt động như những coenzym trong chuyển hóa protein, glucid và lipid. Pyridoxin tham gia tổng hợp acid gamma-aminobutyric (GABA) trong hệ thần kinh trung ương và tham gia tổng hợp hemoglobin.

Nhu cầu hàng ngày cho trẻ em là 0,3 - 2 mg, người lớn khoảng 1,6 - 2 mg và người mang thai hoặc cho con bú là 2,1 - 2,2 mg. Hiếm gặp tình trạng thiếu hụt vitamin B₆ ở người, nhưng có thể xảy ra trong trường hợp rối loạn hấp thu, rối loạn chuyển hóa bẩm sinh hoặc rối loạn do thuốc gây nên. Khi thiếu hụt do dinh dưỡng, ít gặp trường hợp thiếu đơn độc một vitamin nhóm B, vì vậy bổ sung vitamin dưới dạng hỗn hợp có hiệu quả hơn dùng đơn lẻ. Tốt nhất vẫn là cải thiện chế độ ăn. Thịt, cá, trứng, sữa, gan, thận, rau, hoa quả là nguồn cung cấp pyridoxin thiên nhiên phong phú. Nhu cầu cơ thể tăng và việc bổ sung vitamin B₆ có thể cần thiết trong các trường hợp sau đây: Nghiện rượu, bong bóng, suy tim sung huyết, sốt kéo dài, cắt dạ dày, lọc máu, cường tuyến giáp, nhiễm khuẩn, bệnh đường ruột (như ỉ chảy, viêm ruột), kém hấp thu liên quan đến bệnh về gan - mật. Với người bệnh điều trị bằng isoniazid hoặc phụ nữ uống thuốc tránh thai, nhu cầu vitamin B₆ hàng ngày nhiều hơn bình thường.

Thiếu hụt pyridoxin có thể dẫn đến thiếu máu nguyên bào sắt, viêm dây thần kinh ngoại vi, viêm da tăng bã nhờn, khô nứt môi.

Ở một số rất hiếm trẻ sơ sinh bị hội chứng lệ thuộc pyridoxin di truyền. Cần phải dùng một lượng lớn pyridoxin trong tuần đầu sau đẻ để ngăn chặn cơn co giật. Cũng đã phát hiện được thiếu máu nguyên bào sắt di truyền đáp ứng với pyridoxin.

Một số rối loạn chuyển hóa: Acid xanthurenic - niệu, cystathionin - niệu tiên phát, tăng oxalat - niệu tiên phát (do di truyền): Có thể đáp ứng với liều cao pyridoxin.

Dược động học

Hấp thu: Vitamin B₆ được hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa, có thể bị giảm ở người bị mắc các hội chứng kém hấp thu hoặc sau khi cắt dạ dày. Nồng độ bình thường của pyridoxin trong huyết tương: 30 - 80 nanogram/ml.

Phân bố: Sau khi tiêm hoặc uống, thuốc phân tán rộng rãi ở gan, một phần ít hơn ở cơ và não. Dự trữ toàn cơ thể vitamin B₆ ước lượng khoảng 167 mg. Các dạng chính của vitamin B₆ trong máu là pyridoxal và pyridoxal phosphat, liên kết cao với protein. Pyridoxal qua nhau thai và nồng độ trong huyết tương bào thai gấp 5 lần nồng độ trong huyết tương mẹ. Nồng độ vitamin B₆ trong sữa mẹ khoảng 150 - 240 nanogram/ml sau khi mẹ uống 2,5 - 5 mg vitamin B₆ hàng ngày. Sau khi mẹ uống dưới 2,5 mg vitamin B₆ hàng ngày, nồng độ vitamin B₆ trong sữa mẹ trung bình 130 nanogram/ml.

Chuyển hóa: Ở hồng cầu, pyridoxin chuyển thành pyridoxal phosphat và pyridoxamin chuyển thành pyridoxamin phosphat. Ở gan, pyridoxin phosphoryl hóa thành pyridoxin phosphat và chuyển amin thành pyridoxal và pyridoxamin để nhanh chóng được phosphoryl hóa. Riboflavin cần thiết để chuyển pyridoxin phosphat thành pyridoxal phosphat.

Thải trừ: Nửa đời sinh học của pyridoxin khoảng 15 - 20 ngày. Ở gan, pyridoxal biến đổi thành acid 4-pyridoxic được bài tiết vào

nước tiểu. Trong xơ gan, tốc độ thoái biến có thể tăng. Có thể loại bỏ pyridoxal bằng thâm phân máu.

Chỉ định

Phòng và điều trị thiếu hụt vitamin B₆.

Điều trị hội chứng lệ thuộc pyridoxin di truyền ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.

Phòng và điều trị nhiễm độc thần kinh do dùng các thuốc khác như isoniazid, hydralazin, ethionamid hoặc capecitabin.

Điều trị ngộ độc cấp tính (hôn mê, co giật) do sử dụng quá liều isoniazid, hydralazin, cycloserin, ngộ độc nấm thuộc chi *Gyromitra* có độc chất Gyromitrin.

Thiếu máu nguyên bào sắt di truyền.

Điều trị rối loạn chuyển hóa: Điều trị tăng acid oxalic trong nước tiểu nguyên phát, homocystin niệu nguyên phát, cystathionin niệu nguyên phát hoặc nước tiểu có acid xanthurenic.

Chống chỉ định

Quá mẫn với pyridoxin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc. Theo khuyến cáo của một nhà sản xuất: Không nên sử dụng pyridoxin tiêm tĩnh mạch cho những bệnh nhân bị bệnh tim.

Thận trọng

Sau thời gian dài dùng pyridoxin với liều 200 mg hoặc hơn mỗi ngày, đã thấy biểu hiện độc tính thần kinh (như bệnh thần kinh ngoại vi nặng và bệnh thần kinh cảm giác nặng).

Dùng liều 200 mg hoặc hơn mỗi ngày, kéo dài trên 30 ngày có thể gây hội chứng lệ thuộc pyridoxin và hội chứng cai thuốc.

Dùng pyridoxin trong thời gian dài với liều trên 10 mg hàng ngày chưa được chứng minh là an toàn.

Một số sản phẩm tiêm chứa nhôm, dùng thận trọng cho người suy thận và trẻ sơ sinh.

Thời kỳ mang thai

Pyridoxin qua nhau thai và có bằng chứng về sự an toàn khi dùng cho phụ nữ mang thai.

Liều bổ sung theo nhu cầu hàng ngày không gây hại cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Pyridoxin vào được sữa mẹ

Không gây ảnh hưởng gì khi dùng theo nhu cầu hàng ngày. Đã dùng pyridoxin liều cao (600 mg/ngày, chia 3 lần) để làm tắt sữa, mặc dù thường không hiệu quả.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Pyridoxin thường không độc. Dùng pyridoxin kéo dài với liều 10 mg/ngày được cho là an toàn nhưng dùng pyridoxin trong thời gian dài với liều 200 mg hoặc hơn hàng ngày có thể gây bệnh về thần kinh.

TKTW: Đau đầu, co giật (sau khi tiêm tĩnh mạch liều cao), lờ mơ buồn ngủ.

Nội tiết và chuyển hóa: Nhiễm acid, acid folic giảm.

Tiêu hóa: Buồn nôn và nôn.

Gan: AST tăng.

Thần kinh - cơ: Dùng liều 200 mg/ngày và dài ngày (trên 2 tháng) có thể gây viêm dây thần kinh ngoại vi nặng, tiến triển từ dáng đi không vững và tê cứng bàn chân đến tê cứng và vụng về bàn tay. Tình trạng này có thể hồi phục khi ngừng thuốc, mặc dù vẫn còn để lại ít nhiều di chứng.

Khác: Phản ứng dị ứng.

Cảm giác nóng rát, ngứa có thể xảy ra khi tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thường uống, có thể tiêm bắp, tĩnh mạch hoặc dưới da.

Liều lượng: Tuy trước đây pyridoxin được coi là không độc, ngay cả với liều cao, nhưng hiện nay cho thấy dùng liều cao lâu dài (thí dụ 2 g/ngày) để điều trị một số bệnh có thể gây các tác dụng độc thần kinh, nên cần cân nhắc lợi hại.

Nhu cầu cung cấp hàng ngày pyridoxin được khuyến cáo (đối với người bình thường khỏe mạnh):

Trẻ < 6 tháng tuổi: 0,1 mg (0,01 mg/kg)/ngày.

6 - 12 tháng tuổi: 0,3 mg (0,03 mg/kg)/ngày.

1 - 3, 4 - 8 hoặc 9 - 13 tuổi: Theo thứ tự: 0,5 ; 0,6 hoặc 1 mg/ngày.

14 - 19 tuổi: Nam: 1,3 mg/ngày, nữ: 1,2 mg/ngày.

20 - 50 tuổi: Nam, nữ: 1,3 mg/ngày.

> 50 tuổi: Nam 1,7 mg/ngày, nữ: 1,5 mg/ngày.

Điều trị thiếu hụt do thức ăn: Uống:

Trẻ em: 5 - 25 mg/ngày trong 3 tuần, sau đó: 1,5 - 2,5 mg/ngày, dưới dạng sản phẩm vitamin hỗn hợp.

Người lớn: 2,5 - 10 mg/ngày, đến khi không còn các triệu chứng thiếu hụt, sau đó dùng 2 - 5 mg/ngày, dưới dạng sản phẩm vitamin hỗn hợp.

Điều trị viêm dây thần kinh ngoại biên do thuốc (như isoniazid, hydralazin, penicilamin, cycloserin), uống:

Trẻ em: 10 - 50 mg/ngày. Dự phòng: 1 - 2 mg/kg/ngày.

Người lớn: 100 - 200 mg/ngày. Dự phòng: 25 - 100 mg/ngày.

Điều trị co giật lê thuộc pyridoxin:

Trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch: 10 - 100 mg. Co giật thường hết trong vòng 2 - 3 phút sau khi tiêm.

Trẻ nhỏ co giật có đáp ứng với pyridoxin thường phải uống pyridoxin suốt đời với liều 2 - 100 mg/ngày.

Điều trị thiếu máu nguyên bào sắt di truyền: Uống: 200 - 600 mg/ngày. Nếu sau 1 - 2 tháng điều trị, bệnh không chuyển, phải xem xét cách điều trị khác. Nếu có đáp ứng, có thể giảm liều pyridoxin xuống còn 30 - 50 mg/ngày. Có thể phải điều trị bằng vitamin này suốt đời để ngăn ngừa thiếu máu ở những người bệnh này.

Điều trị rối loạn chuyển hóa: Uống 100 - 500 mg/ngày. Nếu đáp ứng, kéo dài điều trị suốt đời. Một số bệnh nhân tăng oxalat - niệu tiên phát typ I có thể điều trị với liều thấp hơn (liều sinh lý hoặc dưới 100 mg/ngày).

Điều trị ngộ độc gây co giật và/hoặc hôn mê:

Do isoniazid: Uống một liều pyridoxin bằng lượng isoniazid đã uống, thường cho cùng với các thuốc chống co giật nếu cần. Thường tiêm tĩnh mạch 1 - 4 g pyridoxin, tiếp theo tiêm bắp 1 g, cách 30 phút một lần cho tới khi hết liều. Nếu không biết lượng isoniazid đã dùng: Đầu tiên: 70 mg/kg (liều tối đa: 5 g), tiêm với tốc độ 0,5 - 1 g/phút, có thể lặp lại cách nhau 5 - 10 phút nếu cần cho tới khi kiểm soát được cơn co giật kéo dài.

Do quá liều cycloserin: 300 mg/ngày.

Do hydralazin: 25 mg/kg, 1/3 liều tiêm bắp, phần còn lại truyền tĩnh mạch trong 3 giờ.

Do ăn phải nấm *Gyromitra* chứa gyromitrin: Tiêm tĩnh mạch người lớn và trẻ em, với liều 25 mg/kg trong vòng 15 - 30 phút và lặp lại nếu cần để kiểm soát cơn co giật. Tổng liều tối đa mỗi ngày có thể tới 15 - 20 g. Nếu diazepam được dùng phối hợp thì với liều pyridoxin thấp hơn cũng có thể có hiệu quả.

Điều trị rối loạn chuyển hóa: Điều trị tăng acid oxalic trong nước tiểu nguyên phát, homocystin niệu nguyên phát, cystathionin niệu nguyên phát hoặc nước tiểu có acid xanthurenic: Liều 100 - 500 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Pyridoxin làm giảm tác dụng của levodopa trong điều trị bệnh Parkinson; điều này không xảy ra với chế phẩm là hỗn hợp levodopa-carbidopa hoặc levodopa-benserazid.

Liều dùng 200 mg/ngày có thể gây giảm 40 - 50% nồng độ phenytoin và phenobarbital trong máu ở một số người bệnh. Một số thuốc có thể làm tăng nhu cầu về pyridoxin như hydralazin, isoniazid, penicilamin và thuốc tránh thai uống. Pyridoxin có thể làm nhẹ bớt trầm cảm ở phụ nữ uống thuốc tránh thai.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng.

Tương ky

Có thể trộn pyridoxin cùng vitamin B₁, vitamin B₂, vitamin C, vitamin A, vitamin B₁₂ trong viên nén. Pyridoxin là một thành phần trong dung dịch dinh dưỡng tiêm.

Có thể trộn pyridoxin cùng với vitamin B₁, vitamin B₁₂ trong dung dịch, nhưng phải dùng ngay dung dịch sau khi trộn.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Pyridoxin thường được coi là không độc, nhưng khi dùng liều cao (như 2 g/ngày hoặc hơn) kéo dài (trên 30 ngày) có thể gây các hội chứng về thần kinh cảm giác, mắt điều phối. Hội chứng thần kinh cảm giác có thể do tổn thương giải phẫu của noron của hạch trên dây thần kinh tủy sống lưng. Biểu hiện ở mắt ý thức về vị trí và run của các đầu chi và mắt phối hợp động tác giác quan dần dần. Xúc giác, phân biệt nóng lạnh và đau ít bị hơn. Không có yếu cơ.

Xử trí: Ngừng dùng pyridoxin. Sau khi ngừng pyridoxin, loạn chúc năng thần kinh dần dần cải thiện và theo dõi lâu dài thấy hồi phục tốt, có thể ngừng thuốc kéo dài tới 6 tháng để hệ thần kinh cảm giác trở lại bình thường.

Thông tin qui chế

Pyridoxin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Vitamin B6 100.

PYRIMETHAMIN

Tên chung quốc tế: Pyrimethamine.

Mã ATC: P01BD01.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét (nhóm diaminopyrimidin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 25 mg pyrimethamin.

Dạng kết hợp: 25 mg pyrimethamin và 500 mg sulfadoxin.

12,5 mg pyrimethamin và 100 mg dapson.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pyrimethamin là một thuốc chống sốt rét tổng hợp diaminopyrimidin có cấu trúc gần với trimethoprim. Thuốc có hiệu quả đối với các thế tiền - hồng cầu và cũng diệt thế phân liệt trong máu tác dụng chậm. Thuốc cũng có tác dụng diệt bào tử và không ngăn được tạo thành các giao tử bào nhưng làm chúng mệt lây truyền đối với muỗi. Thuốc chủ yếu có tác dụng đối với *P. falciparum* nhưng chỉ có một vài tác dụng đối với *P. vivax*.

Cơ chế tác dụng của pyrimethamin là ức chế dihydrofolate reductase, một enzym cần thiết để tổng hợp acid folic của ký sinh trùng. Pyrimethamin tác dụng chậm và không nên dùng đơn độc để điều trị các cơn sốt rét cấp tính. Pyrimethamin ngăn cản tổng hợp acid tetrahydrofolic ở ký sinh trùng sốt rét ở diêm kê tiếp ngay nơi sulfonamid tác động. Sulfadoxin có cấu trúc tương tự p-aminobenzoic acid (PABA) và ức chế cạnh tranh tổng hợp

acid dihydrofolic cần thiết để chuyển PABA thành acid folic. Sulfadoxin phối hợp với pyrimethamin cho tác dụng hiệp đồng chống *Plasmodia* (ký sinh trùng) nhạy cảm.

Sự kháng pyrimethamin xảy ra sớm, khi chỉ dùng đơn độc pyrimethamin để phòng bệnh trên phạm vi rộng. Tại các chủng kháng thuốc, enzym dihydrofolat reductase liên kết với pyrimethamin kém hơn vài trăm lần so với ở các chủng nhạy cảm. Mức độ kháng thuốc cao này có thể là do đột biến một bước và không thể khắc phục được bằng cách tăng liều. Tuy nhiên, khi phối hợp với các sulfonamid tác dụng kéo dài như sulfadoxin thì tác dụng của pyrimethamin được tăng cường và nguy cơ phát triển kháng thuốc ít hơn nhiều.

Dược động học

Sinh khả dụng của pyrimethamin còn chưa biết rõ, nhưng sự hấp thu được coi như hoàn toàn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 200 nanogram/ml trong vòng 2 - 6 giờ sau khi uống 25 mg. Pyrimethamin chủ yếu tập trung ở thận, phổi, gan và lá lách. Pyrimethamin qua được hàng rào máu não, phân bố vào sữa với nồng độ 3,1 - 3,3 microgam/ml sau 6 giờ và tồn tại 48 giờ sau khi uống liều đơn 50 - 70 mg. Sau khi tiêm bắp, thuốc được hấp thu chậm hơn và nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1 - 2 ngày. Pyrimethamin có thể tích phân bố là 2 lít/kg và nồng độ trong huyết tương và trong máu toàn phần tương tự nhau; 80 - 90% thuốc trong máu liên kết với protein huyết tương.

Thuốc được chuyển hóa ở gan thành nhiều chất chuyển hóa không xác định nhưng cũng thải trừ một phần dưới dạng không biến đổi (2 - 30%) trong nước tiểu. Nửa đời trung bình trong huyết tương khoảng 4 ngày.

Chỉ định

Pyrimethamin được dùng để phòng sốt rét do các chủng *Plasmodium* nhạy cảm với thuốc. Tuy nhiên do sự kháng thuốc phổ biến trên thế giới nên phác đồ sử dụng đơn độc pyrimethamin để phòng sốt rét không phù hợp cho những người đi du lịch. Thuốc không được dùng đơn độc để điều trị con sốt rét cấp tính. Các thuốc diệt thể phân liệt tác dụng nhanh như cloroquin hoặc quinin thường được chỉ định dùng để điều trị các cơn cấp tính. Tuy nhiên nếu dùng phối hợp với pyrimethamin sẽ không chế được sự lan truyền và điều trị triệt căn được các chủng *Plasmodium* nhạy cảm với thuốc.

Pyrimethamin phối hợp với sulfadoxin (Fansidar) được dùng để điều trị sốt rét do chủng *P. falciparum* kháng cloroquin.

Fansidar được dùng để phòng sốt rét cho người đi du lịch đến vùng có dịch sốt rét lưu hành mà *P. falciparum* đã kháng cloroquin. Tuy nhiên các chủng *P. falciparum* cũng có thể phát triển thành kháng Fansidar. Do khả năng kháng thuốc và tác dụng phụ nặng, thậm chí tử vong cho nên đến nay nhiều nước không khuyến cáo sử dụng pyrimethamin cũng như pyrimethamin phối hợp sulfadoxin để phòng sốt rét, mà chỉ dùng khi ký sinh trùng sốt rét nhạy cảm với thuốc và thuốc thay thế không có hoặc chống chỉ định, đồng thời nên cân nhắc cẩn thận.

Pyrimethamin cũng có hiệu quả trong điều trị bệnh toxoplasma do *Toxoplasma gondii*. Để điều trị bệnh này, nên phối hợp thuốc với một sulfonamid vì chúng có tác dụng hiệp đồng hoặc pyrimethamin phối hợp với clindamycin trong những bệnh nhân bị bệnh AIDS, không thể dung nạp sulfonamid, atovaquon, azithromycin. Trong các phác đồ trên, cần phối hợp với acid folinic.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với thuốc (pyrimethamin, sulfonamid hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc).

Người bị thiếu máu nguyên hồng cầu không lò do thiếu folat.

Fansidar chống chỉ định ở người bệnh suy thận nặng, tổn thương

nặng nhu mô gan hoặc rối loạn tạo máu, trẻ dưới 2 tháng tuổi, phụ nữ mang thai đến ngày sinh, hoặc khi cho con bú vì sulfadoxin qua được nhau thai và bài tiết được vào sữa, có khả năng gây vàng da nhân ở trẻ nhỏ.

Thận trọng

Khi điều trị lâu dài với liều cao, cần phải dùng thêm acid folinic để hỗ trợ và xét nghiệm công thức máu 2 lần/tuần. Phải ngừng thuốc khi thấy xuất hiện phát ban đầu tiên, hoặc giảm huyết học, hoặc nhiễm khuẩn. Không dùng thuốc này để điều trị sốt rét ác tính. Phải đếm số lượng tiểu cầu 2 lần/tuần, khi dùng pyrimethamin liều cao. Phải cho leucovorin (acid folimic) uống, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 5 - 15 mg/ngày cho tới khi huyết học trở lại bình thường.

Không nên dùng vượt quá liều khuyến cáo để phòng sốt rét.

Để điều trị bệnh toxoplasma cho người bị co giật, nên bắt đầu bằng liều nhỏ hơn, để tránh độc tính cao của pyrimethamin trên hệ thần kinh.

Nên dùng pyrimethamin thật thận trọng ở người bệnh bị tổn thương chức năng gan, thận hoặc bị thiếu hụt acid folic như những người bị hấp thu kém, người nghiện rượu, người mang thai và những người đang điều trị các thuốc có ảnh hưởng đến nồng độ acid folic, như phenytoin.

Nếu có bất cứ phản ứng nào trên da, đau họng, sốt, khó thở, phải ngừng thuốc ngay.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc chống sốt rét, kể cả pyrimethamin, có thể dùng trong khi có thai, vì nguy cơ do bệnh tai hại hơn nhiều so với nguy cơ đối với thai. Nhưng nên dùng thật thận trọng, vì đã biết rõ là pyrimethamin gây nguy cơ do tác dụng đối kháng folat. Tuy nhiên, chưa có bằng chứng là pyrimethamin gây quái thai ở người. Khi pyrimethamin được dùng cho người mang thai, nên dùng thêm acid folinic, đặc biệt là 3 tháng đầu của thai kỳ, để phòng ngừa thiếu hụt folat.

Thời kỳ cho con bú

Pyrimethamin phân bố vào sữa mẹ, nhưng chưa thấy có ADR ở trẻ bú mẹ. Viện hàn lâm nhi khoa Hoa Kỳ coi bú mẹ phù hợp với dùng pyrimethamin để dự phòng bệnh sốt rét. Ước lượng khoảng 3 - 4 mg thuốc được trẻ bú mẹ uống trong thời gian 48 giờ đầu sau khi mẹ uống 1 liều đến 75 mg. Vì tiềm năng gây tác dụng phụ do pyrimethamin cho trẻ bú mẹ, nhất là khi dùng phối hợp một sulfonamid với pyrimethamin để điều trị toxoplasma, phải tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với mẹ, để quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc.

Vì nguy cơ vàng da nhân do sulfadoxin, sulfadoxin và pyrimethamin không nên dùng cho người mẹ đang cho con bú.

Bất cứ thuốc nào vào sữa mẹ cũng không đủ để bảo vệ thích đáng chống bệnh sốt rét ở trẻ bú mẹ. Do đó, nếu cần dự phòng bằng thuốc, phải cho các trẻ đó liều khuyên cáo thuốc chống sốt rét thích hợp.

WHO coi phối hợp pyrimethamin có thể dùng sau 3 tháng đầu thai kỳ trong điều trị toxoplasma, nhưng tuy pyrimethamin - sulfadoxin được coi là an toàn trong điều trị sốt rét ở 3 tháng thứ nhì hoặc ba thai kỳ, có nhiều khả năng không hiệu quả vì kháng thuốc tăng cao.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi dùng đơn độc, hiếm xảy ra các phản ứng có hại đe dọa đến tính mạng và nói chung thuốc dung nạp tốt.

Các phản ứng quá mẫn, đôi khi nặng, có thể xảy ra ở bất cứ liều nào, đặc biệt là khi dùng phối hợp pyrimethamin với một sulfonamid. Pyrimethamin phối hợp với sulfadoxin (Fansidar) có thể gây các phản ứng nặng trên da, thậm chí gây tử vong.

Dùng liều cao, pyrimethamin có thể gây chán ăn và nôn, đau bụng, ỉa chảy, viêm dạ dày. Có thể giảm nôn bằng cách uống thuốc

vào bữa ăn, và nôn không xuất hiện nữa khi giảm liều. Liều cao pyrimethamin còn có thể làm cạn kiệt nguồn dự trữ acid folic gây suy giảm tuy xương. Trên TKTW, liều cao pyrimethamin có thể gây mất điều hòa, run, co giật, suy hô hấp.

Dùng liều để điều trị bệnh toxoplasma có thể gây thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm các loại huyết cầu, viêm teo lưỡi, dài ra máu, và rối loạn nhịp tim. Tuy nhiên các tác hại trên máu cũng có thể xảy ra ở liều thấp với một số người.

Mất ngủ, tiêu chảy, nhức đầu, khô miệng hoặc khô họng, sốt, khó chịu, viêm da, màu da bất thường, trầm cảm, cơn động kinh, tăng bạch cầu ura eosin và tăng phenylalanin huyết đã thấy xảy ra, tuy hiếm.

Các ADR khi dùng pyrimethamin đơn độc để phòng sốt rét:

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Suy giảm hạch tạo máu.

Da: Ngoại ban

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

TKTW: Mất ngủ, đau đầu, chóng mặt.

Da: Phản ứng quá mẫn.

ADR khi dùng pyrimethamin phối hợp với sulphonamid, ví dụ sulfadoxin hoặc sulfadiazin:

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Da: Ngoại ban có thể rất nặng, màu da bất thường, mày đay.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Giảm bạch cầu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Ban đỏ rải rác, nhức đầu, chóng mặt, sốt.

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, ban xuất huyết.

Tuần hoàn: Viêm màng ngoài tim dị ứng.

Tiêu hóa: Khô miệng và họng, viêm miệng.

Da: Ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì thể độc (hội chứng Lyell), rụng tóc, nhạy cảm với ánh sáng.

Gan: Tăng transaminase, viêm gan, vàng da, teo gan.

Phổi: Thâm nhiễm phổi.

Sinh dục - tiết niệu: Đái ra máu.

Phản ứng khác: Bệnh da thần kinh.

Hướng dẫn xử trí ADR

Liều dùng pyrimethamin cần để điều trị bệnh toxoplasma gấp 10 - 20 lần liều chống sốt rét và gần với liều độc. Nếu thấy các biểu hiện thiếu hụt folat, cần giảm liều hoặc ngừng thuốc tùy theo đáp ứng của người bệnh. Nên dùng acid folinic (Leucovorin) với liều 5 - 15 mg/ngày (uống, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp) cho đến khi sự tạo máu phục hồi lại bình thường.

Cần để pyrimethamin xa tầm tay trẻ em, vì trẻ em rất nhạy cảm với các tác dụng có hại do dùng quá liều. Đã có thông báo về bệnh nhi bị tử vong sau khi không may uống phải thuốc.

Nên báo trước cho người bệnh biết khi xuất hiện phát ban trên da đầu tiên, cần ngừng thuốc và có biện pháp chăm sóc về y tế ngay. Nếu chán ăn hoặc nôn, nên dùng thuốc vào bữa ăn.

Khi người bệnh dùng liều cao để điều trị bệnh toxoplasma, cần tiến hành xét nghiệm công thức máu 2 lần/tuần, kể cả số lượng tiểu cầu. Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ có thể xảy ra khi dùng thuốc lâu dài và liều cao (như trong điều trị bệnh toxoplasma) và có thể phòng ngừa bằng cách dùng thêm acid folinic.

Liều lượng và cách dùng

Phòng sốt rét:

Người lớn và trẻ em > 10 tuổi: 25 mg/lần/tuần;

Trẻ em 4 - 10 tuổi: 12,5 mg/lần/tuần;

Trẻ dưới 4 tuổi: 6,25 mg/lần/tuần.

Điều trị sốt rét do P. falciparum thể không biến chứng: Người lớn uống một liều đơn 75 mg pyrimethamin và 1,5 g sulfadoxin cùng với 1 liệu trình artesunat 3 ngày; nếu không có artesunat có thể thay bằng amodiaquin, trẻ em uống một liều đơn 1,25 mg pyrimethamin/kg và 25 mg sulfadoxin/kg trong một đợt điều trị 3 ngày artesunat hoặc uống vào ngày cuối cùng của đợt điều trị 3 - 7 ngày quinin. *Điều trị các đợt sốt rét cấp tính:* (không khuyến cáo dùng đơn độc pyrimethamin)

Nên dùng pyrimethamin ở những vùng chỉ tồn tại các *Plasmodium* nhạy cảm. Không dùng thuốc này đơn độc để điều trị các đợt sốt rét cấp tính cho những người chưa có miễn dịch. Nếu phải sử dụng đơn độc để điều trị sốt rét cấp tính ở người có bán miễn dịch, nhà sản xuất khuyến cáo người lớn uống 50 mg/ngày trong 2 ngày, tiếp theo uống 25 mg/lần, tuần một lần trong ít nhất 10 tuần. Trẻ em từ 4 - 10 tuổi uống liều bằng 1/2 người lớn với số lần và thời gian điều trị tương tự.

Điều trị bệnh toxoplasma:

Liều pyrimethamin để điều trị bệnh toxoplasma phải điều chỉnh cẩn thận để có tác dụng điều trị tối đa và tác dụng không mong muốn ít nhất. Khi cần dùng liều cao, độ dung nạp thuốc có sự thay đổi lớn tùy theo cá thể. Người trẻ có thể dung nạp những liều thuốc cao hơn người cao tuổi.

Liều bắt đầu cho người lớn là 50 - 75 mg/ngày, uống cùng với 1 - 4 g/ngày một sulfonamid thuộc dẫn chất sulfapyridin (như sulfadiazin). Liều này thường tiếp tục trong 1 - 3 tuần, tùy theo đáp ứng và sự dung nạp của người bệnh. Sau đó, giảm còn khoảng một nửa liều trước đây đã dùng đối với mỗi thuốc và tiếp tục dùng 4 - 5 tuần.

Liều pyrimethamin cho trẻ em là 1 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần bằng nhau cho trong 2 - 4 ngày, sau đó liều có thể giảm còn một nửa và tiếp tục dùng trong khoảng 1 tháng. Liều sulfonamid vẫn thường dùng cho trẻ em được dùng để phối hợp với pyrimethamin.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời phenytoin hoặc các thuốc kháng acid folic khác như sulfonamid hoặc trimethoprim, sulfamethoxazol với pyrimethamin để phòng chống sốt rét có thể tăng nguy cơ úc chế tuy xương. Nếu những biểu hiện của thiếu hụt acid folic phát triển, nên ngừng dùng pyrimethamin. Acid folinic nên dùng cho đến khi sự tạo máu phục hồi lại bình thường.

Đã thấy nhiễm độc nhẹ trên gan ở một số người bệnh khi dùng phối hợp lorazepam và pyrimethamin.

Tỷ lệ và mức độ tác dụng có hại tăng lên khi dùng đồng thời cloroquin với chế phẩm phối hợp pyrimethamin và sulfadoxin.

Tránh dùng đồng thời pyrimethamin với artemether, lumefantrin.

Pyrimethamin có thể làm tăng tác dụng của các thuốc hướng thần (phenothiazin); carvedilol; các cơ chất của CYP 2C9, CYP 2D6; dapson; fesoterodin; nebivolol; tamoxifen.

Propafenon có thể làm tăng tác dụng của pyrimethamin.

Codein, tramadol có thể làm giảm tác dụng của pyrimethamin.

Thâm nhiễm phổi tăng bạch cầu ura eosin có thể xảy ra khi phối hợp pyrimethamin với thuốc sốt rét khác.

Mất bạch cầu hạt, thậm chí tử vong có thể xảy ra khi dùng phối hợp pyrimethamin với dapson.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 15 - 25°C, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng và ẩm.

Quá liều và xử trí

Nhiễm độc cấp có thể xảy ra sau khi uống một lượng lớn pyrimethamin. Có thể xuất hiện những biểu hiện trên hệ tiêu hóa hoặc trên hệ thần kinh kể cả co giật.

Những triệu chứng ban đầu thường là trên hệ tiêu hóa như đau

bụng, buồn nôn, nôn nặng và lặp đi lặp lại, thậm chí có thể nôn ra máu. Độ tính trên hệ TKTW có thể biểu hiện bằng kích thích, co giật toàn thân và kéo dài, sau đó có thể bị úc chế hô hấp, suy tuần hoàn và tử vong trong vòng vài giờ. Những triệu chứng thần kinh xuất hiện nhanh (30 phút đến 2 giờ sau khi uống) chứng tỏ rằng dùng quá liều pyrimethamin có tác dụng trực tiếp trên hệ TKTW. Liều tử vong thay đổi nhiều. Đã có thông báo liều một lần nhỏ nhất gây tử vong là 250 - 300 mg, tuy nhiên lại có thông báo về các bệnh nhi sau khi dùng 375 - 625 mg vẫn phục hồi được và không tử vong.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu khi ngộ độc cấp pyrimethamin. Dùng các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ chung. Cần rửa dạ dày và sẽ có hiệu quả nếu tiến hành sớm. Để khống chế co giật có thể tiêm barbiturat hoặc diazepam. Cũng có thể dùng acid folinic để chống lại tác dụng trên hệ tạo máu, hiệu quả tốt nhất nếu tiêm leucovorin sớm trong vòng 2 giờ sau khi uống thuốc.

Thông tin qui chế

Pyrimethamin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

QUINAPRIL

Tên chung quốc tế: Quinapril

Mã ATC: C09AA06

Loại thuốc: Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tính theo quinapril base.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Quinapril là thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, dùng để điều trị tăng huyết áp và suy tim. Trong cơ thể, quinapril được chuyển thành chất có hoạt tính là quinaprilat. Enzym chuyển angiotensin (ACE) có vai trò chuyển angiotensin I thành angiotensin II - một chất gây co mạch. Đồng thời angiotensin II cũng kích thích vỏ thượng thận bài tiết aldosteron, làm tăng tái hấp thu natri và nước ở thận. Do ức chế hoạt tính của ACE, quinapril làm giảm sự tạo thành angiotensin II và giảm aldosteron. Ngoài tác dụng trên, các thuốc ức chế ACE còn ngăn cản giáng hóa bradykinin - một peptid gây giãn mạch mạnh. Kết quả là quinapril làm giãn mạch, giảm sức cản ngoại biên, giảm giữ natri và nước, làm hạ huyết áp. Tuy nhiên, do làm giảm bài tiết aldosteron, quinapril có thể gây tăng nhẹ kali máu (trung bình tăng 0,07 mmol/lít), đồng thời nồng độ bradykinin tăng là nguyên nhân gây một số ADR của các thuốc ức chế ACE (ho khàn).

Điều trị tăng huyết áp: Quinapril được dùng đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp nhóm khác. Uống một liều 20 mg đơn trị liệu, quinapril ức chế hơn 80% hoạt tính của ACE trong máu trong 24 giờ. Dùng liều 10 - 80 mg ở những người tăng huyết áp nhẹ tới nặng, quinapril làm giảm huyết áp ở tư thế ngồi và tư thế đứng với mức độ tương tự, nhưng tác dụng rất ít trên nhịp tim. Tuy huyết áp tư thế đứng ít khi xảy ra, nhưng có thể gặp ở những người bị giảm natri và/hoặc giảm thể tích máu. Tác dụng chống tăng huyết áp bắt đầu trong vòng 1 giờ, mạnh nhất sau khi uống 2 - 4 giờ và duy trì trong vòng 24 giờ. Khi điều trị kéo dài, tác dụng làm hạ huyết áp đạt được mức cao nhất sau 1 - 2 tuần. Quinapril không bị mất hiệu lực khi dùng kéo dài và không có hiện tượng bệnh nặng trở lại khi ngừng thuốc.

Quinapril làm giảm huyết áp do làm giảm sức cản toàn bộ mạch

ngoại biên và sức cản mạch thận, nhưng ít hoặc không làm thay đổi nhịp tim, chỉ số của tim, lưu lượng máu qua thận, tốc độ lọc cầu thận hoặc phân số lọc.

Dùng quinapril phối hợp với thuốc lợi tiểu thiazid làm hạ huyết áp nhiều hơn khi dùng đơn trị liệu.

Điều trị suy tim sung huyết: Cũng như các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin khác, quinapril là thuốc hàng đầu để điều trị suy tim sung huyết từ giai đoạn I (không triệu chứng) đến giai đoạn IV (nặng). Cùng với thuốc chẹn thụ thể beta adrenergic liều tăng dần, nên dùng cùng với thuốc ức chế ACE, còn thuốc lợi tiểu và digitalis được dùng trong những trường hợp có phù và/hoặc nhịp tim nhanh, nghĩa là trong các giai đoạn II - III.

Cơ chế tác dụng của quinapril cũng như của các thuốc ức chế ACE khác là làm giãn mạch, do đó giảm hậu gánh và cả tiền gánh, giảm gánh nặng cho tim. Dùng lâu dài, các thuốc ức chế ACE còn làm giảm phì đại cơ tim, nhờ đó bảo vệ tim.

Điều trị bệnh thận do đái tháo đường và suy thận nói chung: Điều này đã được nhiều thử nghiệm lâm sàng khẳng định. Riêng đối với suy thận, cần giám liều khi nồng độ creatinin máu cao hơn 200 micromol/lít, vì huyết áp hạ quá có thể làm nặng thêm suy thận.

Dược động học:

Sau khi uống, quinapril được hấp thu khoảng 60%, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 1 giờ. Sự có mặt của thức ăn không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu, nhưng có thể làm tăng thời gian đạt nồng độ đỉnh của thuốc. Tốc độ và mức độ hấp thu của quinapril giảm khoảng 25 - 30% khi uống trong bữa ăn có nhiều chất béo.

Sau khi hấp thu, quinapril được chuyển hóa chủ yếu ở gan thành chất có hoạt tính chính là quinaprilat (khoảng 38% liều uống) và các chất chuyển hóa khác không có hoạt tính. Nồng độ đỉnh của quinaprilat đạt được trong vòng 2 giờ sau khi uống. Khoảng 97% quinapril hoặc quinaprilat gắn với protein huyết tương. Sau khi uống một liều quinapril, tác dụng bắt đầu trong vòng 1 giờ, đạt tác dụng đỉnh sau 2 - 4 giờ, thời gian tác dụng kéo dài 24 giờ.

Quinapril được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu và một phần qua phân dưới 3 dạng: Quinaprilat, các chất chuyển hóa khác và dạng thuốc không biến đổi.

Dược động học của quinapril và quinaprilat bị ảnh hưởng khi suy gan hoặc suy thận. Nửa đời thải trừ của quinapril là 0,8 giờ và của quinaprilat là 3 giờ. Nồng độ trong huyết tương và nửa đời của quinaprilat tăng lên khi $Cl_{cr} < 40 \text{ ml/phút}$. Thuốc đào thải chậm ở người cao tuổi do giảm chức năng thận sinh lý theo tuổi. Ở người xơ gan, quinapril bị thủy phân kém nên nồng độ quinaprilat trong máu giảm. Thẩm tách máu ít có tác dụng thải trừ quinapril hoặc quinaprilat.

Có một lượng nhỏ quinapril được phân bố vào trong sữa mẹ.

Chỉ định

Tăng huyết áp (dùng đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc hạ huyết áp khác (lợi tiểu thiazid, chẹn kênh calci...)).

Suy tim sung huyết (dùng đơn trị liệu hoặc kết hợp với thuốc lợi tiểu và/hoặc digitalis).

Bệnh thận do đái tháo đường kèm theo tăng huyết áp, có albumin niệu vi thể.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với quinapril hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Không được sử dụng aliskiren phối hợp với quinapril ở người bệnh đái tháo đường có tăng huyết áp.

Tiền sử bị phù mạch liên quan đến điều trị bằng thuốc ức chế ACE.

Người mang thai.

Nên tránh dùng ở người đã biết hoặc nghi ngờ bị bệnh mạch thận

nhu hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở thận độc nhất, người ghép thận, bệnh mạch ngoại biên hoặc vừa xơ động mạch toàn thân nặng.

Thận trọng

Có mẫn cảm chéo giữa các thuốc úc chế ACE. Người bệnh mẫn cảm với một thuốc úc chế ACE cũng có thể mẫn cảm với các thuốc khác trong nhóm.

Các thuốc úc chế ACE, trong đó có quinapril, có thể gây phù mạch, đặc biệt sau khi dùng liều đầu tiên. Nếu phù mạch kèm với phù thanh quản có thể gây tử vong. Vì vậy, nếu có phù ở mặt, ở lưỡi hoặc phần thanh môn của thanh quản, có tiếng thở rít thanh quản thì phải ngừng thuốc ngay lập tức, điều trị phù hợp và theo dõi chặt chẽ. Phù mạch ruột có thể xảy ra ở bệnh nhân dùng thuốc úc chế ACE (thường không liên quan đến tiền sử phù mạch ở mặt hoặc tăng bồ thể C1. Phù mạch ruột thường biểu hiện bằng đau bụng (có hoặc không có buồn nôn, nôn), thường được chẩn đoán bằng chụp CT, siêu âm hoặc phẫu thuật bụng, tác dụng phụ này sẽ hết khi ngừng thuốc úc chế ACE. Nên nghĩ đến khả năng phù mạch ruột ở người bệnh có các chẩn đoán khác nhưng xuất hiện đau bụng khi đang dùng thuốc úc chế ACE.

Thận trọng ở người phù mạch do di truyền hoặc phù mạch tự phát do tăng nguy cơ phù mạch liên quan đến thuốc úc chế ACE.

Thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan đến thuốc úc chế ACE.

Người suy giảm năng chúc năng thận. Do úc chế hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAA) nên có thể gây giảm chúc năng thận và suy thận có hoặc không dẫn đến tử vong ở các người bệnh tăng huyết áp (đặc biệt ở người bệnh chúc năng thận phụ thuộc vào hoạt động của hệ RAA, như người bệnh suy tim sung huyết). Biểu hiện suy giảm chúc năng thận thể hiện qua tăng urê huyết, tăng creatinin ở người bệnh dùng thuốc úc chế ACE, đặc biệt ở người bệnh tăng huyết áp kèm theo hẹp động mạch thận một hoặc hai bên, người bệnh bị suy thận trước đó, đã hoặc đang phối hợp với thuốc lợi tiểu. ADR này sẽ phục hồi khi ngừng thuốc úc chế ACE và/hoặc thuốc lợi tiểu phối hợp.

Nguy cơ hạ huyết áp mạnh có thể gây ngất khi dùng thuốc úc chế ACE ở người suy tim, hạ natri huyết, dùng thuốc lợi tiểu liều cao, thâm tách thận hoặc giảm thể tích máu và/hoặc muối nghiêm trọng. Hạ huyết áp mạnh kèm theo giảm niệu và/hoặc tăng urê huyết và suy thận cấp dẫn đến tử vong có thể xảy ra ở người bệnh suy tim sung huyết. Ở những người bệnh này phải theo dõi chặt khi uống thuốc lần đầu và trong 2 tuần đầu điều trị. Nếu hạ huyết áp quá mức, phải truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%.

Người đái tháo đường, người suy thận, dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc ché độ bô sung nhiều kali sẽ làm tăng nguy cơ gây tăng kali huyết của quinapril.

Kiểm tra chúc năng thận và các chất điện giải trước khi dùng thuốc và trong quá trình điều trị bằng quinapril.

Người suy thận hoặc bị bệnh tự miễn, đặc biệt các bệnh của hệ tạo keo ở mạch máu như lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì và bệnh suy tủy xương: Tăng nguy cơ làm giảm bạch cầu trung tính hoặc làm mất bạch cầu hạt của quinapril. Dặn người bệnh đến bác sĩ khám ngay khi có các dấu hiệu nghiêm khuân, sốt, đau họng... vì có thể do giảm bạch cầu trung tính. Phải kiểm tra định kỳ số lượng bạch cầu trong máu người bệnh.

Trong phẫu thuật lớn hoặc khi gây mê với các thuốc gây hạ huyết áp, cần lưu ý quinapril ngăn cản hình thành angiotensin II, gây giải phóng renin thứ phát, dẫn đến hạ huyết áp mạnh, cần điều chỉnh bằng tăng thể tích tuần hoàn.

Thận trọng khi sử dụng quinapril ở bệnh nhân hẹp động mạch nồng

hoặc có triệu chứng (do nguy cơ bị hạ huyết áp) và ở bệnh nhân bị phì đại cơ tim.

Suy giảm chúc năng gan: Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân vì có thể gây vàng da tắc mật, hoại tử tế bào gan.

Suy giảm chúc năng thận: Thận trọng khi sử dụng quinapril ở bệnh nhân suy thận cần theo dõi đáp ứng của người bệnh. Thường xảy ra tăng kali huyết và các tác dụng phụ khác, cần phải giám liều thuốc. Ở người bệnh tăng huyết áp, chúc năng thận thường giảm khi sử dụng thuốc úc chế ACE. Hiệu quả và tính an toàn của thuốc chưa được thiết lập ở người bệnh có mức lọc cầu thận dưới 10 ml/phút.

Thời kỳ mang thai

Các chất úc chế ACE qua được nhau thai. Người mang thai dùng thuốc úc chế ACE trong 3 tháng đầu của thai kỳ làm tăng nguy cơ hình thành các bất thường bẩm sinh ở bào thai, trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ có thể gây tăng tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh ở thai và trẻ sơ sinh gồm: Hạ huyết áp, suy thận, vô niệu, giảm sản xương sọ. Tình trạng ít nước ối ở người mẹ có thể do giảm chúc năng thận của thai.

Phải ngừng dùng thuốc úc chế ACE càng sớm càng tốt khi phát hiện có thai.

Thời kỳ cho con bú

Có một lượng nhỏ quinapril bài tiết vào sữa mẹ, phải thận trọng khi sử dụng trong thời kỳ cho con bú.

Không nên dùng quinapril trong một vài tuần sau sinh, đặc biệt khi đẻ non do nguy cơ hạ huyết áp ở trẻ. Nếu cần thiết phải dùng thuốc cho người mẹ đang cho con bú, cần theo dõi huyết áp của trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi điều trị tăng huyết áp, các ADR thường nhẹ và thoáng qua. Các trường hợp phải ngừng điều trị vì ADR khoảng 4,7% ở người tăng huyết áp, 6,8% ở người suy tim sung huyết.

Thường gặp, ADR > 1/100.

Ho khan dai dẳng: Thường xảy ra khi điều trị, kéo dài suốt thời gian điều trị và mất đi trong vòng vài ngày sau khi ngừng thuốc.

Nhức đầu.

Tăng creatinin và nitrogen urê huyết (BUN) (tăng nhiều hơn ở người dùng quinapril kết hợp cùng thuốc lợi tiểu).

Tăng kali huyết ($\geq 5,8 \text{ mmol/lit}$) gấp ở khoảng 2% người bệnh dùng quinapril, nhưng chỉ ít hơn 0,1% người bệnh phải ngừng điều trị vì tăng kali huyết.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100.

Tim mạch: Tụt huyết áp (đặc biệt sau liều khởi đầu ở người bệnh giảm natri hoặc giảm thể tích máu, hoặc ở người suy tim sung huyết), đánh trống ngực, nhịp tim nhanh.

Thần kinh: Ngủ gà, ngất, mất ngủ, tình trạng kích động, trầm cảm, dị cảm.

Tiêu hóa: Buồn nôn, loạn vị giác, đầy hơi, khô miệng và họng, tiêu chảy hoặc táo bón, đau bụng.

Da: Ban da, ngứa.

Sinh dục: Liệt dương.

Cơ - xương: Đau khớp, đau lưng, đau cơ.

Mắt: Giảm thị lực, rối loạn thị giác.

Khác: Sốt, mệt, suy nhược, phù, toát mồ hôi, rụng tóc, viêm họng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Phù mạch, đau ngực (thường đi kèm với hạ huyết áp nghiêm trọng), đau thắt ngực, hạ huyết áp thể đứng, loạn nhịp tim, sốc tim, viêm mạch.

Tiêu hóa: Viêm tụy, chảy máu đường tiêu hóa.

Gan: Tăng enzym gan, vàng da úm mật, viêm gan, hoại tử gan kịch phát.

Da: Viêm da tróc vảy, mẫn cảm ánh sáng, viêm da và đa cơ.

Tiết niệu: Suy thận cấp, làm xấu thêm tình trạng suy thận, tăng creatinin, tăng urê huyết.

Hô hấp: Bệnh phổi thâm nhiễm bạch cầu ưa eosin, viêm xoang, viêm mũi, đau họng, co thắt phế quản.

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính hoặc chứng mất bạch cầu hạt (sốt, rét run), thiếu máu tan máu, giảm tiểu cầu.

Chuyển hóa: Tăng kali huyết nặng, nhịp tim không đều

Khác: Phản ứng kháng thể kháng nhân dương tính, nhạy cảm với ánh sáng, sốt, đau lung.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi bị phù mạch với các triệu chứng sưng hụt chẽ ở mặt, niêm mạc mồm, môi và chân tay, chỉ cần ngừng thuốc, thường không cần phải điều trị, mặc dù thuốc kháng histamin H₁ có thể làm giảm các triệu chứng.

Khi phù mao mạch xuất hiện ở khí quản, mặt, lưỡi hoặc cổ họng thì phải điều trị cấp cứu như sau:

Những thuốc ngay và đưa người bệnh vào bệnh viện.

Tiêm ngay dưới da 0,3 - 0,5 ml dung dịch adrenalin 1/1 000.

Tiêm tĩnh mạch hydrocortison.

Xử trí hạ huyết áp nghiêm trọng: Nếu xảy ra tụt huyết áp khi dùng thuốc, cần đặt người bệnh nằm ngửa, truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%. Nếu hạ huyết áp có triệu chứng rối loạn huyết động thì cần giảm liều hoặc ngừng quinapril hoặc thuốc lợi tiểu.

Nếu tăng nồng độ nitrogen urê huyết (BUN) và creatinin huyết cần giảm liều thuốc ức chế ACE và/hoặc ngừng thuốc lợi tiểu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Liều dùng của quinapril phải điều chỉnh cho phù hợp với mỗi người bệnh, trên cơ sở dung nạp và đáp ứng lâm sàng đối với thuốc.

Độ an toàn và hiệu lực của quinapril ở trẻ em chưa được xác định. Quinapril đường uống là dạng muối quinapril hydrochlorid, nhưng liều lượng được biểu thị dưới dạng base. 10,8 mg quinapril hydrochlorid tương đương với 10,0 mg quinapril.

Liều dùng cho người lớn:

Điều trị tăng huyết áp:

Ở người không dùng thuốc lợi tiểu, liều khởi đầu thông thường của quinapril là 10 mg/lần, 1 lần/ngày. Ở người bệnh từ 65 tuổi trở lên, liều khởi đầu là 2,5 mg/lần, 1 lần/ngày. Ở người bị mất nước và giảm natri huyết do dùng thuốc lợi tiểu từ trước, liều khởi đầu của quinapril là 5 mg/lần. Vì ở một số người có thể bị hạ huyết áp mạnh khi bắt đầu điều trị với các thuốc ức chế ACE, liều đầu tiên nên bắt đầu lúc đi ngủ. Điều chỉnh liều theo đáp ứng của người bệnh, nhưng thường chậm, sau những khoảng thời gian ít nhất 2 tuần.

Liều duy trì thông thường là 20 - 40 mg/ngày, dùng 1 lần hoặc chia làm 2 lần bằng nhau. Có thể dùng đến tối đa 80 mg/ngày. Nếu cần thiết, có thể dùng thêm một thuốc lợi tiểu không giữ kali.

Điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu: Để giảm nguy cơ tụt huyết áp có thể xảy ra ở người đang dùng thuốc lợi tiểu, nếu có thể được, nên ngừng thuốc lợi tiểu 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu dùng quinapril. Sau đó, nếu dùng một mình quinapril không kiểm soát đầy đủ được huyết áp, có thể dùng lại thuốc lợi tiểu một cách thận trọng.

Nếu không thể ngừng thuốc lợi tiểu, dùng liều khởi đầu 2,5 mg quinapril/ngày dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc trong vài giờ, đến khi huyết áp ổn định.

Điều trị suy tim sung huyết:

Do nguy cơ hạ huyết áp nghiêm trọng, phải theo dõi rất chặt người bệnh khi bắt đầu điều trị bằng quinapril, đồng thời xem xét việc dùng thuốc lợi tiểu thời gian gần đây và khả năng bị giảm dịch và/hoặc natri huyết nặng ở người bệnh. Người bệnh bị suy tim sung huyết có hoặc không có suy thận đều phải được theo dõi chặt

trong 2 tuần đầu điều trị bằng quinapril và bất kỳ khi nào tăng liều quinapril và/hoặc thuốc lợi tiểu.

Liều khởi đầu thường dùng ở người lớn suy tim sung huyết có nồng độ natri huyết và chức năng thận bình thường là uống 5 mg/lần, 2 lần/ngày. Sau liều khởi đầu, phải theo dõi chặt người bệnh ít nhất 2 giờ xem có dấu hiệu hạ huyết áp ($\leq 90/60$ mmHg) hoặc tụt huyết áp tự thế đứng. Nếu có, phải chờ cho huyết áp ổn định và điều chỉnh lại liều chuẩn ban đầu của quinapril hoặc giảm liều thuốc lợi tiểu. Điều chỉnh liều hàng tuần đến liều có hiệu quả, thường liều duy trì là 10 - 20 mg/ngày, dùng một lần hoặc chia làm 2 lần bằng nhau. Có thể tăng liều tối đa đến 40 mg/ngày.

Ở người suy tim sung huyết đang dùng digitalis và/hoặc thuốc lợi tiểu, nếu người bệnh bị giảm thể tích và natri huyết, phải dùng liều khởi đầu quinapril thấp hơn, có thể bắt đầu bằng liều 2,5 mg. Ở những người bệnh không thể uống được quinapril, có thể dùng quinaprilat tiêm tĩnh mạch, liều thường dùng mỗi lần 1,25 mg - 10 mg, ngày hai lần.

Liều dùng ở người suy thận:

Ở người tăng huyết áp kèm suy thận, phải điều chỉnh liều dùng theo mức độ suy thận, đồng thời phải xem xét nguy cơ làm giảm bạch cầu trung tính của quinapril. Liều khởi đầu quinapril ở người suy thận khuyến cáo như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều khởi đầu tối đa một ngày trong điều trị tăng huyết áp	Liều khởi đầu tối đa một ngày trong điều trị suy tim sung huyết
> 60 ml/phút	10 mg	5 mg
> 30 - 60 ml/phút	5 mg	
10 - 30 ml/phút	2,5 mg	2,5 mg
< 10 ml/phút	Không đủ số liệu để khuyến cáo	-

Các liều tiếp sau phải được điều chỉnh theo sự dung nạp và đáp ứng huyết áp của mỗi người bệnh, thường sau khoảng thời gian ít nhất 2 tuần.

Ở người bệnh suy tim kèm suy thận, liều khởi đầu của quinapril là 5 mg nếu $Cl_{cr} > 30$ ml/phút và 2,5 mg nếu Cl_{cr} từ 10 - 30 ml/phút, theo dõi chặt người bệnh. Nếu ngày đầu dung nạp tốt, những ngày sau dùng quinapril 2 lần mỗi ngày. Nếu không có hiện tượng hạ huyết áp quá mức hoặc làm xấu thêm chức năng thận, có thể tăng liều quinapril hàng tuần dựa trên đáp ứng huyết động và lâm sàng. Không cần chỉnh liều quinapril khi đang phối hợp với thuốc lợi tiểu hydrochlorothiazid ở bệnh nhân có mức lọc cầu thận lớn hơn 30 ml/phút. Ở bệnh nhân suy thận nặng, nên thay thuốc lợi tiểu hydrochlorothiazid bằng thuốc lợi tiểu quai, không phối hợp quinapril và hydrochlorothiazid ở những người bệnh này.

Tương tác thuốc

Dùng rượu, thuốc lợi tiểu hoặc các thuốc hạ huyết áp khác đồng thời với thuốc ức chế ACE có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp. Hạ huyết áp mạnh và đột ngột có thể xảy ra trong vòng 1 đến 5 giờ sau liều khởi đầu của các thuốc ức chế ACE, đặc biệt ở người giảm thể tích và natri huyết do dùng thuốc lợi tiểu. Ngừng thuốc lợi tiểu hoặc tăng đưa muối vào cơ thể một cách thận trọng trong khoảng 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu dùng quinapril, hoặc liều khởi đầu quinapril thấp hơn sẽ hạn chế được tác dụng này. Nếu người bệnh đang dùng liều thuốc lợi tiểu lớn hơn 80 mg furosemid, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân khi bắt đầu dùng quinapril liều đầu tiên, ở một số bệnh nhân cần giảm hoặc ngừng thuốc lợi tiểu tối thiểu trước khi dùng quinapril 24 giờ (nhưng không thể ngừng ở bệnh nhân suy tim do nguy cơ phù phổi). Nếu không thể ngừng thuốc lợi

tiêu liều cao, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân tối thiểu trong vòng 2 giờ khi bắt đầu dùng quinapril hoặc đến khi huyết áp ổn định. Dùng các thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc các muối chứa kali, các chất bổ sung kali cùng thuốc ức chế ACE làm tăng nguy cơ tăng kali huyết, phải thường xuyên theo dõi nồng độ kali trong máu.

Các thuốc chống viêm không steroid, đặc biệt indomethacin làm giảm tác dụng hạ huyết áp của các thuốc ức chế ACE, làm tăng nguy cơ tổn thương thận.

Alopurinol, các chất kìm hãm tế bào, procainamid, corticoid hoặc các chất ức chế tủy xương có thể làm tăng nguy cơ phát triển ADR của các thuốc ức chế ACE, như chứng giảm bạch cầu trung tính và/hoặc chứng mất bạch cầu hạt, có thể gây tử vong. Dùng thuốc ức chế ACE đồng thời với lithi làm tăng có hồi phục nồng độ lithi trong huyết thanh và tăng độc tính của lithi.

Các thuốc giống giao cảm làm giảm tác dụng hạ huyết áp của các thuốc ức chế ACE.

Quinapril có thể làm giảm tác dụng của các kháng sinh nhóm quinolon và các dẫn chất của tetracycline.

Tetracycline hoặc các thuốc khác có tương tác với magnesi khi dùng đồng thời với quinapril có thể bị giảm hấp thu. Hấp thu của tetracycline giảm khoảng 28 - 37%, có thể do có lượng magnesi cao trong viên quinapril.

Tác dụng của quinapril có thể bị giảm bởi các thuốc kháng acid, aprotinin, các thuốc NSAID, các salicylat, yohimbine.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Không có đủ số liệu về quá liều quinapril ở người. Liều quinapril 1 440 - 4 280 mg/kg gây tỷ lệ chết có ý nghĩa ở chuột nhắt và chuột công.

Hầu hết biểu hiện lâm sàng là các triệu chứng của hạ huyết áp nghiêm trọng.

Điều trị quá liều bao gồm làm tăng thể tích máu, điều trị mất nước và mất cân bằng điện giải.

Thâm tách máu và thâm tách màng bụng có rất ít tác dụng thái trừ quinapril và quinaprilat. Angiotensin II có thể dự đoán như là chất giải độc - đối kháng đặc hiệu trong điều trị quá liều quinapril, nhưng chỉ có thể dùng trong một số nghiên cứu. Vì tác dụng hạ huyết áp của quinapril là do giãn mạch và giảm thể tích máu, nên điều trị quá liều quinapril bằng truyền dung dịch natri clorid 0,9%.

Thông tin qui chế

Quinapril có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Accupril; Acenor 10; Quinapril 5; Tapzill.

QUININ

Tên chung quốc tế: Quinine.

Mã ATC: P01BC01.

Loại thuốc: Chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 300 mg (dưới dạng quinin dihydrochlorid hoặc quinin hydrochlorid).

Viên nén bao: 125 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg (dưới dạng quinin sulfat).

Viên nang: 324 mg (dưới dạng quinin sulfat).

Öng tiêm: 300 mg/1 ml, 600 mg/2 ml (dạng quinin dihydrochlorid).

Öng tiêm quinoserum 100 mg/10 ml (quinin dihydrochlorid trong dung dịch natri clorid 0,9%).

100 mg quinin base khan tương ứng với: 122 mg quinin dihydrochlorid, 122 mg quinin hydrochlorid, 121 mg quinin sulfat, 122 mg quinin ethylcarbonat (là chất không đáng), 130 mg quinin hydrobromid, 169 mg quinin bisulfat.

Các dạng muối quinin sulfat, hydrochlorid, dihydrochlorid và ethylcarbonat có hàm lượng quinin base gần bằng nhau. Có thể dùng các muối này theo liều chỉ định cho các muối quinin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tác dụng trên ký sinh trùng sốt rét:

Quinin có tác dụng chủ yếu diệt nhanh thể phân liệt của *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*; ít tác dụng lên thể thoả trùng và các thể tiền hồng cầu. Thuốc có tác dụng diệt thể giao tử của *P. vivax*, *P. malariae*, không có tác dụng diệt thể giao tử của *P. falciparum*. Do đó không dùng quinin để phòng bệnh. Quinin độc và tác dụng kém hơn cloroquin trong phòng và điều trị sốt rét nhưng có giá trị đặc biệt để điều trị sốt rét nặng và sốt rét ác tính do *P. falciparum* kháng cloroquin hoặc do các chủng đa kháng với nhiều thuốc sốt rét khác gây ra.

Quinin cũng có thể bị kháng đặc biệt đối với *P. falciparum*, trong điều trị phải dùng phối hợp với một thuốc diệt thể phân liệt ở máu có tác dụng chậm hơn như sulfadoxin hoặc tetracyclin.

Cơ chế tác dụng của quinin trên ký sinh trùng sốt rét là ngăn cản tổng hợp acid nucleic hoặc giảm chức năng của tiêu thè. Quinin làm giảm hấp thụ oxy và chuyển hóa carbohydrate, xen vào chuỗi ADN, làm gián đoạn quá trình nhân rộng và phiên mã của ký sinh trùng.

Tác dụng lên hệ cơ:

Quinin còn có tác dụng lên cơ giống cura do làm tăng ngưỡng nới tiếp nối thần kinh vận động, phong bế dẫn truyền xung động, do đó làm ngăn cản giải phóng acetylcholin. Quinin có tác dụng đối kháng physostigmin, giảm trương lực cơ, có thể gây suy hô hấp và rối loạn phát âm ở người bị bệnh nhược cơ. Thuốc cũng ảnh hưởng đến sự phân bố của calci trong sợi cơ.

Tác dụng khác: Quinin có tác dụng gây tê cục bộ, giảm đau, hạ nhiệt và thúc đê. Quinin cũng có tác dụng trên tim mạch tương tự quinidin.

Khi uống muối quinin, ở người lớn khỏe mạnh, 76 - 88% thuốc được hấp thu và đạt nồng độ tối đa trong máu sau 1 - 3 giờ. Sự hấp thu thuốc ít bị ảnh hưởng bởi thức ăn nhưng bị chậm lại bởi các thuốc chống acid chứa nhôm và/hoặc magnesi.

Ở người sốt rét, hấp thu thuốc cao hơn so với người khỏe mạnh, có thể do sốt rét làm suy giảm chức năng gan dẫn đến giảm độ thanh thải toàn bộ cơ thể và giảm thể tích phân bố của thuốc; hệ số thanh thải giảm nhiều hơn thể tích phân bố nên thời gian bán hủy tăng khoảng 11 - 18 giờ. Nồng độ quinin tự do trong huyết tương người bệnh cũng giảm từ 15% xuống còn 5 - 10% quinin toàn phần trong huyết tương, tương quan với hàm lượng alpha-1-glycoprotein tăng lên khi bị bệnh sốt rét. Nồng độ trong hồng cầu khoảng 30 - 40% và trong dịch não tủy 2 - 5%. Nồng độ quinin tự do trong huyết tương cần đạt để có hiệu lực điều trị tốt với độc tính thấp nhất là 0,2 - 2 mg/lít tùy theo độ nhạy cảm của ký sinh trùng gây bệnh. Quinin dễ dàng khuếch tán vào các mô của thai nhi, chuyển hóa nhiều ở gan. Quinin sulfat được chuyển hóa thành 4 chất chính, trong đó, 3-hydroxyquinin là chất chuyển hóa chính có hoạt tính kém hơn quinin sulfat. Quinin bài tiết chủ yếu qua thận với tỷ lệ từ < 5 - 20% ở dạng không biến đổi. Tăng bài tiết khi nước tiểu acid. Một phần quinin bài tiết vào dịch mật, nước bọt và sữa. Thẩm phân máu loại trừ một lượng thuốc không đáng kể.

Chỉ định

Bệnh sốt rét:

Sốt rét không biến chứng do *P. falciparum*.

Sốt rét không biến chứng do *P. vivax* kháng cloroquin.

Sốt rét không biến chứng chưa xác định được loại ký sinh trùng sốt rét, hoặc hỗn hợp.

Sốt rét nặng, có biến chứng: Quinin tiêm, phối hợp với 1 số thuốc khác.

Bệnh do Babesia.

Chuột rút cẳng chân ban đêm: Không được FDA chấp nhận vì giới hạn độ an toàn hẹp, độc tính cao nguy cơ nghiêm trọng, đe dọa tính mạng. Nguy cơ vượt quá lợi ích. Quinin chỉ được chỉ định rất hạn chế khi dùng các biện pháp khác không đỡ, gây mất ngủ và gây đau đớn nhiều.

Chóng chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với quinin, quinidin hoặc mefloquin, dị ứng với các đồ uống có chứa quinin làm gia vị, ủ tai, viêm thần kinh mắt, có biểu hiện tan huyết, nhược cơ, người có khoảng QT dài.

Thận trọng

Tránh dùng khi có thai (trừ trường hợp bị sốt rét nặng, ác tính).

Mờ mắt hoặc đổi màu sắc khi nhìn hoặc ủ tai do dùng thuốc sinh ra, có thể nguy hiểm khi lái xe hoặc điều khiển máy móc.

Dùng thận trọng với những người bệnh: Có biểu hiện quá mẫn với quinin, quinidin hoặc mefloquin, đặc biệt khi có các biểu hiện ở da, phù mạch, các triệu chứng về thi giác hoặc thính giác. Người bệnh có rung nhĩ - thất, loạn nhịp, bệnh tim nặng, thiếu G6PD (glucose-6-phosphat-dehydrogenase) vì có thể gây tan huyết, bệnh sốt dai nước tiểu đen, hạ đường huyết, suy thận. Cần theo dõi và giảm liều. Tiêm tĩnh mạch hoặc truyền chậm, tiêm bắp sâu và thay đổi vị trí tiêm.

Ngừng thuốc ngay nếu thấy biểu hiện triệu chứng tan huyết.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng quinin khi bị sốt rét nặng, ác tính mà không có thuốc nào khác thích hợp để cứu tính mạng người bệnh.

Khi dùng liều điều trị: Quinin không gây những khuyết tật khi sinh, nhưng làm tăng insulin và có thể gây hạ đường huyết nặng ở người mang thai. Quinin có thể gây xuất huyết giảm tiểu cầu ở mẹ và trẻ mới sinh, có thể gây tan huyết do thiếu G6PD ở trẻ mới sinh.

Khi dùng liều cao: Với cả động vật và người mang thai, quinin gây các loại khuyết tật khi sinh khác nhau và độc hại đối với thính giác, gây co bóp tử cung và có thể làm sảy thai. Quinin đã từng được dùng liều cao để gây sảy thai khi thai chết lưu. Nhưng nếu dùng để phá thai trong 3 tháng đầu mà không thành công thì đã thấy những dị tật ở trẻ sinh ra. Quinin có tác dụng trợ đẻ ở ba tháng cuối thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Quinin bài tiết một lượng nhỏ qua sữa. Uống liều 300 mg và 640 mg, nồng độ tối đa ở sữa là 2,2 microgam/ml, trung bình 1 microgam/ml sau 3 giờ. Không thấy có tác dụng xấu đến trẻ bú, vì vậy quinin dùng được với người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR là do dùng liều cao hoặc có thể do các phản ứng quá mẫn và dị ứng của người bệnh:

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Quá mẫn (hội chứng Canthkina) biểu hiện bằng các triệu chứng ủ tai, giảm thính lực tạm thời, nhức đầu, buồn nôn..., mờ mắt hoặc rối loạn màu sắc.

TKTW: Kích thích, mê sảng, lo âu, lú lẫn.

Tiêu hóa: Nôn, đau bụng, ỉa chảy, chán ăn.

Hô hấp: Khó thở, hen, đau thắt ngực.

Cơ xương khớp: Yếu cơ, đau cơ.

Tim mạch: Blöc nhĩ thất, nhịp tim chậm, đánh trống ngực, kéo dài khoảng QT, hạ huyết áp, ngất...

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Sốt.

Máu: Thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu, măt bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, hạ đường huyết (đặc biệt sau khi tiêm), giảm prothrombin, tan huyết, xuất huyết, hội chứng tăng urê huyết và tan máu, rối loạn đông máu, giảm ba dòng máu ngoại vi.

Da: Ngoại ban, mày đay, viêm mạch, hội chứng Stevens - Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc.

Thận: Suy thận, viêm thận kẽ cấp, hemoglobin niệu.

Gan: Viêm gan, viêm gan u hạt, vàng da.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tồn thương về thính giác thường tự khỏi.

Theo dõi các triệu chứng, trong trường hợp cần thiết điều trị triệu chứng và hỗ trợ, dùng các biện pháp như khi điều trị các trường hợp quá liều, ngộ độc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Dung dịch truyền chỉ pha trước khi dùng. Dùng dung dịch glucose 5%, không dùng dung dịch natri clorid 0,9% để pha khi người bệnh không dung nạp Na⁺.

Phải ngừng quinin ngay khi thấy xuất hiện triệu chứng tan huyết.

Liều dùng:

Chữa sốt rét:

Ở Việt Nam sốt rét chủ yếu do *P. falciparum* (khoảng 80%) một phần do *P. Vivax* (khoảng 20%). Khi dùng điều trị sốt rét do *P. falciparum*, không được dùng một thuốc sốt rét đơn thuần, phải phối hợp để hạn chế kháng thuốc và tăng hiệu lực chữa bệnh. Quinin thường được phối hợp với clindamycin, tetracycline hoặc doxycycline.

Sốt rét thể không biến chứng:

Người lớn: 600 - 650 mg/lần; 3 lần/24 giờ, điều trị trong 7 ngày. Trẻ em: 10 mg/kg thể trọng/lần (tối đa 600 mg), 3 lần/24 giờ, điều trị trong 7 ngày. Nên uống quinin sulfat với thức ăn để giảm kích ứng đường tiêu hóa.

Dự án Quốc gia phòng chống sốt rét Việt Nam dùng viên quinin sulfat 250 mg tương ứng với 207 mg quinin base: 30 mg quinin (muối)/kg/24 giờ, chia 3 lần, trong 7 ngày. Hoặc dùng liều theo bảng sau:

Tuổi	Liều trong 1 ngày
< 1 tuổi	1 viên
1 - < 5 tuổi	1,5 viên
5 - < 12 tuổi	3 viên
12 - < 15 tuổi	5 viên
Từ > 15 tuổi	6 viên

Điều trị phối hợp: Uống quinin với liều như trên, kết hợp với doxycycline (3 mg/kg/ngày, 1 lần/ngày, dùng trong 7 ngày), không dùng cho trẻ em dưới 8 tuổi và phụ nữ mang thai. Trẻ em trên 8 tuổi dùng liều lượng doxycycline theo cân nặng. Hoặc kết hợp quinin với clindamycin (15 mg/kg/ngày, chia 2 lần/ngày, dùng trong 7 ngày) cho trẻ em dưới 8 tuổi và phụ nữ mang thai.

Hoặc (người lớn): 650 mg/lần, 3 lần/24 giờ, trong 3 - 5 ngày, sau đó uống liều đơn 50 - 75 mg pyrimethamin phối hợp với 1 - 1,5 g sulfadoxin.

Nếu quinin bị kháng thì tiếp tục điều trị như sau:

Người lớn: Uống liều duy nhất 3 viên Fansidar (25 mg pyrimethamin và 500 mg sulfadoxin/viên) hoặc nếu Fansidar cũng bị kháng thì

dùng artesunat natri (viên 250 mg), ngày đầu 20 mg/kg thể trọng, ngày thứ hai đến ngày thứ năm: 10 mg/kg thể trọng.

Trẻ em uống liều duy nhất Fansidar theo tuổi: Dưới 4 tuổi: 1/2 viên, 5 - 6 tuổi: 1 viên, 7 - 9 tuổi: 1,5 viên, 10 - 12 tuổi: 2 viên, hoặc dùng artesunat natri (viên 50 mg) ngày đầu 4 mg/kg thể trọng, ngày thứ hai đến ngày thứ năm: 2 mg/kg thể trọng.

Hiện nay có viên Malaron® (proguanil và atovaquon) hoặc viên Riamet® (artemether và lumefantrin) uống thay thế quinin mà không cần dùng kèm clindamycin, doxycycline, hoặc pyrimethamine với sulfadoxine.

Sốt rét do P. falciparum nặng, ác tính hoặc có biến chứng, hoặc người bệnh không thể uống được: Tốt nhất là tiêm truyền tĩnh mạch chậm. Chú ý chuyển sang đường uống khi có thể được. Pha thuốc tiêm với 1 thể tích thích hợp (250 - 500 ml) dung dịch glucose 5% (có thể có lợi nếu người bệnh bị hạ đường huyết), hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để tiêm truyền. Khi tiêm truyền phải theo dõi tim mạch liên tục. Nếu trước đó người bệnh chưa điều trị quinin thì truyền tĩnh mạch với liều 20 mg/kg 8 giờ đầu, sau đó 10 mg/kg 8 giờ một lần cho đến khi người bệnh uống được chuyển sang dùng quinin sulfat 30 mg/kg chia 3 lần trong ngày, cho đủ 7 ngày điều trị, nên phối hợp với doxycycline liều 3 mg/kg x 7 ngày, hoặc clindamycin liều 15 mg/kg/24 giờ x 7 ngày.

7 mg quinin dihydrochloride/kg thể trọng, truyền trong 30 phút rồi chuyển sang liều duy trì 10 mg/kg thể trọng trong 4 giờ, cứ cách 8 giờ truyền một lần như vậy. Hoặc có thể dùng liều khởi đầu là 20 mg/kg thể trọng (tối đa 1,4 g cho người lớn) tiêm truyền trong 4 giờ, 8 giờ sau truyền các liều duy trì 10 mg/kg thể trọng trong 4 giờ. Nếu thời gian kéo dài trên 48 giờ thì cần giảm 1/3 hoặc 1/2 liều. Nếu không truyền tĩnh mạch được có thể tiêm sâu bắp thịt với liều 20 mg/kg thể trọng, sau đó cứ cách 8 giờ dùng một liều duy trì 10 mg/kg thể trọng.

Sốt rét não: Truyền 20 mg/kg thể trọng trong 4 giờ, rồi chuyển sang liều duy trì 10 mg/kg thể trọng, truyền trong 2 giờ, cứ cách 8 giờ truyền 1 lần như vậy, trong 7 ngày.

Khi chuyển sang đường uống, dùng liều 10 mg/kg thể trọng/8 giờ. Tiếp tục điều trị đủ 7 ngày. Trường hợp kháng thuốc, tiếp tục điều trị như trên.

Điều chỉnh liều đối với các người bệnh suy thận: Thường chỉ dùng thuốc 2 hoặc 1 lần/24 giờ, kê cả người bệnh thẩm tách máu, giảm liều, tăng khoảng cách như sau:

Độ thanh thải creatinin	Khoảng cách liều (ml/phút)
50	8 giờ (như liều thông thường)
10 - 50	8 - 12 giờ
< 10	24 giờ

Suy thận mạn nặng, không phải thẩm phân máu: Liều uống ban đầu: 648 mg, sau đó cứ 12 giờ dùng 324 mg.

Thẩm phân màng bụng: Liều dùng như đối với $\text{Cl}_{\text{cr}} < 10 \text{ ml/phút}$.

Lọc máu động - tĩnh mạch liên tục hoặc thẩm phân máu: Liều dùng như đối với Cl_{cr} từ 10 - 50 ml/phút.

Nếu phải tiêm, giảm liều tiêm duy trì 5 - 7 mg quinin (muối)/kg cho người bệnh suy thận nặng.

Chữa co cứng cơ cẳng chân tư thế nằm:

Phòng và điều trị chứng chuột rút cẳng chân ban đêm: Uống liều 200 - 300 mg lúc đi ngủ. Tuy nhiên hiệu quả khỏi bệnh không đều và không dùng cho trẻ dưới 12 tuổi.

Chữa tăng trương lực cơ (bẩm sinh, hoặc teo cơ): Uống 300 mg, 2 - 4 lần/ngày.

Chữa bệnh do Babesia: Kết hợp với clindamycin như sau: Người lớn uống quinin (muối) 650 mg/lần; 3 lần/ngày, tiêm tĩnh mạch clindamycin 300 - 600 mg/lần, 4 lần/ngày hoặc uống 600 mg/lần, 3 lần/ngày, điều trị trong 7 - 10 ngày.

Trẻ em: Mỗi ngày uống 25 mg quinin (muối)/kg thể trọng, chia 3 lần và 20 - 40 mg clindamycin/kg thể trọng, chia 3 lần.

Công dụng khác của quinin: Do các muối quinin có tác dụng hạ nhiệt, giảm đau nhẹ, nên các muối quinin gluconat, ethylcarbonat (euquinin) được phối hợp vào thành phần các thuốc hạ sốt.

Tương tác thuốc

Các thuốc kháng acid chứa nhôm và/hoặc magnesi có thể làm chậm hấp thu quinin qua đường tiêu hóa, vì vậy cần uống hai loại thuốc cách xa nhau.

Do những tương tác sau đây có thể cần điều chỉnh liều trong điều trị: Cimetidin làm giảm thanh thải ở thận và tăng thời gian bán hủy của quinin nên làm tăng nồng độ quinin trong huyết tương. Ranitidin ít gây tác dụng này.

Rifampicin có thể làm tăng tốc độ thải trừ quinin lên 6 lần, làm giảm nồng độ quinin trong huyết tương.

Các thuốc gây acid hóa nước tiểu có thể làm tăng thải trừ quinin vào nước tiểu.

Quinin làm chậm hấp thu và tăng nồng độ digoxin trong huyết tương (và các glycosid tim liên quan). Quinin làm tăng nồng độ warfarin trong huyết tương (và các chất chống đông liên quan).

Quinin tăng tác dụng của các thuốc phong bế thần kinh - cơ và đối kháng với các thuốc ức chế acetylcholin esterase, do quinin tác dụng lên các điểm nối thần kinh - cơ.

Tăng nguy cơ loạn nhịp thất nếu quinin được dùng với halofantrin hoặc các thuốc chống loạn nhịp như amiodaron, các thuốc kháng histamin astemizol, terfenadin, cisaprid và thuốc chống loạn thần pimozid.

Có thể tăng nguy cơ co giật hoặc loạn nhịp thất nặng khi dùng quinin với mefloquine.

Tránh dùng đồng thời quinin với kháng sinh nhóm macrolid (erythromycin, troleandomycin), ritonavir (do tăng nồng độ, giảm độ thanh thải của quinin), artemether, lumefantrin, conivaptan, silodosin, topotecan.

Dùng đồng thời quinin với atorvastatin có thể tăng nguy cơ mắc bệnh về cơ hoặc tiêu cơ vân.

Quinin có thể làm tăng tác dụng của các thuốc chống tăng huyết áp, chống loạn thần (phenothiazin), carbamazepin, phenobarbital, colchicine, dapsone, dẫn chất theophyllin.

Quinin có thể làm giảm tác dụng của codein, tramadol.

Một số được thảo tương tác với quinin có thể làm giảm nồng độ quinin trong máu (St John's wort) hay có thể gây hạ huyết áp quá mức (thuốc phiện California, tinh dầu tần, táo gai, cây tầm gửi, dừa cạn). Ketoconazole làm tăng hấp thu, giảm độ thanh thải của quinin khi dùng đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 20 - 25 °C, nơi khô, tránh ánh sáng trực tiếp.

Chú ý hạn dùng. Thuốc tiêm có thay đổi dù ít về màu sắc hoặc độ trong đều không an toàn cho sử dụng.

Quá liều và xử trí

Quinin là thuốc có độc tính đáng chú ý và hơn nữa sự cảm thụ của từng người bệnh đối với quinin khác nhau nhiều. Dùng lâu dài trong điều trị, thậm chí cả trường hợp dùng đồ uống chứa quinin, đặc biệt dùng quá liều điều trị đều dễ bị ngộ độc.

Các triệu chứng quá liều có thể xuất hiện sau khi dùng thuốc 1 giờ hoặc lâu hơn.

Liều uống gây chết đối với người lớn khoảng 2 - 8 g, với trẻ em khoảng 1 g.

Các triệu chứng quá liều cấp tính gồm buồn nôn, nôn, ợ hơi, nhức đầu, chóng mặt, mờ mắt, mất đỏ, giảm thị lực, mù giãn cứng đồng tử, sốt, lú lẫn, động kinh.

Những tổn hại còn đe dọa về mắt là những biểu hiện nặng nhất.

Các triệu chứng thường thấy ở mắt là giảm thị trường đồng tâm, hoặc đi kèm với hình vòng.

Có thể gặp phức bộ QRS giãn rộng, loạn nhịp, đôi khi sóng T có dạng âm, loạn nhịp thất dạng xoắn đinh.

Đã gặp tụt huyết áp, suy tim cấp tính. Trong một số trường hợp, sau 24 giờ xuất hiện loạn nhịp nặng.

Sốt dai nước tiểu đen thường vì ngộ độc mạn tính do quinin gây ra: tán huyết nặng, hemoglobin huyết, hemoglobin niệu, nếu không chữa có thể gây suy thận và tử vong.

Xử trí:

Chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ, chú ý duy trì huyết áp, hô hấp, chức năng thận và chữa loạn nhịp tim. Các biện pháp bao gồm:

Hạn chế hấp thu: Uống than hoạt tính, liều 25 - 50 g (trong vòng 2 giờ sau khi uống thuốc), rửa dạ dày, ruột.

Tăng thải trừ: Uống than hoạt ở dạng hạt, khởi đầu uống 50 g sau đó cứ 4 giờ uống 25 g, lặp lại nhiều lần. Bài niệu acid, thẩm tách máu, truyền máu, thay đổi huyết tương đều không có hiệu quả trong việc làm tăng đào thải quinin.

Phòng hoặc phục hồi tổn thương tĩnh mạch bằng cách dùng thuốc giãn mạch và phong bế hạch sao.

Trường hợp nhiễm độc tim nặng: Dùng thuốc tăng lực co cơ như isoprenalin, dopamin hoặc prenalterol.

Chữa co giật: Dùng diazepam 5 - 10 mg, trẻ em dùng 0,1 - 0,2 mg/kg thể trọng.

Điều trị loạn nhịp tim theo loại loạn nhịp, mức độ và tình trạng tim.

Thông tin qui chế

Quinin dihydrochlorid và quinin sulfat hoặc bisulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013,

Quinin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Mekoquinin; Quinine Sulphate.

RABEPRAZOL

Tên chung quốc tế: Rabeprazole.

Mã ATC: A02BC04.

Loại thuốc: Thuốc ức chế bom proton.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao tan trong ruột: 10 mg, 20 mg, 40 mg.

Côm pha hỗn dịch tan trong ruột: 40 mg/gói.

Thuốc tiêm (truyền tĩnh mạch): 20 mg/ống, 40 mg/ống.

Thuốc tiêm (truyền tĩnh mạch): 20 mg bột đóng khô/lọ.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Rabeprazole là dẫn chất benzimidazol, có tác dụng ức chế bom proton.

Cơ chế tác dụng

Rabeprazole có tác dụng ức chế tiết dịch vị cả cơ bản và trong tình trạng kích thích, không có tính chất kháng acetylcholin hoặc đối kháng thụ thể histamin H₂, bằng cách ức chế enzym H⁺/K⁺-ATPase ở tế bào thành của niêm mạc dạ dày. Enzym này được coi là bom acid, hydrogen hoặc proton trong tế bào thành nên rabeprazole được coi là thuốc ức chế bom proton. Rabeprazole được gắn vào enzym này ngăn chặn giai đoạn cuối cùng của sự tiết dịch vị. Trong tế bào thành của dạ dày, rabeprazole được proton hóa và chuyển thành sulfenamid hoạt động và sau đó gắn với cystein của bom proton làm enzym này bất hoạt.

Tác dụng ức chế tiết acid

Sau khi uống 20 mg rabeprazole, tác dụng ức chế tiết acid dịch vị sẽ xuất hiện trong vòng 1 giờ, tác dụng tối đa trong vòng 2 - 4 giờ. Tỷ

lệ ức chế tiết acid cơ bản và tiết acid do thức ăn kích thích tại thời điểm 23 giờ sau khi uống liều đầu tiên của rabeprazole là 69% và 82%, tương ứng. Thời gian ức chế có thể kéo dài đến 48 giờ. Tác dụng ức chế tiết acid của rabeprazole tăng nhẹ với liều lặp lại hàng ngày 1 lần và đạt mức độ ổn định sau 3 ngày dùng thuốc. Sự tiết acid trở nên bình thường sau 2 - 3 ngày ngừng thuốc.

Giảm acid dạ dày do bất cứ nguyên nhân nào, kể cả do sử dụng rabeprazole, sẽ dẫn đến tăng các vi khuẩn bình thường trong dạ dày - ruột. Sử dụng các chất ức chế bom proton có thể làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn dạ dày - ruột với *Salmonella*, *Campylobacter* và *Clostridium difficile*. Đối với *Helicobacter pylori*, rabeprazole có thể ức chế vi khuẩn này ở người bị loét hành tá tràng hoặc trào ngược do viêm thực quản khi bị nhiễm, có thể do thuốc đã gắn vào vi khuẩn làm ức chế hoạt tính của urease. Liệu pháp phối hợp rabeprazole với 1 hoặc nhiều kháng sinh (như clarithromycin, amoxicilin) có thể tiết căn hiệu quả nhiễm *H. pylori* dạ dày.

Ở các bệnh nhân sử dụng rabeprazole 10 - 20 mg hàng ngày trong thời gian kéo dài đến 43 tháng, nồng độ gastrin huyết thanh tăng trong 2 - 8 tuần đầu tiên cho thấy rabeprazole có tác dụng ức chế tiết acid và nồng độ gastrin duy trì ổn định nếu điều trị tiếp tục. Nồng độ gastrin huyết tương sẽ trở lại giá trị trước khi điều trị trong vòng 1 - 2 tuần sử dụng thuốc. pH dạ dày tăng (do thuốc ức chế tiết acid dạ dày) làm tăng sản các tế bào giống tế bào hạt ura crôm (ECL-cell). Tuy ở chuột cống đã có tổn thương dạng carcinom, nhưng ở người đã dùng rabeprazole tới 1 năm, cho tới nay vẫn chưa thấy loạn sản dạng adenoma.

Các tác dụng khác

Chưa phát hiện được tác dụng toàn thân của rabeprazole lên hệ TKTW, hệ tim mạch và hệ hô hấp. Sử dụng rabeprazole natri trong vòng 2 tuần không thấy có tác dụng lên chức năng tuyến giáp, chuyên hóa carbohydrate, nồng độ hormon tuyến cận giáp, cortisol, oestrogen, testosterone, prolactin, cholescystokinin, secretin, glucagon, hormon kích noãn, hormon hoàng thể, renin, aldosteron.

Dược động học

Hấp thu: Rabeprazole hấp thu rất nhanh và nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện ở 3,5 giờ sau khi uống thuốc. Sinh khả dụng đường uống khoảng 52% đối với viên nén bao tan trong ruột do bị chuyển hóa qua vòng tuần hoàn đầu và không thay đổi nhiều khi dùng liều một lần hay liều lặp lại.

Phân bố: Rabeprazole gắn gần 97% với các protein huyết tương

Chuyển hóa: *In vitro* rabeprazole chuyển hóa trong gan bởi các isoenzym cytochrom P₄₅₀ (CYP2C19 và CYP3A4) thành các dẫn chất thioether, thioether của acid carboxylic, sulfon và desmethylthioether. Ở nồng độ huyết tương thử nghiệm, rabeprazole không gây cảm ứng hoặc ức chế CYP3A4.

Nửa đời của rabeprazole trong huyết tương khoảng 1 giờ, tăng từ 2 đến 3 lần ở bệnh nhân suy gan, 1,6 lần ở những người enzym CYP2C19 chuyển hóa chậm và tăng 30% ở người già.

Thải trừ: Các dẫn chất chuyển hóa được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (gần 90%), phần còn lại thải trừ qua phân.

Chỉ định

Loét tá tràng cấp tính: Điều trị thời gian ngắn (4 tuần).

Loét dạ dày cấp tính.

Hội chứng trào ngược dạ dày - thực quản có hoặc không có viêm thực quản, loét hoặc trày xương: Điều trị thời gian ngắn (4 - 8 tuần).

Điều trị duy trì (không quá 12 tháng) để ngăn tái phát.

Tiêu truyền tĩnh mạch trong trường hợp xuất huyết tiêu hóa cao không do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản.

Hội chứng Zollinger - Ellison.

Kết hợp với liệu trình kháng sinh thích hợp để diệt *Helicobacter pylori* ở những bệnh nhân loét hành tá tràng.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với rabeprazol, các dẫn chất của benzimidazol (ví dụ ezomeprazol, lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol) và bất kỳ thành phần nào có trong thuốc.

Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Đáp ứng triệu chứng đối với trị liệu rabeprazol không loại trừ được các u ác tính dạ dày hoặc thực quản đã có; vì vậy cần phải loại trừ khả năng bệnh nhân bị u ác tính trước khi điều trị bằng rabeprazol. Điều trị kéo dài hơn một năm với rabeprazol cần được giám sát định kỳ.

Cần thận trọng khi dùng rabeprazol vì có nguy cơ phản ứng quá mẫn chéo với các thuốc ức chế bom proton khác hoặc các dẫn chất benzimidazol khi dùng thay thế.

Không dùng rabeprazol cho trẻ em vì chưa có kinh nghiệm sử dụng. Đã có các báo cáo hậu mại về rối loạn tạo máu như giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính. Trong đa số các trường hợp không tìm ra bệnh căn nhưng các rối loạn này về máu không nghiêm trọng và sẽ hết khi ngừng sử dụng rabeprazol.

Trong thử nghiệm lâm sàng và sau khi sử dụng đã có các báo cáo bất thường enzym gan. Nếu không có nguyên nhân khác, các rối loạn enzym này không nghiêm trọng và sẽ hết khi ngừng sử dụng rabeprazol. Một nghiên cứu có kiểm soát trên các người bệnh suy gan từ mức độ trung bình đến nặng so sánh với người lành cùng độ tuổi và giới tính chưa thấy các vấn đề nghiêm trọng liên quan đến độ an toàn của thuốc. Tuy nhiên, do chưa có các dữ liệu lâm sàng về sử dụng rabeprazol để điều trị những người suy gan nặng, cần phải hết sức thận trọng khi chỉ định rabeprazol natri lần đầu cho các người bệnh này.

Điều trị với các thuốc ức chế bom proton, kể cả rabeprazol, có thể tăng nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa với *Salmonella*, *Campylobacter* và *Clostridium difficile*.

Không được chỉ định kết hợp rabeprazol natri với atazanavir. Không sử dụng rabeprazol cho các người bệnh không dung nạp galactose do di truyền, thiếu enzym Lapp lactase hoặc suy giảm hấp thu glucose, galactose.

Dựa trên các đặc điểm được lý giải các ADR, có khả năng rabeprazol ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc điều khiển máy móc. Do buồn ngủ ảnh hưởng đến sự tỉnh táo, khuyến cáo khi dùng rabeprazol không được lái xe hoặc điều khiển máy móc.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định với phụ nữ mang thai.

Chưa có dữ liệu nghiên cứu về độ an toàn của rabeprazol đối với phụ nữ có thai. Nghiên cứu về sinh sản trên chuột nhắt và chuột lang chưa thấy bất cứ chứng cứ nào về suy giảm khả năng sinh sản hoặc gây hại cho bào thai do rabeprazol mặc dù ở chuột nhắt rabeprazol qua nhau thai sang bào thai ở mức độ thấp.

Thời kỳ cho con bú

Chống chỉ định với bà mẹ trong thời kỳ cho con bú.

Chưa biết rabeprazol có vào sữa hay không. Chưa có nghiên cứu nào được tiến hành trên các bà mẹ cho con bú. Tuy nhiên, rabeprazol được tiết vào sữa chuột.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, 1/100 < ADR < 1/10

Các ADR thường gặp nhất được báo cáo trong quá trình thử lâm sàng là: Đau đầu, ỉa chảy, đau bụng, suy nhược, đầy hơi, mẩn ngứa và khô miệng. Đa số các ADR ghi nhận được trong quá trình thử lâm sàng thuộc nhóm nhẹ và vừa và chỉ thoáng qua.

Nhiễm khuẩn, mất ngủ, đau đầu, chóng mặt, ho, viêm họng, viêm mũi, tiêu chảy, buồn nôn, đau vùng bụng, táo bón, đầy hơi đau

không rõ nguyên nhân, đau lưng, suy nhược, các triệu chứng giống cúm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Bôn chồn, buồn ngủ, khó tiêu, khô miệng, ợ hơi, ngứa, hồng ban, đau cơ, chuột rút, đau khớp, nhiễm khuẩn đường niệu, đau ngực, ón lạnh, sốt, tăng enzym gan.

Hiếm gặp, 1/10 000 < ADR < 1/1 000

Giảm bạch cầu đa nhân trung tính, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu, tăng huyết áp, chán ăn, tràn cảm, rối loạn thị giác, viêm dạ dày, viêm răng, rối loạn vị giác, viêm gan, vàng da, bệnh não do gan, ngứa, đỏ mồ hôi, phản ứng phòng nước, viêm thận kẽ, tăng cân.

Rất hiếm gặp, ADR < 1/10 000

Hồng ban đa dạng, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens - Johnson.

ADR chưa biết tỷ lệ: Giảm natri huyết, phù ngoại biên, chứng vú to ở đàn ông.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường nhẹ và hết khi ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Uống viên thuốc nguyên vẹn, không được nhai, nghiền hoặc bẻ viên thuốc.

Tiêm truyền tĩnh mạch.

Liều dùng:

Loét tá tràng cấp tính: Uống 20 mg/ngày, 1 lần vào buổi sáng. Uống trong 4 tuần nếu vết loét chưa liền hoàn toàn.

Loét dạ dày cấp lành tính: Uống 20 mg/ngày, 1 lần vào buổi sáng, trong 6 tuần. Tiếp tục thêm 6 tuần nếu vết loét chưa liền hoàn toàn.

Hội chứng trào ngược dạ dày - thực quản có triệu chứng loét hoặc trào xôroxic: Uống 20 mg, 1 lần/ngày, trong 4 - 8 tuần.

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản phải điều trị lâu dài: Để điều trị duy trì, khuyến cáo liều hàng ngày 10 - 20 mg, uống 1 lần/ngày, phụ thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân.

Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày - thực quản không viêm thực quản: Liều khuyến cáo 10 mg/lần mỗi ngày cho tới 4 tuần, sau đó 10 mg/lần/ngày khi cần. Nếu không thấy triệu chứng bệnh được kiểm soát trong 4 tuần lễ, bệnh nhân cần được tái khám.

Hội chứng Zollinger - Ellison: Người lớn, liều khởi đầu là 60 mg/lần/ngày. Liều có thể tăng lên đến tối đa 120 mg/ngày, chia 2 lần tùy theo sự cần thiết đối với từng bệnh nhân. Có thể chỉ định liều một lần/ngày lên đến 100 mg. Liều trình kéo dài cho đến khi hết triệu chứng lâm sàng.

*Loét hành tá tràng và loét dạ dày lành tính kết hợp với nhiễm *H. pylori*:*

Khuyến cáo kết hợp các thuốc sau đây trong vòng 7 ngày: rabeprazol 20 mg/lần, 2 lần/ngày + clarithromycin 500 mg/lần, 2 lần/ngày và amoxicilin 1 g/lần, 2 lần/ngày. Thuốc được uống vào buổi sáng và buổi tối.

Bệnh nhân suy gan, suy thận: Không cần điều chỉnh liều.

Trẻ em: Không dùng vì chưa có kinh nghiệm.

Tương tác thuốc

Với ketoconazol hoặc itraconazol: Có thể giảm sự hấp thu ketoconazol hoặc itraconazol. Vì vậy, nếu dùng cần giám sát điều chỉnh liều ketoconazol hoặc itraconazol.

Tránh dùng đồng thời rabeprazol với: Erlotinib, nelfinavir, delavirdin, posaconazol.

Dùng đồng thời atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg cùng với rabeprazol natri liều duy nhất 40 mg/ngày hoặc atazanavir 400 mg với lanzoprazol liều duy nhất 60 mg/ngày trên người tình nguyện

khôe mạnh cho thấy giảm mạnh nồng độ atazanavir. Sự hấp thu atazanavir phụ thuộc vào pH. Mặc dù chưa được nghiên cứu, người ta cho rằng hiện tượng trên cũng xảy ra với các thuốc ức chế bơm proton khác.

Rabeprazol có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của atanazavir, clopidogrel, dabigatran, etexilate, dasatinib, erlotinib, indinavir, muối sắt, itraconazol, ketoconazol, mesalamin, mycophenolate, neflavin.

Rabeprazol có thể tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc là cơ chất CYP2C19, CYP2C8 (mức độ rủi ro cao), methotrexate, saquinavir, voriconazol.

Độ ổn định và bảo quản

Độ ổn định của rabeprazol phụ thuộc vào pH. Rabeprazol bị phân hủy nhanh chóng trong môi trường acid, bền hơn trong môi trường kiềm. Bảo quản ở 25 °C. Tránh ẩm.

Quá liều và xử trí

Chưa có các báo cáo về các dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng trong các trường hợp quá liều. Chưa có thuốc chống độc đặc hiệu. Do rabeprazol kết hợp rất mạnh với protein nên không thể thải trừ bằng phuong pháp thẩm phân. Trong trường hợp quá liều, cần điều trị các triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Thông tin quy chế

Rabeprazol có trong Danh mục thuốc tân dược thuốc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Angati 20; Anrbe 20; Apbezo; Atproton; Barole; Bluesana; Cadirabe 20; Chemrab; Cirab; Dupraz 20; Eulosig; Femoprazole; Finix; Gastrozole 20; Glovalox; Habez; Happi; Helirab-10; Intas Rabium 20; Kazmeto; Kilrab; Macriate 20; Maxcid 20; Medipraz 20; Merabe-10; Merifast-20; Mesulpine; Myllancid 20; Nefiprazol; Oszole; Pareto 20; Pariben; Pariet; Pawentik; Pilrab 20; Prabezol 10; Prasobest; Protorib; Rabe - G; Rabefast-10; Rabeflex; Rabefresh 20; Rabegard-20; Rabegil 20; Rabeloc 10; Rabemac 10; Rabemark 20; Rabemed 20; Rabemir 20; Rabepagi; Rabera; Rabestad 20; Rabetac 10; Rabewell-20; Rabezol 10; Rabfess; Rabicad 10; Rabidus 20; Rabiliv-20; Rabipam; Rabipril-10; Rabiro 10; Rabodex 20; Rabofar-20; Rabosec-20; Rabotil 20; Rabozol 20; Rabsun-20; Rab-ulcer; Rabupin 10; Rabzix 20; Rabzole-20; Ramezole; Ramprozole; Ranbeforte; Rasonix 20; Rawbeonal; Razo 20; Razoxcid-20; Repraz-20; Rezol 20; Sagarab 20; Sanaperol 20; Sitaz-10; Slanzole; Souzal; Tab. Robijack; Ulcertil 20; Ulperaz 20; Utrazo 10; Veloz 20; Zechin Enteric Coated; Zolinova-20; Zorab.

RAMIPRIL

Tên chung quốc tế: Ramipril.

Mã ATC: C09AA05.

Loại thuốc: Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1,25 mg; 2,5 mg; 5 mg; 10 mg.

Viên nang: 1,25 mg; 2,5 mg; 5 mg; 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ramipril là một thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE), có tác dụng điều trị tăng huyết áp và suy tim. Giống như các thuốc ức chế ACE khác (trừ captopril và lisinopril), ramipril là một tiền dược (prodrug), sau khi thủy phân ở gan tạo thành chất chuyển hóa ramiprilat có hoạt tính.

Cơ chế tác dụng hạ huyết áp của ramipril là do thuốc ức chế ACE làm giảm tốc độ chuyển angiotensin I thành angiotensin II, là một chất co mạch mạnh. Do đó thuốc làm giảm sức cản động mạch ngoại vi gây ra hạ huyết áp. Giảm nồng độ angiotensin II gây giảm tiết aldosteron, dẫn đến tăng thải natri và thải dịch, đồng thời tăng nhẹ kali huyết thanh. Bên cạnh đó, ramipril cũng như các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin còn có thể tác động lên hệ thống kallikrein-kinin (làm giảm phân hủy dẫn đến tăng nồng độ bradykinin) và làm tăng tổng hợp prostaglandin cũng là các yếu tố làm giảm huyết áp.

Tác dụng điều trị suy tim của ramipril nhờ giảm hậu gánh do làm giảm sức cản mạch ngoại vi, giảm tiền gánh do làm giảm áp lực mao mạch phổi và sức cản mạch phổi, cải thiện cung lượng tim và dung nạp gắng sức.

Hiện nay trên thị trường có tới 12 loại thuốc ức chế ACE. Thường các thuốc này khác nhau về dược động học và hiệu quả điều trị. Các thuốc đều có tác dụng chẹn enzym chuyển angiotensin I sang angiotensin II như nhau và có các chỉ định điều trị, tác dụng phụ và chống chỉ định tương tự nhau. Tuy nhiên, việc quan trọng là phải lựa chọn loại thuốc và liều lượng cho phù hợp với người bệnh nhằm đảm bảo chất lượng cuộc sống cho người bệnh. Ramipril là một thuốc ức chế ACE tác dụng kéo dài. *In vitro*, ramiprilat có tác dụng mạnh hơn captopril và enalapril. Ramipril đã được kiểm nghiệm tốt trong nghiên cứu HOPE (Heart Outcome Preventative Evaluation) về: Suy tim lâm sàng sớm sau nhồi máu cơ tim, bảo vệ thận và dự phòng tim mạch.

Dược động học

Sau khi uống có ít nhất 50 - 60% liều dùng được hấp thu, thức ăn không ảnh hưởng tới mức độ nhưng có thể làm chậm tốc độ hấp thu. Ramipril được chuyển hóa ở gan thành ramiprilat - chất chuyển hóa có hoạt tính, các chất chuyển hóa khác đều bất hoạt. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của ramiprilat đạt được sau khi uống khoảng 2 - 4 giờ. Sau khi uống 1 liều, thuốc bắt đầu tác dụng trong vòng 1 đến 2 giờ, đạt hiệu quả tối đa 4 - 6,5 giờ và tác dụng kéo dài khoảng 24 giờ. Tuy nhiên, để thuốc phát huy đầy đủ hiệu quả điều trị cần dùng thuốc vài tuần. Ramiprilat gắn protein huyết tương khoảng 56%. Ramipril được thải trừ qua thận dưới dạng ramiprilat, dạng các chất chuyển hóa khác và cả dạng không đổi. Khoảng 40% liều dùng được tìm thấy trong phân, do thuốc thải trừ qua mật và cả do phân không được hấp thu. Nửa đời tích luỹ ramiprilat có hiệu quả sau khi dùng nhiều liều ramipril với liều 5 - 10 mg là 13 đến 17 giờ, nhưng sẽ kéo dài hơn nhiều khi dùng liều 1,25 - 5 mg hàng ngày; sự khác biệt này có liên quan đến nửa đời cuối cùng dài kết hợp với quá trình gắn bão hòa với ACE. Độ thanh thải của ramiprilat giảm trên bệnh nhân bị suy thận.

Chỉ định

Tăng huyết áp, nhất là ở người tăng huyết áp có suy tim, sau nhồi máu hoặc có nguy cơ cao bệnh động mạch vành, đái tháo đường, suy thận hoặc tai biến mạch não.

Suy tim sung huyết sau nhồi máu cơ tim để giảm nguy cơ tử vong trên các người bệnh có huyết động ổn định và có biểu hiện lâm sàng của suy tim trong vòng một vài ngày sau cơn nhồi máu cơ tim cấp. Điều trị triệu chứng, thường cùng với glycosid trợ tim, lợi tiểu, chẹn beta.

Suy tim sung huyết do suy thất trái.

Dự phòng tai biến tim mạch (để giảm tỷ lệ tử vong, nhồi máu cơ tim và đột quỵ) trên các bệnh nhân từ 55 tuổi trở lên có nguy cơ tim mạch cao như người có bệnh sử bệnh động mạch vành, đột quỵ, bệnh mạch ngoại biên, đái tháo đường, tăng cholesterol huyết thanh và/hoặc giảm nồng độ lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-cholesterol).

Bệnh thận do đái tháo đường.

Chống chỉ định

Phụ nữ mang thai.

Tiền sử phù mạch do sử dụng thuốc ACE.

Mẫn cảm với ramipril, với các thuốc ức chế ACE khác và với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Tác dụng trên tim mạch:

Cũng như các thuốc ức chế ACE khác, ramipril hiếm khi gây tụt huyết áp trên các bệnh nhân tăng huyết áp chưa có biến chứng. Tuy nhiên triệu chứng tụt huyết áp vẫn có thể xảy ra, đặc biệt trên các bệnh nhân mẫn muối và/hoặc mất nước nặng do sử dụng thuốc lợi tiểu kéo dài, do chế độ ăn giảm muối, do thrombophlebitis, ỉa chảy hoặc nôn. Cần bù muối và/hoặc nước trước khi bắt đầu điều trị bằng ramipril.

Tụt huyết áp mạnh có thể xảy ra trên bệnh nhân suy tim sung huyết (có hoặc không đi kèm với suy thận), gây ra thiếu niệu và/hoặc tăng nitơ máu, thậm chí suy thận cấp và/hoặc tử vong (hiếm gặp). Trên bệnh nhân suy tim sung huyết, cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân ít nhất 2 tuần khi bắt đầu điều trị bằng ramipril hoặc thuốc lợi tiểu và khi hiệu chỉnh liều một trong hai thuốc.

Tác dụng trên huyết học:

Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt, thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm toàn thể huyết cầu có thể xảy ra trên các bệnh nhân dùng thuốc nhóm ức chế ACE, đặc biệt trên bệnh nhân suy thận (nhất là trên những bệnh nhân đồng thời mắc kèm các bệnh tạo keo như lupus ban đỏ hệ thống hay xơ cứng bì). Cần lưu ý giám sát chặt chẽ bạch cầu trên các bệnh nhân này, đặc biệt nếu có suy thận.

Tác dụng trên gan:

Các thuốc ức chế ACE có thể gây ra (hiếm gặp) vàng da do tắc mật, tiền triền thành hoại tử gan - có nguy cơ đe dọa tính mạng. Các bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế ACE (kể cả ramipril), nếu có biểu hiện vàng da hoặc tăng enzym gan rõ cần ngừng thuốc và tiến hành các biện pháp xử trí phù hợp.

Phản ứng mẫn cảm:

Các phản ứng mẫn cảm như phản ứng kiếu phản vệ và phù mạch là những phản ứng nặng, có nguy cơ đe dọa tính mạng. Phù mạch ở đầu và cổ liên quan đến phù nề lưỡi, thanh môn hay thanh quản có thể gây tắc nghẽn đường thở. Nếu thấy xuất hiện khò khè ở thanh quản hoặc phù mặt, lưỡi, thanh môn, cần ngừng ngay ramipril và tiến hành các trị liệu thích hợp (ví dụ như dùng epinephrin). Phù mạch ở ruột, thường có biểu hiện đau bụng (có hoặc không kèm nôn/buồn nôn), chẩn đoán bằng chụp CT hay siêu âm ổ bụng. Các triệu chứng này thường hết sau khi ngừng các thuốc ức chế enzym chuyển. Cần lưu ý chẩn đoán phân biệt phù mạch ở ruột trên các bệnh nhân có biểu hiện đau vùng bụng khi đang điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển.

Ảnh hưởng trên thận:

Các thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosteron (RAA) có thể gây suy giảm chức năng thận và thậm chí (hiếm gặp) gây suy thận và/hoặc tử vong trên các bệnh nhân nhạy cảm (ví dụ bệnh nhân chức năng thận phụ thuộc nhiều vào hoạt tính hệ RAA như bệnh nhân suy tim sung huyết nặng). Suy giảm chức năng thận, biểu hiện bằng tăng tạm thời urê huyết (BUN) và creatinin huyết thanh có thể gặp khi sử dụng các thuốc ức chế ACE, đặc biệt trên các bệnh nhân tăng huyết áp có hẹp động mạch thận một hoặc cả hai bên, bệnh nhân đã có suy thận trước đó, bệnh nhân đang sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu. Chức năng thận thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Cần giám sát chức năng thận của bệnh nhân một cách chặt chẽ trong một vài tuần đầu điều trị và định kỳ sau đó.

Ảnh hưởng đến kali huyết:

Có thể gặp tăng kali huyết, đặc biệt trên bệnh nhân suy thận hoặc đái tháo đường, bệnh nhân đang sử dụng các thuốc làm tăng nồng độ kali huyết thanh (lợi tiểu giảm thải kali, bổ sung kali, thuốc có chứa muối kali...).

Ho:

Có thể gặp ho dai dẳng, thường hết sau khi ngừng thuốc.

Phẫu thuật/sử dụng thuốc gây mê:

Tụt huyết áp có thể xảy ra trên bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE phải phẫu thuật hoặc trong quá trình gây mê bằng các thuốc có nguy cơ gây tụt huyết áp. Có thể xử trí tình trạng tụt huyết áp trên các bệnh nhân này bằng bù dịch.

Thời kỳ mang thai

Dùng các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể gây ảnh hưởng, thậm chí gây chết thai nhi và trẻ sơ sinh. Các thuốc ức chế enzym chuyển cũng có thể làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khi sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ. Vì vậy, cần ngừng ramipril càng sớm càng tốt sau khi phát hiện có thai.

Thời kỳ cho con bú

Không phát hiện được ramipril và các chất chuyển hóa của nó trong sữa mẹ sau khi người mẹ dùng đơn liều 10 mg ramipril. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu về nồng độ thuốc trong sữa sau khi dùng đa liều. Do tiềm ẩn nguy cơ tai biến nghiêm trọng cho trẻ bú mẹ, phụ nữ sử dụng ramipril không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Suy nhược, mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, nhức đầu.

Hô hấp: Ho khan, ho dai dẳng.

Tiêu hóa: Rối loạn vị giác, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Sốt, trầm cảm, ngất.

Tim mạch: Tụt huyết áp, tụt huyết áp thể đứng, đau thắt ngực, loạn nhịp tim.

Da: Ban da, ngứa.

Khác: Suy thận, đau khớp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Gan mật: Ú mật, vàng da, suy gan.

Phù mạch: Đầu chi, mặt, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt. Điện giải: Tăng kali huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi gặp phù mạch ở lưỡi, thanh môn hay thanh quản cần ngừng ngay thuốc và cho bệnh nhân nhập viện, dùng epinephrin tiêm dưới da (hoặc tiêm tĩnh mạch - hiếm khi cần thiết), dùng diphenhydramin hydrochlorid và hydrocortison đường tĩnh mạch. Khi gặp phù mạch ở mặt hay ở niêm mạc miệng, môi, thường chỉ cần ngừng thuốc, ít khi cần phải có các biện pháp điều trị hỗ trợ khác, có thể dùng các thuốc kháng histamin để làm giảm triệu chứng. Xử trí một số ADR khác, xem thêm phần thận trọng.

Liều lượng và cách dùng

Tăng huyết áp: Liều ban đầu 1,25 mg, ngày một lần. Cứ sau khoảng từ 2 tuần trở lên nếu huyết áp giảm không đạt yêu cầu thì có thể tăng dần liều. Liều thường dùng 2,5 - 5 mg, ngày một lần. Liều tối đa 10 mg, ngày một lần. Nếu huyết áp không đáp ứng khi điều trị ramipril đơn độc, có thể phải phối hợp với 1 thuốc lợi tiểu.

Do các thuốc ức chế ACE có thể gây tụt huyết áp khi bắt đầu điều trị, liều đầu tiên nên dùng vào buổi tối trước khi đi ngủ. Nếu bệnh nhân đang sử dụng thuốc lợi tiểu, nếu có thể, nên ngừng lợi tiểu 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị bằng ramipril và có thể dùng

lại sau đó nếu cần thiết. Trong suy tim, nếu ngừng lợi tiểu, có nguy cơ phù phổi cấp, phải theo dõi sát.

Suy tim sung huyết: Điều trị bổ trợ liều ban đầu 1,25 mg ngày một lần, sau đó tăng dần liều. Cứ sau mỗi 1 - 2 tuần, nếu chưa thấy tác dụng và nếu người bệnh có thể dung nạp được thì tăng dần liều đến tối đa 10 mg mỗi ngày (liều 2,5 mg hoặc cao hơn có thể uống 1 - 2 lần mỗi ngày).

Trong điều trị suy tim, các thuốc ức chế ACE có thể gây tụt huyết áp nặng trên các bệnh nhân đang sử dụng thuốc lợi tiểu quai, nhưng nếu ngừng thuốc lợi tiểu lại có nguy cơ gây phù phổi trầm trọng trở lại. Do đó, khi bắt đầu điều trị ramipril cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân, nếu bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu liều cao, cần giảm liều trước khi bắt đầu ramipril.

Suy tim sung huyết sau nhồi máu cơ tim: (bắt đầu sử dụng trong bệnh viện 3 - 10 ngày sau nhồi máu): Bắt đầu 2,5 mg/lần, ngày hai lần, 2 ngày sau tăng dần tới 5 mg/lần, ngày hai lần, nếu dung nạp được. Liều duy trì 2,5 - 5 mg/lần, ngày hai lần.

Lưu ý: Nếu bệnh nhân không dung nạp được với liều ban đầu 2,5 mg, dùng liều 1,25 mg/lần, ngày hai lần trong hai ngày, rồi tăng lên thành 2,5 mg/lần, ngày hai lần, sau đó 5 mg/lần, ngày hai lần.

Dự phòng tai biến tim mạch trên bệnh nhân nguy cơ cao: Liều ban đầu 2,5 mg ngày một lần, 1 tuần sau tăng liều thành 5 mg ngày một lần, tiếp tục tăng sau mỗi 3 tuần đến liều 10 mg ngày một lần.

Suy giảm chức năng gan thận:

Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận có độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút, liều ban đầu của ramipril không được quá 1,25 mg mỗi ngày. Cần thận trọng khi dùng liều cao hơn trên bệnh nhân suy gan. Trên bệnh nhân suy thận, liều duy trì không được quá 5 mg mỗi ngày; trên bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút) liều duy trì không được quá 2,5 mg mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Thuốc lợi tiểu: Tương tác theo cả cơ chế dược động học và dược lực học, gây tụt huyết áp.

Các thuốc chống viêm không steroid: Tương tác dược lực học, gây giảm chức năng thận và tăng nồng độ kali trong huyết thanh.

Các thuốc làm tăng nồng độ kali trong huyết thanh: Tương tác dược lực học, gây ra tác dụng cộng hợp làm tăng kali huyết.

Lithi: Tương tác dược động học, làm tăng nồng độ và độc tính trên lâm sàng của lithi.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Thuốc đã hòa với nước (hoặc nước ép) có thể bảo quản được 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 48 giờ ở 2 - 8 °C.

Quá liều và xử trí

Xử trí quá liều chủ yếu là truyền dịch làm tăng thể tích tuần hoàn khi bệnh nhân có tụt huyết áp và thiết lập quy trình bù nước và cân bằng điện giải.

Thông tin qui chế

Ramipril có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Deltapril 5; Praril; Provace-5; Ramidil 5; Ramigold 2.5; Ramipace; Suritil; Torpace-5; Triatec; Tunicapril-5.

RANITIDIN

Tên chung quốc tế: Ranitidine.

Mã ATC: A02BA02.

Loại thuốc: Đối kháng thụ thể H₂ histamin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng ranitidin hydrochlorid.

Viên nang: 150 mg, 300 mg.

Dung dịch uống 75 mg/5 ml; gói bột 150 mg.

Viên nén: 25 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg.

Viên sủi bột: 150 mg, 300 mg.

Thuốc tiêm 25 mg/ml (2 ml, 6 ml, 40 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ranitidin là một thuốc đối kháng thụ thể H₂ histamin có cơ chế tác dụng và cách dùng tương tự như cimetidin. Ranitidin ức chế cạnh tranh với histamin ở các thụ thể H₂ của tế bào thành dạ dày, làm giảm lượng acid dạ dày tiết ra cả ngày và đêm trong điều kiện cơ bản và cả trong tình trạng bị kích thích bởi thức ăn, insulin, acid amin, histamin hoặc pentagastrin. Ranitidin có tác dụng ức chế tiết acid dạ dày mạnh hơn cimetidin gấp 3 - 13 lần. Ranitidin có thể bảo vệ niêm mạc dạ dày chống chảy máu và tác dụng kích thích của một số thuốc (thí dụ aspirin, thuốc chống viêm không steroid).

Dược động học

Ranitidin dễ dàng hấp thu qua đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt khoảng 2 - 3 giờ sau khi uống. Thức ăn không ảnh hưởng đáng kể đến hấp thu thuốc. Sinh khả dụng của ranitidin sau khi uống khoảng 50%. Sau khi tiêm tĩnh mạch, ranitidin đạt đỉnh trong huyết tương sau khoảng 15 phút. Thuốc gắn khoảng 15% với protein huyết tương. Nửa đời thải trừ khoảng 2 - 3 giờ và kéo dài trong suy thận. Một tỷ lệ nhỏ của ranitidin được chuyển hóa ở gan để thành N-oxyd, S-oxyd và demethylranitidin; N-oxyd là chất chuyển hóa chính nhưng cũng chỉ chiếm khoảng 4 đến 6% liều. Khoảng 30% liều uống và 70% liều tiêm tĩnh mạch được đào thải không biến đổi qua nước tiểu 24 giờ. Có một phần thải qua phân.

Chỉ định

Điều trị loét dạ dày - tá tràng.

Trào ngược dạ dày - thực quản.

Hội chứng Zollinger - Ellison.

Loét do stress ở đường tiêu hóa trên.

Để phòng nguy cơ sặc acid trong quá trình gây mê.

Chứng khó tiêu.

Chống chỉ định

Quá mẫn với ranitidin hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Thận trọng

Dùng thận trọng và giảm liều ở người bệnh suy thận vì ranitidin đào thải chủ yếu qua thận.

Thận trọng ranitidin dùng ở người bệnh suy gan vì thuốc chuyển hóa ở gan.

Một vài bằng chứng cho thấy ranitidin có thể thúc đẩy tình trạng rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp ở người bệnh có tiền sử mắc chứng bệnh này. Vì vậy phải tránh dùng ranitidin ở bệnh nhân có tiền sử rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Khi bị loét dạ dày, cần loại trừ khả năng ung thư trước khi điều trị bằng ranitidin vì các thuốc đối kháng thụ thể H₂ histamin có thể che lấp các triệu chứng của ung thư dạ dày, làm chậm chẩn đoán bệnh này.

Ở người cao tuổi và người suy thận, phải ngừng điều trị ranitidin nếu xuất hiện trạng thái lú lẫn.

Điều trị ranitidin dài hạn có thể gây thiếu hụt vitamin B₁₂.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên súc vật không phát hiện tác dụng gây quái thai. Trên lâm sàng, việc sử dụng ranitidin trong một số trường hợp có thai không phát hiện bất kỳ tác dụng độc hại hoặc dị tật cho

thai. Tuy nhiên cần có thêm các nghiên cứu để đánh giá hậu quả của việc tiếp xúc với thuốc trong thời kỳ mang thai. Chỉ sử dụng ranitidin trong thời kỳ mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Ranitidin bài tiết qua sữa mẹ. Dùng thận trọng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy tần suất tác dụng không mong muốn vào khoảng 3 - 5% số người được điều trị. Hay gặp nhất là đau đầu (2%), ban đỏ da (2%).

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, yếu mệt.

Tiêu hóa: ǎa chảy.

Da: Ban đỏ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100.

Máu: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Da: Ngứa, đau ở chỗ tiêm.

Gan: Tăng transaminase.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000.

Toàn thân: Các phản ứng quá mẫn xảy ra như mề đay, co thắt phế quản, sốt, choáng phản vệ, phù mạch, đau cơ, đau khớp.

Máu: Giảm bạch cầu hạt, giảm toàn bộ huyết cầu kể cả giảm sản tuy xương.

Tim mạch: Chạm nhịp tim, hạ huyết áp, blóc nhĩ thất, suy tim sau khi tiêm nhanh.

Nội tiết: Vú to ở đàn ông.

Tiêu hóa: Viêm tụy.

Da: Ban đỏ đa dạng.

Gan: Viêm gan, đồi khi có vàng da.

Mắt: Rối loạn điệu tiết mắt.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn:

Loét dạ dày và tá tràng lành tính: Ranitidin uống một liều duy nhất 300 mg vào buổi tối lúc đi ngủ hoặc 150 mg/lần, 2 lần/ngày (sáng và tối) trong ít nhất 4 tuần. Cũng có thể dùng liều 300 mg, 2 lần/ngày cho loét tá tràng. Liều duy trì là 150 mg/ngày uống vào buổi tối. Với loét tá tràng, liều cao 300 mg/lần, 2 lần/ngày trong 4 tuần cũng đã từng được dùng.

Để điều trị loét liên quan đến dùng thuốc chống viêm không steroid: Ranitidin 150 mg/lần, 2 lần/ngày hoặc 300 mg/lần vào buổi tối, có thể cho uống trong 8 - 12 tuần; cũng có thể dùng liều cao là 300 mg, 2 lần/ngày.

Một liều 150 mg/lần, 2 lần/ngày có thể dùng để điều trị loét sau phẫu thuật.

Với loét tá tràng kết hợp với nhiễm Helicobacter pylori: Ranitidin với liều uống thường dùng là 300 mg/lần/ngày hoặc 150 mg/lần, 2 lần/ngày có thể dùng là một phần của phác đồ ba thuốc với amoxicilin 750 mg và metronidazol 500 mg, cả hai thuốc này uống 3 lần/ngày trong 2 tuần. Sau đó phải điều trị ranitidin tiếp thêm 2 tuần nữa.

Trong bệnh trào ngược dạ dày - thực quản: Liều ranitidin uống là 150 mg/lần, 2 lần/ngày hoặc 300 mg/lần vào buổi tối dùng trong 8 tuần hoặc nếu cần tới 12 tuần. Có thể tăng lên 150 mg/lần, 4 lần/ngày cho tới 12 tuần ở các trường hợp nặng. Để duy trì lành viêm trót thực quản, có thể dùng liều 150 mg/lần, 2 lần/ngày.

Trong trường hợp tăng tiết bệnh lý, thí dụ hội chứng Zollinger - Ellison, liều uống khởi đầu thường là 150 mg/lần, 2 hoặc 3 lần/ngày và có thể tăng lên nếu cần thiết; các liều lên tới 6 g mỗi ngày cũng đã từng được sử dụng. Một cách khác có thể truyền tĩnh mạch, ban đầu với tốc độ 1 mg/kg mỗi giờ, sau 4 giờ nếu cần tốc

độ có thể tăng từng nắc 500 microgam/kg mỗi giờ. Các liều tiêm tĩnh mạch tối 2,5 mg/kg mỗi giờ và tốc độ truyền tối 220 mg/giờ đã từng được sử dụng.

Để chăm sóc các bệnh nhân có nguy cơ loét do stress ở đường tiêu hóa trên, có thể tiêm tĩnh mạch chậm một liều 50 mg rồi truyền tĩnh mạch liên tục từ 125 - 250 microgam/kg/giờ. Khi nuôi dưỡng bằng đường miệng được tiếp tục, có thể cho uống 150 mg/lần/ngày. **Ở bệnh nhân có nguy cơ mắc hội chứng hít sặc acid trong quá trình gây mê,** cho uống với liều 150 mg hai giờ trước khi gây mê. Tốt hơn nữa cũng cho uống 150 mg vào buổi tối hôm trước. Một cách khác, có thể tiêm bắp thịt hoặc tĩnh mạch chậm 50 mg trước khi gây mê từ 45 đến 60 phút. **Ở bệnh nhân sản khoa khi bắt đầu cuộc đẻ,** có thể cho uống một liều 150 mg và có thể nhắc lại với khoảng cách 6 giờ 1 lần nếu cần.

Ở bệnh nhân mắc chứng khó tiêu mạn tính, có thể cho uống liều 150 mg/lần, 2 lần/ngày trong tối 6 tuần. Để điều trị triệu chứng ngắn hạn, chứng khó tiêu, có thể dùng liều 75 mg, nhắc lại nếu cần tới tối đa 4 liều mỗi ngày. Điều trị giới hạn tới tối đa là 2 tuần dùng liên tục cho một lần.

Liều tiêm: Liều thường dùng tiêm bắp hoặc tĩnh mạch của ranitidin là 50 mg và có thể lặp lại sau cứ 6 - 8 giờ; tiêm tĩnh mạch phải chậm không dưới 2 phút, và phải pha loãng để có dung dịch tiêm chứa 50 mg trong 20 ml. Để truyền tĩnh mạch cách quãng, liều dùng là 25 mg/giờ truyền trong 2 giờ và có thể lặp lại cứ sau 6 - 8 giờ. Tốc độ 6,25 mg/giờ đã từng được gọi ý để truyền tĩnh mạch liên tục mặc dù tốc độ cao hơn có thể dùng cho những trường hợp như hội chứng Zollinger - Ellison hoặc ở bệnh nhân có nguy cơ loét do stress.

Trẻ em:

Ranitidin được dùng ở trẻ em để chữa loét dạ dày - tá tràng và để phòng loét do stress cho một số trẻ ốm nguy kịch. Thuốc được cấp phép dùng cho trẻ em, nhưng chỉ định, phạm vi tuổi tác và liều lượng có thể thay đổi tùy từng nước. Ở Anh, ranitidin được cấp phép dùng cho trẻ em từ 3 - 11 tuổi, còn ở Mỹ từ 1 tháng - 16 tuổi. **Để điều trị loét dạ dày và tá tràng,** liều uống thường dùng là 4 - 8 mg/kg mỗi ngày, chia làm 2 lần, cho tối đa là 300 mg/ngày, dùng trong 4 - 8 tuần. Để duy trì, dùng liều từ 2 - 4 mg/kg/ngày, tối đa là 150 mg/ngày.

Để điều trị bệnh trào ngược dạ dày thực quản, liều thường dùng là 5 - 10 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần, tối đa là 600 mg/ngày. Theo Dược thư Anh, các liều uống cho trẻ từ 3 - 12 tuổi có thể mở rộng cho trẻ nhỏ tuổi hơn, ở bất kỳ chỉ định nào.

Trẻ sơ sinh: 2 mg/kg, 3 lần/ngày và liều tối đa là 3 mg/kg, 3 lần/ngày. Từ 1 - 6 tháng tuổi: 1 mg/kg, 3 lần/ngày, tối đa là 3 mg/kg, 3 lần/ngày. Từ 6 tháng - 3 tuổi: 2 - 4 mg/kg, 2 lần/ngày.

Trẻ 3 - 12 tuổi: 2 - 4 mg/kg (tối đa 150 mg), 2 lần/ngày, tăng đến 5 mg/kg (tối đa 300 mg), 2 lần/ngày trong bệnh nặng.

Trẻ từ 12 - 18 tuổi áp dụng theo liều của người lớn. Xem ở mục liều lượng và cách dùng.

Tiêm tĩnh mạch: Ranitidin cũng có thể tiêm tĩnh mạch cho trẻ em khi không thể dùng đường uống. Các liều sau đây áp dụng cho trẻ từ 6 tháng - 11 tuổi:

Điều trị loét dạ dày - tá tràng và bệnh trào ngược dạ dày - thực quản:

Khởi đầu là 2 mg/kg hoặc 2,5 mg/kg (tối đa 50 mg) tiêm tĩnh mạch chậm trên 10 phút, sau đó truyền cách quãng 1,5 mg/kg, cứ 6 đến 8 giờ một lần.

Hoặc một liều nạp 450 microgam/kg, tiêm tĩnh mạch chậm trong ít nhất là 2 phút, sau đó truyền liên tục 150 microgam/kg mỗi giờ.

Dự phòng loét do stress:

Tiêm tĩnh mạch chậm trong ít nhất 2 phút liều 1 mg/kg (tối đa 50 mg), cứ 6 đến 8 giờ một lần.

Hoặc: 125 - 250 microgam/kg mỗi giờ, truyền liên tục.

Dược thu Anh cũng gợi ý dùng liều tiêm tĩnh mạch cho trẻ cẩn cứ theo tuổi, cho mọi chỉ định.

Trẻ sơ sinh 0,5 - 1 mg/kg, tiêm tĩnh mạch chậm, cứ 6 đến 8 giờ một lần

1 tháng tuổi - 18 tuổi: 1 mg/kg (tối tối đa là 50 mg), cứ 6 đến 8 giờ một lần hoặc tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền cách quãng với tốc độ 25 mg/giờ.

Điều chỉnh liều trong suy thận:

Với bệnh nhân có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 50 \text{ ml/phút}$, liều uống là 150 mg/ngày, điều chỉnh liều nếu cần.

Liều tiêm tĩnh mạch: 50 mg từ 18 - 24 giờ; điều chỉnh liều, nếu cần.

Điều chỉnh liều trong suy gan:

Ở bệnh nhân suy gan ranitidin có thể ít biến đổi về nửa đời, phân bố, thanh thải và sinh khả dụng: Không cần phải điều chỉnh liều nhưng cần theo dõi chặt chẽ.

Tương tác thuốc

Ranitidin có thể làm giảm mức độ hấp thu và tác dụng của các thuốc chống nấm azol như ketoconazol, itraconazol do làm tăng pH trong dạ dày.

Ranitidin có thể làm giảm hấp thu và tác dụng của atazanavir, cefpodoxim, cefuroxim, fosamprenavir, indinavir, các muối sắt, mesalamin, nelfinavir.

Ranitidin có thể làm tăng mức hấp thu và tác dụng của saquinavir. Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu của ranitidin.

Rượu: Tránh uống rượu vì có thể gây kích ứng niêm mạc dạ dày.

Các thuốc bao dạ dày - ruột làm giảm hấp thu của ranitidin. Nên uống cách xa nhau 2 giờ hoặc hơn.

Hút thuốc lá ảnh hưởng không tốt đến quá trình lành loét tá tràng và cơ thể cũng làm giảm hiệu quả của ranitidin.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén: Bảo quản nơi khô ráo ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C. Tránh ánh sáng.

Thuốc tiêm: Bảo quản ở nhiệt độ 4 - 30 °C. Tránh ánh sáng. Dung dịch trong không màu hoặc vàng, hơi sẫm màu không ảnh hưởng đến hiệu lực.

Quá liều và xử trí

Cho tới nay, ít có dữ liệu về quá liều ranitidin. Có trường hợp uống tới 18 g ranitidin cũng chỉ có những tác dụng không mong muốn nhất thời như thường gặp trong lâm sàng.

Ngoài ra hạ huyết áp và đáng đi bất thường cũng đã được báo cáo. Để điều trị quá liều ranitidin, dùng các biện pháp thường dùng để loại bỏ phần thuốc chưa hấp thu ở đường tiêu hóa, theo dõi lâm sàng và điều trị hỗ trợ. Thảm tách máu có thể giúp tăng nhanh đào thải ranitidin.

Thông tin quy chế

Ranitidin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược được thuoc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Arnette; Axotac-300; Cinitidine; Curan; Dudine; Emodum; Euphoric ACI-RIC; Gadean; Histac Evt; Ikorin - 300; Intas Ranloc- 150; Kantacid; Lanithina; Mactidin; Maxnocin; Moktin; Oferdin-50; Philkwontac; Philzaditac; Pletinark-150; Prijotac; Ran fac; Ranicid; Raniprotect; Ranison; Ranistin; Ranitan 150; Ranitidina; Ranitidine; Ranitidine "Dexa"; Ranocid 150; Rantac; Ratacid 150; Ratidin F; Reducid 300; Reetac-R; Reetac-R 300; SaViZentac; TV.Zantidine; Ulcinorm 150; Umetac - 300; Uphatac 150; Uranaltine; Wonramidine; Zantac.

REPAGLINID

Tên chung quốc tế: Repaglinide.

Mã ATC: A10BX02.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường typ 2, dẫn chất meglitinid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 0,5 mg, 1 mg và 2 mg.

Được lý và cơ chế tác dụng

Repaglinid là một thuốc có tác dụng gây hạ đường huyết thuộc nhóm meglitinid, thuộc dẫn chất acid carbamoyl-methyl-benzoic, có tác dụng kích thích tế bào beta của tuyến tụy tiết insulin làm giảm glucose huyết. Cơ chế tác dụng của repaglinid là đóng kẽm kali phụ thuộc ATP ở màng tế bào beta, làm cho tế bào beta bị khử cực, kẽm calci mở ra, khiến cho ion calci xâm nhập vào trong tế bào, kích thích giải phóng insulin ra khỏi tế bào. Trên động vật thí nghiệm, repaglinid làm tăng nồng độ insulin trong huyết tương nhanh, nhiều hơn đồng thời gây hạ đường huyết sớm hơn so với glyburid và glimepirid. So với sulfonylurê, repaglinid có khởi đầu tác dụng sớm hơn, thời gian tác dụng ngắn hơn, nên ít gây tụt đường huyết kéo dài.

Repaglinid làm giảm nồng độ đường huyết cả lúc đói và sau bữa ăn trên động vật thí nghiệm, người khỏe mạnh và trên bệnh nhân đái tháo đường. Đồng thời repaglinid làm giảm nồng độ đường và hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) trong huyết tương tương tự với thuốc chống đái tháo đường nhóm sulfonylurê. Mức liều tối thiểu có tác dụng hạ đường huyết của repaglinid ít hơn 18 đến 25 lần so với glyburid và glimepirid. Mức độ giảm phụ thuộc vào liều dùng hàng ngày trong phạm vi 0,25 - 16 mg. Khác với các thuốc chống đái tháo đường sulfonylurê, repaglinid không kích thích tiết insulin khi lượng đường huyết không tăng và lượng insulin được giải phóng sẽ giảm khi nồng độ đường huyết thấp. Repaglinid tác động đến hoạt động tiết insulin ở mức đường huyết trung bình từ 54 - 180 mg/dl, khi nồng độ đường huyết vượt ngưỡng 270 mg/dl thì tăng liều repalinid không làm tăng tiết insulin. Repalinid tác động lên kẽm kali và calci của tế bào beta tuyến tụy một cách khá chọn lọc trong khi đó không có tác động lên tế bào xương, cơ tim hay tuyến giáp. Repaglinid kích thích bài tiết insulin một cách sinh lý hơn so với sulfonylurê (nghĩa là khởi đầu tác dụng nhanh và thời gian tác dụng ngắn), nên repaglinid đặc biệt có ích để kiểm soát tăng đường huyết sau bữa ăn theo nguyên tắc "ăn một bữa, dùng một liều; không ăn, không dùng".

Trong các nghiên cứu so sánh, cả ngắn ngày lẫn dài ngày, repaglinid (sau khi có điều chỉnh liều ban đầu) có tác dụng bằng glyburid và tác dụng hơn glipizid để điều trị tăng đường huyết ở người đái tháo đường typ 2 trước đó chưa được điều trị bằng các thuốc uống chống đái tháo đường khác. Giống như sulfonylurê, liệu pháp repaglinid thường làm tăng nồng độ insulin huyết sau bữa ăn.

Tác dụng hạ đường huyết của repaglinid không bị ảnh hưởng bởi thời gian mắc bệnh, chủng tộc hoặc tuổi.

Repaglinid tác động không đáng kể đến nồng độ lipid (cholesterol toàn phần, LDL, HDL) và fibrinogen trong máu. Với các người bệnh đã được điều trị bằng các thuốc chống đái tháo đường khác thì cân nặng không thay đổi khi chuyển sang dùng repaglinid trong khi đó với các bệnh nhân dùng repaglinid là lựa chọn đầu tiên thì cân nặng tăng khoảng 3,3%.

Dược động học

Dược động học của repaglinid không khác biệt giữa người khỏe mạnh và người mắc bệnh đái tháo đường typ 2.

Hấp thu: Repaglinid đường uống được hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa.

Nồng độ đỉnh đạt được trong vòng 1 giờ sau khi uống. Thức ăn làm giảm nồng độ đỉnh 20%, nhưng không ảnh hưởng đến thời gian đạt đỉnh trong huyết tương. Nồng độ đỉnh trong huyết tương khi dùng mức liều 2 mg và dùng nhiều liều trong 13 ngày trung bình là 27,7 nanogam/ml. Bệnh nhân đái tháo đường typ 2 khi dùng repaglinid với mức liều 0,5 mg; 1 mg; 2 mg hoặc 4 mg thì nồng độ đỉnh trong huyết tương sẽ đạt được lần lượt trong khoảng 8 - 9,8; 18,3 - 21,0; 26,0 - 29,0 và 65,8 - 69 nanogam/ml. Nồng độ insulin trong huyết tương bắt đầu tăng trong vòng 30 phút, đạt đỉnh sau khoảng 1,5 giờ và duy trì trong khoảng 3 - 3,5 giờ sau khi bệnh nhân đái tháo đường typ 2 dùng repaglinid đường uống. Sinh khả dụng đường uống đạt 56%. Repaglinid có tác dụng hạ đường huyết khi đói sau khoảng 1 - 2 tuần đầu điều trị, nồng độ đường huyết được ổn định trong vòng 2 tuần khi sử dụng mức liều 0,5 mg và ổn định trong vòng 3 tuần khi dùng ở mức liều 1 mg hoặc 4 mg trước ăn. Sinh khả dụng đường uống của repaglinid trên bệnh nhân nữ đái tháo đường typ 2 cao hơn bệnh nhân nam từ 15 - 70% khi điều trị ở mức liều từ 0,5 - 4 mg. Hấp thu của repaglinid có thể giảm khoảng 12,5%, đồng thời thời gian đạt đỉnh trong huyết tương cũng bị giảm tới 30% còn nồng độ đỉnh bị giảm tới 20%.

Phân bố: Thể tích phân bố của repagnilid khoảng 31 lít. Repaglinid liên kết mạnh với protein huyết tương tới 98%, chủ yếu liên kết với albumin hay acid α_1 -glycoprotein. Repaglinid có thể phân bố vào sữa mẹ.

Chuyển hóa: Repaglinid phần lớn được chuyển hóa qua gan và bài tiết qua mật. Repaglinid nhanh chóng được chuyển hóa bởi cytocrom P₄₅₀, isoenzym CYP 3A4 và 2C8. Đầu tiên repaglinid bị oxy hóa và dealkyl hóa để chuyển thành dạng chủ yếu acid dicarboxylic và tiếp tục bị oxy hóa thành dẫn chất amin thơm. Chất chuyển hóa acyl glucuronid được tạo ra từ nhóm các carboxylic của repagnilid và một số các chất chuyển hóa khác của repaglinid cũng được phát hiện. Nhưng các chất chuyển hóa của repaglinid không có tác dụng giảm đường huyết. Repaglinid không bị tích lũy dùng mức liều trong khoảng chỉ định với liệu trình điều trị trong khoảng 4 tuần.

Thái trù: Nửa đời thái trù của repaglinid là khoảng 1 giờ khi dùng mức liều từ 0,5 - 4 mg. Khoảng 90% liều uống được đào thải qua phân trong đó chỉ có dưới 2% ở dạng repaglinid, và 8% được đào thải qua nước tiểu với 0,1% dưới dạng repaglinid.

Ở các người bệnh suy gan, lượng repaglinid không liên kết được đào thải bị giảm, do đó repaglinid dạng không liên hợp và tổng lượng repaglinid trong huyết tương, diện tích dưới đường cong và thời gian trung bình tồn tại trong cơ thể bị tăng lên hơn so với người có chức năng gan bình thường.

Chỉ định

Điều trị cho người bệnh đái tháo đường typ 2 khi chế độ ăn và luyện tập hợp lý không kiểm soát được glucose huyết. Repaglinid có thể được dùng phối hợp với metformin hoặc thiazolidinedion, khi dùng đơn độc không kiểm soát được đường huyết. Nếu dùng phối hợp vẫn không kiểm soát được đường huyết, thì phải thay bằng insulin.

Chống chỉ định

Quá mẫn với repaglinid hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Bệnh nhân đái tháo đường typ 1 (phụ thuộc insulin).

Bệnh nhân đái tháo đường bị nhiễm acid-ceton hôm mê hoặc không hôm mê, hôm mê tăng áp lực thẩm thấu do đái tháo đường.

Người suy gan nặng.

Trẻ em dưới 12 tuổi.

Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng repaglinid cho các bệnh nhân suy gan, suy thận nặng, người cao tuổi, suy dinh dưỡng hoặc bệnh nhân rối loạn

chức năng tuyến thượng thận hoặc tuyến giáp có thể tăng tính nhạy cảm với hạ đường huyết.

Với người suy thận, không cần điều chỉnh liều khởi đầu, nhưng phải thận trọng khi tăng liều.

Với người suy gan, cũng không cần điều chỉnh liều khởi đầu, nhưng khoảng thời gian chờ để tăng liều phải dài hơn (> 1 tuần).

Người cao tuổi thường nhạy cảm với tình trạng hạ đường huyết, nên phải theo dõi chặt chẽ hơn khi bắt đầu điều trị với repaglinid. Khi cần có thể ngừng trị liệu bằng repaglinid đối với người bệnh bị sốt cao, chấn thương, nhiễm khuẩn, phẫu thuật và tạm thời thay thế bằng insulin.

Cần thận trọng khi lựa chọn đối tượng người bệnh phù hợp, liều dùng và hướng dẫn đầy đủ cho người bệnh là rất quan trọng để tránh xảy ra hiện tượng tụt đường huyết điều trị bằng repaglinid.

Người lái xe và vận hành máy: Cần phải hết sức tránh vì tụt đường huyết có thể xảy ra.

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ thông tin về sự an toàn khi dùng repaglinid cho phụ nữ mang thai. Bởi vì bất kỳ sự bất thường đường huyết trong quá trình mang thai sẽ tăng nguy cơ các bất thường bẩm sinh. Vì vậy insulin vẫn được khuyên dùng cho suốt quá trình mang thai để kiểm soát đường huyết. Nếu phụ nữ đang dùng repaglinid mà có thai phải ngừng thuốc và thay bằng insulin.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin đầy đủ. Có bằng chứng cho thấy, repaglinid có trong sữa của chuột mẹ khi uống thuốc. Do đó, cần tránh dùng repaglinid cho phụ nữ cho con bú. Nếu cần dùng thuốc, phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR >10/100

Thần kinh: Đau đầu (9 - 11%)

Nội tiết và chuyển hóa: Hạ đường huyết (16 - 31%)

Hô hấp: Nhiễm trùng đường hô hấp trên (10 - 16%)

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Thiếu máu cục bộ (4%), đau ngực (2 - 3%)

Tiêu hóa: Tiêu chảy (4 - 5%), táo bón (2 - 3%), đau bụng buồn nôn, khó tiêu (5%), tăng men gan (1%)

Hệ sinh dục: Viêm đường tiết niệu (2 - 3%)

Thần kinh cơ và cơ xương: Đau lưng (5 - 6%), đau khớp (3 - 5%)

Hô hấp: Viêm xoang (3 - 6%), viêm phế quản (2 - 6%)

Khác: Dị ứng (1 - 2%)

Ít gặp, ADR < 1/100

Sốc phản vệ, loạn nhịp tim, thiếu máu tan huyết, rối loạn chức năng gan (nặng), viêm gan cấp, tăng huyết áp, giảm bạch cầu và tiểu cầu, viêm tụy cấp, Hội chứng Stevens-Johnson, rối loạn thị giác (thoáng qua)

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tai biến trên (trừ tụt đường huyết) thường xảy ra trong giai đoạn đầu khi thăm dò liều và thường giảm, rồi mất đi trong quá trình điều trị. Trường hợp nặng, phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng tùy theo trạng thái người bệnh và nồng độ đường huyết. Repaglinid được dùng cho bệnh nhân đái tháo đường typ 2 với các liều dùng như sau:

Người lớn:

Người đái tháo đường typ 2 chưa từng dùng thuốc hoặc nồng độ HbA_{1c} dưới 8%, nên khởi đầu với liều 0,5 mg/lần, 3 lần/ngày trước mỗi bữa ăn.

Bệnh nhân đã được điều trị bằng thuốc hạ đường huyết và có HbA_{1c} lớn hơn hoặc bằng 8%, thì liều khởi đầu là 1 mg hoặc 2 mg/lần, 3 lần/ngày trước mỗi bữa ăn.

Điều chỉnh liều: Xác định mức liều điều chỉnh dựa trên cơ sở đáp ứng đường huyết khi dùng thuốc, thông thường cần xác định đường huyết lúc đói. Tăng liều lên gấp đôi đến mức liều tối đa là 4 mg/lần đến khi đạt được mục đích kiểm soát đường huyết. Ít nhất sau 1 tuần điều chỉnh liều cần kiểm tra đáp ứng của bệnh nhân.

Khoảng liều điều trị: 0,5 - 4 mg/lần. Repaglinid có thể được dùng 2, 3 hoặc 4 lần/ngày trước mỗi bữa ăn phụ thuộc vào đáp ứng và thay đổi phù hợp với chế độ ăn của bệnh nhân. Tổng liều trong ngày không quá 16 mg.

Dùng thay thế các thuốc chống đái tháo đường khác:

Repaglinid bắt đầu được dùng thay thế các thuốc chống đái tháo đường khác sau khi dùng thuốc trước đó 1 ngày. Cần theo dõi đường huyết của người bệnh chặt chẽ vì có thể có nguy cơ hiệp đồng tác dụng. Khi thay thế repagnilid bằng thuốc có nửa đời thai trừ dài như nhóm sulfonylurê (như clorpropamid) thì thời gian theo dõi cần dài hơn, có thể kéo dài tới 1 tuần.

Phối hợp điều trị:

Khi dùng repaglinid đơn trị liệu không kiểm soát được đường huyết phù hợp có thể dùng phối hợp với metformin hoặc thiazolidinedion và ngược lại khi đơn trị liệu với metformin và thiazolidinedion không hiệu quả thì có thể dùng phối hợp với repaglinid.

Liều dùng khởi đầu và cách điều chỉnh liều của repagnilid khi phối hợp điều trị với các thuốc điều trị đái tháo đường khác giống với trong đơn trị liệu bằng repagnilid. Khi đang điều trị bằng metformin, nhưng tỏ ra ít hiệu quả, nếu muốn phối hợp với repaglinid, thì vẫn giữ nguyên liều metformin và thêm repaglinid 0,5 mg/lần, 3 lần/ngày. Nếu vẫn không kiểm soát được đường huyết, thì có thể tăng liều repaglinid.

Điều chỉnh liều cho bệnh nhân đái tháo đường suy thận

Cl_{cr} từ 40 - 80 ml/phút (suy thận nhẹ đến trung bình): Không cần phải điều chỉnh liều khởi đầu.

Cl_{cr} từ 20 - 40 ml/phút (suy thận nặng): Liều khởi đầu 0,5 mg/lần trước bữa ăn, thận trọng khi điều chỉnh liều.

$\text{Cl}_{\text{cr}} < 20 \text{ ml/phút}$: Chưa có nghiên cứu

Chạy thận nhân tạo: Chưa có nghiên cứu.

Điều chỉnh liều cho người suy gan:

Dùng nguyên liều khởi đầu và liều duy trì, cần tăng thời gian điều chỉnh giữa 2 liều.

Dùng repaglinid trong vòng từ 15 đến 30 phút trước khi ăn. Không dùng repaglinid nếu người bệnh không ăn để tránh hiện tượng hạ đường huyết. Nếu quên không uống thuốc một lần, thì đến bữa ăn sau vẫn uống thuốc như bình thường không được bù liều gấp đôi. Với các bệnh nhân thêm bữa ăn có thể dùng thêm 1 liều trước bữa ăn thêm. Theo dõi các dấu hiệu hạ đường huyết (đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, ra mồ hôi lòng bàn tay, toát mồ hôi và choáng).

Cần theo dõi các chỉ số đường huyết lúc đói và hemoglobin glycosylat (Hb A_{1c}) sau mỗi 3 tháng dùng thuốc, với mục tiêu là đưa các chỉ số này về mức bình thường. Riêng trong quá trình điều chỉnh liều thì cần xác định chỉ số đường huyết lúc đói thường xuyên để kiểm tra sự đáp ứng của thuốc.

Mức chỉ số tham chiếu: Ở người lớn theo khuyến cáo của Hội đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) - 2010

$\text{Hb A}_{1c} < 7\%$.

Đường huyết trước ăn: trong khoảng 70 - 130 mg/dl (3,9 - 7,2 mmol/lít).

Đường huyết sau ăn: < 180 mg/dl (10,0 mmol/lít).

Tác dụng điều trị đái tháo đường của repaglinid có thể giảm sau một thời gian dùng thuốc, do chính bệnh đái tháo đường diễn biến nặng lên, hoặc do cơ thể giảm đáp ứng với thuốc.

Phải hướng dẫn cho người bệnh biết nguyên nhân, biểu hiện và cách xử trí khi bị tụt đường huyết.

Tương tác thuốc

Không dùng repaglinid cùng với gemfibrozil và conivaptan. Repaglinid có thể làm tăng tác dụng và mức độ của các thuốc gây hạ đường huyết.

Tác dụng của repaglinid có thể tăng khi dùng cùng các thuốc chống nấm (dẫn chất của azol, dùng toàn thân), conivaptan, cyclosporin hoặc các thuốc ức chế CYP 3A4, CYP2C8 ở mức độ trung bình, dasatinib, deferasirox, eltrombopag, gemfibrozil, các dược liệu có tác dụng hạ đường huyết, kháng sinh nhóm macrolid, pegvisomant, trimethoprim. Tác dụng của repaglinid có thể giảm khi dùng với các thuốc corticoid (dạng uống, khí dung, toàn thân) hoặc các thuốc gây cảm ứng CYP 2C8, CYP 3A4, deferasirox, dược liệu gây cảm ứng CYP3A4, các thuốc luteinizing hormon-releasing hormon analog, dẫn chất của rifampicin, somatropin, thuốc lợi tiểu thiazid, tocilizumab.

Tương tác với rượu, dược liệu và chế độ dinh dưỡng: Không dùng repaglinid khi uống rượu vì sẽ tăng nguy cơ hạ đường huyết. Thức ăn có thể làm giảm tác dụng hạ đường huyết của repaglinid. Cần tránh dùng repaglinid khi ăn cùng với linh thảo, lô hội, nham lê, mướp đắng, ngưu bàng, cần tây, hò lô ba, tỏi, nhân sâm, cây thực quỳ, lá han (có thể gây tăng nguy cơ hạ đường huyết).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ dưới 25 °C, tránh ẩm và tránh ánh nắng trực tiếp.

Quá liều và xử trí

Nguyên nhân

Triệu chứng của tụt đường huyết là quan trọng nhất khi dùng quá liều repaglinid. Ngoài ra, có nhiều yếu tố khác gây tụt đường huyết. Người bệnh không chấp hành tốt các yêu cầu của thầy thuốc, ăn uống thất thường, thiếu chất dinh dưỡng, thay đổi chế độ ăn, uống rượu nhất là lại kèm với ăn ót, hoạt động thể lực quá mức so với bình thường; rối loạn chức năng gan, rối loạn chức năng thận, rối loạn mắt bù của hệ nội tiết đều ảnh hưởng đến chuyển hóa repaglinid hoặc phối hợp với thuốc khác làm tăng tác dụng của repaglinid.

Triệu chứng:

Nhẹ: Nhức đầu, chóng mặt, người mệt lả, run rẩy, vã mồ hôi, da ẩm lạnh, lo lắng, nhịp tim nhanh, hồi hộp, bứt rứt, tức ngực, loạn nhịp tim, đói cồn cào, buồn nôn, buồn ngủ, giảm tập trung, giảm linh hoạt, giảm phản ứng, rối loạn lời nói, rối loạn cảm giác, liệt nhẹ, rối loạn thị giác, ngủ gà, trầm cảm.

Nặng: Nôn, lú lẫn, mất ý thức, dẫn đến hôn mê. Khi hôn mê, thở nhanh, nhịp tim chậm. Bệnh cảnh lâm sàng của cơn hạ đường huyết nặng có thể giống như một cơn đột quy.

Xử trí

Báo cho thầy thuốc ngay, nhập viện nếu bị nặng.

Trường hợp nhẹ: Cho uống glucose hoặc đường trắng khoảng 20 - 30 g hòa vào một cốc nước và theo dõi đường huyết. Cứ sau khoảng 15 phút lại lặp lại cho uống một lần, cho đến khi đường huyết trở về giới hạn bình thường.

Trường hợp nặng: Người bệnh hôn mê hoặc không uống được, phải tiêm ngay 50 ml dung dịch glucose 50% nhanh vào tĩnh mạch. Sau đó, phải truyền tĩnh mạch chậm dung dịch glucose 10 - 20% để nồng độ đường huyết lên đến giới hạn bình thường. Cần theo dõi liên tục đường huyết đến 24 - 48 giờ, vì rất dễ xuất hiện cơn hạ đường huyết tái phát. Nếu quá nặng, có thể tiêm dưới da hoặc tiêm bắp glucagon 1 mg. Nhưng cũng cần phải hết sức cẩn thận, tránh xảy ra tăng đường huyết.

Thông tin quy chế

Repaglinid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Dopect; Eurepa-1; Pranstad 1; Relinide; Ripar.

RESERPINE

Tên chung quốc tế: Reserpine.

Mã ATC: C02AA02.

Loại thuốc: Thuốc hủy thần kinh giao cảm (chống tăng huyết áp).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 0,1 mg; 0,25 mg; 1 mg.

Thuốc tiêm: 1 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Reserpine là một trong những alcaloid chiết xuất từ rễ cây Ba gac (họ Trúc đào), chủ yếu là từ cây *Rauwolfia serpentina* và *Rauwolfia vomitoria*, hoặc từ tổng hợp. Hoạt chất chiết xuất được từ tự nhiên có cấu trúc tương tự alcaloid. Reserpine là một thuốc chống tăng huyết áp do làm cạn kiệt dự trữ noradrenalin tại đầu tận cùng dây thần kinh giao cảm ngoại vi và làm cạn kiệt dự trữ catecholamin và serotonin ở não, tim và nhiều cơ quan khác, dẫn đến giảm huyết áp, tim đập chậm và ức chế hệ TKTW. Tác dụng của reserpine chủ yếu là do làm giảm hiệu suất tim và giảm sự trở kháng ở tuần hoàn ngoại vi. Khi dùng đường uống, chỉ đạt được hiệu quả điều trị tối đa sau vài tuần và tác dụng kéo dài tới sau 6 tuần sau khi ngừng thuốc. Reserpine cũng làm giảm lượng dự trữ serotonin ở não, nên có tác dụng an thần và làm giảm tiết adrenalin ở tuy thượng thận. Trên người tăng huyết áp, huyết áp giảm ở mức độ vừa phải, huyết áp tâm thu giảm nhiều hơn huyết áp tâm trương, ở tư thế đứng giảm nhiều hơn so với tư thế nằm. Tác dụng giảm huyết áp xuất hiện chậm và kéo dài vì cần có thời gian để làm giảm norepinephrin dự trữ; sau khi ngừng thuốc cũng cần một thời gian đủ để phục hồi dự trữ norepinephrin, lúc đó tác dụng của thuốc mới hết. Cần chú ý ở một số người bệnh, nhất là khi dùng thuốc theo đường tĩnh mạch, trước khi giảm huyết áp, có thể có cơn tăng huyết áp, liên quan đến giải phóng norepinephrin từ các hạt dự trữ.

Reserpine cũng làm chậm nhịp tim nhưng không làm thay đổi hoặc chỉ làm giảm nhẹ cung lượng tim, không làm thay đổi cung lượng thận và độ lọc cầu thận.

Dược động học

Thuốc được hấp thu qua ruột. Sinh khả dụng khoảng 50%. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được khoảng 2 giờ sau khi uống một liều 0,25 mg reserpine. Tác dụng của thuốc đến chậm, sau 3 - 6 ngày mới xuất hiện và kéo dài khá lâu, tới 14 ngày sau khi ngừng thuốc; có tác giả cho rằng có thể kéo dài hơn nữa.

Thái trù của reserpine qua hai pha, nửa đời thai trù khoảng 4,5 giờ ở pha thứ nhất và khoảng 11,3 ngày ở pha thứ hai; nửa đời thai trù kéo dài ở người bệnh béo phì.

Trong vòng 96 giờ sau khi uống, khoảng 8% thuốc được胎 trù qua nước tiểu ở dạng chuyển hóa và 62% qua phân ở dạng ban đầu. Reserpine qua được nhau thai và vào trong sữa mẹ.

Chỉ định

Bệnh tăng huyết áp.

Reserpine là một thuốc được dùng rất sớm và trong một thời gian dài trước đây để điều trị bệnh tăng huyết áp. Hiện nay do sự xuất hiện nhiều thuốc mới có hiệu lực mà ít tác dụng phụ hơn nên xu hướng chung là ít dùng reserpine. Tuy nhiên do giá thành rất rẻ nên thuốc còn thích hợp cho các nước đang phát triển; một số nước vẫn còn đưa reserpine vào danh sách các thuốc thiết yếu để điều trị bệnh tăng huyết áp.

Reserpine còn được chỉ định để điều trị triệu chứng trong các giai đoạn tâm thần kích động và vì tác dụng giãn mạch, một chỉ định khác là hội chứng Raynaud. Trên thực tế, hiện nay người ta cũng ít dùng do xuất hiện nhiều thuốc mới có hiệu lực hơn.

Chống chỉ định

Người quá mẫn với reserpine.

Không chỉ định reserpine khi có viêm loét dạ dày, tá tràng, loét đại tràng vì thuốc làm tăng tiết dịch vị và tăng nhu động ruột; khi có sỏi đường mật vì có thể làm xuất hiện cơn đau do thuốc làm tăng co bóp; khi có tiền sử trầm cảm vì thuốc càng làm trầm cảm.

Bệnh nhân Parkinson, u tế bào ura crom.

Bệnh nhân đang điều trị bằng liệu pháp sốc điện và phải ngừng reserpine tối thiểu 7 - 14 ngày trước khi tiến hành bất cứ liệu pháp sốc điện nào.

Người mang thai và đang cho con bú.

Thận trọng

Cũng như các thuốc hạ huyết áp khác tác động theo cơ chế liệt giao cảm, khi dùng lâu dài, reserpine cũng gây út nước và natri, do đó làm mất tác dụng hạ huyết áp, nên phải phối hợp với thuốc lợi tiểu. Phối hợp này cho phép giảm liều của mỗi thuốc để hạn chế ADR. Thận trọng với người suy nhược, người cao tuổi, và người đang mắc bệnh loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim, suy thận, sỏi mật, động kinh hoặc các bệnh dị ứng như hen phế quản.

Không cần thiết phải ngừng reserpine khi gây mê, mặc dù sự ức chế TKTW làm tăng tác dụng của reserpine.

Thời kỳ mang thai

Reserpine đi qua nhau thai. Không dùng reserpine cho người mang thai. Có báo cáo cho biết có tới 8% trẻ sơ sinh bị dị dạng do mẹ dùng thuốc khi mang thai. Reserpine gây sung huyết niêm mạc mũi ở trẻ sơ sinh và nếu mẹ dùng thuốc trước lúc đẻ, trẻ sơ sinh bị ngứa lịm, giảm thân nhiệt và chậm nhịp tim.

Thời kỳ cho con bú

Reserpine bài tiết vào sữa mẹ và có thể gây tác hại cho trẻ như sung huyết mũi và tăng tiết dịch khí - phế quản. Vì tiêm năng có hại cho trẻ và tiêm năng gây ung thư trong nghiên cứu trên súc vật, cần quyết định ngừng cho bú hoặc ngừng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR xuất hiện do tác dụng liệt giao cảm, cường đối giao cảm và/hoặc an thần của thuốc. Liều dùng rất cao có thể gây triệu chứng Parkinson và các triệu chứng ngoại tháp khác. Dùng thuốc lâu dài có thể gây to vú ở nam giới, gây bế kinh và tăng tiết sữa ở phụ nữ do thuốc làm tăng tiết prolactin.

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Hoa mắt, chóng mặt.

Tiêu hóa: Chán ăn, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, khô miệng.

Hô hấp: Sung huyết niêm mạc mũi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

TKTW: Buồn ngủ, đau đầu, trạng thái trầm cảm hoặc giảm khả năng tư duy, tình trạng kích động hoặc lo lắng, ác mộng hoặc mất ngủ khi gần sáng, bắt lực hoặc giảm tinh dục, rối loạn phóng tinh. Tiêu hóa: Phân đen, đau bụng.

Tuần hoàn: Gây nhịp chậm xoang hoặc các rối loạn nhịp tim khác, phù ngoại vi (sưng bàn chân, căng chân).

Hô hấp: Hơi thở ngắn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiết niệu: Tiểu tiện khó hoặc đau.

Da: Ngoại ban hoặc ngứa, ban xuất huyết.

Máu: Giảm tiểu cầu.

Giác quan: Điếc, teo thần kinh thị giác, glôcôm, viêm màng mạch não.

Tuần hoàn: Giữ natri.

Tiêu hóa: Giảm hoặc tăng cảm giác thèm ăn.

Liều cao có thể gây nhịp chậm, trầm cảm nặng dẫn đến tự tử, hội chứng ngoại tháp, hạ huyết áp, hôn mê, co giật, ức chế hô hấp, hạ thân nhiệt. Hạ huyết áp hay xảy ra hơn với người bệnh sau chấn thương mạch não.

Liều cao reserpine gây ung thư trên các loài gặm nhấm. Mặc dù những nghiên cứu ban đầu chỉ ra tỉ lệ ung thư vú ở người bệnh tăng

huyết áp điều trị bằng *Rauwolfia* cao gấp 3 - 4 lần so với nhóm chứng, phân tích cả nghiên cứu tiền cù và ca lâm sàng cho kết quả có sự liên quan ít giữa *Rauwolfia* và nguy cơ ung thư.

Có báo cáo về xảy ra loạn thần cấp sau khi ngừng reserpine. Khi điều trị reserpine lâu dài trên động vật làm tăng nhạy cảm với dopamin ở hạch nền và kích hoạt vùng hóa ứng động ở người và các catecholamin ở hạch nền. Ngừng thuốc có thể gây cảm ứng hồi ứng quá mức của các hệ thống trên với catecholamin nội sinh, gây loạn thần cấp tính.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc khi xuất hiện dấu hiệu ban đầu của chán ăn, mất ngủ khi gần sáng, bất lực, mặc dù rối loạn tâm thần vẫn còn sau vài tháng hoặc tác dụng hạ huyết áp vẫn duy trì sau vài tuần sau khi ngừng thuốc.

Uống thuốc với thức ăn hoặc sữa để giảm kích ứng bộ máy tiêu hóa. Ngâm kẹo hoặc kẹo cao su không có đường, kem hoặc chất thay thế nước bọt để đỡ khô miệng. Nếu khô miệng kéo dài quá 2 tuần lễ, phải đến bác sĩ hoặc nha sĩ khám bệnh.

Điều chỉnh liều dùng theo từng người bệnh dựa trên đáp ứng lâm sàng, tới liều tối thiểu có hiệu lực, để giảm thiểu các trạng thái trầm cảm, hạ huyết áp thể đứng và các ADR khác.

Liều lượng và cách dùng

Tăng huyết áp

Người lớn: Uống 0,25 - 0,5 mg/ngày, trong 1 - 2 tuần, khi huyết áp đã trở về bình thường thì dùng liều duy trì 0,1 - 0,25 mg/ngày, duy trì ở liều thấp nhất có hiệu quả điều trị. Liều thông thường không được vượt quá 0,5 mg/ngày. Để giảm ADR của reserpine nên phối hợp với thuốc lợi tiểu thiazid.

Trẻ em:

Điều trị tăng huyết áp: Uống 5 - 20 microgam (0,005 - 0,02 mg)/kg/ngày, chia làm 1 - 2 lần mỗi ngày.

Điều trị loạn thần mạn tính: 1 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Không dùng reserpine phối hợp với digitalis, vì dễ gây loạn nhịp tim, làm nhịp tim quá chậm; với quinidin, alfentanil, vì dễ gây loạn nhịp tim; với các thuốc barbiturat, vì làm tăng trạng thái trầm cảm; với các thuốc gây mê và với levomepromazin vì càng làm giảm huyết áp; với IMAO, vì có nguy cơ làm tăng huyết áp. Levodopa có tác dụng đối nghịch với reserpine.

Thuốc tác dụng trực tiếp trên thần kinh giao cảm: Người bệnh dùng reserpine có thể bị mẫn cảm với adrenalin và các thuốc tác dụng trực tiếp trên thần kinh giao cảm, không nên dùng đồng thời trừ các thuốc đối kháng reserpine. Reserpine có thể làm giảm hiệu quả của các thuốc tác dụng trực tiếp trên thần kinh giao cảm như ephedrin, dopamin, dobutamin, norepinephrin.

Thuốc lợi tiểu thiazid và các thuốc điều trị hạ huyết áp khác có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của reserpine.

Thuốc gây mê: Người bệnh dùng reserpine có biểu hiện không ổn định về tim mạch, đa số bị hạ huyết áp khi bị gây mê.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C trong bao bì kín.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Trầm cảm nặng, nhịp tim chậm, trụy tim mạch, suy hô hấp, giảm thân nhiệt, có thể có co giật, các dấu hiệu ngoại tháp, hôn mê.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Dùng than hoạt trong vòng 1 giờ sau khi uống thuốc. Rửa dạ dày, thở oxy, nếu cần thì đặt hô hấp hỗ trợ. Chữa triệu chứng: Dùng atropin sulfat hoặc các thuốc kháng cholinergic khác để giải quyết nhịp tim quá chậm và các biểu hiện của cường phế vị; cân bằng nước và điện giải. Nếu huyết áp giảm, hoặc trụy tim mạch, dùng dopamin, hoặc adrenalin,

nhung phải thận trọng. Nếu hạ huyết áp nặng nên đặt bệnh nhân nằm ngửa và nâng chân cao. Người bệnh cần được tiếp tục theo dõi trong ít nhất 72 giờ.

RETINOL (VITAMIN A)

Tên chung quốc tế: Retinol.

Mã ATC: A11CA01, S01XA02, R01AX02, D10AD02.

Loại thuốc: Vitamin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng vitamin A trong thực phẩm thường được biểu thị dưới dạng đương lượng retinol (RE: Retinol equivalent). Một RE bằng 1 microgam retinol và bằng 3,3 dvqt. Một dvqt tương đương 0,3 microgam retinol.

Vitamin A (dạng retinol, retinyl palmitat hoặc retinyl acetat).

Nang 8 000 dvqt (2 400 RE); 10 000 dvqt (3 000 RE); 25 000 dvqt (7 500 RE).

Nang hòa lẫn với nước: 10 000 dvqt (3 000 RE).

Viên nén: 5 000 dvqt (1 500 RE); 10 000 dvqt (3 000 RE); 15 000 dvqt (4 500 RE).

Thuốc tiêm: 50 000 dvqt (15 000 RE)/ml.

Chương trình bổ sung vitamin A liều cao dự phòng:

Nang màu đỏ: 200 000 dvqt.

Nang màu xanh: 100 000 dvqt.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vitamin A là một vitamin hòa tan trong mỡ, có trong thực phẩm dưới nhiều dạng khác nhau. Thuật ngữ vitamin A bao gồm cả các carotenoid tiền vitamin A là tiền chất của retinol có trong thực phẩm. Retinol (vitamin A₁) có dưới dạng este hóa ở trong trứng, sữa toàn phần, bơ thực vật tăng cường, thịt và dầu cá biển.

3-Dehydroretinol (vitamin A₂) có trong cá nước ngọt (thường hỗn hợp với retinol) và chỉ có khoảng 30 - 40% hoạt tính sinh học của retinol. Các sắc tố carotenoid tiền vitamin A, trong đó có beta-caroten có hoạt tính mạnh nhất, có ở trong rau, quả xanh và quả vàng đặc biệt là ở quả gấc, củ cà rốt, được chuyển thành retinol ở người. Ở người, vitamin A ngoại sinh cần thiết cho cơ thể tăng trưởng và phát triển xương, thị lực, sinh sản và tính toàn vẹn của bì mặt niêm mạc và biểu mô. Ở võng mạc, retinol được chuyển thành aldehyd, cis-retinal, phối hợp với opsin để tạo thành rhodopsin là sắc tố của thị lực. Vitamin A cũng tác động như 1 đồng yếu tố trong nhiều phản ứng sinh hóa bao gồm tổng hợp mucopolysaccharid, tổng hợp cholesterol và chuyển hóa hydroxy steroid.

Nhu cầu vitamin A ở người dưới dạng vitamin A tạo sẵn (retinol).

Giai đoạn đời sống	Tuổi	Nam: microgam/ngày (dvqt/ngày)	Nữ: microgam/ngày (dvqt/ngày)
Trẻ nhỏ	0 - 6 tháng	400 (1 333 dvqt)	400 (1 333 dvqt)
	7 - 12 tháng	500 (1 667 dvqt)	500 (1 667 dvqt)
Trẻ em	1 - 3 tuổi	300 (1 000 dvqt)	300 (1 000 dvqt)
	4 - 8 tuổi	400 (1 333 dvqt)	400 (1 333 dvqt)
Thiếu niên	9 - 13 tuổi	600 (2 000 dvqt)	600 (2 000 dvqt)
	14 - 18 tuổi	900 (3 000 dvqt)	700 (2 333 dvqt)
Người lớn	≥ 19 tuổi	900 (3 000 dvqt)	700 (2 333 dvqt)
Mang thai	≤ 18 tuổi		750 (2 500 dvqt)
	≥ 19 tuổi		770 (2 567 dvqt)
Cho con bú	≤ 18 tuổi		1200 (4 000 dvqt)
	≥ 19 tuổi		1300 (4 333 dvqt)

Thiếu vitamin A dẫn đến khô mắt, vết Bitot, nhuyễn giác mạc, quáng gà, tăng sừng hóa ở da, dị sản biểu mô màng nhầy và giảm sức đề kháng với nhiễm khuẩn. Cho dùng vitamin A đảo ngược hoàn toàn các dấu hiệu thiếu vitamin A trừ khi tổn thương không hồi phục của nhuyễn giác mạc.

Do nguy cơ quá liều vitamin A, một số nhà lâm sàng khuyến cáo không dùng các chế phẩm vitamin A trừ khi do thiếu vitamin A và trong các tình huống dự phòng thích hợp. Vì vitamin A đóng một vai trò trong điều hòa, biệt hóa và tăng trưởng tế bào, một vài nghiên cứu đã đánh giá sự kết hợp giữa vitamin A và một số typ ung thư. Tuy nhiên, mối liên quan giữa nồng độ huyết thanh vitamin A hoặc bổ sung vitamin A và nguy cơ ung thư không rõ ràng. Uống vitamin A không chứng tỏ bất cứ một giá trị điều trị nào, tuy vậy vitamin A đã được kê đơn để điều trị rong kinh, ít tinh dịch, loét đường tiêu hóa, bệnh vảy phấn đỏ chân lông (pityriasis rubra follicularis), hội chứng Hurler, trứng cá, mắt khứu giác, vết thương, bong, dự phòng nhiễm khuẩn, viêm mũi teo, sỏi thận, cường giáp, thiếu máu, điếc, cháy nắng, viêm âm đạo teo, bạch sản, ung thư, các bệnh thoái hóa của hệ TKTW.

Được động học:

Hấp thu: Thuốc hấp thu nhanh và hoàn toàn nếu liều không vượt quá nhiều nhu cầu sinh lý và nếu hấp thu mỡ bình thường. Hấp thu không đầy đủ nếu uống liều lớn và khi kém hấp thu mỡ, ăn ít protein hoặc có bệnh ở gan hoặc tụy. Các chế phẩm hòa tan trong nước của retinol hoặc este của retinol hấp thu ở đường tiêu hóa nhanh hơn dung dịch dầu. Este retinol bị thủy phân ở ống đường tiêu hóa do enzym tụy. Retinol được hấp thu và este lại chủ yếu tạo thành retinol palmitat. Este acid béo của retinol vào tuần hoàn nhờ vận chuyển của vi thể đường chấp (chylomicron) của bạch huyết. Sau khi uống retinol dung dịch dầu, nồng độ đỉnh huyết tương của este retinol đạt được sau khoảng 4 - 5 giờ và 3 - 4 giờ sau khi uống retinol hòa lẫn với nước; nồng độ huyết tương cũng cao hơn khi dùng chế phẩm hòa lẫn với nước của retinol so với chế phẩm dầu. Nồng độ retinol huyết thanh bình thường dao động từ 300 - 700 nanogam/ml ở người lớn và từ 200 - 500 nanogam/ml ở trẻ nhỏ.

Phân bố: Retinyl palmitat và 1 lượng nhỏ retinol và retinal được dự trữ ở gan. Một lượng ít hơn retinyl palmitat được dự trữ ở thận, phổi, tuyến thượng thận, võng mạc và mỡ trong màng bụng. Dự trữ vitamin A trong cơ thể đủ để đáp ứng nhu cầu của cơ thể trong một vài tháng. Vitamin A phân bố vào sữa, không dễ dàng vào nhau thai. Retinol được giải phóng từ gan, gắn vào α_1 -globulin đặc hiệu, protein gắn retinol (RBP). Giải phóng retinol từ gan phụ thuộc một số yếu tố bao gồm protein và kẽm (Zn). RBP tuần hoàn trong máu như 1 phức hợp với 1 protein tiền - albumin. Nồng độ RBP có thể giảm ở người bệnh bị suy dinh dưỡng do thiếu protein. Nồng độ retinol huyết thanh không nhất thiết là 1 chỉ dẫn tốt về tình trạng dinh dưỡng của vitamin A vì nồng độ huyết thanh phụ thuộc vào nồng độ RBP và không phản ánh dự trữ ở gan cho tới khi dự trữ bị giảm nặng. Sau khi ăn một chế độ ăn thiếu vitamin A, nồng độ bình thường vitamin A huyết thanh được duy trì cho tới khi dự trữ ở gan bị cạn kiệt. Ở người bị thiếu vitamin A, cho dùng vitamin A điều chỉnh được nồng độ vitamin A ở võng mạc, tiếp theo là tích lũy vitamin ở gan; nồng độ huyết thanh duy trì bình thường cho tới khi dự trữ ở gan được bão hòa. Bệnh nhân bị viêm cầu thận hoặc thận hư nhiễm mỡ có thể có nồng độ vitamin A huyết thanh tăng vì RBP hoặc do bất thường dự trữ. Nếu vitamin A liều cao được cho sau khi dự trữ đã bão hòa, khả năng gắn của RBP bị vượt và retinol không được gắn do lipoprotein chuyên chở có thể vào tuần hoàn. Retinol không gắn có thể gây ra nhiều tác dụng độc trên màng tế bào, dẫn đến quá liều vitamin A.

Thải trừ: Retinol liên hợp với acid glucuronic; beta-glucuronid tham gia vào tuần hoàn gan - ruột và oxi - hóa thành retinal và

acid retinoic. Acid retinoic bị khử carboxyl và liên hợp với acid glucuronic và đào thải vào phân qua mật. Retinal, acid retinoic và các chất chuyển hóa khác hòa tan trong nước đào thải qua nước tiểu và phân. Bình thường, không có retinol không biến đổi đào thải qua nước tiểu; tuy vậy, ở người bệnh bị viêm phổi hoặc viêm thận mãn, vitamin không chuyển hóa có thể bị đào thải.

Chỉ định

Dự phòng và điều trị thiếu hụt vitamin A (quáng gà, khô mắt). Thiếu vitamin A phổ biến ở các nước đang phát triển. Bổ sung vitamin A liều cao để kiểm soát khô mắt, ngăn chặn mù và làm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do một số bệnh nhiễm khuẩn (sởi). WHO đã đưa vào chương trình tiêm chủng mở rộng. WHO hiện nay khuyến cáo bổ sung vitamin A cho tất cả trẻ em mắc bệnh sởi cấp.

Bổ sung cho người bệnh gan, đặc biệt là viêm gan tắc mật do giảm hấp thu và dự trữ vitamin A.

Bệnh khác: Bệnh Darier (Keratosis follicularis), bệnh vẩy cá, bệnh vẩy nến. Tuy vậy, nhiều retinoid khác (như acitretin, etretinat, isotretinoin, tetrinoin) đã được nghiên cứu để thay thế.

Chống chỉ định

Người bệnh dùng quá liều vitamin A.

Nhạy cảm với vitamin A hoặc thành phần khác trong chế phẩm.

Chế phẩm uống liều cao cho người bị hội chứng kém hấp thu.

Tiêm tĩnh mạch.

Dùng liều cao hơn nhu cầu hàng ngày cho người mang thai hoặc có thể mang thai.

Thận trọng

Cần thận trọng khi có dùng thuốc khác có chứa vitamin A.

Thời kỳ mang thai

Tránh dùng vitamin A hay các chế phẩm tổng hợp cùng loại như isotretinoin với liều cao cho phụ nữ có thai vì vitamin A liều cao (10 000 dvqt/ngày) có khả năng gây quái thai.

Thời kỳ cho con bú

Vitamin A bài tiết vào sữa mẹ. Khi cho con bú, các bà mẹ cần dùng hàng ngày với liều 4 000 - 4 330 dvqt vitamin A.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng phụ và tác dụng có hại sẽ xuất hiện khi dùng vitamin liều cao dài ngày hay khi uống phải một liều rất cao vitamin A (xem phần điều trị ngộ độc và quá liều ở dưới).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần ngừng dùng thuốc ngay khi có các triệu chứng của tác dụng phụ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Viên nang vitamin A liều cao thường uống. Vitamin A có thể tiêm bắp nếu có hội chứng kém hấp thu.

Liều lượng:

Thiếu vitamin A: Nhiều phác đồ được khuyến cáo: Người lớn và trẻ em > 8 tuổi: 100 000 dvqt vitamin A/ngày trong 3 ngày, tiếp theo 50 000 dvqt/ngày trong 2 tuần, và sau đó 10 000 - 20 000 dvqt/ngày trong 2 tháng. Nếu không uống được hoặc có hội chứng kém hấp thu: Liều khuyến cáo tiêm bắp cho người lớn và trẻ > 8 tuổi: 100 000 dvqt/ngày trong 3 ngày, tiếp theo 50 000 dvqt/ngày trong 2 tuần. Trẻ em 1 - 8 tuổi: tiêm bắp 17 500 - 35 000 dvqt/ngày trong 10 ngày. Trẻ < 1 tuổi: 7 500 - 15 000 dvqt 1 lần/ngày trong 10 ngày. Điều trị tiếp tục bằng uống chế phẩm đa sinh tố; người lớn và trẻ em > 8 tuổi phải uống chế phẩm chứa 10 000 - 20 000 dvqt vitamin A; Trẻ em < 8 tuổi uống chế phẩm chứa 5 000 -

10 000 dvqt vitamin A/ngày trong 2 tháng. Trẻ đẻ nhẹ cân cũng cần bổ sung vitamin A nhưng chưa xác định được liều.

Khô mắt: (quáng gà, khô màng tiếp hợp kèm vết Bitot, khô giác mạc, loét giác mạc, nhuyễn giác mạc). Ở người lớn và trẻ em: WHO khuyến cáo: 3 liều uống vitamin A; liều thứ nhất uống ngay sau khi được chẩn đoán; liều thứ hai uống ngày hôm sau; sau đó, liều thứ ba uống ít nhất 2 tuần sau. Liều khuyên cáo 50 000 dvqt cho trẻ nhỏ < 6 tháng tuổi, 100 000 dv cho trẻ 6 -12 tháng tuổi và 200 000 dv cho người lớn và trẻ > 12 tháng tuổi.

Vì vitamin A liều cao có tiềm năng gây quái thai, phụ nữ ở tuổi mang thai thường được điều trị khô mắt với liều thấp hơn. Liều do WHO khuyên cáo để điều trị quáng gà hoặc vết Bitot ở phụ nữ ở tuổi mang thai: 5 000 - 10 000 dvqt uống ngày 1 lần trong ít nhất 4 tuần; một cách khác, có thể cho liều hàng tuần không vượt quá 25 000 dvqt. Nếu bị khô mắt nặng (như loét giác mạc), mù có thể xảy ra trong vòng 24 - 48 giờ ở đa số người bệnh, dùng vitamin A liều cao, bất luận có mang hay không, nghĩa là 200 000 dvqt vitamin A ngay khi chẩn đoán, liều thứ 2 vào ngày sau, liều thứ 3 ít nhất 2 tuần sau.

Ở các nước đang phát triển, phổ biến thiếu vitamin A. Liều 50 000 - 200 000 dvqt vitamin A đã được cho uống ở trẻ em cách nhau 4 - 6 tháng để dự phòng nhuyễn giác mạc và mù.

Ở Việt Nam, đã triển khai chương trình bổ sung vitamin A liều cao cho trẻ em từ 6 - 36 tháng tuổi. Uống theo đợt chiến dịch, mỗi năm 2 đợt cho trẻ em 6 - 36 tháng tuổi. Viên nang: 200 000 dvqt.

Từ 6 - 12 tháng tuổi: Uống 1/2 viên/6 tháng, uống 1 lần

Từ 13 - 36 tháng tuổi: Uống 1 viên nang/6 tháng, uống 1 lần.

Uống thường xuyên không theo chiến dịch và chỉ uống 1 lần:

Bà mẹ sau khi sinh con: Uống 1 viên nang.

Trẻ < 5 tuổi bị mắc các bệnh có nguy cơ thiếu vitamin A (sởi, ỉa chảy kéo dài, viêm đường hô hấp cấp, suy dinh dưỡng nặng): dưới 1 tuổi: Uống 1/2 viên nang (3 - 4 giọt). Trên 1 tuổi: Uống 1 viên.

Trẻ < 6 tháng tuổi không được bú mẹ cho uống 50 000 dvqt (khoảng 2 giọt).

Sởi: Trẻ em bị mắc sởi cần phải điều trị 2 liều vitamin A, uống hoặc tiêm bắp. Trẻ < 6 tháng tuổi: 50 000 dvqt vitamin A ngày 1 lần, trong 2 ngày. Trẻ từ 6 - 11 tháng tuổi: 100 000 dvqt ngày 1 lần, trong 2 ngày. Trẻ ≥ 12 tháng tuổi: 200 000 dvqt ngày 1 lần trong 2 ngày.

Tương tác thuốc

Neomycin, cholestyramin, parafin lỏng làm giảm hấp thu vitamin A.

Các thuốc uống tránh thai có thể làm tăng nồng độ vitamin A trong huyết tương.

Vitamin A và isotretinoin dùng đồng thời thì có thể dẫn đến tình trạng như dùng vitamin A quá liều, do đó cần tránh dùng đồng thời hai thuốc này.

Orlistat có thể làm giảm hấp thu vitamin A, có thể gây nồng độ vitamin A huyết tương thấp ở một số người.

Wafarin: Liều cao vitamin A có thể làm tăng tác dụng giảm prothrombin huyết của warfarin.

Độ ổn định và bảo quản

Vitamin A không bền vững, cần bảo vệ tránh ánh sáng và không khí. Các chế phẩm vitamin A cần bảo quản ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt nhất là 15 - 30 °C; nút kín, tránh không khí và ánh sáng, không để đông lạnh. Vitamin A palmitat tiêm phải bảo quản ở 2 - 8 °C và không được làm đông băng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngộ độc mạn tính: Dùng vitamin A liều cao kéo dài có thể dẫn đến ngộ độc vitamin A. Các triệu chứng đặc trưng là: Mệt mỏi, dễ bị kích thích, chán ăn, sút cân, nôn, rối loạn tiêu hóa,

sốt, gan - lách to, da bị biến đổi, rụng tóc, tóc khô ròn, môi nứt nẻ và chảy máu, thiếu máu, nhức đầu, calci huyết cao, phù nề dưới da, đau ở xương và khớp. Ở trẻ em các triệu chứng ngộ độc mạn tính còn gồm cả tăng áp lực nội sọ (thóp căng), phù gai mắt, ứ tai, rối loạn thị giác, sưng đau dọc các xương dài. Khi ngừng dùng vitamin A thì các triệu chứng cũng mất dần nhưng xương có thể ngừng phát triển do các đầu xương dài đã cốt hóa quá sớm.

Ngộ độc cấp: Uống vitamin A liều rất cao dẫn đến ngộ độc cấp với các dấu hiệu buồn ngủ, chóng mặt hoa mắt, buồn nôn, nôn, dễ bị kích thích, nhức đầu, mệt mỏi và co giật, ỉa chảy.... Các triệu chứng xuất hiện sau khi uống từ 6 - 24 giờ.

Xử trí: Phải ngừng dùng thuốc. Điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Vitamin A có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

AVI-O5; Vitamin A.

RIBAVIRIN

Tên chung quốc tế: Ribavirin

Mã ATC: J05AB04

Loại thuốc: Thuốc kháng virus

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 200 mg, 400 mg.

Viên nén 500 mg.

Thuốc bột để pha dung dịch tiêm hoặc hít: Lọ 6 g.

Dạng đóng gói phôi hợp nang Ribavirin 200 mg cùng với lọ bột pha tiêm Peginterferon alpha-2b các hàm lượng 50, 80, 100, 120 microgam (Pegetron).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ribavirin là một nucleosid tổng hợp có cấu trúc giống guanosin. Thuốc có tác dụng gây cản trở tổng hợp RNA và DNA của virus và sau đó ức chế tổng hợp protein và sao chép virus. *In vitro*, ribavirin có tác dụng chủ yếu trên tế bào nhiễm virus nhạy cảm, tuy nhiên tùy loại virus, đã thấy trường hợp tác dụng ức chế xảy ra ở các tế bào bình thường mạnh hơn ở tế bào nhiễm như tế bào nhiễm virus viêm da dày.

Cơ chế tác dụng của ribavirin còn chưa biết đầy đủ. *In vitro*, ribavirin có tác dụng trên nhiều loại virus, tuy nhiên không liên quan tới tác dụng chống virus nhiễm ở người. Khi vào cơ thể, ribavirin được vận chuyển vào trong tế bào và giáng hóa thành ribavirin deribosylate và phosphoryl hóa thành ribavirin-5'-monophosphate, -diphosphate và -triphosphate nhờ xúc tác của adenosine kinase và các enzym khác. Quá trình phosphoryl hóa có thể xảy ra ở cả các tế bào nhiễm và tế bào không nhiễm, tỷ lệ các dẫn chất tạo thành khác nhau tùy từng trường hợp. Do vậy, hiệu quả chống virus của ribavirin có thể bị thay đổi trên từng cá thể. Tác dụng chống virus chủ yếu được cho là bởi dẫn chất -mono và -triphosphate. Cấu trúc của các dẫn chất phosphoryl hóa tương tự với cấu trúc của các chất chuyển hóa có trong tế bào như guanosine nucleotide. Sự cạnh tranh giữa ribavirin-5'-triphosphate với adenosine-5'-triphosphate và guanosine-5'-triphosphate, cơ chất của polymerase virus RNA đã gây ức chế tổng hợp protein của virus, làm giảm khả năng sao chép và lan truyền virus tới các tế bào khác. Bên cạnh đó, nghiên cứu *in vitro* cho thấy tác dụng chống virus của ribavirin còn có thể do ức chế guanyltransferase và methyltransferase, những enzym cần thiết cho sự sao chép của virus.

Ribavirin không kích thích sản xuất interferon, tác dụng không đáng kể đến đáp ứng miễn dịch và kháng u (ở vật chủ).

Tác động gây độc cho tế bào thường chỉ xảy ra ở nồng độ cao hơn 100 - 200 lần nồng độ cần thiết để ức chế tổng hợp DNA của virus. **Phổ tác dụng:** Ribavirin có tác dụng *in vitro* trên các virus DNA như virus *Herpes simplex* typ 1 và 2, adenovirus ở người, poxvirus, cytomegalovirus ở người..., nhưng *in vivo*, cytomegalovirus có thể không nhạy cảm. Tác dụng trên các virus RNA như virus hợp bào hô hấp (RSV), nhiều chủng virus influenza A và B, parainfluenza, virus sốt Lassa, rotavirus, virus sởi, quai bị, enterovirus 72 (trước đây là virus viêm gan A) sốt vàng. Tuy nhiên, *in vivo* một số trường hợp như arbovirus, rhinovirus và rotavirus không thấy bị ức chế.

Kháng thuốc: Chưa đánh giá được đầy đủ tình trạng phát triển kháng thuốc *in vitro* và *in vivo*. Khác với một số thuốc kháng virus như acyclovir, amantadin .., chưa thấy kháng ribavirin khi phải dùng thuốc nhiều lần để điều trị các virus nhạy cảm nhất, có thể do ribavirin có nhiều cơ chế tác dụng kháng virus. Cũng chưa thấy có kháng chéo với các thuốc kháng virus khác.

Dược động học

Dược động học của ribavirin thay đổi nhiều giữa các dạng thuốc do đường dùng và cách dùng khác nhau. Khi dùng dưới dạng hít thuốc qua mũi hoặc miệng, thuốc được hấp thu vào cơ thể, nồng độ thuốc đạt được cao nhất ở các chất tiết đường hô hấp và hồng cầu, cao hơn nhiều nồng độ trong huyết tương. Sinh khả dụng đường hít chưa được biết rõ và phụ thuộc vào thời gian, cách dùng thuốc khi phun sương (như dùng mặt nạ, lều oxygen...). Nồng độ đỉnh của thuốc đạt được trong huyết tương vào cuối giai đoạn hít, tăng lên khi tăng thời gian hít.

Sau khi uống, thuốc được hấp thu nhanh, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng 1 - 2 giờ. Thuốc qua chuyển hóa đầu ở gan, nên sinh khả dụng đường uống đạt khoảng 45 - 65%. Sinh khả dụng tăng lên khi uống thuốc cùng với thức ăn, nhất là thức ăn có nhiều chất béo, có thể tăng tới 70%. Trạng thái cân bằng đạt được khoảng 4 tuần khi uống thuốc 2 lần/ngày, với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được cao hơn nhiều (khoảng 4 lần) so với khi uống liều đơn. Sau khi uống 600 mg đơn liều hoặc đa liều ở người lớn, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được tương ứng khoảng 0,78 và 3,7 microgam/ml. Ở bệnh nhân có thể trọng trên 75 kg, uống liều 1,2g ribavirin hàng ngày với thức ăn trong 12 tuần, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được khoảng 2,7 microgam/ml. Trẻ em 5 - 16 tuổi, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trung bình từ 2,7 - 3,2 microgam/ml sau khi uống liều 12 - 15 mg/kg, 2 lần/ ngày.

Ribavirin không bị chuyên hóa bởi hệ men cytochrom P₄₅₀. Trong tế bào, ribavirin được phosphoryl hóa có hồi phục thành mono-, di-, và tri-phosphat, dạng mono và triphosphat có hoạt tính mạnh hơn. Ngoài ra, thuốc cũng bị deribosyl hóa và thùy phân amid để tạo thành triazol carboxyacid. Thuốc phân bố vào huyết tương, các chất tiết đường hô hấp và hồng cầu. Sự tích lũy thuốc khi dùng đường hít chưa được rõ, nhưng khi uống, thuốc tích lũy trong hồng cầu rất cao. Khi uống liều đơn 3 mg/kg, nồng độ thuốc trong hồng cầu và huyết tương tăng gần như nhau trong khoảng 1 - 2 giờ đầu. Sau đó, nồng độ thuốc trong hồng cầu tiếp tục tăng và đạt nồng độ đỉnh trong khoảng 4 ngày, cao hơn gần 100 lần nồng độ thuốc trong huyết tương cùng thời điểm, và giảm dần với nửa đời hồng cầu vào khoảng 40 ngày. Ribavirin có phân bố vào dịch não tủy nhưng chậm. Khi uống thuốc kéo dài 4 - 7 tuần ở người có hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) hoặc liên quan tới AIDS (ARC), nồng độ thuốc ở dịch não tủy xấp xỉ 70% nồng độ thuốc ở huyết tương cùng thời điểm. Chưa biết ribavirin có qua nhau thai hoặc vào sữa mẹ hay không. Thuốc liên kết với protein huyết tương rất ít.

Ribavirin nói chung thải trừ rất chậm và qua nhiều pha, tùy theo đường dùng và tình trạng người bệnh. Khi dùng đường hít qua đường mũi và miệng, nửa đời huyết tương ở trẻ em khoảng 9,5 giờ. Sau khi uống liều đơn, nửa đời huyết tương ở người lớn khỏe mạnh khác nhau ở từng pha, trung bình khoảng 24 giờ trong khoảng 10 - 80 giờ sau khi uống liều, và khoảng 48 giờ ở pha cuối. Ở bệnh nhân viêm gan C mạn tính, nửa đời thải trừ huyết tương trung bình khoảng 43,6 giờ sau khi uống liều đơn 600 mg và kéo dài tới 298 giờ ở trạng thái cân bằng (đạt được khoảng sau 4 tuần) sau khi uống liều 600 mg, 2 lần/ngày. Nửa đời thải trừ cuối cùng khoảng 120 - 170 giờ sau khi uống liều đơn 800 - 1 200 mg. Khi ngừng thuốc ở trạng thái cân bằng, nửa đời huyết tương khoảng 300 giờ, cho thấy thuốc thải trừ ra khỏi các ngăn không phải huyết tương rất chậm. Ribavirin thải trừ chủ yếu qua đường thận dưới dạng không đổi và chất chuyển hóa. Ở người lớn có chức năng thận bình thường, khoảng 53% liều đơn được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 72 - 80 giờ, một phần nhỏ qua phân. Ribavirin rất ít bị loại qua lọc máu.

Chỉ định

Nhiễm virus hợp bào hô hấp (RSV) ở đường hô hấp dưới (bao gồm viêm tiêu phế quản và viêm phổi) ở trẻ em có nhiều nguy cơ (kể cả trẻ đẻ non, dị dạng bẩm sinh ở tim, phổi, suy dinh dưỡng, suy giảm miễn dịch ...) phải nằm viện. Mặc dù có thể bắt đầu điều trị trước khi có kết quả chẩn đoán, nhưng chỉ nên tiếp tục dùng ribavirin khi chắc chắn có nhiễm RSV. Do vậy, phải chẩn đoán nhanh và có kết quả sớm.

Một số sốt xuất huyết do virus bao gồm sốt Lassa, sốt xuất huyết kèm hội chứng thận, hội chứng phổi (do nhiễm Hantavirus), sốt xuất huyết vùng Crimean-Congo.

Cúm virus A hoặc B: Điều trị bắt đầu sớm trong vòng 24 giờ đầu. Tuy nhiên, ribavirin không phải là thuốc lựa chọn đầu tiên, chỉ nên dùng khi bệnh vừa mới phát, tốt nhất là trong vòng 6 giờ.

Nhiễm virus viêm gan C mạn tính ở người có bệnh gan còn bù (chưa suy) chưa điều trị với interferon hoặc tái phát sau điều trị interferon alpha-2b: Phối hợp với interferon alpha-2b hoặc peginterferon alpha-2b, dùng riêng ribavirin không có tác dụng. Phác đồ này có hiệu quả với cả trường hợp viêm gan C có đồng nhiễm HIV.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với ribavirin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Phụ nữ mang thai, có ý định mang thai, đồng thời chống chỉ định cả với người có quan hệ tình dục với đối tượng này.

Phụ nữ đang cho con bú. Thiếu máu cơ tim, bệnh tim nặng, bệnh tim chưa được kiểm soát hoặc chưa ổn định trong vòng 6 tháng.

Bệnh thận nặng, bao gồm cả những người bị suy thận mạn hoặc có Cl_{cr} < 50 ml/phút hoặc người bệnh đang phái lọc máu.

Thiếu máu, bệnh về hemoglobin như bệnh thiếu máu hồng cầu liêm, bệnh thiếu máu Địa trung hải (Thalassemi).

Chống chỉ định dùng đồng thời ribavirin và peginterferon alfa hoặc interferon alpha cho những bệnh nhân bị rối loạn tâm thần, viêm gan tự miễn, suy gan nặng, xơ gan mắt bù, xơ gan có nhiễm HCV mạn tính, xơ gan mắt bù đồng nhiễm HIV trước và trong khi điều trị.

Chống chỉ định dùng đồng thời ribavirin và didanosin vì có thể xảy ra phản ứng bất lợi nghiêm trọng.

Không dùng thuốc dạng khí dung cho người cao tuổi.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng thuốc cho người dưới 18 tuổi, nhất là khi phối hợp với interferon alpha-2b vì chưa rõ tác dụng và an toàn của thuốc ở lứa tuổi này.

Một số triệu chứng rối loạn tâm thần đã gặp ở những bệnh nhân dùng ribavirin phối hợp với interferon alpha-2b như mất ngủ, kích thích, trầm cảm, muôn tự tử, không kể ở người có tiền sử hay không có tiền sử bệnh tâm thần. Do vậy, cần theo dõi và thận trọng khi dùng ribavirin uống phối hợp với interferon alpha-2b, đặc biệt ở người có bệnh sử rối loạn tâm thần, trầm cảm.

Phụ nữ trong lứa tuổi sinh đẻ: Phải chắc chắn đang không mang thai hoặc không có ý định mang thai trong thời gian điều trị và nhiều tháng sau thời gian điều trị, vì thuốc này có tiềm năng gây quái thai.

Không nên dùng thuốc cho người vẫn tiếp tục dùng ma túy theo đường tiêm (nguy cơ bị tái nhiễm cao) và người nghiện rượu nặng (nguy cơ làm tăng tổn thương ở gan).

Ribavirin gây những rối loạn về máu, nên phải xét nghiệm máu (hồng cầu, bạch cầu, công thức bạch cầu, tiểu cầu, thời gian máu đông) trước khi dùng thuốc. Đồng thời, theo dõi và xét nghiệm máu vào các tuần điều trị thứ 2, thứ 4 và định kỳ sau đó tùy theo tình trạng lâm sàng để có thể kịp thời phát hiện tình trạng thiếu máu.

Khi dùng thuốc dưới dạng khí dung, phải chú ý không để thuốc khuếch tán ra môi trường xung quanh, phải theo dõi xem thuốc có bị kết tủa trong máy thở. Thuốc hít không thể thay thế được liệu pháp hỗ trợ hô hấp và bù dịch ở trẻ nhỏ bị suy hô hấp nặng.

Thời kỳ mang thai

Ribavirin độc với thai và gây quái thai. Không được dùng cho phụ nữ mang thai. Trước khi cho phụ nữ dùng thuốc phải xét nghiệm chắc chắn không mang thai. Phụ nữ đang trong độ tuổi sinh đẻ phải dùng các biện pháp tránh thai có hiệu quả trong thời gian điều trị và trong 6 tháng sau khi đã ngừng thuốc. Trong thời gian này phải đều đặn kiểm tra hàng tháng để phát hiện có thai hay không. Nếu có thai trong thời gian điều trị hoặc trong vòng 6 tháng sau khi ngừng thuốc thì phải thông báo cho người bệnh biết về nguy cơ gây quái thai của thuốc.

Người có quan hệ tình dục được điều trị bằng ribavirin cũng phải áp dụng các biện pháp tránh thai trong thời gian điều trị và trong 6 - 7 tháng sau khi ngừng thuốc.

Cần có biện pháp hỗ trợ, bảo vệ cho những nhân viên y tế mang thai hoặc có thể có thai khi làm công việc tiếp xúc với người bệnh đang điều trị bằng ribavirin qua mặt nạ hoặc lều oxygen để tránh hít phải ribavirin. Nếu có thể thì tốt nhất là cho những nhân viên này tạm chuyển làm công việc khác.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Để tránh tác dụng phụ của thuốc lên trẻ đang bú, không dùng cho phụ nữ cho con bú. Nếu đang cho con bú thì phải thôi không cho bú trước khi bắt đầu dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nói chung, khi dùng thuốc qua đường hít ít hoặc không gây ra nhiễm độc toàn thân. Tác dụng không mong muốn phổ biến nhất là trên hô hấp và tim mạch, nhưng ít xảy ra. Một số tai biến xảy ra ở trường hợp bệnh nặng, đặc biệt trên trẻ bị suy hô hấp nặng, chưa xác định rõ được là phản ứng do thuốc hay do bệnh.

Qua đường uống, tác dụng không mong muốn chủ yếu khi phối hợp ribavirin với interferon alpha-2b để điều trị viêm gan C mạn tính. Tuy phác đồ phối hợp này được dung nạp tốt, nhưng khoảng 19% người chưa điều trị interferon alpha-2b và 6% người đã được điều trị bị tái phát, khi điều trị bằng phối hợp với ribavirin đã phải ngừng điều trị do tác dụng không mong muốn. Nhiễm độc máu (như thiếu máu tan huyết) là một trong những tác dụng không mong muốn chính và khoảng 10% người điều trị bằng phối hợp thuốc đã có các tai biến về tim và hô hấp do thiếu máu.

Tác dụng không mong muốn đặc biệt do đường hít:

Thường gặp, ADR > 1/100

Suy hô hấp nặng lên.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Viem phổi do vi khuẩn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thiếu máu và thiếu máu tan huyết

Tác dụng không mong muốn đặc biệt do uống (thường gặp khi phối hợp với interferon alpha-2b):

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu, mệt mỏi, run, sốt, triệu chứng giả cúm, nhược cơ, giảm cân.

Máu: Giảm hemoglobin, thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, sưng hạch.

Tiêu hóa: Buồn nôn, chán ăn, ỉa chảy, đau bụng, nôn, khô miệng, táo bón, trướng bụng, chảy máu lợi, viêm loét miệng, viêm tụy.

Tuần hoàn: Nhịp tim nhanh, huyết áp tăng hoặc hạ.

Cơ - xương: Đau cơ, đau khớp, đau cơ vân.

Thần kinh: Loạn cảm, cơn bốc hỏa, lú lẫn, tăng cảm giác, chóng mặt.

Tâm thần: Trầm cảm, dễ bị kích thích, mất ngủ, lo âu, giảm tập trung, dễ xúi cảm.

Da - lông: Rụng tóc, ngứa, da khô, nổi mẩn, nổi ban, tăng tiết mồ hôi.

Hô hấp: Viêm họng, viêm mũi, xoang, ho, khó thở, đau ngực.

Giác quan: Rối loạn vị giác và thị giác, ủ tai, giảm thính lực.

Nội tiết - sinh dục: Rối loạn kinh nguyệt, thiếu năng hoặc cường năng tuyến giáp, giảm ham muốn tình dục.

Khác: Đèn trí, nhiễm nấm, nhiễm virus khác.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tâm thần: Trầm cảm, ý muốn tự sát.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Thiếu máu tan huyết.

Hô hấp: Co thắt phế quản (ở người có tiền sử hen, bị hội chứng thông khí tắc nghẽn dùng thuốc dạng khí dung), viêm phổi kẽ tiến triển nang.

Mắt: Viêm màng tiếp hợp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi dùng thuốc hít, để tránh làm suy hô hấp nặng lên, thày thuốc phải thành thạo trong hồi sức để phát hiện khi máy thở bị tắc do thuốc lắng đọng trong máy, ống nội khí quản... Tránh dùng thuốc dạng hít kéo dài, vì thuốc có thể tác động xấu đến màng hô hấp. Ribavirin uống cũng có thể gây khó thở, thâm nhiễm phổi, viêm phổi.

Khi dùng ribavirin dạng hít cho người mắc bệnh tim bẩm sinh, cần chú ý đề phòng rối loạn nhịp tim.

Hemoglobin có thể trở lại trị số ban đầu trong vòng 4 - 8 tuần sau khi ngừng dùng ribavirin. Nếu bị thiếu máu nặng, có thể phải truyền máu.

Với trường hợp bị rối loạn tâm thần khi điều trị, có thể phải dùng thuốc điều trị rối loạn thần kinh và phải ngừng ribavirin và interferon alpha-2b, nếu thấy cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Đường dùng ribavirin thường phụ thuộc vào bệnh. Với các trường hợp nhiễm RSV và cúm do virus có triệu chứng nặng ở đường hô hấp, dùng đường hít có hiệu quả hơn đường uống. Các trường hợp viêm gan C, chủ yếu dùng dạng thuốc uống kết hợp với interferon alpha-2b. Sốt xuất huyết có thể dùng cả dạng uống và tiêm.

Dùng thuốc theo đường hít:

Sử dụng máy khí dung tiêu phân nhỏ, thường do nhà sản xuất cung cấp kèm theo thuốc, ví dụ loại SPAG-2. Trước khi dùng, đọc kỹ tài liệu hướng dẫn sử dụng máy khí dung, cách pha thuốc và điều

chinh tốc độ. Dung dịch ribavirin được cho vào máy khí dung qua lều oxygen, hoặc qua mặt nạ. Nồng độ dung dịch thuốc được khuyến cáo sử dụng là 20 mg/ml, qua máy khí dung SPAG-2 có thể cho nồng độ thuốc trung bình khoảng 190 microgam/lít không khí, dùng trong 12 giờ.

Khi cần hô hấp hỗ trợ, có thể dùng máy thở kết hợp với máy khí dung SPAG-2. Liều lượng tương tự như khi không dùng máy thở, nhưng phải chú ý không để thuốc kết tủa trong máy thở và ống đặt nội khí quản. Cách 1 - 2 giờ/lần phải hút ống đặt nội khí quản và giám sát thường xuyên (cách 2 - 4 giờ/lần) áp lực phổi; màng lọc vi khuẩn phải thay luân (cách 4 giờ/lần), kiểm tra áp lực ống thông khí...

Cách pha dung dịch để tiêm hoặc hít: Cho khoảng 75 ml nước vô khuẩn để pha thuốc tiêm vào lọ chứa 6 g ribavirin, lắc cho tan rồi chuyển vào bình chứa của máy khí dung. Thêm nước vô khuẩn pha tiêm vào bình chứa để có thể tích cuối cùng là 300 ml, dung dịch có nồng độ khoảng 20 mg/ml. Không dùng bất kỳ một dung môi nào khác có chứa chất phụ để pha thuốc.

Phun thuốc với tốc độ 12,5 lít/phút qua 1 mũi chụp, mặt nạ, lều oxygen hoặc qua 1 ống nối vào máy thở. Với nồng độ thuốc và tốc độ phun như vậy, sẽ có thể cung cấp khoảng 1,8 mg/kg/giờ cho trẻ nhỏ tới 6 tuổi.

Dùng theo đường uống: Uống ngày 2 lần, không cần để ý đến bữa ăn, nhưng thuốc được hấp thu tốt hơn nếu uống thuốc sau bữa ăn nhiều chất béo.

Dùng theo đường tiêm: Cho 1 lượng nước vô khuẩn để pha thuốc tiêm đủ để hòa tan lượng thuốc bột trong lọ. Thêm một lượng dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch dextrose 5% để truyền tĩnh mạch trong vòng 15 - 20 phút.

Liều lượng:

Liều dùng tùy thuộc vào bệnh và đường dùng, loại chế phẩm.

Liều hít thông thường: Phun sương dung dịch có nồng độ khoảng 20 mg/ml (tương đương khoảng 190 microgam/lít khí dung) cung cấp qua mũi chụp, lều, mặt nạ hoặc máy thở. Phun với tốc độ khoảng 12,5 lít/phút.

Với nhiễm RSV nặng đường hô hấp dưới ở trẻ nhỏ: Phun trong khoảng 12 - 18 giờ. Thời gian điều trị từ 3 - 7 ngày.

Với trường hợp cúm virus A hoặc B: Điều trị sớm trong vòng 24 giờ đầu có triệu chứng cúm. Bắt đầu càng sớm càng tốt ngay sau khi nhập viện, phun liên tục tới 16 - 18 giờ. Tiếp tục phun khoảng 12 giờ mỗi ngày (3 lần, mỗi lần 4 giờ) vào ngày thứ 2 và thứ 3, và phun khoảng 4 giờ ngày thứ 4 (cuối cùng).

Viêm gan C mạn tính: Dùng ribavirin dạng uống phối hợp với interferon

Người lớn: Uống trung bình 800 mg/ngày, chia làm 2 lần. Liều có thể điều chỉnh theo cân nặng (tới 1 200 mg/ngày với người trên 85 kg).

Trẻ em trên 3 tuổi: 15 mg/kg cân nặng/ngày, chia làm 2 lần.

Luôn dùng ribavirin phối hợp với interferon (3 - 5 triệu đơn vị quốc tế/lần, tiêm 3 lần/tuần) hoặc peginterferon liều 1,5 microgam/kg/lần (tiêm 1 lần/tuần).

Thời gian điều trị: Thời gian điều trị tùy thuộc vào kiểu gen (genotype) của virus viêm gan C, và tùy thuộc trước đó người bệnh đã hoặc chưa điều trị với interferon.

Nhiễm virus viêm gan C (mono) loại kiểu gen 1, 4: 48 tuần; loại 2 và 3: 24 tuần; loại 5 và 6 chưa có kinh nghiệm. Trường hợp đồng nhiễm HIV, điều trị trong 48 tuần, không phân biệt loại di truyền nào.

Các trường hợp đã điều trị với interferon bị tái phát: Điều trị tiếp phối hợp với ribavirin trong 24 tuần.

Hiệu quả và độ an toàn của phác đồ phối hợp này khi điều trị kéo dài trên 6 tháng chưa được xác định.

Đến tuần 24, kiểm tra xem điều trị có đáp ứng không bằng cách đo nồng độ ARN HCV huyết thanh. Nếu không có đáp ứng, nên ngừng thuốc vì nhiều khả năng không hiệu quả nếu điều trị thêm. Sốt xuất huyết (sốt Lassa, sốt do virus):

Điều trị: Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: Tiêm truyền tĩnh mạch liều nạp 30 mg/kg, tiếp theo liều 16 mg/kg, 6 giờ truyền một lần trong 4 ngày; sau đó 8 mg/kg, 8 giờ truyền một lần trong 6 ngày. Thời gian truyền mỗi liều trong khoảng 15 - 20 phút. Tổng đợt điều trị khoảng 10 ngày.

Dự phòng: Người lớn khi có nguy cơ phơi nhiễm cao: Uống 500 - 600 mg, 6 giờ một lần trong 7 - 10 ngày.

Trẻ em 6 - 9 tuổi: Uống 400 mg/lần, 6 giờ một lần trong 7 - 10 ngày; trẻ dưới 6 tuổi, liều chưa xác định.

Tương tác thuốc

Ribavirin không ức chế và bị chuyển hóa bởi hệ enzym cytochrom P₄₅₀. Do vậy, không có khả năng tương tác với các thuốc cảm ứng hoặc bị chuyển hóa bởi hệ men này.

Với các thuốc antacid: Dùng đồng thời ribavirin dạng uống với các thuốc kháng acid có chứa magnesi, nhôm và simethicon làm giảm diện tích dưới đường cong của ribavirin.

Với interferon: Ribavirin có thể gây tăng nguy cơ giảm bạch cầu trung tính của interferon, phải thận trọng khi phối hợp. Chưa có bằng chứng về tương tác được động học của 2 thuốc.

Với các chất ức chế phiên mã ngược nucleosid (NRTI) như stavudin, zidovudin, lamivudin: Dùng đồng thời ribavirin với các NRTI có thể gây tăng nguy cơ các phản ứng bất lợi liên quan tới rối loạn ty thể như suy gan có thể tử vong, bệnh thần kinh ngoại biên, viêm tụy, nhiễm độc acid lactic. Do vậy tránh dùng đồng thời với các thuốc này và chống chỉ định dùng đồng thời với didanosin vì các phản ứng bất lợi nghiêm trọng.

Mặc dù một số báo cáo cho rằng ribavirin có thể tăng tác dụng trên virus của các NRTI, nhưng kết quả nghiên cứu *in vitro* cho thấy có thể có tác dụng đối kháng giữa ribavirin và các NRTI. Tương tác được động học hay được lực học khi dùng đồng thời ribavirin với các NRTI trên bệnh nhân đồng nhiễm virus viêm gan C và HIV chưa thể hiện rõ.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc bột để pha thuốc tiêm hoặc hít trong lọ kín, nơi khô ráo, nhiệt độ 15 - 25 °C. Thuốc đã pha để dùng theo đường hít ổn định ở nhiệt độ phòng trong vòng 24 giờ. Phải bỏ lượng thuốc không dùng hết nếu đã pha và để quá 24 giờ.

Các thuốc uống dạng viên nén, viên nang bảo quản ở nhiệt độ phòng, không quá 30 °C.

Dung dịch uống nên bảo quản trong tủ lạnh (2 - 8 °C), cũng có thể để ở nhiệt độ phòng, không quá 30 °C.

Quá liều và xử trí

Rất ít thông báo về trường hợp ngộ độc do quá liều. Đã có báo cáo trường hợp dùng tới 20 g ribavirin dưới dạng viên nang, có thấy tăng tỷ lệ và mức độ các phản ứng bất lợi thường gặp. Trong một thử nghiệm lâm sàng, một người bệnh đã uống 10 g ribavirin và tiêm 39 triệu đơn vị interferon alpha-2b (13 mũi tiêm dưới da mỗi lần 3 triệu đơn vị). Người bệnh được theo dõi trong 2 ngày, nhưng không thấy xảy ra phản ứng bất lợi nào trong thời gian này.

Không có thuốc đối kháng để có thể dùng điều trị đặc hiệu cho trường hợp ngộ độc quá liều. Nếu có xảy ra, điều trị theo triệu chứng. Thảm tách máu và thảm phân màng bụng gần như không có khả năng loại được thuốc ra khỏi cơ thể.

Thông tin quy chế

Ribavirin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Barivir; Bavican Cap.; Beejelovir; Copegus; Durativ; Evorin; Flazole 500; Genixime; Hanavizin; Hepasig 400; Ikorib-500; Incevirin; Liveraid; Nicevir; Oritadin; Picenrox; Razirax; Rebetol; Ribabutin 200; Ribamac; Ribanic 400; Ribasren; Ribatagin; Ribavin 200; Ribazid 400; Ribazole; Rivarus; Sancher; Superiba 400; Syntervir-500; Vixbarin; Vixzol; Zovirin.

RIBOFLAVIN (Vitamin B₂)

Tên chung quốc tế: Riboflavin.

Mã ATC: A11HA04.

Loại thuốc: Vitamin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg.

Thuốc tiêm 5 mg/ml, 10 mg/ml. Thường kết hợp với các vitamin khác trong các dung dịch tiêm truyền đa vitamin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Trong cơ thể, riboflavin được biến đổi thành 2 coenzym là flavin mononucleotid (FMN) và flavin adenine dinucleotide (FAD), là các dạng coenzym hoạt động cần cho sự hô hấp của mô. Những coenzym này có hoạt tính như một chất mang phân tử hydro cho các enzym quan trọng khác ảnh hưởng đến phản ứng oxi-hóa khử các chất hữu cơ và trong quá trình chuyển hóa trung gian và sự hình thành một số vitamin và các coenzym của chúng như niacin, vitamin B₆, vitamin B₁₂. Riboflavin cũng gián tiếp liên quan đến việc duy trì sự toàn vẹn của hồng cầu.

Được chỉ định để phòng và điều trị thiếu riboflavin, nhưng riboflavin còn có thể có ích trong điều trị thiếu máu hồng cầu bình thường xảy ra ở người có bệnh chuyển hóa mang tính gia đình có kèm lách to và thiếu hụt glutathione reductase. Mặc dù có thêm nghiên cứu, nhưng một vài thử nghiệm cho thấy ở người có tiền sử đau nửa đầu dùng liều cao (400 mg riboflavin/ngày) có thể giảm được tần số và thời gian kéo dài các cơn đau, lợi ích thấy rõ nhất sau 3 tháng dự phòng bằng riboflavin. Riboflavin còn được sử dụng điều trị bệnh trứng cá, methemoglobin máu bẩm sinh, co rút cơ, hội chứng bong chân. Vì thải trừ riboflavin theo đường nước tiểu nhanh nên còn dùng làm chất chỉ thị trong việc theo dõi thải trừ thuốc trong phác đồ sử dụng một số loại thuốc khác.

Thiếu riboflavin sẽ có các triệu chứng như sần rám da, chốc mép, khô nứt môi, viêm lưỡi và viêm miệng, thay đổi thị lực, viêm da bã nhòn. Thiếu máu hồng cầu bình thường và viêm dây thần kinh trong những trường hợp nặng. Thiếu Riboflavin nói chung thường liên quan đến thiếu các chất dinh dưỡng khác và có thể xảy ra cùng với thiếu các vitamin B, ví dụ như ở bệnh pellagra.

Chẩn đoán thiếu riboflavin có thể dựa trên kết quả đo glutathione reductase hồng cầu, flavin hồng cầu hoặc nồng độ riboflavin nước tiểu. Dù các phép thử này không có tính chẩn đoán nhưng với kết quả thử nồng độ riboflavin nước tiểu ít hơn 19 - 27 microgam/g creatinin được coi là thiếu riboflavin.

Nhu cầu về riboflavin liên quan đến năng lượng được đưa vào cơ thể, lượng protein và mức chuyển hóa của cơ thể, phụ thuộc độ tuổi; các thời kỳ đặc biệt như có thai, cho con bú...

Riboflavin được hấp thu chủ yếu ở tá tràng. Các chất chuyển hóa của riboflavin được phân bố khắp các mô trong cơ thể và vào sữa.

Một lượng nhỏ được dự trữ ở gan, lách, thận và tim.

Sau khi uống hoặc tiêm bắp, khoảng 60% FAD và FMN gắn vào protein huyết tương. Riboflavin là một vitamin tan trong nước, đào

thải nhanh qua thận. Lượng đưa vào vượt quá sự cần thiết của cơ thể sẽ thải dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Riboflavin còn thải theo phân. Ở người thâm phân màng bụng và lọc máu nhân tạo, riboflavin cũng được đào thải, nhưng chậm hơn ở người có chức năng thận bình thường. Riboflavin có đi qua nhau thai và đào thải theo sữa.

Thiếu hụt riboflavin có thể xảy ra do nhiều nguyên nhân như sau: Tuy có sẵn trong thực phẩm nhưng do kém bền với nhiệt độ và ánh sáng nên quá trình bảo quản, chế biến không đúng sẽ làm giảm nhanh hàm lượng vitamin này.

Do nhu cầu tăng, nhưng cung cấp không đủ: Tuổi dậy thì, có thai, cho con bú, người dùng thuốc tránh thai, người nhiễm khuẩn lâu ngày, bệnh gan, nghiện rượu, người ung thư, bệnh tim, đái tháo đường và đang dùng probenecid hoặc những thuốc khác làm giảm hấp thu riboflavin.

Do giảm hấp thu: Ăn chảy kéo dài, người cao tuổi.

Do mất nhiều vitamin này khi thâm phân phúc mạc, thâm phân thận nhân tạo.

Chỉ định

Phòng và điều trị thiếu riboflavin.

Chống chỉ định

Quá mẫn với riboflavin.

Thận trọng

Sự thiếu riboflavin thường xảy ra khi thiếu những vitamin nhóm B khác.

Thời kỳ mang thai

Liều bổ sung theo nhu cầu hàng ngày không gây tác dụng có hại trên thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không gây ảnh hưởng gì khi người mẹ dùng theo nhu cầu hàng ngày hoặc bổ sung liều thấp các vitamin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Không thấy có tác dụng không mong muốn khi sử dụng riboflavin. Dùng liều cao riboflavin thì nước tiểu sẽ chuyển màu vàng nhạt, gây sai lệch đối với một số xét nghiệm nước tiểu trong phòng thí nghiệm.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Riboflavin thường được dùng để uống, nếu liều cao, nên chia thành liều nhỏ dùng cùng với thức ăn để tăng hấp thu.

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch khi cần thiết như khi có rối loạn tiêu hóa (nôn nhiều) hoặc ỉa chảy, kém hấp thu. Riboflavin dạng tiêm thường là thành phần của thuốc tiêm đa vitamin. Dạng uống điều trị thiếu riboflavin: Trẻ em 3 - 10 mg/ngày, chia thành những liều nhỏ.

Người lớn: 5 - 30 mg/ngày, chia thành những liều nhỏ.

Lượng riboflavin cần trong một ngày có thể như sau:

Sơ sinh đến 6 tháng tuổi: 0,4 mg; 6 tháng đến 1 năm tuổi: 0,5 mg; 1 đến 3 tuổi: 0,8 mg; 4 đến 6 tuổi: 1,1 mg; 7 đến 10 tuổi: 1,2 mg; 11 đến 14 tuổi: 1,5 mg; 15 đến 19 tuổi: 1 mg; nam 19 tuổi trở lên: 1,3 mg; nữ từ 19 tuổi trở lên: 1,1 mg.

Riboflavin là một thành phần trong dịch truyền nuôi dưỡng toàn phần. Khi trộn pha trong túi đựng mềm 1 lít hoặc 3 lít dịch truyền và dung dịch chảy qua hệ dây truyền dịch thì lượng riboflavin có thể mất 2%. Do đó, cần cho thêm vào dung dịch truyền một lượng riboflavin để bù vào số bị mất này.

Tương tác thuốc

Đã gặp một số ca “thiếu riboflavin” ở người đã dùng clopromazine, imipramine, amitriptyline và adriamycin.

Rượu có thể gây cản trở hấp thu riboflavin ở ruột.

Probenecid sử dụng cùng riboflavin gây giảm hấp thu riboflavin ở dạ dày, ruột.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng.

Dạng khô không bị ảnh hưởng bởi ánh sáng, nhưng dạng dung dịch thì bị ánh sáng làm hỏng rất nhanh.

Thông tin qui chế

Riboflavin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Vitamin B2.

RIFAMPICIN

Tên chung quốc tế: Rifampicin.

Mã ATC: J04AB02.

Loại thuốc: Kháng sinh đặc trị lao và phong.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 500 mg, 300 mg và 150 mg, màu nâu đỏ.

Lọ 120 ml, nhũ dịch 1% để uống.

Lọ 600 mg dạng bột đóng khô màu đỏ để pha tiêm, kèm ống 10 ml dung môi.

Được lý và cơ chế tác dụng

Rifampicin là một kháng sinh bán tổng hợp dẫn xuất từ rifamycin B. Rifampicin có hoạt tính với các vi khuẩn chủng *Mycobacterium*. Ở nồng độ 0,005 - 0,2 microgam/ml, rifampicin ức chế *in vitro* sự phát triển của *Mycobacterium tuberculosis*. Trong số các *Mycobacterium*, *M. kansaii*, bị ức chế ở nồng độ 0,25 - 1 microgam/ml. Đa số các chủng *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium intracellulare* và *Mycobacterium avium* bị ức chế ở nồng độ 4 microgam/ml và một số kháng ở nồng độ 16 microgam/ml. *Mycobacterium fortuitum* rất kháng thuốc. Rifampicin làm tăng hoạt tính *in vitro* của streptomycin và isoniazid nhưng không làm tăng hoạt tính của ethambutol, đối với *Mycobacterium tuberculosis*. Rifampicin có tác dụng diệt khuẩn ở trực khuẩn đang tích cực nhân lên cũng như ở pha nghỉ. Rifampicin cũng có tác dụng đều đặn đến *Mycobacterium leprae* và *Mycobacterium bovis*.

Ngoài ra, rifampicin là 1 kháng sinh phổ rộng, *in vitro* có tác dụng tốt đối với đa số vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm như *E. coli*, *Pseudomonas*, *Proteus* indol dương tính và indol âm tính và *Klebsiella*. Rifampicin rất tác dụng đối với *Staphylococcus aureus* và *Staphylococcus coagulase* âm tính nồng độ diệt khuẩn từ 3 - 12 nanogam/ml. Thuốc cũng rất tác dụng đối với *Neisseria meningitidis* và *Haemophilus influenzae*, nồng độ ức chế tối thiểu: 0,1 - 0,8 microgam/ml. Rifampicin cũng ức chế rất nhiều các chủng *Legionella* ở môi trường nuôi cấy và trên mô hình súc vật. Thuốc ít có tác dụng đối với cầu khuẩn ruột và các *Enterobacteriaceae* kháng thuốc.

Kháng thuốc

Các vi khuẩn, bao gồm cả *Mycobacterium*, có thể phát triển kháng thuốc nhanh *in vitro* trong một quá trình một bậc. Trong đa số trường hợp, kháng thuốc là do đột biến. Do đó thuốc không được dùng đơn trị mà phải phối hợp nhiều thuốc trong điều trị bệnh lao. Rifampicin đã từng được dùng đơn trị ngắn ngày (không quá 2 ngày) để dự phòng viêm màng não do não mô cầu ở người mang mầm bệnh nhưng đã có một số thất bại do xuất hiện chủng kháng

thuốc sau 2 ngày điều trị. Rifampicin không kháng chéo với các kháng sinh và các thuốc trị lao khác, tuy nhiên những chủng kháng thuốc phát triển rất nhanh đặc biệt khi dùng đơn độc và lạm dụng. Ở Việt Nam, tỉ lệ bệnh lao kháng thuốc cao báo động, vì vậy cần phải tuân thủ chặt chẽ theo hướng dẫn điều trị chuẩn đối với bệnh lao. Cơ chế tác dụng của rifampicin: Không giống như các kháng sinh khác. Rifampicin ức chế hoạt tính enzym tổng hợp RNA phụ thuộc DNA của vi khuẩn *Mycobacterium* và các vi khuẩn khác bằng cách tạo phức bền vững thuốc - enzym.

Dược động học

Rifampicin được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Khi uống liều 600 mg, sau 2 - 4 giờ đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là 7 - 9 microgam/ml. Thức ăn làm chậm và giảm hấp thu thuốc. Liên kết với protein huyết tương 80%. Thuốc phân bố rộng rãi vào các mô và dịch cơ thể, khuếch tán vào dịch não tuy khi màng não bị viêm. Thuốc vào được cả nhau thai và sữa mẹ. Thể tích phân bố bằng $1,6 \pm 0,2$ lít/kg. Rifampicin chuyển hóa ở gan. Thuốc bị khử acetyl nhanh thành chất chuyển hóa vẫn có hoạt tính (25-O-desacetyl-rifampicin). Các chất chuyển hóa khác đã xác định được là rifampin quinon, desacetyl-rifampin quinon, và 3-formyl-rifampin.

Rifampicin thải trừ qua mật, phân, nước tiểu và trải qua chu trình ruột - gan. 60 - 65% liều dùng thải trừ qua phân. Khoảng 10% thuốc thải trừ ở dạng không biến đổi trong nước tiểu, 15% là chất chuyển hóa còn hoạt tính và 7% dẫn chất 3-formyl không còn hoạt tính.

Nửa đời thải trừ của rifampicin lúc khởi đầu là 3 - 5 giờ; khi dùng lặp lại, nửa đời giảm còn 2 - 3 giờ. Nửa đời kéo dài ở người suy gan.

Chỉ định

Điều trị tất cả các thể lao bao gồm cả lao màng não, thường phải phối hợp với các thuốc trị lao khác như isoniazid, pyrazinamid, ethambutol, streptomycin để phòng trực khuẩn đột biến kháng thuốc. Điều trị phong: Đối với nhóm phong ít vi khuẩn, theo phác đồ kết hợp 2 thuốc, phải phối hợp rifampicin với thuốc trị phong dapson. Đối với nhóm phong nhiều vi khuẩn, theo phác đồ 3 thuốc, phối hợp rifampicin với dapson và clofazimin.

Một số chỉ định khác:

Phòng viêm màng não do *Haemophilus influenzae* và *Neisseria meningitidis* cho những người tiếp xúc trực tiếp với người bệnh chắc chắn hoặc nghi mắc các vi khuẩn đó.

Điều trị nhiễm khuẩn nặng do các chủng *Staphylococcus* kể cả các chủng đã kháng methicilin và đa kháng (phối hợp với các thuốc chống tụ cầu). Nhiễm *Mycobacterium* không điển hình (*M. avium*) ở người bệnh AIDS cũng phải phối hợp với các thuốc kháng khuẩn khác cũng giống như điều trị lao.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với rifampicin.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin ở những người nhạy cảm, do một cơ chế có liên quan tới việc gây cảm ứng enzym cytochrom P₄₅₀ ở gan. Chống chỉ định tuyệt đối không phối hợp với các thuốc kháng protease: Amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir (xem tương tác).

Thận trọng

Sau khi nghỉ thuốc một thời gian, nếu muốn cho điều trị lại rifampicin, nên cho liều tăng dần. Ở người lớn có thể bắt đầu cho 150 mg/ngày, liều tăng dần mỗi ngày 150 mg cho tới khi đạt tới liều có ích. Phải theo dõi chức năng thận, huyết học. Với người suy gan, phải theo dõi chức năng gan trong quá trình điều trị. Vì rifampicin gây cảm ứng enzym, nên phải đặc biệt thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh có rối loạn chuyển hóa porphyrin tiềm tàng do quá trình hoạt hóa acid delta-amino levulinic synthetase. Cũng do hệ thống enzym ở trẻ đẻ non và trẻ mới sinh chưa hoàn

thiện, nên chỉ dùng rifampicin cho các người bệnh này khi thật cần thiết.

Dùng rifampicin phối hợp với isoniazid và pyrazinamid sẽ làm tăng độc tính với gan. Cần phải cân nhắc giữa nguy cơ gây tai biến và nhu cầu điều trị. Khi tiêm truyền tĩnh mạch phải cẩn thận, tránh thoát mạch.

Phải báo trước cho người bệnh biết rằng phân, nước tiểu, nước bọt, nước mắt, mồ hôi và các dịch khác của cơ thể sẽ có màu đỏ trong khi đang dùng thuốc, để tránh lo lắng không cần thiết. Kính sát trùng có thể bắt màu vĩnh viễn.

Thời kỳ mang thai

Nếu dùng rifampicin cho phụ nữ mang thai ở 3 tháng cuối, có thể xuất huyết do giảm prothrombin huyết ở cả người mẹ và trẻ sơ sinh. Vì vậy để tránh xuất huyết, dùng thêm vitamin K dự phòng cho người mẹ mang thai, sau khi sinh và cả trẻ sơ sinh.

Các thí nghiệm trên súc vật cho thấy rifampicin có khả năng gây dị tật ở xương. Vì vậy rifampicin chỉ dùng cho phụ nữ mang thai khi đã xem xét cẩn thận các rủi ro và nhu cầu.

Thời kỳ cho con bú

Rifampicin đào thải qua sữa mẹ, nhưng hầu như không xảy ra nguy cơ với trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, đau bụng, buồn nôn, chán ăn.

Da: Ban da, ngứa kèm theo ban hoặc không.

Nội tiết: Rối loạn kinh nguyệt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, sốt.

Thần kinh: Ngứa, mất điều hòa, khó tập trung ý nghĩ.

Gan: Tăng transaminase, tăng phosphatase kiềm, tăng bilirubin huyết thanh, vàng da và rối loạn porphyrin thoảng qua.

Mắt: Viêm kết mạc xuất tiết.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Toàn thân: Rét run, sốt.

Máu: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ura eosin và thiếu máu tan huyết.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giáp.

Da: Ngoại ban, ban xuất huyết.

Hô hấp: Khó thở.

Tiết niệu: Suy thận nặng.

Cơ: Yếu cơ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng miễn dịch toàn thân, như rét run, sốt, hiếm gặp trong thời gian điều trị liên tục. Trong trường hợp có ban hoặc xuất huyết hoặc đột ngột giảm chức năng thận thì phải ngừng rifampicin ngay (hay gặp trong điều trị gián đoạn). Giảm chức năng thận trước khi dùng rifampicin không cản trở việc điều trị, tuy nhiên cần phải giảm liều (các lần uống cách xa nhau). Với người bệnh cao tuổi, người nghiện rượu hoặc bị các bệnh về gan sẽ tăng nguy cơ độc với gan, nhất là khi rifampicin kết hợp với isoniazid.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng:

Liều dùng sau đây dùng cho uống và tiêm IV.

Điều trị lao: Phải phối hợp với các thuốc trị lao khác như isoniazid, streptomycin, ethambutol theo phác đồ ở chuyên luận pyrazinamid.

Liều dùng cho người lớn và trẻ em: 10 mg/kg, tối đa 600 mg, ngày 1 lần hoặc 2 - 3 lần/tuần.

Điều trị phong: Phải phối hợp với các thuốc điều trị phong khác như dapson và clofazimin.

Với nhóm người bệnh nhiều vi khuẩn: Dùng liên tục 24 tháng theo phác đồ sau:

Từ 0 - 5 tuổi, rifampicin 150 - 300 mg, 1 lần/tháng và clofazimin 100 mg, 1 lần/tháng hoặc 100 mg/tuần, 1 lần/tuần và dapson 25 mg, 1 lần/ngày.

Từ 6 - 14 tuổi, rifampicin 300 - 450 mg, 1 lần/tháng và clofazimin 150 - 200 mg, 1 lần/tháng hoặc 150 mg/tuần, 1 lần/tuần và dapson 50 - 100 mg, 1 lần/ngày.

Người lớn từ 15 tuổi trở lên, rifampicin 600 mg, 1 lần/tháng và clofazimin 300 mg, 1 lần/tháng hoặc 50 mg/ngày, 1 lần/tuần và dapson 100 mg 1 lần/ngày.

Với nhóm người bệnh ít vi khuẩn, dùng liên tục 6 tháng như sau:

Từ 0 - 5 tuổi, rifampicin 150 - 300 mg, 1 lần/tháng và dapson 25 mg, 1 lần/ngày.

Từ 6 - 14 tuổi, rifampicin 300 - 450 mg, 1 lần/tháng và dapson 50 - 100 mg, 1 lần/ngày.

Người lớn từ 15 tuổi trở lên, rifampicin 600 mg, 1 lần/tháng và dapson 100 mg, 1 lần/ngày.

Dự phòng viêm màng não:

Do *Haemophilus influenzae*:

Trẻ em dưới 1 tháng: 10 mg/kg thể trọng, ngày 1 lần, dùng 4 ngày.

Trẻ em từ 1 tháng trở lên: 20 mg/kg thể trọng, ngày 1 lần, dùng 4 ngày.

Người lớn: 600 mg, ngày 1 lần, dùng 4 ngày.

Do *Neisseria meningitidis*:

Trẻ em dưới 1 tháng: 5 mg/kg thể trọng, ngày 2 lần, liền 2 ngày.

Trẻ em từ 1 tháng trở lên: 10 mg/kg thể trọng, ngày 2 lần, liền 2 ngày.

Người lớn: 600 mg, ngày 2 lần, liền 2 ngày.

Suy gan từ trước: Giảm liều 5 mg/kg/ngày/lần, không quá 900 mg/ngày.

Suy thận: Cl_{cr} 60 - 30 ml/phút: Định lượng rifampicin huyết. $Cl_{cr} < 30$ ml/phút: Liều cho thura ra. Ngày chạy thận nhân tạo: Liều như không suy thận.

Điều trị tụ cầu vàng kháng methicilin: Vancomycin tiêm tĩnh mạch cứ 12 giờ tiêm 1 gam, kèm theo uống rifampicin 600 mg, 12 giờ/lần và uống natri fusidat 500 mg, 8 giờ/lần. Đợt điều trị từ 2 - 6 tuần, tùy thuộc vào tình trạng nhiễm khuẩn.

Nhiễm khuẩn Gram âm hoặc Gram dương

Sơ sinh: 15 - 20 mg/kg/ngày chia làm 2 lần truyền.

Trẻ em trên 1 tháng tuổi: Giống liều người lớn.

Người lớn: 20 - 30 mg/kg/ngày chia làm 2 lần truyền.

Cách dùng:

Uống: Nên uống rifampicin vào lúc đói với 1 cốc nước đầy (1 giờ trước khi ăn hoặc 2 giờ sau khi ăn). Tuy nhiên nếu bị kích ứng tiêu hóa thì có thể uống sau khi ăn.

Tiêm: Chỉ tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch và tránh thoát mạch. Không được tiêm bắp hoặc dưới da. Thuốc tiêm chỉ dành cho những trường hợp lao nặng hoặc không thể dùng đường uống người bệnh hôn mê, nôn hoặc nhiễm khuẩn nặng điều trị tại bệnh viện do tụ cầu vàng, epidermidis, chủng da kháng, *Enterococcus faecalis* đã thất bại khi điều trị thông thường, hoặc đã kháng với các kháng sinh khác. Cần phải kết hợp với kháng sinh khác.

Cách pha dung dịch truyền tĩnh mạch: Hòa 600 mg thuốc vào 10 ml dung môi, rồi pha vào 500 ml dung dịch dextrose 5% (là tốt nhất), hoặc dung dịch natri clorid 0,9% tiêm và truyền tĩnh mạch chậm, thời gian truyền trong 3 giờ. Cũng có thể pha thuốc vào 100 ml dung dịch dextrose 5% và truyền trong thời gian 30 phút.

Tương tác thuốc

Đa số các tương tác thuốc liên quan đến tác dụng gây cảm ứng enzym của rifampicin. Tác dụng gây cảm ứng này xuất hiện ngay liều 600 mg/ngày, phát triển trong vài ngày và đạt mức tối đa trong vòng 3 tuần và duy trì 1 - 4 tuần sau khi ngừng rifampicin.

Rifampicin gây cảm ứng enzym cytochrom P₄₅₀ nên làm tăng chuyển hóa và bài tiết, vì vậy làm giảm tác dụng của 1 số thuốc khi dùng đồng thời.

Chống chỉ định tuyệt đối không phối hợp rifampicin với:

Thuốc kháng protease: Amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir: Giảm nồng độ huyết tương và hiệu quả của thuốc kháng protease do tăng chuyển hóa ở gan. Delavirdin: Giảm nhiều nồng độ trong huyết tương và hiệu quả của thuốc delavirdin do tăng chuyển hóa ở gan.

Các thuốc nên tránh dùng phối hợp với rifampicin là isradipin, nifedipin và nimodipin.

Các thuốc sau đây khi phối hợp với rifampicin thì cần phải điều chỉnh liều: Viên uống tránh thai, ciclosporin, diazepam, digitoxin, thuốc chống đông máu dẫn chất dicoumarol, disopyramide, doxycycline, phenytoin, các glucocorticoid, haloperidol, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, cloramphenicol, theophyllin, verapamil... Một số thuốc khi dùng với rifampicin sẽ làm giảm hấp thu của rifampicin như: Các kháng acid, bentonit, clofazimin... Khắc phục bằng cách uống riêng cách nhau 8 - 12 giờ.

Ngoài ra isoniazid và các thuốc có độc tính với gan khi dùng phối hợp với rifampicin sẽ làm tăng nguy cơ gây độc tính với gan nhất là người suy gan.

Độ ổn định và bảo quản

Bột rifampicin để pha tiêm có màu nâu đỏ. Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh nhiệt độ cao và ánh sáng. Dung dịch tiêm bảo quản được 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Nhũ dịch 1% để uống bảo quản được 4 tuần ở nhiệt độ phòng hoặc tủ lạnh 2 - 8 °C. Viên nang nên bảo quản ở nơi khô ráo, ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ

Rifampicin dùng tiêm truyền có thể pha loãng tiếp trong dung dịch dextrose 5% hoặc trong dung dịch natri clorid 0,9%. Không được pha trong các dung dịch khác. Chỉ được tiêm truyền khi dung dịch trong suốt.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Buồn nôn, nôn, ngứa lịm nhanh chóng xảy ra sau khi dùng quá liều. Da, nước tiểu, mồ hôi, nước bọt, nước mắt, phân có màu đỏ nâu hoặc da cam, mức độ phụ thuộc vào lượng thuốc đã dùng.

Gan to, đau, vàng da, tăng nồng độ bilirubin toàn phần và trực tiếp, có thể tăng nhanh nếu liều quá lớn. Tác dụng trực tiếp đến hệ tạo máu, cân bằng điện giải hoặc cân bằng acid-base chưa được rõ.

Xử trí: Khi ngộ độc, người bệnh thường buồn nôn và nôn, vì thế rửa dạ dày tốt hơn là gây nôn. Uống than hoạt làm tăng loại bỏ thuốc ở đường tiêu hóa. Bài niệu tích cực sẽ tăng thải trừ thuốc. Thảm tách máu có thể tốt ở một số trường hợp.

Thông tin qui chế

Rifampicin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Agifamcin 300; Meyerifa; R-Cin 150; Rifamlife; Rifasynt.

RINGER LACTAT

Tên chung quốc tế: Ringer lactate.

Mã ATC: Không có.

Loại thuốc: Dịch truyền tĩnh mạch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch trong chai 250 ml, 500 ml, 1 000 ml.

Dịch truyền Ringer lactat đẳng trương, 100 ml dịch truyền có:

Natri clorid	0,6 g
Natri lactat	0,32 g
Kali clorid	0,04 g
Calci clorid	0,027 g

Dung dịch glucose 5% trong dịch truyền Ringer lactat: Trong 100 ml dịch truyền, ngoài các thành phần như dịch truyền Ringer lactat đẳng trương còn có thêm 5,0 g glucose dược dung.

Dịch truyền này ưu trương với máu (áp suất thẩm thấu = 530 mOsmol/lít).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dung dịch tiêm Ringer lactat bổ sung nước và điện giải cho cơ thể do có thành phần điện giải và pH tương tự như của các dịch ngoại bào của cơ thể. 1 lít dung dịch Ringer lactat đẳng trương cung cấp 131 mmol Na⁺, 5 mmol K⁺, 2 mmol Ca⁺, 29 mmol HCO₃⁻ (dưới dạng lactat), 111 mmol Cl⁻.

Dung dịch Ringer lactat có thể gây lợi tiểu tùy vào tình trạng lâm sàng của người bệnh. Dung dịch này cũng chứa lactat, là chất có tác dụng gây hiệu ứng nhiễm kiềm chuyển hóa.

Natri là cation chính của dịch ngoại bào, có tác dụng chủ yếu kiểm soát phân bố nước, cân bằng dịch và áp suất thẩm thấu của dịch cơ thể. Natri cũng phối hợp với clorid và bicarbonat để điều hòa cân bằng acid-base của dịch cơ thể. Kali là cation chủ yếu của dịch nội bào, tham gia vào quá trình sử dụng carbohydrate và tổng hợp protein, và có vai trò đặc biệt quan trọng trong dẫn truyền thần kinh và co cơ, đặc biệt ở tim.

Clorid là anion chính của dịch ngoại bào và luôn đi kèm với chuyển hóa của natri. Thay đổi cân bằng acid-base của cơ thể được phản ánh qua nồng độ clorid.

Calci, một cation quan trọng, được sử dụng ở khung xương và răng dưới dạng calci phosphat và calci carbonat. Ở dạng ion, calci cần thiết trong cơ chế chức năng đông máu, chức năng tim bình thường và điều hòa khả năng kích thích thần kinh cơ.

Natri lactat là một muối racemic, chứa cả 2 dạng levo và dextro. Dạng levo bị oxy hóa trong gan tạo thành bicarbonat, còn dạng dextro thì bị chuyển hóa thành glycogen. Lactat bị chuyển hóa dần dần thành carbon dioxyd và nước. Quá trình đó sử dụng một ion hydro dẫn tới sự tạo thành bicarbonat trong chuyển hóa lactat. Các phản ứng này phụ thuộc vào hoạt tính oxy hóa của tế bào.

Ngoài bổ sung nước và chất điện giải, Ringer lactat và glucose 5% còn cung cấp thêm glucose - nguồn năng lượng cho cơ thể. Glucose dễ chuyển hóa, nếu được cung cấp đủ liều có thể làm giảm sự hao tổn protein và nitơ của cơ thể, thúc đẩy sự lắng đọng glycogen và giảm hoặc ngăn cản sự sử dụng chất béo tích lũy trong cơ thể.

Chỉ định

Chỉ được dùng trong bệnh viện dưới sự giám sát của thầy thuốc (lâm sàng, điện giải - đồ, hematocrit).

Mát nước (chủ yếu mát nước ngoài tế bào) nặng, không thể bồi phụ được bằng đường uống (người bệnh hôn mê, uống vào nôn ngay, trụy mạch).

Giảm thể tích tuần hoàn nặng, cần bù nhanh (sốc phản vệ, sút xuất huyết...)

Nhiễm toan chuyển hóa (dùng Ringer lactat có glucose).

Chống chỉ định

Chống chỉ định trong trường hợp các ion natri, kali, calci, clor hay lactat thêm vào có thể gây bất lợi trên lâm sàng cho người bệnh như suy tim sung huyết, tăng kali huyết, suy thận nặng, phù giữ natri và kali, người bệnh đang dùng digitalis (vì trong Ringer lactat có calci, gây loạn nhịp tim nặng, có thể tử vong), mẫn cảm với natri lactat.

Không dùng đồng thời dung dịch Ringer lactat với ceftriaxon cho trẻ sơ sinh (dưới 28 ngày tuổi), ngay cả khi dùng các đường truyền khác nhau (nguy cơ chết người do kết tủa muối calci của ceftriaxon trong tuần hoàn trẻ sơ sinh). Với người bệnh trên 28 ngày tuổi (kể cả người lớn), không dùng ceftriaxon cùng lúc bằng cùng bộ dây truyền với chế phẩm có calci, kể cả dung dịch Ringer lactat. Nếu dùng cùng một bộ dây truyền để truyền lần lượt, dây truyền phải được rửa bằng một dịch rửa phù hợp.

Không truyền chung dung dịch chứa calci trong một bộ truyền dịch cùng với máu do có nguy cơ đông máu.

Không được dùng chế phẩm chứa lactat trong trường hợp nhiễm kiềm hoặc nhiễm toan chuyển hóa nặng, bệnh gan nặng hoặc tình trạng thiếu oxy ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa lactat.

Dung dịch có chứa lactat không được dùng để điều trị nhiễm toan lactic.

Thận trọng

Dùng nhiều có thể dẫn đến nhiễm kiềm chuyển hóa.

Cần thận trọng khi dùng cho người bệnh tăng thể tích máu, suy thận, tắc nghẽn đường tiết niệu hoặc sắp hoặc đã bị mất bù tim.

Phải truyền chậm và theo dõi chặt chẽ người bệnh về mặt lâm sàng và xét nghiệm sinh học, đặc biệt là tình trạng cân bằng nước - điện giải, cân bằng acid-base nếu thời gian điều trị kéo dài.

Trong trường hợp mất điện giải nặng như khi hút dạ dày qua mũi kéo dài, nôn mửa, tiêu chảy hoặc thoát lỗ rò đường tiêu hóa kéo dài có thể cần bổ sung thêm chất điện giải thiết yếu, muối khoáng và vitamin.

Cần thận trọng khi dùng dung dịch chứa natri cho người bệnh đang dùng corticosteroid hoặc corticotropin hoặc cho người bệnh dùng các thuốc có tác dụng giữ muối khác.

Cần thận trọng khi dùng dung dịch chứa natri hoặc kali cho người suy thận hoặc suy tim mạch, có hoặc không kèm suy tim sung huyết, đặc biệt với người bệnh sau phẫu thuật hoặc người già.

Cần theo dõi điện tâm đồ khi điều trị bằng kali, đặc biệt đối với người đang được dùng digitalis. Lượng kali trong máu không nhất thiết chỉ thị hàm lượng kali trong mô.

Cần thận trọng khi dùng dung dịch chứa calci cho người bị bệnh tim, đặc biệt khi có kèm bệnh về thận. Đặc biệt thận trọng khi dùng calci đường tĩnh mạch cho người đang dùng các chế phẩm digitalis.

Sự chuyển lactat thành bicarbonat bị chậm đi đáng kể trong trường hợp thiếu oxy ở mô và giảm khả năng chuyển hóa lactat của gan. Điều này xảy ra trong trường hợp như nhiễm toan chuyển hóa có kèm với rối loạn tuần hoàn, tuần hoàn ngoài cơ thể, hạ thân nhiệt, bệnh về dự trữ glycogen, rối loạn chức năng gan, nhiễm kiềm hô hấp, sốc hoặc mất bù tim.

Để giảm nguy cơ tương kỵ khi phối hợp dung dịch này với các thuốc khác được kê thêm, dung dịch trước khi truyền phải được kiểm tra ngay sau khi trộn, trước khi truyền và định kỳ trong quá trình truyền xem có xuất hiện kết tủa hoặc kết tụ hay không.

Nếu kiểm soát quá trình truyền bằng máy bơm, cần đặc biệt chú ý dừng bơm trước khi bình rỗng hoặc thuyên tắc khí. Nếu quá trình truyền không được kiểm soát bằng máy bơm, áp suất cao (trên 300 mmHg) lặp lại nhiều lần như khi lắc chai sẽ gây vỡ chai. Như vậy có thể làm vỡ chai bằng tay.

Dùng đường tĩnh mạch với các thiết bị vô trùng, nên thay các dụng cụ, máy truyền tĩnh mạch mỗi 24 giờ.

Chỉ sử dụng khi chai dịch truyền còn nguyên nắp và dung dịch trong suốt.

Không được dùng dung dịch này để tiêm bắp.

Thời kỳ mang thai

Thận trọng khi dùng cho phụ nữ có thai.

Thời kỳ cho con bú

Thận trọng khi dùng cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Có thể xảy ra các phản ứng do kỹ thuật truyền hoặc do dung dịch, bao gồm các phản ứng sốt, nhiễm trùng tại vị trí tiêm, huyêt khói tĩnh mạch hoặc viêm tĩnh mạch lan tỏa từ vị trí tiêm, thoát mạch và tăng thể tích máu.

Truyền quá nhanh dung dịch ưu trương có thể gây đau tại chỗ và kích ứng tĩnh mạch. Tốc độ truyền phải được điều chỉnh phù hợp với khả năng chịu đựng của người bệnh.

Có thể có các triệu chứng do quá thừa hoặc quá thiếu một hoặc nhiều ion có mặt trong dung dịch; vì vậy cần kiểm tra thường xuyên mức độ điện giải.

Các phản ứng khác do truyền hoặc quá mẫn: giảm nhịp tim, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, suy hô hấp, phù nề thanh quản, đỏ bừng mặt, kích ứng họng, dị cảm, giảm cảm giác miệng, loạn vị giác, lo âu, đau đầu, hắt hơi; tăng kali máu; tăng thể tích máu; các phản ứng tại chỗ tiêm khác: nhiễm trùng tại vị trí tiêm, viêm tĩnh mạch, thoát mạch, sưng, viêm, phát ban, đau, nóng đỏ chỗ tiêm.

Liều lượng và cách dùng

Chỉ dùng đường tiêm/truyền tĩnh mạch.

Số lượng và tốc độ truyền dịch phải do bác sĩ quyết định và phụ thuộc vào tuổi tác, cân nặng, triệu chứng lâm sàng và các xét nghiệm sinh hóa (điện giải - đồ, hematocrit, lượng nước tiểu...) và phải được điều chỉnh theo lượng glucose và chất điện giải trong máu.

Khi truyền tĩnh mạch dung dịch ưu trương, cần truyền chậm qua kim truyền nhỏ đặt ở tĩnh mạch lớn để giảm thiểu sự kích ứng tĩnh mạch. Cần cẩn thận, tránh thâm nhiễm.

Lượng dịch truyền dựa trên tính toán lượng dịch cần duy trì hoặc thay thế của cơ thể.

Cần tính tới sự có mặt của ion calci trong dung dịch nếu có phosphat trong dung dịch thêm vào để tránh kết tủa.

Một số chất thêm vào có thể không tương thích. Khi thêm các chất khác, cần dùng kỹ thuật vô trùng, lắc đều và dùng ngay.

Thuốc tiêm truyền tĩnh mạch phải được kiểm tra tiêu phân lọ và sự biến màu dung dịch ngay trước khi truyền.

Dùng cho trẻ em: Không có liều dùng đặc biệt. Liều lượng phụ thuộc vào cân nặng, tình trạng lâm sàng và các kết quả xét nghiệm. Có thể theo khuyến cáo của Tổ chức y tế thế giới để điều trị ỉa chảy mất nước nặng ở trẻ em:

Truyền tĩnh mạch ngay, lúc đầu 30 ml/kg trong 1 giờ (trẻ dưới 12 tháng tuổi) hoặc 30 phút (trẻ trên 12 tháng đến 5 tuổi), sau đó 70 ml/kg trong 5 giờ (trẻ dưới 12 tháng) hoặc 2 giờ 30 phút (trẻ trên 12 tháng đến 5 tuổi). Cách 1 - 2 giờ, phải đánh giá lại tình trạng người bệnh. Nếu tình trạng mất nước không đỡ, cho chảy nhỏ giọt nhanh hơn.

Điều trị sốc xuất huyết (độ III và IV): 20 ml/kg trong 1 giờ, rồi đánh giá lại tình trạng người bệnh.

Tương kỵ

Dung dịch này chứa calci, nên không được truyền cùng với máu trong cùng một bộ dây truyền vì có nguy cơ gây đông máu.

Độ ổn định và bảo quản

Không được mở, chọc thủng chai hoặc bích đựng thuốc trước khi sử dụng.

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C.

Phải bỏ dung dịch truyền dở.

Nếu dung dịch nghi ngờ có vẫn đục, thì phải bỏ.

Quá liều và xử trí

Nhẹ: Phù, rối loạn điện giải.

Nặng: Phù phổi cấp, suy tim cấp gây tử vong.

Nếu thấy phù dưới da, nhất là thấy khó thở, phải ngừng truyền ngay. Cho điều trị thích hợp (tiêm tĩnh mạch thuốc lợi tiểu, thở oxy...).

Trong trường hợp bị quá liều dung dịch hoặc chất tan, cần đánh giá tình trạng bệnh và áp dụng các biện pháp xử trí phù hợp.

Trường hợp quá liều dung dịch chứa kali: Ngừng truyền ngay và dùng các liệu pháp thích hợp để làm giảm lượng kali trong máu.

Điều trị tăng kali máu gồm các bước sau:

Truyền tĩnh mạch 300 - 500 ml/giờ dung dịch glucose 10% hoặc 25% có chứa insulin (10 đơn vị insulin/kết tinh/20 g glucose).

Hấp thụ và trao đổi kali với natri hoặc amoni bằng cách uống hạt trao đổi ion.

Lọc máu và lọc màng bụng. Không dùng các thuốc và thức ăn có kali. Tuy nhiên, trong trường hợp đang dùng digitalis, hạ quá nhanh nồng độ kali trong máu có thể gây xuất hiện/tăng độc tính của digitalis.

Thông tin qui chế

Ringer lactat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

*Acetate Ringer; Acetate ringer's; Lactat Ringer & Glucose;
Lactate Ringer; Lactated ringer's and dextrose; Ringer Lactat;
Ringerfundin; Sodium Lactate Ringer s; Wida R.*

RISPERIDON

Tên chung quốc tế: Risperidone.

Mã ATC: N05AX08.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn thần.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1 mg; 2 mg; 3 mg; 4 mg.

Dung dịch để uống: 1 mg/ml.

Thuốc tiêm 25 mg, 37,5 mg, 50 mg (dung dịch treo giải phóng kéo dài để tiêm bắp).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Risperidon là thuốc chống loạn thần không điển hình loại benzisoxazol (còn gọi là thuốc chống loạn thần thế hệ thứ hai). Thuốc có tác dụng đối kháng chọn lọc với thụ thể serotonin typ 2 (5-HT₂) và với thụ thể dopamin typ 2 (D₂). Risperidon cũng gắn với thụ thể adrenergic alpha₁, và ở một mức độ ít hơn với thụ thể histamin H₁ và thụ thể adrenergic alpha₂. Thuốc không có ái lực với thụ thể cholinergic. Tuy thuốc ít có khuynh hướng gây ra hội chứng Parkinson, nhưng loạn trương lực cơ và chứng đứng ngồi không yên (akathisia) đã xảy ra. Theo giả thuyết truyền thống, thuốc chống loạn thần tác dụng thông qua thuốc ức chế thụ thể dopamin D₂ và tác dụng ngoại tháp có hại cũng do chặn thụ thể dopamin D₂ ở thể vân (striatum). Giống như clozapin, risperidon có ái lực lớn đối với thụ thể 5-HT₂ và cũng giống như haloperidol, risperidon có ái lực lớn đối với thụ thể D₂ dopamin. Cơ chế chính xác của tác dụng chống loạn thần chưa biết rõ, nhưng tỏ ra phức tạp hơn nhiều so với phần lớn các thuốc chống loạn thần khác. Không rõ tác dụng chống loạn thần của risperidon là do tác dụng đến thụ thể D₂ dopamin hay ở một vị trí khác. Có thể một số tác dụng mạnh khác của risperidon đã bù đắp cho hoạt tính của D₂ để tạo ra tính chất "không điển hình của thuốc". Trong khi các thuốc chống loạn thần điển hình là những chất đối kháng dopamin, thì sự thêm tính đối kháng serotonin (5-HT₂) làm tăng hiệu quả đối với các triệu chứng âm của bệnh tâm thần phân liệt và có thể làm giảm các triệu chứng ngoại tháp. Tuy vậy, nếu liều risperidon vượt quá 6 mg/kg/ngày thường có thể gây ra tác dụng ngoại tháp. Risperidon

có tác dụng an thần, do đó có thể có tương tác với thuốc giảm đau và an thần. Trong nghiên cứu lâm sàng, đặc biệt ở người bị tâm thần phân liệt, risperidon uống ít nhất cũng hiệu quả bằng các thuốc chống loạn thần điển hình (như haloperidol) hoặc không điển hình (như olanzapin), nhưng risperidon có hiệu quả hơn haloperidol trong ngăn chặn tái phát ở bệnh nhân ngoại trú sau điều trị ít nhất 1 năm bằng một trong hai thuốc trên. Risperidon đặc biệt hữu ích đối với người bệnh đã dùng các thuốc chống loạn thần điển hình mà bị phản ứng ngoại tháp vì risperidon ít gây ra phản ứng này. Đối với người cao tuổi bị sa sút trí tuệ, risperidon làm tăng tai biến mạch não.

Risperidon đã được chấp thuận ở nhiều nước để điều trị tâm thần phân liệt.

Dược động học

Risperidon được hấp thu tốt khi uống. Thức ăn không ảnh hưởng đến tốc độ hoặc mức độ hấp thu. Risperidon được chuyển hóa nhiều trong gan qua xúc tác của cytochrome P₄₅₀ II D6 thành một chất chuyển hóa chủ yếu, có hoạt tính là 9-hydroxy-risperidon. Chất này có hiệu lực bằng risperidon về hoạt tính gắn với thụ thể và có nửa đời là 20 ± 3 giờ. Sau khi uống risperidon, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng 1 giờ. Sinh khả dụng uống là 66 ± 28% ở người có chuyển hóa mạnh và cao hơn ở người có chuyển hóa yếu. Mức độ gắn với protein huyết tương là 89% đối với risperidon và 77% đối với chất chuyển hóa có hoạt tính. Thể tích phân bố của risperidon là 1 - 2 lít/kg. Ở người có chuyển hóa mạnh, nửa đời của risperidon là 3,2 ± 0,8 giờ, mức đào thải qua nước tiểu là 3 ± 2% và độ thanh thải là 5,5 ± 2 ml/phút/kg. Chất chuyển hóa có hoạt tính, 9-hydroxyrisperidon có nửa đời là 20 ± 3 giờ. Thuốc đào thải chủ yếu qua nước tiểu và ở một mức độ ít hơn qua phân. Risperidon và chất chuyển hóa 9-hydroxyrisperidon cả hai đều vào sữa mẹ.

Chỉ định

Các bệnh loạn thần, đặc biệt tâm thần phân liệt cấp tính và mạn tính. Điều trị ngắn ngày các đợt hung cảm cấp từ vừa đến nặng.

Bệnh tự kỷ kèm theo rối loạn hành vi ở trẻ em từ 5 - 11 tuổi.

Chống chỉ định

Người bệnh dùng quá liều barbiturat, chế phẩm có thuốc phiện hoặc rượu.

Có tiền sử mẫn cảm với chế phẩm.

Thận trọng

Có thể giảm thiểu nguy cơ xảy ra hạ huyết áp thê đứng và ngất trong khi điều trị với risperidon bằng cách hạn chế liều ban đầu ở 1 mg, ngày 2 lần, cho người lớn bình thường và 0,5 mg, ngày 2 lần, cho người cao tuổi hoặc người suy nhược, người có suy giảm chức năng thận hoặc gan và người dễ bị hoặc có nguy cơ bị hạ huyết áp. Ở người có bệnh tim mạch (xơ cứng động mạch nặng, suy tim, rối loạn dẫn truyền), bệnh mạch máu não, hoặc những trạng thái dễ bị hạ huyết áp (ví dụ, mất nước, giảm lưu lượng máu, liệu pháp chống tăng huyết áp đồng thời) và ở người có tiền sử động kinh, co cứng cơ hoặc hội chứng Parkinson, cần phải dùng liều thấp hơn và bắt đầu điều trị với liều thấp. Vì risperidon có thể làm rối loạn khả năng phán đoán, suy nghĩ và kỹ năng vận động, người bệnh không nên vận hành những máy móc nguy hiểm, kể cả xe gắn động cơ, cho tới khi biết chắc là risperidon không gây tác dụng không mong muốn nêu trên. Người dai tháo đường hoặc người có nhiều nguy cơ bị dai tháo đường (béo, già đình có tiền sử mắc bệnh dai tháo đường...) khi dùng bắt cứ một thuốc không điển hình nào bao gồm cả risperidon phải theo dõi sát glucose huyết.

Người bị hội chứng Parkinson hoặc sa sút trí tuệ khi dùng các thuốc chống loạn thần bao gồm cả risperidon có thể tăng nhạy cảm với thuốc chống loạn thần. Biểu hiện lâm sàng: Lú lẫn, mất thăng

băng dẽ ngã, triệu chứng ngoại tháp. Cần theo dõi sát. Thân trọng khi dùng thuốc cho người có tiền sử co giật. Thận trọng khi cho người cao tuổi bị sa sút trí tuệ uống thuốc vì có thể bị sặc hít vào phổi. Thuốc dùng cho trẻ em, phải theo dõi cẩn nang, thuốc làm tăng tiết prolactin. Nhà sản xuất cho rằng tác dụng lâu dài của risperidon đến sự phát triển và trưởng thành của trẻ chưa được biết đầy đủ.

Thời kỳ mang thai

Không dùng risperidon cho người trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Người đang dùng risperidon không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những tác dụng không mong muốn thường gặp trong khi điều trị với risperidon là lo âu, ngủ gà, triệu chứng ngoại tháp, chóng mặt, táo bón, buồn nôn, khó tiêu, viêm mũi, ban và nhịp tim nhanh. Những tác dụng không mong muốn thường gặp khi ngừng thuốc gồm triệu chứng ngoại tháp, chóng mặt, tăng động, ngủ gà và buồn nôn.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, tăng kích thích, lo âu, ngủ gà, triệu chứng ngoại tháp, nhức đầu, hội chứng Parkinson.

Tiêu hóa: Táo bón, buồn nôn, nôn, khó tiêu, đau bụng, chán ăn, tăng tiết nước bọt, đau răng.

Hô hấp: Viêm mũi, ho, viêm xoang, viêm họng, khó thở.

Da: Ban, da khô, tăng tiết bã nhờn.

Thần kinh - cơ - xương - khớp: Đau khớp.

Tim mạch: Nhịp tim nhanh, hạ huyết áp tư thế.

Mắt: Nhìn mờ.

Khác: Đau lưng, đau ngực, sốt, mệt mỏi, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, loạn chức năng sinh dục.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh trung ương: Giảm tập trung, trầm cảm, lãnh đạm, phản ứng tăng trương lực, sảng khoái, tăng dục tình, mất trí nhớ, nói khó, chóng mặt, trạng thái sưng sờ, dị cảm, lú lẫn.

Tiêu hóa: Đầy hơi, tiêu chảy, tăng ngon miệng, viêm miệng, phân đen, khó nuốt, trĩ, viêm dạ dày.

Hô hấp: Thở nhanh, co thắt phế quản, viêm phổi, thở rít.

Da: Tăng hoặc giảm ra mồ hôi, trứng cá, rụng tóc lông.

Tim mạch: Tăng huyết áp, giảm huyết áp, phù, blok nhĩ - thất, nhồi máu cơ tim.

Mắt: Rối loạn điều tiết, khô mắt.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm natri huyết, tăng hoặc giảm thể trọng, tăng creatin phosphokinase, khát, tái tháo đường, tiết sữa không thuộc kỳ cữ, mất kinh, đau kinh, to vú đàn ông.

Tiết niệu - sinh dục: Đái dầm, đái ra máu, đái khó, đau vú phụ nữ, chảy máu giữa kỳ kinh nguyệt, chảy máu âm đạo.

Huyết học: Chảy máu cam, ban xuất huyết, thiếu máu.

Khác: Rét run, khó chịu, triệu chứng giống bệnh cúm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tuy risperidon khác các dẫn chất của phenothiazin về hóa học, risperidon có thể gây ra nhiều ADR của phenothiazin, nhưng không phải tất cả. ADR của risperidon và của phenothiazin có nhiều và có thể liên quan đến hầu hết các cơ quan trong cơ thể. Tuy các ADR này thường hồi phục được khi giảm liều hoặc ngừng thuốc, một số ADR có thể không hồi phục và hiếm hơn, có thể tử vong. Nguyên nhân phần lớn được cho là do ngừng tim hoặc ngừng thở do mất phản xạ hầu, còn một số tử vong không xác định rõ nguyên nhân được cho là tại thuốc.

Nếu thấy hội chứng an thần kinh ác tính, một phức hợp triệu chứng có thể gây tử vong với những biểu hiện đặc trưng là giảm trương

lực cơ, trạng thái sưng sờ, sốt, huyết áp không ổn định, myoglobin huyết xảy ra, cần ngừng thuốc ngay và điều trị với dantrolen hoặc bromocriptin.

Nếu người bệnh cần điều trị với thuốc chống loạn thần sau khi khôi hồi hội chứng an thần kinh ác tính, phải xem xét cẩn thận việc dùng lại thuốc. Phải theo dõi cẩn thận, vì hội chứng này có thể tái phát. Không có liệu pháp đối với loạn động muộn, có thể xảy ra ở người bệnh điều trị với risperidon, cần ngừng thuốc. Tuy vậy, một số người bệnh vẫn có thể cần điều trị với risperidon, mặc dù có hội chứng này.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Risperidon uống: Uống làm 1 lần hoặc 2 lần trong ngày. Uống lúc no hay đói, thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu qua đường tiêu hóa của risperidon. Nếu buồn ngủ nhiều, uống 1 lần vào lúc đi ngủ. Dung dịch treo có thể uống với nước, nước cam, cà phê, sữa. Không được uống với nước ngọt, cola, nước chè.

Risperidon đê tiêm bắp (không được tiêm tĩnh mạch). Dung dịch pha xong phải tiêm ngay. Nếu quá 2 phút, phải lắc kỹ trước khi tiêm. Tiêm bắp sâu vào mông cách 2 tuần 1 lần và mỗi lần tiêm cần đổi vị trí tiêm.

Liều lượng:

Tâm thần phân liệt: Liều uống: Liều do nhà sản xuất khuyến cáo: Người lớn, liều đầu tiên ngày thứ nhất: 2 mg uống 1 lần hoặc uống làm 2 lần/ngày. Ngày thứ hai: 4 mg uống 1 lần hoặc uống làm 2 lần/ngày. Ngày thứ ba: 6 mg uống 1 lần hoặc uống làm 2 lần/ngày. Từ ngày thứ 4 trở đi, liều sẽ duy trì không đổi hoặc điều chỉnh theo người bệnh nếu cần. Liều lượng tối ưu thông thường: 4 - 8 mg/ngày uống 1 lần hoặc uống làm 2 lần. Tuy nhiên, theo kinh nghiệm lâm sàng gần đây, cho thấy liều thích hợp hơn để điều trị cho phần lớn người bệnh khỏe mạnh bị tâm thần phân liệt như sau: Liều đầu tiên 1 - 2 mg/ngày, tăng dần liều mỗi ngày tăng 0,5 - 1 mg trong vòng 6 - 7 ngày, nếu dung nạp được, cho tới liều đích 4 mg/ngày. Vì nồng độ ổn định của 9-hydroxyrisperidon (chất chuyển hóa có hoạt tính) trong huyết tương có thể chưa đạt được trong 7 ngày, nên thường điều chỉnh liều lượng phải thực hiện ít nhất cách nhau 7 ngày.

Đối với người trẻ và đối với người điều trị lần đầu, liều đầu tiên có thể thấp hơn (thí dụ 1 mg/ngày) và điều chỉnh liều chậm hơn cho tới liều đích đầu tiên 2 mg/ngày; sau đó, liều có thể điều chỉnh tới 4 mg/ngày tùy theo đáp ứng lâm sàng đã đạt được liều nhỏ nhất có hiệu quả với phản ứng phụ ít nhất. Những người bệnh này thường có liều tối ưu risperidon từ 1 - 3 mg/ngày. Một số người bệnh điều trị lần đầu bắt đầu có triệu chứng ngoại tháp một khi liều tăng trên 2 mg/ngày. Phải giảm liều khi bắt đầu có triệu chứng ngoại tháp. Nhà sản xuất cho rằng liều vượt quá 6 mg/ngày (chia làm 2 lần uống trong ngày) không hiệu quả hơn mà còn gây nhiều phản ứng phụ. Độ an toàn của liều vượt quá 16 mg/ngày chưa được xác định. Thời gian điều trị tối ưu bằng risperidon uống hiện nay chưa biết, nhưng điều trị duy trì bằng risperidon uống liều 2 - 8 mg/ngày tỏ ra có hiệu quả tới 2 năm. Người bệnh cần phải được đánh giá định kỳ để quyết định có tiếp tục điều trị nữa không.

Liều tiêm bắp: Người lớn: 25 mg tiêm bắp sâu, cách 2 tuần/1 lần. Nhà sản xuất khuyến cáo bệnh nhân đầu tiên phải uống risperidon để xác định mức độ dung nạp thuốc trước khi tiêm. Để đảm bảo nồng độ thuốc chống loạn thần trong huyết tương được duy trì trước khi risperidon được giải phóng từ chỗ tiêm, liệu pháp uống risperidon hoặc một thuốc chống loạn thần khác phải cho cùng với

mũi tiêm bắp risperidon đầu tiên và liệu pháp uống phải tiếp tục trong 3 tuần rồi mới ngừng.

Nếu liều 25 mg, dùng 2 tuần/1 lần tiêm mà không đáp ứng, có thể tăng lên 37,5 mg hoặc 50 mg cách 2 tuần tiêm 1 lần. Tuy nhiên, liều không được tăng nhanh hơn mỗi 4 tuần. Tác dụng lâm sàng của liều tăng không thể mong đợi xuất hiện sớm hơn 3 tuần sau mũi tiêm đầu tiên của liều cao hơn. Liều tiêm bắp tối đa không được vượt quá 50 mg mỗi 2 tuần vì liều cao hơn gây nhiều tai biến không mong muốn mà không tăng hiệu quả.

Bệnh lưỡng cực: Điều trị đợt hưng cảm và đợt hỗn hợp của bệnh lưỡng cực: Uống liều đầu tiên 2 - 3 mg uống 1 lần mỗi ngày. Liều có thể tăng hoặc giảm 1 mg/ngày khoảng cách không dưới 24 giờ. Hiệu quả chống hưng cảm (antimanic) ngắn ngày (3 tuần) của risperidon đã được chứng minh với liều lượng từ 1 - 6 mg mỗi ngày. Độ an toàn của liều vượt quá 6 mg/ngày chưa được xác định. Thời gian tối ưu điều trị bệnh lưỡng cực bằng risperidon chưa biết. Nếu điều trị quá 3 tuần, cần định kỳ đánh giá nguy cơ điều trị kéo dài và lợi ích của thuốc cho từng người bệnh.

Bệnh tự kỷ kèm theo rối loạn hành vi ở trẻ em từ 5 tuổi trở lên: Liều đầu tiên uống 0,25 mg/ngày cho trẻ có cân nặng dưới 20 kg và 0,5 mg/ngày cho trẻ có cân nặng từ 20 kg trở lên. Thuốc có thể cho uống 1 lần hoặc 2 lần mỗi ngày.

Liều lượng được điều chỉnh tùy theo đáp ứng và dung nạp thuốc của từng người bệnh. Tối thiểu 4 ngày sau liều đầu tiên, liều có thể tăng tối liều khuyến cáo 0,5 mg/ngày đối với trẻ có cân nặng < 20 kg và 1 mg/ngày đối với trẻ có cân nặng từ 20 kg trở lên. Sau đó, liều này được duy trì tối thiểu 14 ngày. Đối với người bệnh không đáp ứng thỏa đáng, liều có thể tăng cách nhau 2 tuần hoặc hơn, mỗi lần tăng 0,25 mg/ngày đối với người bệnh có cân nặng < 20 kg hoặc 0,5 mg/ngày đối với người bệnh có cân nặng từ 20 kg trở lên. Độ an toàn và hiệu quả của thuốc đối với trẻ < 5 tuổi chưa được xác định. Một khi đã đạt được đáp ứng lâm sàng thỏa đáng, cần cẩn nhắc giảm liều để đạt được cân bằng giữa hiệu quả và an toàn.

Liều lượng trong suy thận và suy gan, người cao tuổi, hoặc người có nguy cơ bị hạ huyết áp thể đứng

Vì sự đào thải risperidon có thể bị giảm và nguy cơ về tác dụng phụ, đặc biệt là hạ huyết áp thể đứng, tăng lên ở người suy thận và ở người cao tuổi, nên phải bắt đầu điều trị risperidon với liều giảm bớt, dùng 0,5 mg, ngày 1 hoặc 2 lần và tăng lên khi cần và khi có thể dung nạp được, với lượng gia tăng không quá 0,5 mg, ngày 2 lần; tăng liều quá 1,5 mg, ngày 2 lần, phải được thực hiện ở khoảng cách ít nhất 7 ngày. Một số nhà lâm sàng khuyến cáo dùng liều đầu tiên 0,25 mg/ngày và tăng dần khi dung nạp được cho người cao tuổi. Không nên duy trì liều vượt quá liều 3 mg/ngày cho người cao tuổi. Cũng cần giảm liều ở người suy gan vì nguy cơ tăng lượng risperidon tự do ở những người bệnh này.

Liều tiêm bắp: Người cao tuổi bị tâm thần phân liệt, 25 mg tiêm bắp sâu cách 2 tuần 1 lần tiêm. Cho uống khi bắt đầu tiêm mũi đầu tiên và tiếp tục cho uống trong 3 tuần rồi ngừng uống.

Tương tác thuốc

Quinidin có thể làm tăng tác dụng blöc nhĩ - thất của risperidon. Risperidon có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc chống tăng huyết áp. Risperidon có thể đối kháng với tác dụng của levodopa và thuốc chủ vận dopamin. Việc sử dụng lâu dài carbamazepin cùng với risperidon có thể làm tăng tác dụng của risperidon. Việc sử dụng clozapin với risperidon có thể làm tăng tác dụng của risperidon. Do những tác dụng chủ yếu trên hệ thần kinh trung ương của risperidon, phải dùng liều risperidon thấp hơn khi phối hợp với những thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương khác và rượu. Trong tất cả những trường hợp này, cần phải điều chỉnh liều lượng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén risperidon ở nhiệt độ 15 - 25 °C, ngoài tầm với của trẻ em, tránh ánh sáng và chống ẩm.

Bảo quản dung dịch risperidon uống ở nhiệt độ 15 - 25 °C, ngoài tầm với của trẻ em, tránh ánh sáng, không để đông lạnh.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Nói chung, những dấu hiệu và triệu chứng thường gặp là do sự tăng mạnh những tác dụng được lý dã biết của thuốc, như buồn ngủ, an thần, nhịp tim nhanh và hạ huyết áp. Những tác dụng khác gồm khoảng QT kéo dài, co giật, và ngừng tim - hô hấp.

Xử trí: Thiết lập và duy trì thông khí để đảm bảo cung cấp oxy đầy đủ. Rửa dạ dày (sau khi đặt ống khí quản, nếu người bệnh mất ý thức) và cho than hoạt. Khả năng ý thức thu hẹp, có cơn động kinh hoặc loạn trương lực cơ ở đầu và cổ sau quá liều có thể gây nguy cơ hít phải chất nôn khi gây nôn. Phải bắt đầu theo dõi tim mạch ngay và theo dõi điện tâm đồ liên tục để phát hiện loạn nhịp có thể xảy ra. Nếu áp dụng liệu pháp chống loạn nhịp, không dùng disopyramid, procainamid và quinidin, vì cũng gây tác dụng kéo dài QT, cộng hợp với tác dụng của risperidon. Tác dụng chẹn alpha adrenergic của bretylium cũng cộng hợp với tác dụng của risperidon dẫn đến hạ huyết áp. Do đó, nên dùng những thuốc chống loạn nhịp khác ngoài những thuốc kể trên. Không có thuốc giải độc đặc hiệu với risperidon, cần dùng những biện pháp hỗ trợ thích hợp. Điều trị hạ huyết áp và suy tuần hoàn bằng truyền dịch tĩnh mạch và/hoặc cho thuốc tác dụng giống giao cảm (không dùng epinephrin và dopamin, vì kích thích beta có thể tăng thêm hạ huyết áp do tác dụng chẹn alpha của risperidon gây nôn). Nếu có triệu chứng ngoại tháp nặng, dùng thuốc kháng cholinergic. Theo dõi chặt chẽ cho tới khi người bệnh hồi phục.

Thông tin qui chế

Risperidon có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Aziona; Docento 2; H-Rodon; Isrip; Laborat; Levisdon; Repadone-2; Resdep; Respidon-2; Ridal; Ridep-2; Rileptid; Riscord 2; Risdomibe; Risdontab 2; Risperdal; Risperidon 2; Risperinob-2; Risperon; Risperstad 1; Rispertab; Risponz 1; Sernal; Sizodon 1; Sperifar; Tesco-2; Zofredal; Zyresp-1.

RITONAVIR

Tên chung quốc tế: Ritonavir

Mã ATC: J05AE03

Loại thuốc: Thuốc kháng virus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang mềm 100 mg (dạng nước).

Viên nén 100 mg.

Thuốc nước để uống 80 mg/ml; 600 mg/7,5 ml.

Viên nén bao phim chứa ritonavir (25 mg, 50 mg) và 1 thuốc kháng retrovirus khác.

Thuốc nước có ritonavir (20 mg) và 1 thuốc kháng retrovirus khác.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ritonavir là thuốc kháng HIV do có tác dụng ức chế protease của HIV. Tác dụng ức chế này có tính chọn lọc, cạnh tranh và đảo ngược được. Thuốc có tác dụng trên HIV-1 và lên HIV-2 với mức độ yếu hơn. Thuốc ngăn cản sự tạo thành các protein và enzym cơ bản của virus nên làm cho chúng không nhiễm sang các tế bào khác.

Ritonavir còn là chất ức chế mạnh cytochrom CYP₄₅₀ (chủ yếu là isoenzym CYP3A4); liều thấp ritonavir được dùng với các thuốc khác ức chế protease HIV để làm giảm chuyển hóa của các thuốc này (trừ với nelfinavir), do đó làm tăng nồng độ của chúng trong huyết tương. Tác dụng này được gọi là sự tăng cường dược động bởi ritonavir, hay trị liệu được tăng cường bởi ritonavir (ritonavir boosted therapy). Có thể có hiện tượng kháng thuốc chéo giữa các thuốc ức chế protease; nói chung, virus càng có nhiều đột biến thì mức độ kháng thuốc càng cao. Ritonavir có tác dụng lên cả tế bào nhiễm cấp và mạn tính vì tác động lên chu trình sao chép HIV sau phiên mã và trước khi kết tập. Do đó, thuốc tác động lên các tế bào nhiễm mạn (đại thực bào, bạch cầu mono) là những tế bào thường không bị tác dụng của các nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược (didanosin, lamivudin, stavudin, zidovudin). Ritonavir không tác động lên các giai đoạn sớm của chu trình sao chép HIV. Tuy vậy, thuốc có tác dụng ngăn cản sự tạo thành HIV lây nhiễm và do đó hạn chế thêm sự lây nhiễm.

Khác với các thuốc nucleosid kháng retrovirus, hoạt tính kháng virus của ritonavir không phụ thuộc vào sự chuyển đổi thành một chất chuyển hóa có hoạt tính trong tế bào. Ritonavir và các thuốc ức chế protease khác (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir) tác động lên một giai đoạn khác trong chu trình sao chép HIV so với các nucleosid và không nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược nên tác dụng kháng retrovirus của các thuốc ức chế protease và một số thuốc nucleosid và không nucleosid có thể có tác dụng cộng đồng hoặc hiệp đồng.

Người ta cho rằng không có kháng chéo giữa các thuốc ức chế protease của HIV và các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược (reverse transcriptase inhibitor) là nucleosid hay không phải nucleosid. Ritonavir được dùng để điều trị nhiễm HIV và AIDS. Hiện tượng virus kháng thuốc xảy ra rất nhanh nếu chỉ dùng ritonavir một mình; do đó ritonavir được dùng đồng thời với các thuốc kháng retrovirus khác. Ritonavir không có tác dụng phòng ngừa lây nhiễm HIV; bệnh nhân có HIV được điều trị bằng ritonavir và các thuốc kháng retrovirus vẫn phải dùng các biện pháp phòng ngừa lây truyền.

Dược động học

Sau khi uống, ritonavir được hấp thu ở óng tiêu hóa và nồng độ đỉnh huyết tương đạt được sau 2 đến 4 giờ. Hấp thu phụ thuộc vào liều và tăng nếu uống thuốc cùng với thức ăn. Khoảng 98% thuốc gắn với protein và có rất ít thuốc vào hệ thần kinh trung ương. Ritonavir được chuyển hóa ở gan, chủ yếu nhờ các isoenzym CYP3A4 của cytochrome P₄₅₀ và ở mức độ yếu hơn bởi CYP2D6. Người ta đã xác định được 5 chất chuyển hóa; chất chuyển hóa chính có hoạt tính kháng virus nhưng nồng độ chất này trong huyết tương thấp. Ở trẻ em (2 đến 14 tuổi) bị nhiễm HIV, sự thanh thải ritonavir nhanh hơn ở người lớn 1,5 đến 1,7 lần. Khoảng 86% liều uống được thải qua phân (trong đó 33,8% dưới dạng không bị biến đổi); khoảng 11% được đào thải qua nước tiểu (trong đó 3,5% là dưới dạng thuốc không thay đổi). Nửa đời huyết tương của thuốc là 3 - 5 giờ.

Chỉ định

Được dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác trong điều trị bệnh nhân nhiễm HIV và bệnh nhân AIDS. Thuốc không có tác dụng phòng ngừa lây nhiễm HIV.

Chống chỉ định

Không được dùng ritonavir làm thuốc điều trị hoặc để tăng cường dược động cho người bị suy gan mất bù.

Đi ứng với thuốc hoặc với thành phần của thuốc.

Thận trọng

Phải thận trọng khi dùng ritonavir để tăng cường dược động cho người bị bệnh gan, suy gan. Bệnh nhân có bệnh gan trước đó hoặc bị đồng nhiễm viêm gan mạn tính B hoặc C và được điều trị bằng phối hợp thuốc kháng retrovirus có nguy cơ cao bị tác dụng phụ nặng ở gan.

Phải thận trọng khi dùng cho người bị bệnh tim, rối loạn dẫn truyền tim, thiếu máu cơ tim, bệnh cơ tim vì ritonavir có thể kéo dài khoảng PR do đó làm tăng nguy cơ rối loạn dẫn truyền tim.

Bệnh nhân bị mắc hemophilia A và B có thể bị chảy máu tự phát khi dùng các thuốc ức chế protease của HIV.

Cần theo dõi các dấu hiệu, triệu chứng viêm tụy (đau bụng, buồn nôn, nôn, tăng lipase hoặc amylase huyết thanh). Phải ngừng dùng ritonavir ở bệnh nhân bị viêm tụy.

Bệnh nhân dùng thuốc ức chế protease có nguy cơ tăng glucose huyết, tăng triglycerid và cholesterol huyết. Cần theo dõi định kỳ các thông số trên.

Hội chứng phục hồi miễn dịch (đáp ứng viêm miễn dịch làm cho hình ảnh lâm sàng xấu đi) xuất hiện ở giai đoạn bắt đầu trị liệu kết hợp các thuốc kháng retrovirus (trong đó có ritonavir) ở bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch nặng. Tất cả các triệu chứng viêm (ví dụ; viêm võng mạc cơ hội) phải được đánh giá và điều trị. Chế phẩm thường mại ritonavir có chứa cồn 43%, có thể gây ngộ độc rượu, nhất là ở trẻ nhỏ.

Bệnh nhân phải dùng các biện pháp phòng ngừa vì thuốc không có tác dụng ngăn sự lây truyền HIV.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ về tác dụng của thuốc ở phụ nữ mang thai. Chỉ sử dụng ở phụ nữ mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ ritonavir có được bài tiết vào sữa không. Người mẹ không nên cho con bú nếu dùng ritonavir. Dù sao, phụ nữ có HIV không nên nuôi con bằng sữa mẹ cho dù có được điều trị bằng thuốc kháng retrovirus.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn khi dùng ritonavir như thuốc tăng cường dược động phụ thuộc vào các thuốc ức chế protease khác được dùng phối hợp.

Rất hay gặp, ADR ≥ 1/10

Toàn thân: Mệt mỏi.

Tiêu hóa: Đau bụng, ỉa chảy, buồn nôn, nôn,

Thần kinh: Nhức đầu, rối loạn vị giác, tê vùng quanh miệng, lo âu, ù tai, mất ngủ, tăng đau.

Thường gặp, ADR ≥ 1/100

Toàn thân: Sốt, đau, sút cân.

Da: Mẩn ngứa, vã mồ hôi, hồng ban, loạn dưỡng mỡ, giãn mạch.

Hô hấp: Viêm họng, ho.

Tiêu hóa: Chán ăn, khô miệng, loét miệng, khó tiêu, chướng bụng, đau rát cổ.

Cơ xương: Đau cơ, tăng creatin phosphokinase.

Phản ứng dị ứng: Nổi ban, co thắt phế quản, phù mạch. Hiếm khi bị sốc phản vệ.

Thay đổi về xét nghiệm: Giảm nồng độ hemoglobin, tăng bạch cầu ura acid, tăng enzym gan, phosphatase kiềm, bilirubin, triglycerid, cholesterol, amylase, acid uric; giảm nồng độ thyroxin tự do và toàn phần; giảm kali huyết; số lượng hồng cầu và bạch cầu trung tính có thể giảm hoặc tăng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Huyết học: Tăng bạch cầu, tăng bạch cầu trung tính, thời gian prothrombin kéo dài.

Loạn đường: Mất nước, đái tháo đường, tích mỡ và tái phân bố mỡ (béo phì ở thân mình, ở phần thân - cỗ, ở ngoại vi, ở mắt, vú to, hình dạng giống người mắc hội chứng Cushing).

Gan mật: Viêm gan, vàng da.

Cơ xương: Viêm cơ, tiêu cơ vân.

Thay đổi về xét nghiệm: Glucose huyết tăng, giảm calci toàn phần, tăng magnesi, tăng bilirubin, tăng phosphatase kiềm.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Dị ứng: Sốc phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson

ADR nặng của ritonavir là viêm tụy nặng, có thể gây tử vong.

Hoại tử xương có thể xảy ra ở người bệnh mắc HIV ở giai đoạn muộn hoặc đã được điều trị lâu ngày bằng trị liệu kết hợp thuốc kháng retrovirus.

Nói chung, ritonavir thường được dung nạp tốt. Các ADR phổ biến về tiêu hóa (buồn nôn, ợ chảy, chán ăn, đau bụng) và thần kinh (thay đổi vị giác, dị cảm). Nhiều ADR này có tính chất tạm thời, xảy ra trong vài tuần đầu điều trị và kéo dài 1 - 5 tuần rồi tự khỏi, không cần điều trị. Người nhiễm HIV thường bị nhiều bệnh kèm theo nên khó phân biệt tác dụng không mong muốn nào là do ritonavir hoặc thuốc bệnh đi kèm. Cần phải làm định kỳ các xét nghiệm trong khi điều trị. Phải ngừng thuốc nếu bị ADR của thuốc và có creatinin huyết > 130 micromol/lít hoặc có hội chứng viêm tụy - thận (nôn, buồn nôn, đau bụng, tăng amylase huyết, lipase huyết) và điều trị viêm thận, viêm tụy.

Lиều lượng và cách dùng

Do hiện tượng virus HIV kháng thuốc ngày càng tăng, hiện nay người ta không còn dùng 1 thuốc kháng retrovirus để điều trị mà phải phối hợp ít nhất 3 thuốc. Hiện nay, ritonavir chỉ được dùng để tăng cường dược động của các thuốc phối hợp khác.

Thuốc (viên nang, viên nén, thuốc nước) được uống cùng bữa ăn. Phải lắc kỹ lọ thuốc nước trước khi uống. Vị thuốc khó chịu, nên pha vào 240 ml sữa sôcôla và phải uống trong vòng 1 giờ. Nếu quên uống đúng giờ thì phải uống ngay khi nhớ; không để dồn uống 2 liều để bù.

Tuy không cần phải thay đổi liều thường dùng của didanosin hoặc zidovudin cho người dùng ritonavir nhưng phải uống các thuốc này cách nhau 2 - 2,5 giờ.

Người lớn:

Ritonavir liều thấp được dùng làm chất tăng cường dược động cho các thuốc kháng protease khác: Liều thường dùng là 100 - 400 mg/ngày, uống làm 1 lần hoặc chia làm 2 lần.

Trẻ em:

Được dùng làm thuốc tăng cường dược động, liều ritonavir cho trẻ em từ 6 tháng đến 13 tuổi là 57,5 mg/m²/lần, 2 lần/ngày (hoặc 3 - 5 mg/kg/lần, ngày 2 lần; liều tối đa: 100 mg/lần, 2 lần/ngày).

Lưu ý: Mỹ cho phép dùng thuốc uống cho trẻ trên 1 tháng tuổi còn Châu Âu khuyên chỉ dùng cho trẻ trên 2 tuổi.

Suy gan: Không cần thiết phải chỉnh liều ở người bị suy gan nhẹ hoặc vừa.

Suy thận: Một số nhà lâm sàng cho là không cần điều chỉnh liều. Cần tuân theo các phác đồ hướng dẫn điều trị HIV/AIDS của Bộ Y tế và Tổ chức y tế thế giới. Phải luôn luôn đánh giá độc tính, tiến triển của bệnh và thay đổi phác đồ điều trị nếu cần. Phải duy trì liều tối ưu.

Tương tác thuốc

Ritonavir có ái tính cao với nhiều isoenzym của cytochrom P₄₅₀ theo trật tự sau: CYP3A > CYP2D6 > CYP2C9. Bởi vậy, ritonavir có thể cạnh tranh với các thuốc được hệ thống này chuyển hóa, dẫn đến làm tăng nồng độ trong huyết tương và độc tính của nhau. Ritonavir cũng có ái tính cao với P-glycoprotein và có thể ức chế

chất chuyển vận này. Thuốc cũng có thể gây glucuronid hóa và oxy hóa bởi CYP1A2 và CYP2C19.

Không được dùng đồng thời ritonavir với các thuốc sau:

Thuốc đối kháng alpha adrenergic: Alfuzosin

Thuốc chống loạn nhịp tim: Amiodaron, bepridil, encainid, flecainid, propafenon, quinidin.

Thuốc chống nấm: Voriconazol.

Thuốc kháng histamin: Astemizol, terfenadin.

Dẫn chất của ergot: Dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin.

Thuốc kích thích nhu động dạ dày - ruột: Cisaprid.

Thuốc chống loạn thần: Clozapin, pimozid

Thuốc an thần và gây ngủ: Midazolam, triazolam, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam.

Thuốc giảm đau: Pethidin, piroxicam, dextropropoxyphen, bupropion, acid fusidic, rifabutin.

Statin: Lovastatin, simvastatin.

Ritonavir làm tăng tác dụng/nồng độ/độc tính của: Alfuzosin, almotriptan, alosetron, amiodaron, thuốc chống nấm loại azol, atomoxelin, benzodiazepin, bosentan, thuốc chẹn calci (dihydropyridin, nondihydropyridin), carbamazepin, ciclesonid, cisaprid, clarithromycin, corticosteroid (hít qua miệng), cyclosporin, dabigatran, etexilate, digoxin, dronabinol, enfuvirtid, eplerenone, dẫn xuất của ergot, everolimus, fentanyl, fesoterodin, flecainid, acid fusidic, halofantrin, thuốc ức chế HMG-CoA reductase, ixabepilone, maraviroc, meperidine, methadone, nebivolol, nefazodon, nilotinib, nisoldipine, cơ chất P-glycoprotein, thuốc ức chế phosphodiesterase 5, pimecrolimus, pimozid, propafenone, thuốc ức chế protease, quinidin, ranolazine, dẫn chất của rifamycin, rivaroxaban, salmeterol, silodosin, sirolimus, sorafenib, tacrolimus, tamoxifen, temsirolimus, tenofovir, tetrabenazine, thioridazine, tolvaptan, topotecan, trazodone, thuốc chống trầm cảm 3 vòng.

Các thuốc làm tăng nồng độ/tác dụng của ritonavir: Thuốc chống nấm azol, clarithromycin, cyclosporin, delavirdine, disulfiram, efavirenz, enfuvirtid, acid fusidic, thuốc ức chế P-glycoprotein.

Ritonavir có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của: Abacavir, atovaquone, bupropion, clarythromycin, codeine, delavirdine, etravirine, lamotrigine, meperidine, thuốc tránh thai uống (estrogen), phenytoin, theophylline, tramadol, acid valproic, voriconazole, warfarin, zidovudine.

Các thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của ritonavir: Thuốc kháng acid, carbamazepin, thuốc kích thích CYP 3A4 (mạnh), deferasirox, efavirenz, tỏi, nevirapine, thuốc tránh thai uống (estrogen), peginterferon alpha-2b, thuốc kích thích P-glycoprotein, phenytoin, dẫn chất của rifamycin, cỏ St John (*Hypericum perforatum*), tenofovir.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nang ở nhiệt độ 2 °C - 8 °C. Khi đã lấy thuốc ra thì phải bảo quản thuốc lỏng trong tủ lạnh. Nếu để ở nhiệt độ dưới 25 °C thì có thể bảo quản tối 30 ngày. Tránh để các viên nang ra ánh sáng và ở chỗ nóng.

Không bảo quản thuốc nước để uống trong tủ lạnh. Bảo quản ở nhiệt độ 20 °C - 25 °C, thuốc nước phải để trong lọ màu nâu, tránh ánh sáng và nhiệt độ cao.

Tương kỵ

Không được pha dung dịch ritonavir vào nước để uống.

Quá liều và xử trí

Còn thiếu dữ liệu về ngộ độc cấp ritonavir. Chế phẩm thương mại ritonavir có chứa cồn 43% và trẻ nhỏ có thể bị ngộ độc rượu. Các triệu chứng ngộ độc là các dấu hiệu nặng của ADR.

Chưa có thuốc điều trị đặc hiệu. Để điều trị ngộ độc cấp cần điều trị triệu chứng và theo dõi chặt bệnh nhân: gây nôn hoặc rửa dạ dày, sau đó có thể dùng than hoạt để ngăn ngừa hấp thu thuốc vẫn còn trong đường tiêu hóa. Lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc không có tác dụng.

Thông tin qui chế

Ritonavir có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Norvir.

RITUXIMAB

Tên chung quốc tế: Rituximab.

Mã ATC: L01XC02

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 10 ml và 50 ml dung dịch 10 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Rituximab là một kháng thể đơn dòng kháng nguyên CD20 là protein xuyên màng, kỵ nước có chủ yếu trên bề mặt của các tế bào lympho B đã thuần thực và tiền lympho (pre-B). Biểu hiện của kháng nguyên CD20 rất cao ở trên 90% tế bào B u lympho không Hodgkin nhưng CD20 lại không có trong các tế bào gốc tạo máu, giai đoạn tiền lympho B bình thường và các mô bình thường khác. CD20 có liên quan đến việc điều hòa sự khởi động và biệt hóa chu kỳ tế bào và cũng hoạt động như một kênh calci.

Sau khi đoạn Fab của rituximab gắn vào CD20, đoạn Fc phát động phản ứng miễn dịch dẫn đến sự tiêu hủy các tế bào B bình thường và ác tính, có thể là do độc tính tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody-dependent cellular cytotoxicity).

Đoạn Fab của thuốc gắn vào CD20 và đoạn Fc phát động phản ứng dẫn đến sự tan rã của các tế bào B bình thường và ác tính. Cơ chế tan rã tế bào còn chưa hoàn toàn rõ nhưng có vai trò của độc tính tế bào phụ thuộc bô thể và độc tính tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể. Đó là nguyên nhân rituximab làm tiêu nhanh và kéo dài các tế bào B trong máu tuần hoàn và ở mô. Sự ức chế tăng sinh tế bào và gây cảm ứng cho sự chết tế bào theo chương trình của rituximab đã được chứng minh ở một số dòng tế bào u lympho không Hodgkin. Sự tiêu tế bào B trong máu tuần hoàn kéo dài 6 - 9 tháng ở 83% bệnh nhân dùng rituximab để điều trị u lympho không Hodgkin. Kháng nguyên CD20 không rời khỏi bề mặt tế bào, không bị tiêu thụ sau khi liên kết với rituximab. Khoảng 6 tháng sau khi kết thúc điều trị rituximab, sự phục hồi tế bào B bắt đầu và số lượng tế bào B trở lại bình thường sau 12 tháng.

Trong thử nghiệm *in vitro*, rituximab làm một số tế bào ung thư dòng lympho kháng thuốc tăng nhạy cảm với một số thuốc độc tế bào, trong đó có doxorubicin.

Rituximab phá hủy các lympho B và do đó được sử dụng để điều trị những bệnh có quá nhiều lympho B hoặc lympho B hoạt động quá mạnh hoặc bị rối loạn hoạt động. Các bệnh này gồm nhiều loại u lympho, bệnh bạch cầu mạn dòng lympho, thải ghép và một số bệnh tự miễn trong đó có bệnh viêm khớp dạng thấp.

Dược động học:

Dược động học sau truyền tĩnh mạch của rituximab khi dùng một mình tương tự như khi được dùng phối hợp với cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon. Nồng độ đỉnh trung bình của

thuốc trong huyết tương tăng nếu truyền nhiều lần kế tiếp; tuy nhiên có sự khác biệt đáng kể theo cá thể. Nồng độ huyết tương không có tương quan với sự xuất hiện u và với số lượng lympho B lưu thông. Thể tích phân bố khoảng 3,1 lít trong viêm khớp dạng thấp. Thuốc tập trung ở các tế bào lympho trong tuyến ức, trong tủy trắng của lách, ở phần lớn các lympho B trong máu ngoại vi và trong các hạch bạch huyết. Nửa đời thải trừ trung bình là khoảng 22 ngày (6 - 52 ngày). Tốc độ thanh thải tăng ở người có nhiều tế bào CD19 hoặc có nhiều khối u lớn trước khi điều trị. Tuổi, giới và cân nặng không ảnh hưởng lên được động học của rituximab. Rituximab gắn vào lympho B và vẫn được phát hiện 3 - 6 tháng sau khi đã ngừng thuốc.

Chỉ định

U lympho không Hodgkin.

Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho.

Viem khớp dạng thấp.

Khác: Bệnh macroglobulin huyết của Waldelstrom, bệnh bạch cầu tế bào lông tái phát hoặc kháng thuốc, bệnh xuất huyết do giảm tiểu cầu không rõ nguyên nhân, pemphigus thông thường.

Chống chỉ định

Chưa thấy có chống chỉ định đặc hiệu.

Người đang bị nhiễm khuẩn, nhiễm virus, nhiễm nấm nặng.

Thận trọng

Bệnh nhân có khối u phát triển nhanh, ung thư thâm nhiễm ở phổi hoặc bị suy hô hấp có nguy cơ bị phản ứng nặng với truyền dịch. Cần theo dõi chặt chẽ và giám tốc độ truyền dịch.

Viem gan virus B tái phát dẫn đến viêm gan tối cấp, suy gan có thể dẫn tới tử vong. Bệnh nhân có nguy cơ cao mắc viêm gan B cần được khám kỹ trước khi dùng rituximab và người có virus viêm gan B phải được theo dõi các dấu hiệu nhiễm hoặc viêm gan trong thời gian trị liệu và trong nhiều tháng sau đó. Phải ngừng dùng rituximab nếu bị viêm gan B.

Phòng nhiễm khuẩn, nhiễm nấm, nhiễm virus trong thời gian trị liệu bằng rituximab.

Suy tim, đau thắt ngực nặng lên và một số rối loạn tim khác (loạn nhịp) có thể xuất hiện trong trị liệu. Cần theo dõi các dấu hiệu tim mạch ở bệnh nhân, nhất là người đã có tiền sử mắc bệnh tim mạch. Các rối loạn tiêu hóa nguy hiểm (tắc ruột, thủng ruột) có thể xảy ra, nhất là trong hóa trị liệu kết hợp. Cần theo dõi để cấp cứu kịp thời. Phải thông báo cho bệnh nhân biết các tác dụng phụ của thuốc và các dấu hiệu. Dặn bệnh nhân báo ngay cho thầy thuốc nếu thấy các triệu chứng của tác dụng phụ.

Thời kỳ mang thai

Chưa rõ thuốc có qua nhau thai hay không. Chỉ dùng rituximab cho phụ nữ mang thai nếu lợi ích do thuốc hơn hấn nguy cơ có thể có.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ thuốc có được bài tiết theo sữa không nhưng phát hiện thấy IgG trong sữa. Không nên sử dụng cho phụ nữ đang cho con bú. Nếu dùng thuốc phải ngừng cho bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất hay gặp, ADR >10/100

Tim - mạch: Phù ngoại vi, tăng huyết áp.

TKTW: Sốt, mệt mỏi, rét run, nhức đầu, mất ngủ, đau.

Da: Nổi mẩn, ngứa, phù mạch.

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy, đau bụng, tăng cân.

Huyết học: Giảm tất cả các huyết cầu, giảm bạch cầu lympho (kéo dài trung bình 14 ngày), thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, sốt do giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Gan: Tăng ALT (SGPT).

Thần kinh - cơ - xương: Bệnh thần kinh, nhược cơ, co cứng cơ, đau khớp.

Hô hấp: Ho, viêm mũi, chảy máu cam.

Khác: Phản ứng liên quan đến truyền thuốc (phù mạch, co thắt phế quản, rét run, chóng mặt, huyết áp tăng hoặc giảm, ngứa, nổi mày đay, nôn), nhiễm khuẩn, virus, nấm, chảy mồ hôi ban đêm.

Thuởng gặp, 10/100 > ADR > 1/100

Tim - mạch: Huyết áp hạ, cơn bốc hỏa.

TKTW: Chóng mặt, lo âu, nhức nửa đầu.

Nội tiết - chuyển hóa: Tăng đường huyết.

Tiêu hóa: Nôn, khó tiêu.

Thần kinh - cơ - xương: Đau lưng, đau cơ, loạn cảm.

Hô hấp: Khó thở, tức ngực, co thắt phế quản, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm xoang.

Khác: Tăng LDH

Ít gặp, ADR <1/100

Tim - mạch: Rối loạn nhịp tim, sôc tim, suy tim, nhồi máu cơ tim, loạn nhịp trên thất, nhịp nhanh trên thất.

Da: Viêm da liken, pemphigus dạng tân tạo, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì do bị độc.

Tiêu hóa: Tắc ruột, thủng dạ dày - ruột, viêm ruột.

TKTW: Bệnh chất trắng não nhiều ổ tiến triển.

Mắt: Viêm loét giác mạc.

Thận: Bị nhiễm độc.

Phổi: Xơ phổi.

Khác: Hội chứng tan khối u, mắc mới hoặc tái phát bệnh do virus (*Herpes simplex*, *Varicella zoster*, virus sông Nil, viêm gan C, *Cytomegalovirus*...).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nên cho bệnh nhân dùng thuốc giảm đau, thuốc kháng histamin, corticosteroid trước khi truyền rituximab.

Phải xem xét giảm liều ở bệnh nhân có dấu hiệu bị độc.

Theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu thần kinh ở bệnh nhân dùng rituximab dài ngày, dùng hóa trị liệu kết hợp, dùng thuốc ức chế túy, bệnh nhân được ghép tế bào gốc tạo máu để phòng bệnh chất trắng của hệ thần kinh. Nếu thấy có biểu hiện lâm sàng của bệnh chất trắng thì phải ngừng dùng thuốc ngay. Phải xem xét việc giảm liều thuốc kết hợp hoặc không dùng thuốc kết hợp

Điều trị triệu chứng phù hợp, nâng cao thể trạng.

Để điều trị phản ứng do truyền dịch (nổi mày đay, huyết áp tụt, phù mạch, thiếu oxygen, co thắt phế quản, thậm nhiễm phổi, suy hô hấp cấp, nhồi máu cơ tim, rung thất, sôc tim, phản vệ): Ngừng truyền, cho thở oxygen, dùng thuốc giãn phế quản, diphenhydramin, corticosteroid, thuốc co mạch ... tùy theo mức độ phản ứng nhẹ hay nặng. Sau khi đã giải quyết các phản ứng thì có thể truyền lại nhưng phải giảm tốc độ truyền ít nhất là 50%.

Nếu bệnh nhân có dấu hiệu bị nhiễm khuẩn, nấm hoặc virus: Phải dùng thuốc thích hợp.

Theo dõi sát sao các dấu hiệu tim mạch ở bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch trong và sau thời gian truyền thuốc. Điều trị thích hợp nếu có rối loạn tim mạch

Nếu bệnh nhân bị hội chứng tan khối u (suy thận cấp, kali huyết cao, natri huyết giảm, urê huyết tăng, phosphat huyết tăng) có thể chạy thận nhân tạo.

Liều lượng và cách dùng

Rituximab được dùng theo đường truyền tĩnh mạch sau khi được pha loãng. Không được tiêm thuốc chura pha loãng, không được tiêm tĩnh mạch nhanh.

Pha thuốc: Rút một lượng rituximab cần thiết rồi pha loãng bằng dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để thu được

dung dịch có nồng độ 1 - 4 mg/ml. Đỗ nhẹ nhàng dung dịch này vào túi để trộn; không lắc túi. Khi pha phải đảm bảo vô khuẩn. Trước khi truyền phải kiểm tra bằng mắt xem có tua, màu bát thường không; nếu có thì phải bỏ, không được dùng. Phải vứt bỏ thuốc thừa trong lọ.

Liều ban đầu được truyền với tốc độ 50 mg/giờ. Nếu không có hiện tượng phản ứng do truyền thì có thể cứ 30 phút tăng tốc độ truyền một lần tới tốc độ tối đa là 400 mg/giờ. Với người bệnh không bị phản ứng do truyền ngay từ lần đầu thi tốc độ truyền cho những lần sau bắt đầu là 100 mg/giờ rồi tăng dần từng nắc 30 phút cho đến khi đạt tốc độ tối đa là 400 mg/giờ.

Để giảm thiểu nguy cơ bị phản ứng do truyền rituximab, nên dùng acetaminophen và một thuốc kháng histamin trước mỗi lần truyền. Do người bệnh có thể bị hạ huyết áp thoáng qua trong lúc truyền thuốc, không nên dùng thuốc hạ huyết áp 12 giờ trước khi truyền rituximab.

Điều trị u lympho không Hodgkin:

Miễn dịch liệu pháp đôi với u nang lympho không Hodgkin (follicular non-Hodgkin lymphoma) hay u tái phát hoặc kháng thuốc mức độ thấp: Liều khuyên dùng là 375 mg/m²; truyền tĩnh mạch 1 lần/tuần trong 4 hoặc 8 tuần. Có thể thêm một đợt 4 tuần cho người bệnh có đáp ứng với thuốc nhưng khối u vẫn tiến triển. Xạ trị đôi với u nang lympho không Hodgkin hoặc u lympho không Hodgkin tái phát hoặc kháng thuốc mức độ thấp: Nếu dùng kết hợp với ibritumomab trong phác đồ trị liệu miễn dịch - xạ trị, rituximab liều 250 mg/m² được truyền 4 giờ trước khi dùng indium In 111 ibritumomab tiuxetan và 4 giờ trước khi dùng yttrium 90Y ibritumomab tiuxetan. Rituximab và liều indium I 111 britumomab tiuxetan để chụp hình phải được dùng 7 - 9 ngày trước khi truyền rituximab và liều điều trị của yttrium 90Y ibritumomab tiuxetan. Liều rituximab trong cách điều trị này thấp hơn liều rituximab dùng đơn độc.

U nang lympho không Hodgkin chưa được điều trị (điều trị bước 1): Liều khuyên dùng là 375 mg/m² truyền vào ngày 1 của mỗi chu kỳ hóa trị liệu bằng cyclophosphamid, vincristin, prednisolon; dùng tới 8 liều.

U lympho không Hodgkin độ ác tính thấp, không tiến triển: Phác đồ điều trị hàng đầu 6 - 8 chu kỳ hóa trị liệu gồm cyclophosphamid, vincristin, prednisolon; liều rituximab được khuyên dùng là 375 mg/m² truyền tĩnh mạch tuần 1 lần; 4 liều/6 tháng; có thể tới tổng số là 16 liều.

U lympho không Hodgkin có tế bào B lớn lan tỏa, chưa được điều trị: Liều khuyên dùng là 375 mg/m², truyền tĩnh mạch vào ngày 1 của mỗi chu kỳ hóa trị liệu (như phác đồ cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon) tổng liều là 8 liều.

Điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng lympho: Người bệnh dùng rituximab kết hợp với fludarabin và cyclophosphamid. Để phòng viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* và herpes, nên dùng rituximab trong suốt quá trình trị liệu và có thể kéo dài tới 12 tháng sau khi trị liệu đã ngừng.

Bạch cầu mạn dòng lympho chưa được điều trị (điều trị bước 1): Rituximab 375 mg/m² truyền tĩnh mạch vào ngày 0 của chu kỳ đầu tiên hóa trị liệu với fludarabin và cyclophosphamid (fludarabin và cyclophosphamid dùng vào các ngày 1 - 3 của mỗi chu kỳ dài 28 ngày); sau đó truyền 500 mg/m² vào ngày 1 của các chu kỳ tiếp theo. Dùng tới 6 liều.

Bạch cầu mạn dòng lympho đã được điều trị: Rituximab liều 375 mg/m² truyền tĩnh mạch vào ngày 0 của chu kỳ đầu tiên hóa trị liệu với fludarabin và cyclophosphamid (fludarabin và cyclophosphamid dùng vào các ngày 1 - 3 của mỗi chu kỳ dài 28 ngày); sau đó truyền 500 mg/m² vào ngày 1 của các chu kỳ tiếp theo. Dùng tới 6 liều.

Điều trị viêm khớp dạng thấp: Dùng glucocorticoid (methylprednisolon 100 mg tiêm tĩnh mạch) 30 phút trước khi truyền rituximab để giảm thiểu phản ứng nặng do truyền thuốc.

Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời rituximab với: BCG, belimumab, certolizumab pegol, clozapin, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus, các vắc xin sống.

Phải rất thận trọng khi dùng rituximab đồng thời với cisplatin do độc lén thận. Nếu dùng phải theo dõi chặt chẽ dấu hiệu thận bị độc. Dùng đồng thời rituximab với cyclophosphamid không ảnh hưởng lên phổi nhiễm toàn thân với cyclophosphamid.

Dùng đồng thời rituximab với fludarabin không ảnh hưởng lên phổi nhiễm toàn thân với fludarabin.

Rituximab làm tăng nồng độ/tác dụng của: Belimumab, certolizumab pegol, clozapin, các thuốc làm giảm đường huyết, leflunomide, natalizumab, các vắc xin sống.

Các thuốc làm tăng nồng độ/tác dụng của rituximab: Abciximab, các thuốc chống tăng huyết áp, denosumab, thảo mộc có tác dụng làm giảm đường huyết, pimecrolimus, roflumilast, tacrolimus (dùng tại chỗ), trastuzumab.

Echinacea làm giảm nồng độ/tác dụng của rituximab.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản lọ thuốc trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8 °C; không đông lạnh. Không lắc lọ thuốc, tránh ánh nắng trực tiếp.

Các dung dịch đã pha loãng để truyền ổn định ở nhiệt độ 2 - 8 °C trong 24 giờ và thêm 24 giờ nữa nếu để ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ

Không có tương kỵ giữa rituximab với các túi bàng polyvinylchlorid, polyethylen.

Quá liều và xử trí

Chưa có dữ liệu về ngộ độc cấp rituximab ở người bệnh đã dùng tới 500 mg/m².

Thông tin qui chế

Rituximab có trong Danh mục thuốc tân dược phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Mabthera.

ROCURONIUM BROMID

Tên chung quốc tế: Rocuronium bromide.

Mã ATC: M03AC09.

Loại thuốc: Thuốc giãn cơ, loại chẹn thần kinh - cơ không khử cực.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: 50 mg/5 ml; 100 mg/10 ml.

Được lý và cơ chế tác dụng

Rocuronium bromid là một aminosteroid, có hoạt tính chẹn thần kinh - cơ không khử cực, gây giãn cơ, có tác dụng nhanh và thời gian tác dụng trung bình. Sau khi tiêm, tác dụng giãn cơ xuất hiện trong vòng 1 - 2 phút, sau đó kéo dài 30 - 50 phút. Cơ chế tác dụng của rocuronium cũng tương tự các thuốc chẹn thần kinh - cơ không khử cực khác là do thuốc gắn với thụ thể acetylcholin ở mảng sau synap, do đó thuốc phong bế cạnh tranh tác dụng dẫn truyền của acetylcholin ở bản vận động của cơ vân. Các thuốc ức chế acetylcholinesterase như neostigmine hoặc edrophonium làm mất tác dụng này của rocuronium bromid.

Rocuronium không tác động đến ý thức, ngưỡng đau và não nên được sử dụng để giãn cơ trong phẫu thuật sau khi người bệnh đã mê và để đặt nội khí quản do tác dụng nhanh. Thuốc được cho là ít gây ADR đối với tim mạch và ít gây giải phóng histamin.

Dược động học

Sự phân bố thuốc được chia thành nhiều pha: Pha ban đầu phân bố nhanh có nửa đời 1 - 2 phút, tiếp theo là pha phân bố chậm có nửa đời 14 - 18 phút. Khoảng 30% liều thuốc được liên kết với protein huyết thanh. Nửa đời thải trừ là 1,4 - 1,6 giờ.

Chất chuyển hóa chính của rocuronium bromid là 17-desacetylrrocuronium được cho là có hiệu quả phong bế thần kinh - cơ yếu.

Rocuronium bromid được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, tới 40% liều thuốc được bài tiết theo con đường này sau 24 giờ. Rocuronium cũng được bài tiết vào mật.

Chỉ định

Giãn cơ trong phẫu thuật, đặt nội khí quản, hỗ trợ trong thực hiện hô hấp có điều khiển.

Chống chỉ định

Người có tiền sử phản ứng quá mẫn với rocuronium hoặc ion bromid.

Trẻ sơ sinh dưới 1 tháng.

Thận trọng

Rocuronium có tương tác với nhiều nhóm thuốc khác nhau, cần thận trọng khi dùng kết hợp với các thuốc khác.

Người bệnh suy gan, suy thận. Phải thận trọng vì tác dụng của thuốc có thể kéo dài với liều 0,6 mg/kg.

Ở người bệnh nhược cơ hoặc có hội chứng nhược cơ, một liều nhỏ thuốc giãn cơ loại chẹn thần kinh cơ cạnh tranh khử cực có thể gây tác dụng rất mạnh. Ở những người bệnh này, cần phải có máy kích thích thần kinh ngoại vi để theo dõi và chỉ sử dụng những liều thử nhỏ nhằm theo dõi sự đáp ứng của người bệnh đối với việc chỉ định liều dùng cho các thuốc giãn cơ.

Đối với những người bệnh mất cân bằng điện giải, tác dụng của rocuronium bromid có thể tăng.

Phải thận trọng dùng thuốc trong trường hợp phẫu thuật ở trạng thái hạ thân nhiệt do tác dụng của thuốc vừa mạnh vừa kéo dài, phải giảm liều.

Người bị bong thường kháng thuốc loại khử cực, có thể phải tăng liều. Ngược lại, đối với người suy nhược, suy kiệt, thuốc có thể tác dụng mạnh nên có thể phải giảm liều. Cần cẩn nhắc cẩn thận khi dùng rocuronium bromid lâu dài cho người thở máy vì có thể gây liệt kéo dài và yếu các cơ xương.

Rocuronium bromid chỉ được sử dụng khi có các trang thiết bị hỗ trợ hô hấp và có nhân viên kinh nghiệm trong thực hành hô hấp nhân tạo, đặc biệt cần hồi sức khi ngừng thở.

Thời kỳ mang thai

Cho đến nay chưa có đủ cơ sở để khuyến cáo dùng rocuronium bromid cho phụ nữ mang thai, do đó chỉ được sử dụng rocuronium bromid cho phụ nữ mang thai khi bác sĩ điều trị đã cân nhắc chắc chắn lợi ích lớn hơn nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Rocuronium bromid bài tiết vào sữa mẹ nhưng cũng được loại trừ nhanh nhờ có nửa đời ngắn, cho nên nếu phải dùng cho bà mẹ đang cho con bú thì phải ngừng cho con bú và vắt bỏ sữa trong vòng 12 giờ sau khi sử dụng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rocuronium bromid được coi là một thuốc ít gây tai biến cho hệ tim mạch và ít gây giải phóng histamin trong cơ thể.

Thường gặp, ADR > 1/100

Các nghiên cứu lâm sàng ở Châu Âu cho thấy hạ huyết áp (2%) và tăng huyết áp (2%) trong khi ở Mỹ chỉ thấy 0,1%. Sự khác biệt này là do cách đánh giá.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Loạn nhịp, điện tâm đồ bất thường, tim nhanh.

Tiêu hoá: Buồn nôn, nôn.

Hô hấp: Co thắt phế quản, náu.

Da: Phát ban, phù ở vùng tiêm, ngứa.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Sốc phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chuẩn bị sẵn sàng phương tiện và nhân lực cần thiết cho việc đặt ống nội khí quản, sử dụng oxygen và hô hấp hỗ trợ hoặc hô hấp điều khiển. Mặc dù rất hiếm sốc phản vệ nhưng phải chú ý phát hiện sớm để cấp cứu kịp thời.

Trong khi dùng thuốc nên có máy theo dõi giãn cơ để điều chỉnh liều sử dụng cho thích hợp.

Phải theo dõi và điều chỉnh ngay các rối loạn nặng về điện giải, pH máu, thể tích tuần hoàn trong quá trình sử dụng thuốc để tránh sự gia tăng tác dụng phong bế thần kinh - cơ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Rocuronium bromid được tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc truyền tĩnh mạch.

Liều lượng: Liều lượng phải được điều chỉnh cẩn thận, tuỳ theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bệnh. Nên dùng một máy kích thích dây thần kinh ngoại biên để giám sát chính xác mức độ giãn thần kinh - cơ, để giảm thiểu khả năng quá liều và để đánh giá hồi phục sau khi thần kinh - cơ bị chẹn ở người được gây mê và có dùng thuốc này. Phải giảm liều rocuronium bromid khi gây mê loại enfluran, isofluran... vì các thuốc này tăng tác dụng chẹn thần kinh - cơ.

Người lớn:

Liều khởi đầu (để đặt nội khí quản) thông thường là 0,6 mg/kg, tiêm tĩnh mạch nhanh. Sau khi tiêm, giãn cơ cần thiết để đặt nội khí quản đạt được trong vòng 1 phút (dao động từ 0,4 - 6 phút) và đa số người bệnh đã được đặt nội khí quản xong trong vòng 2 phút, giãn cơ tối đa thường có trong vòng 3 phút.

Khi dùng đồng thời với gây mê phối hợp nhiều thuốc, liều ban đầu này thường làm giãn cơ đủ cho lâm sàng khoảng 31 phút (dao động từ 15 - 85 phút). Nếu dùng liều ban đầu cao hơn (nhà sản xuất cho rằng có thể dùng liều ban đầu nếu cần tới 0,9 hoặc 1,2 mg/kg), như vậy làm giãn cơ đủ cho lâm sàng trong khoảng 58 phút (dao động từ 27 - 111 phút) hoặc 67 phút (dao động từ 38 - 160 phút), tương ứng với các liều trên.

Liều duy trì: Để đặt nội khí quản nhanh ở người đã được tiền mê và gây mê thỏa đáng, liều ban đầu rocuronium bromid 0,6 - 1,2 mg/kg đã tạo điều kiện tốt cho đặt nội khí quản trong khoảng dưới 2 phút.

Khi dùng đồng thời với gây mê phối hợp nhiều thuốc, liều duy trì thông thường ở người lớn là 0,1 - 0,15 mg/kg hoặc 0,2 mg/kg, làm giãn cơ đủ cho lâm sàng trong khoảng 12 phút (dao động từ 2 - 31 phút), 17 phút (dao động từ 6 - 50 phút) hoặc 24 phút (dao động từ 7 - 69 phút) tương ứng với các liều trên. Một cách khác, có thể truyền tĩnh mạch liên tục liều duy trì, nhưng chỉ cho khi nào có biểu hiện hồi phục sớm rõ sau khi tiêm tĩnh mạch liều ban đầu. Tốc độ truyền dao động từ 4 - 16 microgam/kg/phút.

Trẻ em:

Trẻ em (1 - 14 tuổi) và trẻ bú mẹ (1 - 12 tháng tuổi) khi gây mê bằng halothan, độ nhạy cảm với rocuronium bromid giống như ở

người lớn, nhưng thời gian xuất hiện giãn cơ và thời gian giãn cơ ngắn hơn so với người lớn. Chưa có dữ liệu nào cho phép khuyến cáo dùng rocuronium bromid cho trẻ nhỏ từ 0 - 1 tháng tuổi.

Liều ban đầu: Khi dùng đồng thời với gây mê bằng halothan ở trẻ em từ 3 tháng tuổi - 12 tuổi, liều ban đầu đã được dùng là 0,6 mg/kg. Giãn cơ tối đa thường có trong vòng 1 phút (dao động từ 0,5 - 3,3 phút). Liều này tạo điều kiện cho đặt nội khí quản trong vòng 1 phút và làm giãn cơ đủ cho lâm sàng trong khoảng 41 phút (dao động từ 24 - 68 phút) ở trẻ em từ 3 - 12 tháng tuổi và trong khoảng 27 phút (dao động 17 - 41 phút) ở trẻ em trên 1 tuổi - 12 tuổi. Liều duy trì:

Có thể phải cho nhiều lần liều duy trì ở trẻ em 1 - 12 tuổi so với người lớn, ở trẻ nhỏ từ 3 - 12 tháng tuổi, thời gian hồi phục tự nhiên tương tự như ở người lớn. Liều duy trì 0,075 - 0,125 mg/kg được bắt đầu khi chẹn thần kinh - cơ trở lại 25% trị số kiểm tra và liều này làm giãn cơ lâm sàng trong khoảng 7 - 10 phút. Một cách khác, có thể cho truyền tĩnh mạch liên tục liều duy trì ở trẻ em từ 3 tháng đến 12 tuổi với tốc độ truyền 12 microgam (0,012 mg)/kg/phút khi chẹn thần kinh - cơ còn 10% trị số kiểm tra.

Với người bệnh béo phì (có cân nặng vượt quá 30% trọng lượng cơ thể lý tưởng của họ): Nhà sản xuất khuyên cáo liều phải được dựa theo trọng lượng khối cơ thể không mỡ.

Người cao tuổi hoặc người bệnh suy thận và suy gan: Liều duy trì giảm: 75 - 100 microgam/kg (0,075 - 0,10 mg/kg).

Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời với suxamethonium. Chỉ dùng rocuronium cho đến khi dấu hiệu của suxamethonium đã hết.

Một số chất có thể làm tăng tác dụng của rocuronium: Các thuốc gây mê bay hơi như isofluran, enfluran, desfluran hoặc halothan, các thuốc gây mê hay dùng kết hợp, một số kháng sinh dùng phối hợp như aminosid, polymycin, lincosamid, tetracyclin, chất đối kháng calci, thuốc tiêm chứa magnesi.

Các thuốc đối kháng làm giảm tác dụng của rocuronium: Thuốc ức chế cholinesterase, các thuốc chữa động kinh như carbamazepin hoặc phenytoin khi dùng kéo dài.

Các tương tác bắt lợi tăng lên ở số lớn người bệnh có chức năng thần kinh - cơ bị suy yếu và hoạt tính enzym cholinesterase huyết bì giảm.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch tiêm đóng ống hàn kín, đặt trong hộp, bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C (tránh đông lạnh), tránh ánh sáng, để xa tầm với của trẻ em. Khi đưa ra nhiệt độ phòng, không sử dụng khi để quá 60 ngày. Chỉ dùng thuốc một lần. Bỏ phần thuốc thừa còn lại nếu chưa dùng hết.

Tương ky

Không trộn lẫn thuốc tiêm rocuronium bromid với các dung dịch kiềm (ví dụ dung dịch tiêm barbiturat) trong cùng một bơm tiêm hoặc tiêm truyền cùng một lúc bằng cùng một dây truyền dịch.

Rocuronium tương ky với các dung dịch có chứa các chất sau: Amoxicilin, amphotericin, azathioprin, cefazolin, cloxacilin, dexamethason, diazepam, enoximon, erythromycin, famotidin, furosemid, hydrocortison (succinat natri), insulin, intralipid, methohexital, methylprednisolon, prednisolon (succinat natri), thiopental, trimethoprim và vancomycin.

Tương hợp: Rocuronium bromid có thể pha vào các dung dịch sau: Dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5%, Ringer lactat.

Dùng trong vòng 24 giờ sau khi pha.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Yếu cơ, suy hô hấp, ngừng thở trong quá trình phẫu thuật và gây mê.

Xử trí: Điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Duy trì thông khí bằng hô hấp hỗ trợ hoặc hô hấp điều khiển cho đến khi hô hấp trở lại hoàn toàn bình thường.

Có thể sử dụng các thuốc ức chế cholinesterase với liều phù hợp như neostigmin, pyridostigmin hoặc edrophonium để làm đảo ngược tác dụng giãn cơ của rocuronium bromid. Trong trường hợp các thuốc trên chưa tác dụng phải duy trì hô hấp hỗ trợ cho đến khi người bệnh tự thở được. Cũng cần lưu ý rằng nếu sử dụng nhắc lại các thuốc ức chế cholinesterase có thể rất nguy hiểm cho người bệnh.

Thông tin qui chế

Rocuronium bromid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Esmeron; Rocuronium Kabi; Rocuronium-hameln.

ROSIGLITAZON

Cục Quản lý Dược đã có thông báo ngừng cấp giấy phép nhập khẩu, ngừng tiếp nhận hồ sơ đăng ký, không cấp số đăng ký đối với thuốc chứa rosiglitazon (xem Thông tin quy chế) do nguy cơ đối với tim mạch. Các thông tin dưới đây có tính chất tham khảo.

Tên chung quốc tế: Rosiglitazone.

Mã ATC: A10BG02.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường typ 2, dẫn chất thiazolidindion.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dùng dạng rosiglitazon maleat: viên nén bao phim chứa 2 mg, 4 mg và 8 mg rosiglitazon base.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Rosiglitazon là một thuốc điều trị bệnh đái tháo đường typ 2 thuộc nhóm thiazolidindion, có tác dụng cải thiện sự nhạy cảm của insulin với tế bào đích, do đó cải thiện sự kiểm soát glucose huyết. Rosiglitazon là chất chủ vận mạnh và rất chọn lọc với thụ thể nhân PPAR gamma (thụ thể gamma hoạt hóa bởi chất tăng sinh peroxisom). Ở người, thụ thể PPAR gamma được thấy chủ yếu ở các mô đích của insulin như mô mỡ, cơ vân và gan. Sự hoạt hóa thụ thể PPAR gamma điều hòa sự sao chép các gen đáp ứng với insulin, các gen này có vai trò kiểm soát sự sản xuất, vận chuyển và sử dụng glucose và điều hòa chuyển hóa acid béo.

Rosiglitazon làm giảm glucose huyết cả lúc đói, cả sau khi ăn ở người bệnh đái tháo đường typ 2 (đái tháo đường không phụ thuộc insulin) do làm tăng sự nhạy cảm của các tế bào đích đối với insulin. Do đó sự thu nạp và sử dụng glucose ở các mô ngoại vi (cơ xương, mô mỡ) được tăng cường, sự tái tạo glucose và sự sản sinh glucose ở gan bị ức chế.

Rosiglitazon làm giảm sự kháng insulin, nên làm giảm nồng độ của cả glucose huyết, cả insulin huyết và HbA1c (hemoglobin glycosylat). Rosiglitazon có chiều hướng làm giảm triglycerid và làm tăng LDL và HDL. Tỷ lệ LDL/HDL tăng tối đa trong 2 tháng đầu điều trị sau đó giảm dần.

Khác với các sulfonylurê, rosiglitazon không gây tăng tiết insulin từ tế bào beta tuyến tụy, thuốc không có hiệu quả nếu không có insulin. Giống như các biguanid (thí dụ metformin) và các chất ức chế alpha-glucosidase (acarbose), rosiglitazon không gây hạ glucose huyết ở người không bị đái tháo đường, thậm chí khi dùng liều khá cao. Vì vậy gọi rosiglitazon là thuốc chống tăng glucose huyết hay là thuốc chống đái tháo đường đúng hơn là thuốc hạ glucose huyết.

Dược động học

Rosiglitazon được hấp thu nhanh sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 1 giờ sau khi uống. Sử dụng rosiglitazon cùng với thức ăn không ảnh hưởng đến lượng thuốc hấp thu, nhưng nồng độ đỉnh giảm khoảng 28% và kéo dài thời gian nồng độ thuốc đạt tới đỉnh (1,75 giờ). Những thay đổi này không có ý nghĩa trên lâm sàng, vì vậy có thể uống rosiglitazon vào bữa ăn hoặc xa bữa ăn. Sinh khả dụng của rosiglitazon là 99%, nửa đời trong huyết tương là 3 - 4 giờ. Rosiglitazon liên kết với protein huyết tương tới trên 99%, chủ yếu là với albumin; thể tích phân bố là 17,6 lít.

Rosiglitazon được chuyển hóa chủ yếu ở gan nhờ isoenzym CYP2C8, còn isoenzym CYP2C9 chỉ tham gia chuyển hóa một phần. Con đường chuyển hóa chính là khử N-methyl và hydroxyl hóa, sau đó được liên hợp với acid sulfuric và acid glucuronic. Các chất chuyển hóa này có hoạt tính rất thấp so với bản thân rosiglitazon. Rosiglitazon và các chất chuyển hóa được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (64%) và qua phân (23%).

Các thông số dược động học của rosiglitazon ít thay đổi giữa người trẻ và người cao tuổi, giữa nam và nữ.

Chỉ định

Rosiglitazon được chỉ định trong điều trị đái tháo đường typ 2:

Đơn trị liệu: Dùng cho những người bệnh (đặc biệt là những người quá cân) mà không kiểm soát được đầy đủ glucose huyết bằng chế độ ăn và luyện tập và không dùng được metformin vì lý do chống chỉ định hoặc không dung nạp.

Phối hợp hai thuốc: Rosiglitazon được dùng phối hợp với metformin cho những người bệnh (đặc biệt là những người quá cân) mà không kiểm soát glucose huyết được thỏa đáng bằng metformin đơn trị liệu ở liều tối đa.

Rosiglitazon cũng được dùng phối hợp với một sulfonylurê khi đơn trị liệu bằng sulfonylurê không kiểm soát glucose huyết được thỏa đáng.

Phối hợp ba thuốc: Có thể dùng phối hợp rosiglitazon với metformin và sulfonylurê (đặc biệt là những người quá cân) khi phối hợp hai thuốc này không kiểm soát được đường huyết một cách thỏa đáng. Tránh dùng phối hợp rosiglitazon với insulin.

Điều trị đái tháo đường typ 2 phải bao gồm biện pháp ăn uống hợp lý, giảm thể trọng và tập luyện là các biện pháp cần thiết, giúp cải thiện sự nhạy cảm với insulin. Điều này không chỉ quan trọng trong giai đoạn khởi đầu điều trị mà còn phải thực hiện trong suốt quá trình điều trị với thuốc.

Chống chỉ định

Quá mẫn với rosiglitazon hoặc các thành phần khác của chế phẩm. Suy tim hoặc tiền sử suy tim (từ độ 3 đến độ 4).

Hội chứng động mạch vành cấp: Đau thắt không ổn định, nhồi máu cơ tim.

Nhiễm acid ceton hoặc tiền hôn mê do đái tháo đường.

Người bệnh đái tháo đường typ 1 và/hoặc tăng đường huyết triệu chứng ở các bệnh khác.

Người mang thai, người đang cho con bú.

Thận trọng

Các thiazolidindion, bao gồm rosiglitazon có thể gây hoặc làm nặng thêm suy tim sung huyết; phải theo dõi chặt chẽ về các dấu hiệu hoặc triệu chứng của suy tim sung huyết (thí dụ tăng cân nhanh, khó thở, phù), đặc biệt là sau khi bắt đầu điều trị hoặc tăng liều. Có nước cồn chống chỉ định dùng rosiglitazon cho người bệnh suy tim ở bất kỳ giai đoạn nào (từ độ 1 đến độ 4). Thận trọng khi dùng cho người bệnh bị phù vì có thể làm tăng thể tích huyết tương và/hoặc gây giữ nước, dẫn đến suy tim. Có sự tăng cân liên quan

đến liều trong khi sử dụng, cơ chế chưa rõ nhưng có lẽ liên quan đến giữ nước và tích lũy mỡ. Sử dụng rosiglitazon cũng có thể liên quan đến đau thắt ngực và nhồi máu cơ tim. Thận trọng khi dùng ở người bệnh có nguy cơ sự cố tim mạch và phải theo dõi chặt chẽ. Phải ngừng thuốc nếu có bất kỳ tình trạng xấu đi của tim.

Điều trị phối hợp với các thuốc hạ đường huyết khác có thể gây tăng nguy cơ hạ đường huyết. Có thể phải giảm liều của thuốc phối hợp. Không khuyến cáo dùng cùng với các nitrat do tăng nguy cơ thiếu máu cục bộ cơ tim. Tránh dùng rosiglitazon cùng với insulin do tăng nguy cơ phù, suy tim sung huyết và sự cố thiếu máu cục bộ cơ tim.

Dùng thận trọng ở người bệnh có enzym gan (AST hoặc ALT) cao; không khởi đầu dùng rosiglitazon cho người có bệnh gan nhẹ hoạt động hoặc có ALT > 2,5 lần giới hạn trên của bình thường. Trong quá trình điều trị nếu ALT > 3 lần giới hạn trên của bình thường thì phải ngừng thuốc.

Phân tích các thử nghiệm dài hạn cho thấy có sự tăng tỷ lệ gãy xương ở những phụ nữ điều trị rosiglitazon, phần lớn gãy xương xảy ra ở cánh tay, bàn tay và bàn chân (khác với gãy xương hông hoặc cột sống vẫn thường xảy ra khi bị loãng xương sau mẫn kinh). Có thể giảm hemoglobin/thể tích huyết cầu và/hoặc số lượng bạch cầu (nhẹ), liên quan đến tăng thể tích huyết tương và/hoặc liên quan đến liều, thận trọng khi dùng cho người bệnh thiếu máu.

Rosiglitazon có liên quan đến sự xấu đi hoặc mới xuất hiện của phù hoàng điểm ở người bệnh đãi tháo đường. Thận trọng khi dùng rosiglitazon cho người bệnh đã bị phù hoàng điểm hoặc bệnh lý vũng mạc do đáy tháo đường. Phải xem xét ngừng rosiglitazon cho người bệnh nào phản ánh thị lực xấu đi. Những người bệnh này phải được khám mắt. Thận trọng khi dùng cho phụ nữ tiền mãn kinh, không phóng noãn; có thể tiếp tục rụng trứng, tăng nguy cơ có thai. Chưa xác định tính an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em. Được động học của rosiglitazon ở người suy thận không khác nhiều so với người bình thường, nên không cần phải điều chỉnh liều. Nhưng metformin bị chống chỉ định cho người suy thận, do đó không phối hợp metformin với rosiglitazon để điều trị cho người suy thận.

Rosiglitazon không gây buồn ngủ, không gây hạ glucose huyết nên ít ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Cần chú ý đến tụt glucose huyết khi dùng phối hợp rosiglitazon với các thuốc làm hạ glucose huyết khác. Trường hợp đó phải giảm liều thuốc phối hợp.

Thời kỳ mang thai

Chưa có tư liệu đầy đủ trên phụ nữ mang thai. Vì vậy không dùng rosiglitazon cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa xác định được rosiglitazon có tiết vào sữa mẹ hay không. Vì vậy không dùng rosiglitazon cho người cho con bú. Nếu dùng thuốc thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi điều trị phối hợp, tỷ lệ một số tác dụng không mong muốn (thí dụ thiếu máu, phù, hạ glucose huyết) có thể cao hơn.

Thường gặp, ADR >1/100

Nội tiết và chuyển hóa (>10 %): LDL-cholesterol tăng, cholesterol toàn phần tăng, tăng cân.

Tim mạch: Phù (5%), tăng huyết áp (4%), suy tim (2 - 3%) ở bệnh nhân đang dùng insulin, tỷ lệ có thể cao hơn ở bệnh nhân có suy tim từ trước, thiếu máu cục bộ cơ tim (3%).

Thần kinh trung ương: Nhức đầu (6%).

Nội tiết và chuyển hóa: Hạ glucose huyết (1 - 3%). Nếu phối hợp với insulin (12 - 14%).

Tiêu hóa: Īa chảy (3%).

Máu: Thiếu máu (2%).

Thần kinh cơ và xương: Gãy xương (tới 9%), tỷ lệ mắc ở phụ nữ cao hơn, thường ở cánh tay, bàn tay hoặc bàn chân; đau khớp (5 %), đau lưng (4 - 6%).

Hô hấp: Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (4 - 10%), viêm mũi họng (6%).

Ít gặp, ADR <1/100: (giới hạn ở những ADR quan trọng hoặc đe dọa tính mạng)

Phản vệ, đau thắt ngực, phù mạch, tăng bilirubin, nhìn mờ, ngừng tim, khó thở, bệnh động mạch vành, huyết khối động mạch vành, hematocrit giảm, hemoglobin giảm, suy gan, viêm gan, HDL cholesterol giảm, vàng da (có hồi phục), phù điểm vàng, nhồi máu cơ tim, tràn dịch màng phổi, ngứa, phù phổi, ban, hội chứng Stevens-Johnson, giảm tiêu cầu, tăng enzym gan, mày đay, giảm thị lực, tăng cân (nhanh, quá mức, thường do út dịch), bạch cầu giảm. Ghi chú: Một số ca (hiếm gặp) tổn thương tế bào gan ở nam giới độ tuổi 60 trong vòng 2 - 3 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng rosiglitazon. Khi ngừng thuốc, chức năng gan cải thiện nhanh và hết triệu chứng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tai biến thường nhẹ và giảm dần rồi mất đi trong quá trình điều trị. Rất ít trường hợp nặng phải ngừng thuốc.

Riêng tổn thương gan, đã thấy có trường hợp không hồi phục. Vì vậy, cần xét nghiệm chức năng gan trước khi điều trị. Nếu ALT cao hơn 3 lần giới hạn trên của bình thường thì không được dùng rosiglitazon. Trong quá trình điều trị, phải xét nghiệm chức năng gan mỗi tháng một lần trong 6 tháng đầu tiên, 2 tháng một lần trong 6 tháng còn lại của năm đầu, sau đó 3 - 6 tháng một lần. Phải xét nghiệm ngay khi thấy có biểu hiện rối loạn chức năng gan (buồn nôn, nôn, đau bụng, mệt, chán ăn). Khi thấy phát triển bệnh gan và vàng da, phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách sử dụng

Dùng rosiglitazon đơn trị liệu:

Liều khởi đầu là 4 mg/ngày, uống một lần hoặc chia làm 2 lần, sáng và tối, vào bữa ăn hoặc sau bữa ăn. Nếu đáp ứng không thỏa đáng sau 8 - 12 tuần điều trị thì có thể tăng liều lên đến 8 mg/ngày, uống một lần hoặc chia làm 2 lần trong ngày. Trong các thí nghiệm lâm sàng, phác đồ dùng 4 mg hai lần mỗi ngày làm giảm nhiều nhất đường huyết lúc đói và HbA1c. Tác dụng thể hiện dần dần và đạt tối đa sau khoảng 8 tuần điều trị.

Rosiglitazon phối hợp với metformin:

Nếu dùng metformin mà không kiểm soát được glucose huyết thì phối hợp với rosiglitazon. Liều khởi đầu của rosiglitazon là 4mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia 2 lần. Nếu đáp ứng chưa thỏa đáng sau 8 - 12 tuần điều trị, thì có thể tăng liều rosiglitazon lên đến 8 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần trong ngày. Hiện đã có thuốc phối hợp rosiglitazon với metformin với tên biệt dược là Avandamet.

Rosiglitazon phối hợp với sulfonylurê: Liều của rosiglitazon khi phối hợp là 4 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia 2 lần trong ngày trong khi liều của sulfonylurê vẫn giữ nguyên. Nếu đáp ứng chưa thỏa đáng sau 8 - 12 tuần điều trị thì có thể tăng liều của rosiglitazon lên 8 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần trong ngày. Nếu xảy ra hạ glucose huyết, thì phải giảm liều của sulfonylurê.

Rosiglitazon phối hợp với metformin và sulfonylurê: Liều khởi đầu của rosiglitazon là 4 mg/ngày, uống một lần hay chia làm 2 lần trong ngày. Nếu đáp ứng glucose huyết chưa thỏa đáng sau 8 - 12 tuần điều trị thì có thể tăng liều rosiglitazon lên 8 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần trong ngày. Nếu xảy ra hạ glucose huyết thì phải giảm liều của sulfonylurê.

Trẻ em: Không có dữ liệu về sử dụng rosiglitazon của trẻ em dưới 10 tuổi. Với trẻ em từ 10 đến 17 tuổi, dữ liệu cũng rất hạn chế. Không khuyến cáo dùng rosiglitazon cho trẻ em.

Tương tác thuốc

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy rosiglitazon được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C8 của cytochrom P450, còn với CYP2C9 là thứ yếu.

Khi dùng đồng thời rosiglitazon và gemfibrozil (là 1 chất ức chế CYP2C8), nồng độ rosiglitazon trong huyết tương tăng lên gấp đôi: Do nguy cơ tiềm ẩn tăng tác dụng không mong muốn, có thể cần phải giảm liều của rosiglitazon và phải theo dõi chặt chẽ glucose huyết.

Khi dùng đồng thời rosiglitazon và rifampicin (là 1 chất cảm ứng CYP2C8), nồng độ rosiglitazon trong huyết tương giảm 66%. Không loại trừ một số chất cảm ứng khác (thí dụ phenytoin, carbamazepin, phenobarbital) cũng có thể làm thay đổi nồng độ của rosiglitazon, nên cần, phải tăng liều của rosiglitazon và theo dõi chặt chẽ glucose huyết.

Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng với các cơ chất hoặc các chất ức chế của CYP2C9.

Dùng đồng thời với các thuốc chống đái tháo đường uống khác như metformin, glibenclamid và acarbose không gây tương tác có ý nghĩa với rosiglitazon. Uống rượu vừa phải không làm thay đổi sự kiểm soát đường huyết đạt được với rosiglitazon.

Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng khi uống rosiglitazon với digoxin, warfarin (cơ chất của CYP2C9), nifedipin, ethinylestradiol và norethindron (cơ chất của CYP3A4).

Dùng các chất chống viêm không steroid hoặc insulin cùng với rosiglitazon có thể làm tăng nguy cơ phù và suy tim.

Ở người khỏe mạnh, ketoconazol làm tăng nồng độ huyết tương và nửa đời thải trừ của rosiglitazon, có lẽ do ức chế isoenzym CYP2C8.

Độ ổn định và bảo quản

Rosiglitazon được bảo quản trong bao bì kín, để ở nhiệt độ bình thường (15 - 30 °C), tránh ánh nắng trực tiếp.

Quá liều và xử trí

Chưa có nhiều nghiên cứu về dùng quá liều rosiglitazon. Trong thử nghiệm lâm sàng trên người tình nguyện khỏe mạnh, rosiglitazon đã được uống đến liều 20 mg vẫn dung nạp tốt. Nếu xảy ra quá liều, cần cẩn cứ vào các biểu hiện nhiễm độc trên lâm sàng để có biện pháp điều trị hỗ trợ thích hợp tùy tình trạng của người bệnh.

Thông tin quy chế

Cục Quản lý Dược đã có Công văn số 3886/QLD-ĐK ngày 22/3/2011 thông báo ngừng cấp giấy phép nhập khẩu, ngừng tiếp nhận hồ sơ đăng ký, không cấp số đăng ký mới và đăng ký lại đối với thuốc chứa rosiglitazon.

ROXITHROMYCIN

Tên chung quốc tế: Roxithromycin.

Mã ATC: J01FA06.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm macrolid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha hỗn dịch uống: 50 mg/gói.

Hỗn dịch uống: 50 mg roxithromycin/5 ml, lọ 30 ml.

Viên nén hòa tan: 50 mg.

Viên nén bao phim: 100 mg, 150 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Roxithromycin là kháng sinh nhóm macrolid. Tương tự như erythromycin và các macrolid khác, roxithromycin gắn thuận

nghịch với tiêu đơn vị 50S của ribosom vi khuẩn nhạy cảm, ức chế tổng hợp protein và nhờ đó ức chế sự phát triển của tế bào vi khuẩn. Tác dụng của các macrolid chủ yếu là kim hâm sự phát triển của vi khuẩn nhưng có thể diệt khuẩn ở nồng độ cao đối với các chủng rất nhạy cảm. Tác dụng của chúng tăng lên ở pH kiềm nhẹ (khoảng 8,5), đặc biệt với các vi khuẩn Gram âm.

Giới hạn nồng độ để phân loại tính nhạy cảm của vi khuẩn đối với roxithromycin: Nhạy (S) ≤ 1 mg/lít và kháng (R) ≥ 4 mg/lít. Cần hết sức lưu ý vì hiện nay kháng sinh macrolid bị kháng rất nhiều.

Các vi khuẩn nhạy cảm

Gram dương hiếu khí: *Bacillus cereus*, *Corynebacterium diphtheriae*, cầu khuẩn đường ruột, *Rhodococcus equi*, *Staphylococcus* nhạy cảm methicillin, *Streptococcus* nhóm B hoặc không phân nhóm, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*.

Gram âm hiếu khí: *Bordetella pertussis*, *Branhamella catarrhalis*, *Campylobacter*; *Legionella*, *Moxarella*.

Vi khuẩn kỵ khí: *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Propionibacterium acnes*.

Vi khuẩn khác: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia*, *Coxiella*, *Leptospires*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Treponema pallidum*.

Vi khuẩn nhạy trung bình:

Gram âm hiếu khí: *Haemophilus*, *Neisseria gonorrhoeae*

Vi khuẩn kỵ khí: *Clostridium perfringens*

Vi khuẩn khác: *Ureaplasma urealyticum*.

Vi khuẩn kháng thuốc

Gram dương hiếu khí: *Corynebacterium jeikeium*, *Nocardia asteroides*.

Gram âm hiếu khí: *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*.

Vi khuẩn kỵ khí: *fusobacterium*.

Vi khuẩn khác: *Mycoplasma hominis*.

Dược động học

Sau khi uống, thuốc hấp thu với sinh khả dụng khoảng 50%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 6 - 8 microgam/ml đạt được khoảng 2 giờ sau khi uống một liều đơn 150 mg. Hấp thu thuốc bị giảm khi uống sau bữa ăn.

Roxithromycin phân bố rộng rãi vào các mô và dịch của cơ thể, đạt được nồng độ cao trong bạch cầu nhưng không qua được hàng rào máu não. Một lượng nhỏ thuốc được thải trừ vào sữa. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 96%, chủ yếu với alpha 1-acid glycoprotein ở nồng độ tối thiểu trong huyết tương, nhưng chỉ khoảng 87% ở nồng độ tối đa thông thường.

Một lượng nhỏ roxithromycin chuyển hóa tại gan, phần lớn liều dùng được thải trừ qua phân ở dạng còn nguyên hoạt tính và chất chuyển hóa, 7 - 10% thải trừ qua thận và khoảng 15% thải trừ qua đường hô hấp. Nửa đời thải trừ khoảng 8 - 13 giờ, kéo dài hơn ở bệnh nhân suy gan hoặc thận hoặc ở trẻ em. Thuốc không bị thải bởi thải tách máu qua lọc màng bụng.

Chỉ định

Roxithromycin được chỉ định để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm.

Tương tự erythromycin, roxithromycin được sử dụng cho các trường hợp sau: Viêm ruột nặng do *Campylobacter*, hạ cam, bạch hầu, các bệnh do *Legionella*, viêm kết mạc ở trẻ sơ sinh, ho gà, nhiễm khuẩn đường hô hấp bao gồm viêm phế quản, viêm phổi (do *Mycoplasma*, viêm phổi không điển hình, do *Streptococcus*), viêm xoang. Dùng phối hợp neomycin để dự phòng phẫu thuật đường ruột, phối hợp với các thuốc khác trong phác đồ điều trị bệnh than theo đường hô hấp hoặc tiêu hóa. Ngăn ngừa bạch hầu ở người bệnh không được chủng ngừa và ho gà ở người bệnh không được hoặc được chủng ngừa một phần.

Dùng thay thế khi dị ứng penicilin trong các trường hợp sau: Bệnh do *Actinomyces*, *Leptospira*, *Listeria*, nhiễm khuẩn miêng, viêm tai giữa (thường phối hợp với một sulfonamid như sulfafurazol), viêm chậu hông do *Neisseria gonorrhoeae*, viêm họng và nhiễm khuẩn da do *Staphylococcus* hoặc *Streptococcus*. Điều trị ngăn ngừa nhiễm khuẩn do liên cầu nhóm A trong thời kỳ chu sinh, thấp khớp cấp và nhiễm khuẩn ở người bệnh bị cắt lách.

Dùng thay thế cho tetracyclin cho bệnh nhân dị ứng penicilin bị bệnh Lyme giai đoạn sớm là phụ nữ mang thai và trẻ nhỏ, người bị bệnh tả, nhiễm *Chlamydia* hoặc *Chlamydophila*.

Chống chỉ định

Quá mẫn với roxithromycin hoặc với kháng sinh nhóm macrolid khác hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Không dùng đồng thời roxithromycin với alcaloid cựa lõa mạch gây co mạch (dihydroergotamin, ergotamin) do nguy cơ gây hoại tử đầu chi.

Không dùng đồng thời với cisaprid do nguy cơ loạn nhịp thất nghiêm trọng, có thể gây xoắn đỉnh.

Phụ nữ nuôi con bú đang sử dụng cisaprid.

Thận trọng

Không khuyến cáo sử dụng roxithromycin cho người bệnh suy giảm chức năng gan. Trong trường hợp bắt buộc phải sử dụng, cần giám liều đi một nửa và thường xuyên theo dõi chức năng gan.

Độ an toàn của roxithromycin trên người bệnh suy giảm chức năng thận chưa được xác định và cũng chưa có chế độ hiệu chỉnh liều cụ thể.

Không cần hiệu chỉnh liều roxithromycin khi dùng cho người cao tuổi. Trong một số trường hợp, các macrolid bao gồm cả roxithromycin có thể làm kéo dài QT. Vì vậy cần thận trọng khi sử dụng roxithromycin cho người bệnh có hội chứng khoảng QT kéo dài bẩm sinh, người bệnh có yếu tố nguy cơ gây loạn nhịp tim (ví dụ: Hạ kali huyết, hạ magnezi huyết, chậm nhịp tim đáng kể trên lâm sàng), người bệnh đang dùng thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và nhóm III. Cần theo dõi người bệnh trên lâm sàng và điện tâm đồ. Tương tự như các macrolid khác, roxithromycin có thể làm nặng thêm bệnh nhược cơ.

Thời kỳ mang thai

Để an toàn, tốt nhất là không nên sử dụng roxithromycin cho phụ nữ mang thai. Các dữ liệu trên động vật cho thấy thuốc không gây độc hoặc quái thai, tuy nhiên dữ liệu trên người còn chưa đầy đủ.

Thời kỳ cho con bú

Roxithromycin bài tiết vào sữa với nồng độ tương đương hoặc cao hơn nồng độ thuốc trong huyết tương. Tuy nhiên, nồng độ thuốc trong sữa là không đáng kể so với liều dùng cho trẻ em.

Có thể dùng roxithromycin cho phụ nữ nuôi con bú. Nếu trẻ bú mẹ có biểu hiện trên đường tiêu hóa như tiêu chảy, nhiễm *candida* đường tiêu hóa, cần tạm thời ngừng cho bú hoặc ngừng sử dụng thuốc.

Chống chỉ định sử dụng macrolid cho phụ nữ nuôi con bú nếu trẻ bú mẹ đang dùng cisaprid do nguy cơ tương tác thuốc ở trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Miễn dịch: Phản ứng quá mẫn: Mày đay, phù Quincke, ban xuất huyết, co thắt phế quản, sôc phản vệ.

Da: Phát ban, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell.

Tim mạch: Kéo dài khoảng QT, loạn nhịp thất, rung thất.

Thần kinh trung ương: Chóng mặt hoa mắt, đau đầu, ảo giác, chứng dị cảm, giảm khứu giác và/hoặc vị giác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiêu hóa: Tăng enzym gan trong huyết thanh. Viêm gan ứ mật, triệu chứng viêm tụy (rất hiếm).

Khác: Tăng các vi khuẩn kháng thuốc, bội nhiễm, viêm phổi tăng bạch cầu ura acid cấp tính.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi gặp các phản ứng nghiêm trọng, cần ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Roxithromycin được dùng uống. Nên uống thuốc trước bữa ăn ít nhất 15 phút.

Người lớn: 150 mg/lần, 2 lần/ngày.

Trẻ em: Cân nặng từ 6 kg đến 40 kg uống 5 - 8 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần.

Đợt điều trị kéo dài không quá 10 ngày.

Tương tác thuốc

So với erythromycin, roxithromycin có ái lực yếu hơn đối với cytochrome P₄₅₀ nên ít gây tương tác hơn.

Cisaprid: Có khả năng gây loạn nhịp trầm trọng. Chống chỉ định phối hợp.

Alcaloid cựa lõa mạch (dihydroergotamin, ergotamin): Roxithromycin ức chế chuyển hóa các thuốc này tại gan, có nguy cơ gây hoại tử đầu chi. Chống chỉ định phối hợp.

Các thuốc kích thích dopamin (bromocriptin, cabergolin, lisurid, pergolid): Roxithromycin làm tăng nồng độ các thuốc này trong huyết tương, tăng khả năng xuất hiện các dấu hiệu của quá liều. Không nên phối hợp roxithromycin và các thuốc này.

Colchicin: Roxithromycin làm tăng tác dụng không mong muốn của colchicin, có nguy cơ dẫn tới tử vong. Không phối hợp hai thuốc.

Thuốc chống đông đường uống: Tăng tác dụng khi dùng đồng thời roxithromycin, gây nguy cơ chảy máu. Cần thường xuyên theo dõi INR. Điều chỉnh liều thuốc chống đông trong quá trình điều trị với kháng sinh macrolid và sau khi ngừng thuốc.

Ciclosporin: Roxithromycin nguy cơ làm tăng nồng độ ciclosporin trong máu, thận trọng khi phối hợp.

Thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và nhóm III, hoặc các thuốc có tác dụng gây ra yếu tố nguy cơ gây loạn nhịp tim (ví dụ: Hạ kali huyết, hạ magnezi huyết, chậm nhịp tim đáng kể trên lâm sàng) khi phối hợp với roxithromycin có nguy cơ gây loạn nhịp thất, đặc biệt là xoắn đỉnh. Cần theo dõi người bệnh trên lâm sàng và điện tâm đồ. Làm tăng nhẹ nồng độ trong máu của theophyllin, dẫn tới tăng tác dụng, đặc biệt là ở trẻ em.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, ở nhiệt độ dưới 25 °C

Quá liều và xử trí

Khi xảy ra quá liều: Rửa dạ dày, điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thông tin qui chế

Roxithromycin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Agiroxi; Alembic Roxid; Ammedroxi; Axorox-150; Carzepin; Dorolid; Ecogyn; Ikorox-150; Intas Roxitas 150; Ludin; Makrodex; Mekorox 150; Operoxolid 50; Oxicin 150; Philhydrolid; Philhyrolid; PymeRoxitil; Retiminate; Rivex 150; Rocsasyne; Rokzy-150; Roluxe; Roluxe 150; Rom-150; Romiroxin; Romylid; Rotracin; Roxaid; Roximol; Roxipharp; Roxitel; Roxithin; Roxitis-50; Roxl-150; Roxley 150; Roxpor; Roxy-150; Roxylife; Rozcime; Rozimicin; Ruxict; Synrox; Throxi.

SALBUTAMOL (Dùng trong hô hấp)

Tên chung quốc tế: Salbutamol.

Mã ATC: R03AC02, R03CC02.

Loại thuốc: Thuốc kích thích beta₂ giao cảm tác dụng ngắn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bình xịt khí dung salbutamol định liều HFA (Hydrofluoroalkane): 100 microgam/1 lần xịt.

Bình xịt phân bố Clickhaler để hít salbutamol sulfat dưới dạng bột: 90 microgam salbutamol/liều.

Dung dịch để phun sương: 5 mg salbutamol/ml.

Viên nén: 2 mg, 4 mg,

Viên nén giải phóng chậm: 8 mg.

Dung dịch uống: 2 mg/5 ml.

Thuốc tiêm: 0,5 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Salbutamol còn gọi là albuterol (Hoa kỳ) là một amin tổng hợp có tác dụng giống thần kinh giao cảm tác dụng trực tiếp, có trên thị trường dưới dạng salbutamol sulfat. Salbutamol kích thích các thụ thể beta-adrenergic và không có hoặc có rất ít tác dụng đến thụ thể alpha. Các chất chủ vận beta-adrenergic kích thích sản xuất AMP vòng (cAMP) bằng cách hoạt hóa enzym adenyl cyclase. cAMP tăng trong tế bào làm tăng hoạt tính của protein kinase A phụ thuộc cAMP nên ức chế phosphoryl hóa myosin và làm giảm nồng độ calci nội bào, dẫn đến giãn cơ trơn. Tăng nồng độ cAMP nội bào cũng ức chế giải phóng các chất trung gian từ đường bào ở đường thở. Salbutamol có tác dụng kích thích mạnh hơn trên các thụ thể beta-adrenergic trên cơ trơn của phế quản, tử cung và mạch máu (thụ thể beta₂) so với tác dụng trên các thụ thể beta-adrenergic ở trên tim (thụ thể beta₁). Tuy vậy, số lượng thụ thể beta₂ trên tim chiếm 10 - 50%. Tác dụng chính sau khi hít qua miệng hoặc uống salbutamol là giãn phế quản do thư giãn cơ trơn từ khí quản đến tiêu phế quản tận cùng; thuốc cũng có tác dụng giãn mạch ngoại biên yếu và có thể làm giảm một ít huyết áp tâm trương. Salbutamol có tác dụng nhanh trong vài phút và ngắn, kéo dài trong vòng 4 - 6 giờ qua đường hít.

Dược động học:

Hấp thu: Thay đổi tùy theo đường dùng:

Sau khi hít qua miệng, salbutamol hấp thu từ đường hô hấp trong vài giờ. Ở người hen dùng dung dịch hít salbutamol sulfat, dưới 20% của một liều thuốc duy nhất được hấp thu khi cho theo thở ngắt quãng áp lực dương (IPPB) hoặc phun sương; lượng còn lại của liều tìm thấy trong bình phun sương, máy và không khí thở ra. Lượng thuốc cung cấp cho phổi phụ thuộc vào các yếu tố của người bệnh, tia phun sương và áp lực phun. Đa số liều hít qua miệng được nuốt và hấp thu qua đường tiêu hóa. Khi dùng một dung dịch salbutamol gắn phóng xạ nhỏ giọt trực tiếp vào phế quản qua ống nội soi phế quản, salbutamol gắn phóng xạ đạt tối đa trong huyết tương trong vòng 10 phút; tuy vậy, ở các nghiên cứu khác, sau khi hít salbutamol qua miệng, nồng độ đỉnh salbutamol trong huyết tương đạt được trong vòng 2 - 5 giờ.

Sau khi cho một liều salbutamol 3 mg qua phun sương ở người lớn, nồng độ đỉnh salbutamol trong huyết tương đạt được 2,1 nanogam/ml trong vòng 0,5 giờ. Khí đẩy tetrafluoroethan hấp thu rất nhanh kèm theo thời gian đạt được nồng độ đỉnh rất ngắn. Trong một nghiên cứu về sinh khả dụng của một liều đơn ở người lớn khoẻ mạnh dùng salbutamol có liều định lượng hoặc khí dung hít salbutamol sulfat, kết quả cho thấy nồng độ tương tự salbutamol thấp trong máu đối với hai chế phẩm.

Sau khi dùng một liều đơn dung dịch uống 4 mg salbutamol cho

người lớn khoẻ mạnh, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được 18 nanogam/ml. Ở người khoẻ mạnh, nồng độ salbutamol ổn định trong huyết tương đạt được trong vòng 2 ngày khi dùng viên nén thông thường hoặc viên nén giải phóng chậm.

Salbutamol sulfat hấp thu nhanh và tốt sau khi uống. Sinh khả dụng khi uống viên salbutamol sulfat giải phóng chậm bằng khoảng 80% sinh khả dụng của viên thường khi dùng liều đơn. Thức ăn làm giảm tốc độ hấp thu viên salbutamol sulfat giải phóng chậm. Tuy viên giải phóng chậm chưa được nghiên cứu ở trẻ em, ngoại suy từ dữ liệu nghiên cứu người lớn cũng cho thấy sinh khả dụng của viên thường và viên giải phóng chậm tương tự khi ở trạng thái ổn định và sinh khả dụng giảm khi dùng liều đơn. Nồng độ đỉnh salbutamol huyết tương đạt được trong vòng 2,5 và 2 giờ sau khi dùng viên thường và dung dịch uống, đối với từng thứ. Nồng độ đỉnh salbutamol huyết tương đạt được trong vòng 6 giờ sau khi dùng viên salbutamol giải phóng chậm.

Salbutamol tiêm dưới da đạt nồng độ đỉnh hầu như tức thì, nhanh hơn uống. Sinh khả dụng 100%, 20 - 30% liều được chuyển hóa.

Giãn phế quản bắt đầu trong vòng 5 - 15 phút sau khi hít qua miệng salbutamol hoặc salbutamol sulfat qua khí dung có định liều hoặc qua một máy hít đặc biệt qua miệng. Tác dụng tối đa trong 0,5 - 3 giờ và thường kéo dài từ 2 đến 5 giờ. Giãn phế quản thường bắt đầu trong vòng 5 phút sau khi phun sương salbutamol, tác dụng tối đa khoảng 1 - 2 giờ và thường kéo dài 3 - 4 giờ, đôi khi tới 6 giờ hoặc lâu hơn. Tác dụng giãn phế quản nhanh được cho là do tác dụng tại chỗ của salbutamol.

Giãn phế quản bắt đầu trong vòng 30 phút sau khi uống viên thường, tác dụng tối đa 2 - 3 giờ và có thể kéo dài tới 4 - 6 giờ. Thời gian tác dụng của viên giải phóng chậm salbutamol sulfat kéo dài tới 12 giờ, của dung dịch salbutamol sulfat uống kéo dài tới 6 giờ.

Phân bố: Nghiên cứu trên động vật cho thấy salbutamol qua hàng rào máu - não, nồng độ ở não đạt khoảng 5% nồng độ huyết tương. Ở các tuyến ngoài hàng rào máu - não (tuyến tụy, yên), thuốc đạt nồng độ gấp 100 lần nồng độ trong toàn não bộ. Salbutamol qua nhau thai nhưng không rõ có vào sữa mẹ không.

Thải trừ: Salbutamol qua chuyển hóa bước đầu ở gan và có thể cả ở thành ruột nhưng không chuyển hóa ở phổi; chất chuyển hóa chính là chất liên hợp sulfat không có hoạt tính.

Salbutamol thải trừ nhanh, chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa và không đổi; một tỷ lệ nhỏ thải trừ qua phân.

Nửa đời huyết tương salbutamol dao động từ 4 đến 6 giờ.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng cơn hen cấp tính.

Điều trị triệu chứng đợt kịch phát trong bệnh hen hoặc bệnh phế quản mạn tính tắc nghẽn còn phục hồi được.

Dự phòng cơn hen do gắng sức.

Thăm dò chức năng hô hấp để kiểm tra tính phục hồi của tắc phế quản.

Chống chỉ định

Đi ứng với một trong các thành phần của thuốc.

Chống chỉ định dùng salbutamol phối hợp cố định với ipratropium bromid cho người có tiền sử mẫn cảm với lecithin đậu nành hoặc thực phẩm có liên quan đến đậu nành, đậu phộng.

Điều trị dọa sẩy thai trong 3 - 6 tháng đầu mang thai.

Thận trọng

Liệu pháp hít qua miệng các thuốc chủ vận beta₂ tác dụng ngắn chủ yếu điều trị chống co thắt phế quản trong bệnh tắc đường thở còn hồi phục được, không được dùng thường xuyên (4 lần hàng ngày) cho người hen để điều trị duy trì. Nếu phải duy trì thường xuyên salbutamol tác dụng ngắn (4 lần hàng ngày) thì phải điều trị duy trì lâu dài corticosteroid hít và chỉ dùng thuốc chủ vận beta₂ tác dụng ngắn (salbutamol) để điều trị cơn hen cấp.

Dùng quá mức hoặc dùng lâu dài khí dung một số amin giống thần kinh giao cảm có thể dẫn đến nhòn (quen) thuốc. Nếu cơn hen vẫn còn (không cắt được) với liều trước đây có tác dụng, cần phải đánh giá lại vì bệnh hen đã nặng lên, đòi hỏi phải thay cách điều trị. Từ vong đã xảy ra, nguyên nhân chính xác chưa rõ, có thể do cơn hen nặng, thiếu oxy dẫn đến ngừng tim.

Cần chú ý đến co thắt phế quản nghịch thường do dùng salbutamol hít qua miệng.

Điều trị salbutamol có thể gây giảm kali huyết, có thể gây tác dụng xấu đến tim.

Phải dùng thận trọng salbutamol cho người mẫn cảm với các amin giống thần kinh giao cảm, cường giáp, đái tháo đường, động kinh hoặc bệnh tim mạch bao gồm suy mạch vành, loạn nhịp tim, tăng huyết áp.

Các bình hít salbutamol có thể gây nghiện, đặc biệt đối với trẻ em bị hen hoặc không, được coi là do tác dụng của kích thích giao cảm và tác dụng của chất đẩy fluorocarbon. Dùng bình không có fluorocarbon có thể làm giảm được tác dụng của fluorocarbon nhưng không ngăn được kích thích thần kinh giao cảm. Cơ quan chống doping thể thao trên thế giới cấm dùng tất cả các thuốc chủ vận beta, cho các vận động viên trong và ngoài thi đấu, dựa trên cơ sở cho rằng điều này có thể làm tăng hiệu suất thi đấu.

Thời kỳ mang thai

Salbutamol đã được chứng minh gây quái thai ở chuột khi tiêm dưới da với liều tương ứng gấp 14 lần liều khí dung ở người. Nhà sản xuất cho rằng chỉ nên dùng khi lợi nhiều hơn hại. Trong thời gian đưa ra thị trường, một số dị dạng bẩm sinh gồm có hở hàm ếch hoặc khuyết tật ở các chi đã được báo cáo ở con của người bệnh đã được điều trị bằng salbutamol nhưng mối liên quan giữa dùng salbutamol và xuất hiện dị tật bẩm sinh chưa được xác định. Trong lâm sàng, đã có một thời gian dài dùng salbutamol trong khi mang thai, để có thể kết luận tính vô hại của salbutamol dùng khi mang thai. Như vậy, có thể dùng salbutamol hít hoặc tiêm khi mang thai. Dùng salbutamol khi mang thai, nhịp tim thai và mẹ có thể nhanh, rất hăng hوك kéo dài khi sinh. Glucose huyết rất hiếm bị rối loạn sau khi sinh. Khi dùng thuốc trước khi chuyển dạ, cần chú ý đến tác dụng dẫn mạch ngoại biên của các thuốc chủ vận beta, và đờ tử cung.

Chưa có công trình nghiên cứu quy mô nào ở người mang thai. Tuy vậy, khi dùng cần thận trọng.

Thời kỳ cho con bú

Các thuốc kích thích beta có bài tiết vào sữa mẹ, có thể làm dứa trẻ bú mẹ có tim đập nhanh và tăng glucose huyết. Nên thận trọng khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nói chung ít gặp ADR khi dùng các liều điều trị dạng khí dung.

Thường gặp, ADR >1/100

Tuần hoàn: Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh.

Cơ - xương: Run đầu ngón tay.

Hiem gặp, ADR <1/1 000

Hô hấp: Co thắt phế quản, khô miệng, họng bị kích thích, ho và khản tiếng.

Chuyển hóa: Hạ kali huyết.

Cơ - xương: Chuột rút.

Thần kinh: Đề bị kích thích, nhức đầu.

Phản ứng quá mẫn: Phù, nổi mày đay, hạ huyết áp, trụy mạch.

Salbutamol dùng theo đường uống hoặc tiêm có thể dễ gây run cơ, chủ yếu ở các đầu chi, hòi hộp, nhịp xoang nhanh. Tác dụng này ít thấy ở trẻ em. Dùng liều cao có thể gây nhịp tim nhanh. Cũng đã thấy có các rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn). Khi dùng khí dung, có thể gây co thắt phế quản (phản ứng nghịch thường).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Muốn tránh miệng, họng bị kích thích, nên súc miệng sau khi hít thuốc.

Giảm liều dùng hoặc ngừng dùng.

Dùng các chế phẩm phối hợp salbutamol - ipratropium.

Có thể giảm nguy cơ gây co thắt phế quản nghịch thường bằng cách điều trị phối hợp với corticosteroid hít.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Salbutamol sulfat có thể uống hoặc hít qua miệng thông qua bình xịt có liều định lượng sẵn hoặc qua phun sương. Salbutamol phối hợp cố định với ipratropium bromid dùng qua bình khí dung có liều định lượng hoặc qua phun sương. Viên giải phóng chậm salbutamol sulfat không được nhai hoặc nghiền nát.

Dùng khí dung định liều hít qua miệng: Để đạt hiệu quả cao, phải hướng dẫn cẩn thận cách dùng. Trước khi dùng, phải lắc kỹ bình khí dung. Bình khí dung phải phun thử vào không khí (tránh phun vào mặt) 3 hoặc 4 lần tùy theo biến được trước khi dùng lần đầu hoặc sau khi không dùng một thời gian dài (quá 2 tuần). Nếu đánh rơi, cũng phải phun thử lại.

Sau khi lắc bình, mở nắp bảo vệ đầu ngậm và đặt cần ở vị trí cao, người bệnh phải thở ra bình thường; cho đầu ngậm vào miệng và ngậm môi xung quanh. Một liều salbutamol được cung cấp vào phổi khi người bệnh hít vào sâu qua đầu ngậm. Nhịn thở vài giây sau mỗi lần hít vào. Sau khi dùng, cần đẩy phải được đặt vào vị trí đóng và nắp bảo vệ phải được đặt trở lại trên đầu ngậm. Sau khi dùng xong, phải vệ sinh lau chùi đầu ngậm.

Phun sương hít qua miệng, dùng dung dịch salbutamol sulfat đậm đặc: Rút một thê tích thích hợp dung dịch đậm đặc vào một ống nhỏ giọt đặc biệt có đánh dấu kèm theo mỗi lọ thuốc và sau đó đổ vào bình chứa của máy phun sương. Sau đó, thêm vào bình chứa một lượng thích hợp dung dịch natri clorid 0,9% để có tổng thê tích pha loãng 3 ml. Nếu dung dịch đậm đặc salbutamol sulfat thay đổi màu hoặc vẫn đặc, phải loại bỏ.

Để truyền tĩnh mạch liên tục, pha loãng để có được nồng độ 200 microgam/ml với glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%; nếu phải hạn chế đưa dịch vào cơ thể, có thể không cần pha loãng khi truyền qua cathete tĩnh mạch trung tâm.

Để pha tiêm tĩnh mạch, pha loãng để có được nồng độ 50 microgam/ml với dung dịch tiêm glucose 5%, natri clorid 0,9%, hoặc nước để tiêm.

Liều lượng:

Khí dung định liều hít qua miệng:

Liều lượng sau đây được tính theo salbutamol, 1,2 mg salbutamol sunfat tương đương với 1 mg salbutamol.

Điều trị cơn hen cấp (cơn co thắt phế quản): Ngay khi có triệu chứng đầu tiên, dùng bình xịt khí dung chứa hỗn dịch salbutamol 100 microgam/liều (dưới dạng salbutamol sulfat 120 microgam/liều) hoặc chứa salbutamol 90 microgam/liều (dưới dạng bột salbutamol sulfat 110 microgam/liều) cho người bệnh hít 1 đến 2 lần hít. Liều này thường đủ; nếu các triệu chứng không hết, có thể vài phút sau cho hít lại, cho tới 4 lần/ngày.

Dự phòng cơn co thắt phế quản do gắng sức: Cho 2 xịt 15 - 30 phút trước khi gắng sức.

Hít qua phun sương: Liều ban đầu đối với người lớn và trẻ em 2 - 12 tuổi cân nặng ít nhất 15 kg là 2,5 mg, 3 hoặc 4 lần/ngày. Trẻ em 2 - 12 tuổi có thể dùng liều ban đầu thấp hơn, như 0,63 mg hoặc 1,25 mg, 3 hoặc 4 lần/ngày. Nhà sản xuất không khuyến cáo dùng nhiều lần hoặc dùng liều cao. Đối với trẻ em 2 đến 12 tuổi cân nặng dưới 15 kg mà cần liều salbutamol dưới 2,5 mg, phải dùng dung dịch hít salbutamol 0,5% để chuẩn bị liều thích hợp. Có thể

dùng chế phẩm trẻ em dùng liều đơn chứa 0,63 mg hoặc 1,25 mg salbutamol cho mỗi 3 ml.

Liều thông thường ban đầu của dung dịch salbutamol hít liều đơn qua phun sương để điều trị triệu chứng đợt cấp co thắt phế quản ở người lớn và thiếu niên từ 12 tuổi trở lên là 2,5 mg, 3 hoặc 4 lần/ngày. Ở người bệnh dùng salbutamol phun sương, tốc độ lưu lượng máy phun phải được điều chỉnh để salbutamol được cung cấp trong một thời gian khoảng 5 - 15 phút. Nhà sản xuất không khuyến cáo dùng liều cao hơn 2,5 mg hoặc dùng nhiều hơn 4 lần/ngày. Lúc đó phải đi khám bệnh ngay.

Uống: (thường ưa dùng đường hít hơn):

Người lớn > 18 tuổi: 4 mg (người cao tuổi và người nhạy cảm với thuốc, 2 mg) ngày uống 3 - 4 lần; tối đa một liều 8 mg (nhưng không chắc đã thêm hiệu quả hoặc dung nạp được).

Trẻ em 1 tháng - 2 năm tuổi: 100 microgam/kg (tối đa 2 mg), ngày 3 - 4 lần.

Trẻ em 2 - 6 tuổi: 1 - 2 mg/lần, ngày 3 - 4 lần.

Trẻ em từ 6 - 12 tuổi: 2 mg/lần, ngày 3 - 4 lần.

Trẻ từ 12 - 18 tuổi: 2 - 4 mg/lần, ngày 3 - 4 lần.

Tiêm: Salbutamol tiêm thường thực hiện ở bệnh viện và không khuyến cáo dùng cho trẻ em. Người lớn: Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, 500 microgam, tiêm lặp lại cách nhau 4 giờ khi cần. Tiêm tĩnh mạch chậm 250 microgam trong 5 phút (pha loãng tới nồng độ 50 microgam/ml), lặp lại nếu cần. Người lớn: 250 microgam, truyền tĩnh mạch dung dịch 5 mg/500 ml (10 microgam/ml) với tốc độ 3 - 5 microgam/phút, phụ thuộc vào từng bệnh, lặp lại nếu cần. Trẻ 1 tháng - 2 tuổi, 5 microgam/kg một liều đơn. Trẻ từ 2 - 18 tuổi, 15 microgam/kg (tối đa 250 microgam) một liều đơn.

Truyền tĩnh mạch liên tục:

Người lớn: 250 microgam, truyền tĩnh mạch dung dịch 5 mg/500 ml (10 microgam/ml) với tốc độ 3 - 20 microgam/phút, phụ thuộc vào từng người bệnh, lặp lại nếu cần.

Trẻ em từ 1 tháng - 18 tuổi: 1 - 2 microgam/kg/phút, điều chỉnh liều tùy theo đáp ứng và tần số tim, cho tối tối đa 5 microgam/kg/phút. Nếu liều cao hơn 2 microgam/kg/phút, phải thực hiện ở phòng điều trị tăng cường.

Tương tác thuốc

Atomoxetin: Tăng nguy cơ tác dụng phụ tim mạch khi tiêm salbutamol cùng với atomoxetin.

Digoxin: Salbutamol có khả năng làm giảm nồng độ digoxin huyết tương.

Methyldopa: Tụt huyết áp cấp khi truyền salbutamol cùng với methyldopa.

Các thuốc khác: Acetazolamid, corticosteroid, thuốc lợi tiểu quai, thiazid, theophyllin: Tăng nguy cơ giảm kali huyết khi dùng liều cao thuốc giống thần kinh giao cảm beta₂.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc phải đựng trong đồ chửa kín, tránh ánh sáng.

Nhiệt độ bảo quản: Khi dùng salbutamol sulfat cùng hydrofluoroalkan là 15 - 25 °C. Dung dịch phun sương salbutamol sulfat là 2 - 25 °C hoặc 15 - 30 °C tùy theo nhà sản xuất. Viên nén salbutamol sulfat là 15 - 30 °C. Viên nén giải phóng chậm là 20 - 25 °C. Dung dịch uống salbutamol sulfat là 20 - 25 °C hoặc 2 - 30 °C tùy theo nhà sản xuất. Thuốc tiêm là dưới 25 °C.

Dung dịch đậm đặc salbutamol sulfat hít qua miếng (0,5%) phải bỏ đi nếu thấy đổi màu hoặc vẫn đục. Dung dịch salbutamol sulfat để phun sương (đơn vị dùng một liều) phải bỏ đi nếu biến màu.

Tương kỵ

Không được pha thêm, trộn thêm bất kỳ một thứ thuốc nào khác vào salbutamol hay vào dung dịch có salbutamol dùng để tiêm truyền.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Trong trường hợp dùng thuốc quá liều gây ngộ độc, tùy theo mức độ nặng nhẹ có thể biểu hiện một số các triệu chứng như: khó chịu, nhức đầu, hoa mắt, chóng mặt, buồn nôn, bồn chồn, run các đầu chi, tim đập nhanh, loạn nhịp tim, thay đổi huyết áp, co giật, có thể hạ kali huyết.

Xử trí: Nếu ngộ độc nặng: ngừng dùng salbutamol ngay. Rửa dạ dày (nếu dùng loại thuốc uống), điều trị các triệu chứng. Cho thuốc chẹn beta (ví dụ metoprolol tartrat) nếu thấy cần thiết và phải thận trọng vì có nguy cơ dẫn đến co thắt phế quản. Việc điều trị phải được tiến hành trong bệnh viện.

Ngộ độc nhẹ: Những trường hợp dùng salbutamol khí dung với liều cao hơn nhiều so với liều cần dùng thường gặp ở những người bệnh bị hen nặng lên hoặc có biến chứng. Cần phải khám ngay, thay đổi cách điều trị và có thể phải nhập viện.

Thông tin qui chế

Salbutamol sulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Amesalbu; Asbuline 5; Asthalin Inhaler; Asthasal HFA; Brontalin; Buto-Asma; Cybulol 200; Docolin; Hasalbu; Hivent; Newvent; Sabumax; Salbid-2; Salbucare; Salbufer; Salbulas; Salbuthepharm; Salbutral; Salvent; Servitamol; Sulmolife; Suvenim; Ventamol; Ventolin; Vettocilin; Vinsalmol; Zensalbu.

SALBUTAMOL (Dùng trong sản khoa)

Tên chung quốc tế: Salbutamol.

Mã ATC: R03AC02, R03CC02.

Loại thuốc: Thuốc kích thích thụ thể beta₂, giao cảm, tác dụng nhanh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng các dạng thuốc được tính theo salbutamol:

Viên nén: 2 mg, 4 mg;

Thuốc tiêm: 0,5 mg/1 ml; 1 mg/ml; 5 mg/5 ml.

Đạn trực tràng: 1 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Salbutamol còn gọi là albuterol (Hoa Kỳ) là một amin tổng hợp có tác dụng giống thần kinh giao cảm, kích thích beta-adrenergic đặc hiệu đối với beta₂ adrenergic hơn so với isoprenalin. Khi cho theo đường tiêm, tính đặc hiệu tương đối giảm khi tăng liều.

Kích thích beta₂-adrenergic gây giãn cơ trơn của phế quản, tử cung và cơ xương mạch máu. Salbutamol khi tiêm tĩnh mạch gây thư giãn tử cung trong đa số trường hợp, nhưng khởi đầu tác dụng khác nhau và phụ thuộc vào liều dùng. Salbutamol có một số tác dụng về chuyển hóa thông qua kích thích thụ thể beta₂. Tiêm tĩnh mạch salbutamol gây ra tăng nhiều nồng độ acid béo không este hóa và cũng tăng nồng độ insulin. Nồng độ lactat tăng đáng kể và nồng độ glucose trong huyết tương tăng nhẹ. Giải phóng insulin được coi là do kích thích thụ thể beta₂, và không do nồng độ glucose huyết tương tăng, nồng độ này chỉ tăng nhẹ và sau khi tăng insulin.

Salbutamol tiêm tĩnh mạch cũng làm tụt nồng độ K⁺ huyết tương do kali di chuyển vào trong tế bào kết hợp với tăng nồng độ glucose và insulin. Khi tiêm tĩnh mạch liều cao, kích thích thụ thể beta₁ gây tác dụng tăng lực co cơ và tăng tần số tim.

Cơ chế tác dụng: Salbutamol kích thích các thụ thể beta và có ít hoặc không có tác dụng đến các thụ thể alpha. Các chất chủ vận

beta kích thích sản xuất cAMP bằng cách hoạt hóa enzym adenyl cyclase. AMP vòng là chất trung gian cho nhiều đáp ứng tế bào. Tăng cAMP trong tế bào làm tăng hoạt tính của protein kinase A phụ thuộc cAMP, ức chế phosphoryl hóa myosin và làm giảm nồng độ Ca^{++} trong tế bào, dẫn đến làm dãn cơ trơn của tử cung cũng như của phế quản. Các cơ chế tương tự thúc đẩy giải phóng insulin và tiêu glycogen. Tăng acid béo tự do và di chuyển kali được coi là hậu quả. Tăng nồng độ cAMP trong tế bào cũng ngăn cản giải phóng histamin, SRS-A và các chất trung gian khác của đáp ứng dị ứng từ các đường bào.

Dược động học: Tiêm tĩnh mạch trực tiếp salbutamol cho nồng độ đỉnh tức thì, tiếp theo là giảm theo luật hàm số mũ. Khoảng 3/4 liều tiêm được thận đào thải, đa số dưới dạng thuốc không chuyển hóa. (xem thêm chuyên luận Salbutamol dùng trong đường hô hấp).

Các thuốc ức chế tử cung co bóp (bao gồm cả salbutamol) trì hoãn chuyển dạ sớm. Thuốc được dùng với mục đích tránh gây tổn hại cho thai nhi, nhưng chưa có chứng cứ thỏa đáng nào cho thấy thuốc đã làm giảm tử vong. Lợi ích lớn nhất thu được là làm chậm chuyển dạ để dễ dàng dùng liệu pháp corticosteroid có tác dụng đối với phổi thai nhi hoặc có thời gian chuyển bà mẹ đến một trung tâm tăng cường chăm sóc trẻ sơ sinh thiếu tháng. Salbutamol có thể làm chậm chuyển dạ ít nhất 48 giờ. Phải tránh điều trị kéo dài vì tăng nguy cơ cho mẹ sau 48 giờ, thiếu chứng cứ có lợi nếu điều trị thêm; do đó, không khuyến cáo điều trị duy trì.

Chỉ định

Thuốc được chỉ định một thời gian ngắn trong chuyển dạ sớm khi không có biến chứng và xảy ra từ tuần thứ 24 đến 33 của thai kỳ, mục đích làm chậm thời gian sinh để có thời gian cho liệu pháp corticosteroid có tác dụng đối với phát triển của phổi thai nhi hoặc để có thể chuyển người mẹ đến một đơn vị có chăm sóc tăng cường trẻ sơ sinh.

Chống chỉ định

Tuyệt đối: Mẫn cảm với thuốc hoặc một trong các thành phần của thuốc.

Liên quan đến ức chế co bóp tử cung: Nhiễm khuẩn nước ối; xuất huyết tử cung; tiếp tục mang thai, nếu tiếp tục mang thai có thể gây nguy cơ cho mẹ hoặc con (đặc biệt trong trường hợp vỡ ối sớm, cổ tử cung mở trên 4 cm; cuống rốn bị ép; suy thai...); tuy thuốc có thể dùng trong trường hợp đe dọa chuyển dạ sớm, thuốc này không được dùng trong đe dọa sẩy thai.

Liên quan đến tác dụng tim - mạch của salbutamol sulfat:

Bệnh tim nặng, tiền sử bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc yếu tố nguy cơ nặng bệnh tim thiếu máu cục bộ.

Nhiễm độc giáp. Đái tháo đường, giảm kali huyết, tăng calci huyết, suy thận.

Tăng huyết áp nặng hoặc chưa kiểm soát được.

Tiền sản giật, sản giật.

Tương đối: Dùng cùng halothan (xem mục Tương tác thuốc).

Thận trọng

Phù phổi cấp đã xảy ra, trong và ngay sau khi điều trị đe dọa chuyển dạ sớm bằng các thuốc tác dụng giống beta₂ tiêm, khi có các yếu tố thuận lợi: Bệnh tim từ trước, nhiễm khuẩn nước ối, sinh đẻ nhiều lần, úr đít, dùng kết hợp corticosteroid. Phải giám sát tình trạng giữ nước và chức năng tim - phổi. Phải theo dõi lượng nước tiểu để kiểm tra úr đít, đặc biệt khi truyền thuốc tác dụng giống beta₂. Nên dùng bơm tiêm điện, nếu có thể. Tiêm các thuốc tác dụng giống beta₂, không phải bao giờ cũng vô hại, thuốc có thể làm xuất hiện một bệnh lý tim có từ trước nhưng chưa biết.

Trước khi điều trị, phải đánh giá trước lợi ích trên nguy cơ: Trong trường hợp cường giáp, bệnh tim mạch, đặc biệt bệnh cơ tim tắc

nghẽn, rối loạn động mạch vành, rối loạn nhịp tim, tăng huyết áp. Nếu có đái tháo đường, phải tăng theo dõi glucose huyết, đặc biệt khi phối hợp với corticosteroid, khi phối hợp với các thuốc làm giảm kali (tăng nguy cơ giảm kali huyết).

Trong khi điều trị, trường hợp sản khoa, phải theo dõi chặt tại bệnh viện: Điện tim đồ, tần số tim (không được quá 140/nhip phút), huyết áp, nhịp tim thai, nhưng chú ý, có thể làm xuất hiện cơn co tử cung. Theo dõi giảm kali huyết. Nếu gây mê hoặc gây tê ngoài màng cứng, phải chú ý đến tác dụng dãn mạch ngoại biên của các thuốc giống beta₂ và đờ tử cung.

Theo dõi trẻ sơ sinh: Nhịp tim thai thường nhanh song song với nhịp tim nhanh của mẹ nhưng rất ít khi kéo dài tới khi sinh. Glucose huyết cũng ít khi bị rối loạn sau khi sinh.

Thể thao: Test kiểm tra chống doping có phản ứng dương tính.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu salbutamol trên động vật không chứng minh được tác dụng gây quái thai hoặc độc cho thai. Trong lâm sàng, phân tích một số lớn phụ nữ mang thai dùng salbutamol cũng không phát hiện được trường hợp nào dị dạng hoặc độc cho thai. Do đó, trong điều kiện bình thường, có thể dùng salbutamol nếu cần.

Thời kỳ cho con bú

Các thuốc kích thích beta có bài tiết vào sữa mẹ, có thể làm đúra trẻ bú mẹ có tim đập nhanh và tăng glucose huyết. Nên thận trọng khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Salbutamol dùng trong sản khoa thường được sử dụng theo đường tiêm và có thể ít được dung nạp tốt.

Thường gặp, ADR >1/100

Tuần hoàn: Nhịp xoang nhanh ở mẹ và/hoặc ở thai, đánh trống ngực.

Toàn thân: Đổ mồ hôi, nhức đầu.

Cơ - xương: Run (đặc biệt run tay).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn).

Toàn thân: Chóng mặt, bồn chồn, mất ngủ.

Cơ xương: Chuột rút.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Chuyển hóa: Hạ kali huyết, tăng đường huyết (phục hồi được).

Phản ứng quá mẫn: Mày đay, phù, phù phổi.

Đã nhận thấy trong một số trường hợp có thể xuất hiện phù phổi cấp trong lúc điều trị hoặc ngay sau điều trị chuyển dạ sớm bằng các thuốc kích thích beta tiêm. Các yếu tố làm tăng nguy cơ này là: Có bệnh tim từ trước, nhiễm khuẩn nước ối, sinh đẻ nhiều lần, đái ối, có dùng corticoid kết hợp. Để phòng ngừa, cần phải theo dõi cân bằng nước - điện giải, chức năng tim phổi (nghe tim phổi, nhịp tim, huyết áp). Theo dõi lượng nước tiểu trong 24 giờ (phải chính xác) cho biết người bệnh có bị ú nước không, nhất là trong trường hợp truyền thuốc. Điều này cũng góp phần đánh giá cân bằng nước - điện giải. Dùng bơm tiêm điện có ưu điểm là hạn chế thể tích dịch phải truyền, vì vậy làm giảm nguy cơ phù phổi. Nếu nghi ngờ có phù phổi, thì phải ngừng thuốc và xử trí ngay.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Dùng ống 0,5 mg/ml không pha loãng để tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, nhưng phải pha loãng để tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền.

Ống 5 mg/5 ml (Ventolin chỉ dùng cho sản khoa) phải pha loãng trước khi dùng và chỉ để truyền tĩnh mạch. Pha với 500 ml dung dịch natri clorid 0,9% tiêm, dextrose tiêm hoặc natri clorid và dextrose tiêm. Pha ché.

Liều mong muốn	Số ống 5 mg/5 ml dùng cho sản khoa/500 ml dung dịch pha loãng	Nồng độ	Tốc độ truyền (giọt/phút) (20 giọt = 1 ml)
10 microgam/phút	1	10 microgam/ml	20
20 microgam/phút	2	20 microgam/ml	20
20 microgam/phút	3	30 microgam/ml	20
40 microgam/phút	4	40 microgam/ml	20
50 microgam/phút	5	50 microgam/ml	20

Sau khi pha loãng, dung dịch phải dùng trong vòng 24 giờ.

Liều lượng:

Điều trị cấp cứu: Sản phụ phải nằm bệnh viện, nghỉ ngơi, nằm nghiêng bên trái. Trước khi tiêm hoặc đặt ống tiêm truyền, nên làm một điện tim đồ. Phải chú ý đặc biệt đến chức năng tim - phổi và cân bằng nước - điện giải. Theo dõi thường xuyên mạch, huyết áp của bà mẹ và điều chỉnh tốc độ truyền để mạch phải ở dưới 140 nhịp/phút.

Nếu có thể, nên dùng bơm tiêm điện để hạn chế lượng dịch đưa vào cơ thể, tránh nguy cơ phù phổi cấp tuy hiểm. Phải ngừng ngay tiêm truyền khi bắt đầu có biểu hiện phù phổi hoặc thiếu máu cơ tim.

Nếu truyền dịch, tốc độ truyền không được vượt quá 15 - 20 giọt/phút, để không vượt 1,5 lít tổng lượng truyền trong 24 giờ. Lúc đó, chuẩn bị pha một dung dịch nồng độ 20 microgam/ml bằng cách pha 10 ống salbutamol 0,5 mg/ml, tức là 5 mg salbutamol vào 250 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%. Bất luận cách dùng nào, lưu lượng ban đầu là 15 - 20 microgam/phút (15 tới 20 giọt/phút trong trường hợp truyền có nồng độ 20 microgam/ml). Lưu lượng này có thể tăng dần, từng nấc từ 5 đến 10 microgam/phút cách nhau 10 phút.

Theo quy tắc chung, lưu lượng duy trì hiệu quả phải thấp hơn lưu lượng ban đầu và trung bình nằm giữa 10 và 20 microgam/phút.

Vẫn duy trì lưu lượng trong giờ tiếp theo tử cung ngừng co bóp, sau đó giảm tới liều tối thiểu hiệu quả để duy trì kết quả này cho đến ngày hôm sau.

Điều trị duy trì bằng: Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp: 1 ống salbutamol 0,5 mg/ml 4 lần mỗi ngày; uống salbutamol viên 2 mg 4 lần/ngày; trực tràng: Salbutamol, viên đạn 1 mg.

Trong một số trường hợp, thí dụ tử cung tăng co bóp mạnh, có thể tiêm trực tiếp tĩnh mạch chậm 100 microgam, tức là 1/5 ống đã được pha loãng.

Tương tác thuốc

Không nên kết hợp với halothan, vì làm tử cung đờ thêm và tăng nguy cơ chảy máu; ngoài ra còn có thể gây loạn nhịp tim nặng do làm tăng phản ứng lên tim. Nếu phải gây mê bằng halothan, thì tạm ngừng điều trị salbutamol.

Phải thận trọng khi dùng phối hợp với các thuốc chống đái tháo đường, vì thuốc kích thích beta làm tăng đường huyết. Nếu phối hợp, phải tăng cường theo dõi máu và nước tiểu. Có thể chuyển sang dùng insulin.

Độ ổn định và bảo quản

Tránh ánh sáng. Dung dịch có thuốc sau khi pha xong phải được dùng trong 24 giờ. Thuốc đạn phải được để ở nơi có nhiệt độ dưới 25 °C, tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Dung dịch dùng để pha thuốc: Dung dịch đẳng trương natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose đẳng trương 5% hoặc hỗn hợp dung dịch natri clorid 0,9% và dung dịch glucose 5% nhung nên tránh pha loãng với dung dịch natri clorid.

Không pha, trộn thêm bất kỳ một thứ thuốc nào khác vào thuốc tiêm hay dung dịch truyền có thuốc salbutamol.

Quá liều và xử trí

Khi dùng thuốc quá liều, các triệu chứng sau tăng lên: Tim đập nhanh, huyết áp thấp, run, toát mồ hôi, vật vã. Để điều trị quá liều, có thể cho thuốc ức chế beta nếu cần thiết. Cần tăng cường theo dõi ở người bị hen, bệnh phổi mạn tính tắc nghẽn, đái tháo đường và suy tim.

Thông tin qui chế

Salbutamol sulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Amesalbu; Asbuline 5; Asthalin Inhaler; Asthasal HFA; Brontalin; Buto-Asma; Cybutol 200; Docolin; Hasalbu; Hivent; Newvent; Sabumax; Salbid-2; Salbucare; Salbusfar; Salbules; Salbuthepharm; Salbutral; Salvent; Servitamol; Sulmolife; Suvenim; Ventamol; Ventolin; Vettocilin; Vinsalmol; Zensalbu.

SALMETEROL

Tên chung quốc tế: Salmeterol.

Mã ATC: R03AC12.

Loại thuốc: Thuốc kích thích chọn lọc beta₂ giao cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bình xịt khí dung 25 microgam/liều xịt, bình 120 liều.

Bột khô để xịt qua miệng, 50 microgam/liều xịt, đĩa gồm 28 hoặc 60 liều.

Thuốc được dùng dưới dạng salmeterol xinafoat.

Hàm lượng và liều lượng tính theo salmeterol base.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Salmeterol là thuốc kích thích chọn lọc beta₂ giao cảm tác dụng kéo dài. *In vitro* và *in vivo*, tính chọn lọc của salmeterol đối với thụ thể beta₂ so với thụ thể beta₁ gấp khoảng 50 - 60 lần so với albuterol và gấp khoảng 10 000 lần so với isoproterenol. Thuốc kích thích adenyl cyclase làm tăng AMP vòng nội bào, dẫn tới giãn cơ trơn phế quản, đồng thời ức chế sự giải phóng các chất trung gian của phản ứng quá mẫn tức thời từ các tế bào, đặc biệt là đường bào và kích thích chức năng biểu mô lông của phổi. Thuốc ít tác dụng đến tim mạch. Thuốc có thể làm tăng glucose huyết và giảm nồng độ kali huyết thanh, liên quan đến liều dùng.

Dược động học

Salmeterol xinafoat là một muối phân cực, phân ly trong dung dịch thành hai phần, salmeterol và acid 1-hydroxy-2-naphthalhoic (xinafoat), được hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ hoàn toàn độc lập. Salmeterol tác dụng tại chỗ ở phổi do vây nồng độ trong máu không giúp dự đoán tác dụng điều trị của thuốc. Phần xinafoat không có tác dụng dược lý.

Sau khi dùng thuốc lặp lại nhiều lần dưới dạng bột hít với liều 50 microgam, hai lần mỗi ngày ở bệnh nhân hen, salmeterol được phát hiện trong huyết tương sau 5 đến 45 phút với nồng độ trung bình trong huyết tương là 167 picogam/ml và không nhận thấy có sự tích lũy thuốc. Khi hít, salmeterol làm giãn phế quản, nhưng thời gian bắt đầu tác dụng vào khoảng 10 tới 20 phút, tác dụng đầy

đù có thể không rõ rệt cho tới khi dùng tới vài liều. Không giống các thuốc chủ vận beta₂ tác dụng ngắn (như albuterol, salbutamol ...), salmeterol không phù hợp để điều trị cát cơn co thắt phế quản cấp. Do tác dụng kéo dài khoảng 12 giờ, salmeterol được chỉ định trong tắc phế quản hồi phục kéo dài, như hen mạn, một số trường hợp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hoặc dự phòng cơn hen xảy ra ban đêm hoặc do gắng sức. Vẫn phải tiếp tục dùng thuốc chủ vận beta₂ tác dụng ngắn và liệu pháp chống viêm đều đặn. Có hiện tượng nhờn thuốc khi dùng salmeterol thường xuyên.

Sau khi dùng một liều đơn salmeterol bột hít cho bệnh nhân hen, hầu hết bệnh nhân có cải thiện lâm sàng đáng kể trong vòng 1 giờ, FEV₁ được cải thiện tối đa trong vòng 3 giờ và hiệu quả lâm sàng kéo dài khoảng 12 giờ với phần lớn bệnh nhân.

Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 96%. Phần thuốc hấp thu được chuyển hóa chủ yếu tại gan bởi quá trình hydroxy hóa tạo thành α-hydroxysalmeterol nhờ CYP3A4, sau đó thải trừ qua phân khoảng 60% và nước tiểu 25%. Không tìm thấy thuốc ở dạng salmeterol base không biến đổi trong phân hoặc nước tiểu. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 5,5 giờ.

Chỉ định

Salmeterol được chỉ định cho người lớn và trẻ em từ 4 tuổi trở lên trong các trường hợp:

Điều trị duy trì và dự phòng hen mạn tính đã phải dùng liệu pháp corticosteroid hít. Salmeterol phải dùng phối hợp với corticosteroid hít, không được dùng đơn trị liệu.

Dự phòng cơn hen do gắng sức hoặc cơn hen xảy ra ban đêm (ở người không bị hen mạn tính). Nếu có hen mạn tính, phải tiếp tục dùng corticosteroid hít.

Điều trị triệu chứng lâu dài bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) vừa tới nặng (FEV1 < 80% của dự kiến) bao gồm viêm phế quản mạn và giãn phế nang: Dùng salmeterol đơn độc hoặc phối hợp cố định với fluticasone propionate dưới dạng bột hít.

Chống chỉ định

Quá mẫn với salmeterol hoặc bất cứ thành phần nào trong chế phẩm được sử dụng.

Chống chỉ định phối hợp với các thuốc ức chế mạnh izozym CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, nefazodon, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, telithromycin) do làm tăng độc tính trên tim. Chống chỉ định dùng salmeterol để điều trị hen mà không phối hợp corticosteroid hít.

Thận trọng

Các thuốc kích thích beta₂ giao cảm tác dụng kéo dài như salmeterol làm tăng nguy cơ tử vong liên quan đến hen phế quản. Vì thế, chỉ dùng salmeterol điều trị hỗ trợ thêm cho những người bệnh không kiểm soát được đầy đủ bằng các thuốc điều trị hen khác (ví dụ corticoid dạng hít ở mức liều thấp hoặc trung bình) hoặc những bệnh nhân nặng cần điều trị phối hợp 2 thuốc.

Người bệnh vẫn tiếp tục sử dụng thuốc kích thích beta₂ giao cảm tác dụng ngắn khi cần trong quá trình điều trị bằng salmeterol. Cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu cho thấy bệnh hen trầm trọng hơn, ví dụ như phải dùng nhiều lần hơn thuốc kích thích beta₂ giao cảm tác dụng ngắn hoặc chức năng phổi của bệnh nhân bị giảm. Cần dặn người bệnh trở lại khám bệnh ngay trong trường hợp này.

Không sử dụng salmeterol để điều trị các triệu chứng cấp tính của bệnh hen. Không được bắt đầu điều trị bằng salmeterol cho các người bệnh có tình trạng bệnh hen phế quản xấu đi cấp tính hoặc nghiêm trọng vì có thể đe dọa tính mạng.

Không sử dụng đồng thời salmeterol với một thuốc kích thích beta₂ giao cảm tác dụng kéo dài khác.

Salmeterol không có tác dụng thay thế cho corticoid đường hít hoặc đường uống. Người bệnh cần tiếp tục điều trị bằng corticoid

với liều thích hợp khi bắt đầu điều trị bằng salmeterol, chỉ được thay đổi liều corticoid sau khi đã có đánh giá lâm sàng.

Không dùng thuốc vượt quá mức liều khuyến cáo. Dùng liều cao salmeterol đường uống hoặc hít có liên quan đến việc kéo dài khoảng QT có ý nghĩa lâm sàng, gây nguy cơ loạn nhịp thất.

Co thắt phế quản nghịch thường đe dọa tính mạng có thể xảy ra khi dùng salmeterol hít. Nếu xảy ra tình trạng này, dừng ngay một thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn dạng hít cho bệnh nhân, ngừng dùng salmeterol ngay lập tức và áp dụng các biện pháp điều trị thay thế thích hợp.

Các phản ứng quá mẫn tức thì có thể xảy ra sau khi dùng salmeterol, bao gồm các biểu hiện như mày đay, phù mạch, nổi ban và co thắt phế quản.

Cũng đã có báo cáo về các trường hợp có triệu chứng co thắt thanh quản, kích ứng hoặc phù nề gây thở rít, nghẹt thở sau khi dùng salmeterol dạng khí dung.

Cần thận trọng khi sử dụng salmeterol ở người bệnh có bệnh tim mạch, đặc biệt là suy mạch vành, loạn nhịp tim và tăng huyết áp, vì cũng giống như các thuốc kích thích beta giao cảm khác, salmeterol có thể gây ra những tác dụng đáng kể trên tim, làm ảnh hưởng đến tần số tim, huyết áp và/hoặc gây ra các triệu chứng kích thích thần kinh. Ngừng dùng salmeterol ngay lập tức trong các trường hợp này. Ngoài ra, salmeterol còn có thể gây ra thay đổi về điện tâm đồ như làm dẹt sóng T, kéo dài khoảng QT và làm giảm đoạn ST nhưng ý nghĩa lâm sàng của tác dụng này còn chưa rõ.

Thận trọng với người bệnh bị đái tháo đường.

Thận trọng khi sử dụng salmeterol cho người bệnh có các rối loạn co giật vì có thể làm trầm trọng hơn tình trạng bệnh của họ.

Dạng thuốc bột để hít có chứa lactose, đã có báo cáo về phản ứng phản vệ (rất hiếm gặp) xảy ra ở người bệnh dị ứng nặng với protein sữa khi dùng salmeterol.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ về sử dụng salmeterol ở phụ nữ mang thai. Do các thuốc kích thích beta giao cảm có thể ảnh hưởng tới co bóp tử cung, việc sử dụng salmeterol trong khi chuyển dạ chỉ giới hạn ở những trường hợp mà lợi ích vượt trội nguy cơ. Trong các giai đoạn khác của thai kỳ, chỉ sử dụng salmeterol nếu lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do nguy cơ xảy ra các biến cố có hại nghiêm trọng với trẻ bú mẹ, cần cân nhắc đến việc ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, cẩn cứ trên mức độ cần thiết sử dụng thuốc cho mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng quá mẫn tức thì (mày đay, phù mạch, ban và co thắt phế quản) đã được báo cáo. Cũng đã có báo cáo về co thắt thanh quản, kích ứng hoặc phù nề gây thở rít, nghẹt thở khi dùng salmeterol. Co thắt phế quản nghịch thường hiếm xảy ra và cần được phân biệt với đáp ứng thuốc chưa đầy đủ.

Rất thường gặp, ADR > 1/10

Thần kinh trung ương: Đau đầu

Thần kinh cơ và xương: Đau

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Tăng huyết áp, phù, xanh xao

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, rối loạn giấc ngủ, sốt, mệt mỏi, đau nửa đầu.

Da: Ban, viêm da tiếp xúc, eczema, mày đay, viêm da ánh sáng.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng glucose huyết

Tiêu hóa: Kích ứng họng, buồn nôn, chán ăn, nhiễm *Candida* miệng - họng, khô miệng

Thần kinh cơ và xương: Co cứng cơ, thấp khớp, đau khớp, cứng cơ, dị cảm.

Mắt: Viêm kết mạc/viêm giác mạc

Hô hấp: Nghẹt mũi, viêm phế quản/viêm khí quản, viêm hầu họng, ho, cúm, nhiễm trùng đường hô hấp do virus, viêm xoang, viêm mũi, hen.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Muốn tránh miếng, họng bị kích thích, nên súc miệng sau khi xịt thuốc.

Giảm liều dùng hoặc ngừng dùng.

Có thể giảm nguy cơ gây co thắt phế quản trầm trọng trở lại bằng cách điều trị phối hợp với glucocorticosteroid dạng hít.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng được tính theo salmeterol base.

Điều trị duy trì và dự phòng hen phế quản: Người lớn và trẻ em trên 4 tuổi dùng liều 50 microgam xịt qua miệng dạng khí dung hoặc bột khô định liều, hai lần mỗi ngày, cách nhau 12 giờ, sử dụng phối hợp với một corticoid dạng xịt.

Ngăn ngừa co thắt phế quản do gắng sức: Người lớn và trẻ em trên 4 tuổi dùng liều 50 microgam xịt qua miệng dạng khí dung hoặc bột khô định liều, sử dụng 30 phút trước khi hoạt động gắng sức.

Điều trị duy trì co thắt phế quản ở người bệnh tắc nghẽn mạn tính đường dẫn khí: 50 microgam (1 xịt) qua miệng dạng khí dung hoặc bột khô định liều, hai lần mỗi ngày, cách nhau 12 giờ. Tối đa: 1 xịt/lần, ngày 2 lần xịt.

Người cao tuổi, người suy thận hoặc suy gan: Không cần điều chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc chống chỉ định: Do salmeterol chuyển hóa chủ yếu nhờ CYP3A4, các thuốc úc chế mạnh isozym này (ketoconazol, itraconazol, nefazodon, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, telithromycin) có thể làm tăng các tác dụng có hại trên tim mạch của thuốc, vì vậy không được sử dụng đồng thời.

Tương tác thuốc cần thận trọng:

Thuốc chống trầm cảm 3 vòng hoặc úc chế monoamin oxidase làm tăng tác dụng của salmeterol trên mạch máu khi dùng đồng thời. Cần thận trọng khi sử dụng salmeterol cho các bệnh nhân đang điều trị hoặc mới ngừng điều trị bằng các thuốc này trong vòng 2 tuần.

Các thuốc chẹn beta giao cảm làm giảm tác dụng của salmeterol và ngược lại.

Salmeterol làm giảm nồng độ kali huyết tương vì vậy nên thận trọng khi sử dụng đồng thời với các thuốc cũng có tác dụng này, ví dụ như thuốc lợi tiểu quai hoặc thiazid.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 20 - 25 °C, tránh ẩm, tránh ánh sáng trực tiếp.

Quá liều và xử trí

Sử dụng quá liều salmeterol sẽ gây ra kích thích thụ thể beta₂ giao cảm quá mức, với các dấu hiệu và triệu chứng như nhịp tim nhanh và/hoặc loạn nhịp tim, run, đau đầu, co cứng cơ, kéo dài khoảng QT dẫn tới loạn nhịp thất, hạ kali máu, tăng glucose máu. Lạm dụng salmeterol có thể gây ra cơn đau tim, thậm chí tử vong.

Khi sử dụng quá liều cần ngừng dùng thuốc và áp dụng điều trị triệu chứng thích hợp. Có thể cần nhắc sử dụng thuốc úc chế beta chọn lọc trên tim nhưng lưu ý là các thuốc này có thể gây co thắt phế quản. Chưa có đủ dữ liệu để chứng minh thẩm tách máu có mang lại lợi ích trong trường hợp quá liều salmeterol không. Cần theo dõi chức năng tim của người bệnh.

Thông tin qui chế

Salmeterol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Serevent.

SAQUINAVIR

Tên chung quốc tế: Saquinavir.

Mã ATC: J05AE01

Loại thuốc: Thuốc kháng virus úc chế protease HIV

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc được dùng dưới dạng saquinavir mesilat.

Hàm lượng tính theo saquinavir base. Nang 200 mg; viên nén 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng: Saquinavir là một chất úc chế protease của virus được dùng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV).

Cơ chế tác dụng đầy đủ của saquinavir trên virus chưa được rõ, nhưng được xem như một chất úc chế sao chép retrovirus, kê cả HIV-1 và HIV-2 (bằng tương tác với protease của HIV). Saquinavir tác dụng úc chế chọn lọc, cạnh tranh và có hồi phục protease của HIV, một endopeptidase có chức năng như một protein (dipeptid), có vai trò thiết yếu trong chu trình sao chép của HIV và tạo ra các virus gây nhiễm. Trong quá trình sao chép, protease HIV chia cắt các gen polypeptid của virus để tạo thành các protein thành phần. Saquinavir có cấu trúc tương tự như một “đoạn protein” nên có thể cạnh tranh và làm ảnh hưởng tới sự sao chép, ngăn chặn sự phát triển của virus. Saquinavir tác động trên cả các tế bào mới bị nhiễm và bị nhiễm lâu ngày, do nó tác động lên chu trình sao chép virus sau khi chuyển dịch mã và trước khi “lắp ráp”.

Thuốc tác dụng lên những tế bào bị nhiễm lâu ngày (như bạch cầu đơn nhân và các đại thực bào), nói chung là không bị ảnh hưởng bởi các chất úc chế phiên mã ngược nhóm nucleosid như didanosin, lamivudin, stavudin hay zidovudin. Saquinavir không tác động đến chu trình sao chép của HIV ở những giai đoạn sớm, nhưng thuốc gây ảnh hưởng tới sự phát triển của HIV đã nhiễm và hạn chế sự lan truyền lây nhiễm thêm của virus. Các chất úc chế protease HIV nói chung tác động vào một giai đoạn của chu trình sao chép virus khác với các chất úc chế phiên mã ngược nucleosid (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors - NRTIs) và các chất úc chế phiên mã ngược không phải nucleosid (NNRTIs), nên không ảnh hưởng hay干涉 nhau. Các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy tác dụng kháng retrovirus của NRTIs và NNRTIs là bổ trợ hay hiệp đồng. Nghiên cứu lâm sàng cũng đã cho thấy phác đồ dùng phối hợp nhiều thuốc kháng retrovirus, bao gồm saquinavir và một hoặc 2 thuốc NRTI ngăn chặn sao chép virus tốt hơn đơn trị liệu.

In vitro, saquinavir tác dụng trên các chủng HIV-1 đã kháng zidovudin, và có tác dụng trên chủng HIV-1 nhạy cảm mạnh hơn các thuốc kháng retrovirus nucleosid nếu tính theo phân tử lượng.

Ảnh hưởng độc với tế bào

Saquinavir là chất úc chế protease của virus có tính đặc hiệu cao, không gây ảnh hưởng tới các endopeptidase của người ở nồng độ điều trị. Saquinavir có ái lực rất thấp với các endopeptidase của người như renin, pepsin, gastrin, cathepsin D và E, và không ảnh hưởng tới serin, cystein hoặc metallo protease. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy saquinavir thể hiện độc tính trên tế bào ở nồng độ cao gấp khoảng 1 000 lần nồng độ cần để có tác dụng kháng retrovirus.

Sự kháng thuốc:

Đã có những báo cáo về tình trạng virus kháng thuốc. Cơ chế kháng và gây giảm nhẹ cảm với saquinavir chưa được xác định đầy đủ,

đột biến gen của protease HIV được coi là cơ chế kháng chính. Sự kháng chéo giữa các chất ức chế protease có khác nhau. Khả năng kháng chéo giữa saquinavir và các thuốc NRTIs và NNRTIs ít xảy ra vì các thuốc này tác động trên các enzym đích khác nhau. Tuy nhiên, nếu duy trì phác đồ điều trị ở người có virus kháng các chất ức chế protease có thể dẫn đến hiện tượng kháng chéo rộng hơn. Các chủng có nhiều đột biến phân lập *in vitro* bao gồm 48V/90M, 48V/54V/90M và 48V/84V/71V/90M.

Tình trạng virus kháng thuốc gia tăng nhanh khi dùng riêng saquinavir. Do vậy, luôn kết hợp saquinavir với các thuốc kháng retrovirus khác. Thực tế lâm sàng thường dùng saquinavir với ritonavir liều thấp, được coi như là một chất làm tăng được động học của saquinavir (*ritonavir-boosted saquinavir*) và phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Một số chế phẩm hỗn hợp các thuốc kháng retrovirus theo tỷ lệ cố định sẵn có (fixed-combination), ví dụ lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg cũng thường được dùng đồng thời với saquinavir.

Dược động học

Sau khi uống, saquinavir mesilat hấp thu kém (khoảng 30%) và bị chuyển hóa mạnh ở gan. Sinh khả dụng đường uống thấp, chỉ đạt khoảng 4% khi uống thuốc sau bữa ăn giàu chất béo và thay đổi nhiều giữa các người bệnh. Khả năng hấp thu saquinavir tăng nhiều (có thể tới 2 lần) khi uống thuốc cùng với thức ăn giàu lipid. Sinh khả dụng giảm đi đáng kể nếu uống thuốc lúc đói. Sinh khả dụng của saquinavir base (trong nang mềm) cao hơn của saquinavir mesilat (trong nang cứng), do nang mềm có thêm tá dược là các chất dầu béo. Nồng độ thuốc trong huyết tương của bệnh nhân nhiễm HIV cao hơn ở người khỏe mạnh. Khoảng 98% saquinavir liên kết với protein huyết tương. Thuốc được phân bố rộng rãi ở các mô, nhưng nồng độ thuốc trong dịch não - tuy không đáng kể. Thuốc được chuyển hóa nhanh qua xúc tác của hệ cytochrom P₄₅₀ (đặc biệt là isoenzym CYP3A4) thành các dẫn xuất monohydroxylat và dihydroxylat không có tác dụng.

Thuốc thải trừ chủ yếu qua phân (khoảng 88%), thải trừ rất ít qua thận (khoảng 1% qua nước tiểu dưới dạng chưa chuyên hóa). Nửa đời thải trừ khoảng 13,2 giờ.

Chỉ định

Điều trị nhiễm HIV: Luôn phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác, không dùng riêng saquinavir. Phác đồ điều trị sử dụng các chất ức chế protease của HIV thường dùng saquinavir cùng với ritonavir liều thấp và phối hợp với hai thuốc kháng retrovirus khác.

Phòng bệnh sau phơi nhiễm: Saquinavir được dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để phòng nhiễm HIV cho những cán bộ y tế làm việc trong môi trường dễ lây nhiễm hoặc những người có nguy cơ phơi nhiễm với máu, mồ, các dịch cơ thể có nhiều nguy cơ lây truyền virus. Các thuốc retrovirus phối hợp có thể là zidovudin và lamivudin/emtricitabine; tenofovir và lamivudin/emtricitabine; stavudine và lamivudin/emtricitabine, trong phác đồ saquinavir kết hợp ritonavir liều thấp.

Đối với trẻ em, chưa xác định được độ an toàn và hiệu quả dùng saquinavir cho trẻ dưới 16 tuổi.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với saquinavir hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc. Blôc tâm - nhĩ thất hoàn toàn (AV block) hoặc có nguy cơ bị blôc hoàn toàn.

Bệnh nhân có hội chứng khoảng QT kéo dài bẩm sinh và những người bị giảm kali huyết hoặc giảm magnezi huyết, do saquinavir có ảnh hưởng trên khoảng QT.

Suy gan nặng.

Chống chỉ định dùng đồng thời saquinavir với alfuzosin, amiodaron, cisaprid, dodefilid, alcaloid cựa lõa mạch, flecainid,

lidocain, midazolam dạng uống, propafenone, quinidin, rifampin, sildenafil, simvastatin, trazodon, triazolam vì khả năng tương tác mạnh hoặc có phản ứng bất lợi nghiêm trọng.

Thận trọng

Cần thông báo cho người bệnh biết rằng saquinavir không phải là thuốc chữa khỏi hàn HIV/AIDS và trong khi điều trị, người bệnh vẫn có thể mắc các bệnh cơ hội và các tác dụng phụ của các thuốc dùng kết hợp trong điều trị.

Suy gan: Nồng độ saquinavir có thể tăng cao, nhất là nếu bị suy gan nặng. Nếu suy gan nhẹ, không cần phải điều chỉnh liều. Trường hợp suy gan vừa, chưa được nghiên cứu, do đó cần thận trọng và theo dõi vì bệnh viêm gan mạn tính B, C có thể nặng lên, có thể bị tăng áp lực tĩnh mạch cửa ở người bệnh bị viêm gan B, C hoặc bị xơ gan.

Suy thận: Cần thận trọng với người bị suy thận nặng, mặc dù thuốc ít đào thải theo đường nước tiểu.

Đái tháo đường: Đã có một số trường hợp bị tăng glucose huyết, đái tháo đường tiên phát hoặc bệnh đái tháo đường nặng lên khi dùng thuốc ức chế protease.

Bệnh ưa chảy máu (hemophilia): Có thể bị tăng chảy máu trong khi dùng thuốc ức chế protease (bao gồm cả tụ máu dưới da tự phát, chảy máu trong ô khớp) ở người bị bệnh ưa chảy máu typ A và B. Một số bệnh nhân đã được bổ sung thêm yếu tố VIII và trong một số trường hợp vẫn có thể tiếp tục hoặc dùng lại thuốc ức chế protease. Cơ chế còn chưa rõ. Cần thông báo cho người bệnh biết khả năng bị tăng chảy máu.

Rối loạn chuyển hóa lipid: Rối loạn phân bố mỡ, rối loạn chuyển hóa glucid-lipid, tăng triglycerid huyết, tăng cholesterol huyết, kháng insulin và tăng glucose huyết. Cơ chế gây các rối loạn này chưa được rõ. Cần theo dõi lâm sàng để phát hiện bất thường về phân bố mỡ và xét nghiệm lipid, glucose huyết.

Saquinavir tương tác với nhiều thuốc, và có thể gây tăng các nguy cơ cho người bệnh. Do vậy, phải thận trọng khi điều trị phối hợp và dùng các thuốc đồng thời, đặc biệt với các thuốc bị ảnh hưởng hoặc chuyên hóa bởi các men gan, thuốc có tác dụng kéo dài khoảng QT/PR, thuốc chống co giật... (xem phần tương tác thuốc).

Cần tham khảo hướng dẫn sử dụng và kết hợp thuốc của các nhà sản xuất các thuốc kháng retrovirus khi lựa chọn phác đồ điều trị.

Thời kỳ mang thai

Dữ liệu về ảnh hưởng của saquinavir trên phụ nữ mang thai còn chưa đầy đủ. Tránh dùng saquinavir cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu. Thuốc có thể bài tiết vào sữa do phân tử lượng của dạng base thấp. Nên ngừng cho con bú khi dùng saquinavir. Phụ nữ nhiễm HIV không nên cho con bú để phòng lây nhiễm sang con.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Saquinavir nói chung được dung nạp tốt. Những tác dụng không mong muốn chủ yếu gặp trên lâm sàng (loại trừ phản ứng do tương tác của thuốc dùng đồng thời) ở đường tiêu hóa như ợ chán, khó chịu, buồn nôn là thường gặp nhất. Đa số các ADR được coi là nhẹ. Tuy nhiên, một số phản ứng hiêm gặp nhưng nghiêm trọng như bệnh bạch cầu cấp, thiếu máu tan huyết, giảm lượng tiêu cầu, viêm tụy, nhiễm ceton - acid có thể gây tử vong nên phải thận trọng và theo dõi cẩn thận.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, yếu cơ, sốt.

Da: Nổi mẩn, ngứa.

Thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, viêm dây thần kinh ngoại biên, tê đầu chi, dị cảm, thay đổi tính khí, đăng trí, trầm cảm, mất điều hòa vận động.

Tiêu hóa: ǎ chày, loét niêm mạc miệng, đau bụng, trướng bụng, nôn, táo bón.

Rối loạn sinh học: Tăng CPK, transaminase tăng, giảm bạch cầu trung tính, tăng ALAT và ASAT, rối loạn điện giải (kali, calci, phosphat), giảm tiểu cầu, giảm hemoglobin, tăng glucose huyết, tăng triglycerid.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Chán ăn.

Thần kinh: Mất ngủ, lo âu, giảm ham muốn tình dục, giảm cảm giác vị giác, đau cơ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Hội chứng Stevens-Johnson.

Sỏi thận.

Viêm tụy (có thể gây tử vong).

Máu: Giảm tiểu cầu, rối loạn về máu, thiếu máu tan huyết cấp tính, nhiễm ceton - acid.

Tổn thương gan.

Rối loạn chuyển hóa lipid và rối loạn phân bố mỡ.

Viêm cơ, tiêu cơ vân.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Không có thuốc đối kháng để điều trị đặc hiệu, chủ yếu là điều trị triệu chứng. Nếu xảy ra nhiễm độc nặng trong khi đang điều trị, phải ngừng thuốc ngay cho tới khi xác định được nguyên nhân, hoặc cho tới khi hết nhiễm độc. Sau đó, cần cân nhắc để dùng lại saquinavir hoặc chọn một thuốc ức chế protease khác thay thế cho saquinavir.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc được dùng dưới dạng uống. Uống thuốc vào bữa ăn hoặc trong khoảng 2 giờ sau khi ăn.

Liều dùng được tính theo saquinavir base.

Saquinavir luôn được dùng kết hợp với ritonavir liều thấp.

Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em trên 16 tuổi: 1 g/lần, 2 lần/ngày, dùng đồng thời với ritonavir 100 mg/lần, 2 lần/ngày.

Nếu chỉ định saquinavir phối hợp với một chế phẩm hỗn hợp thuốc kháng retrovirus theo tỷ lệ cố định sẵn có (lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg), thì dùng liều saquinavir 1 g/lần, 2 lần/ngày và viên hỗn hợp 2 lần/ngày, không dùng thêm ritonavir đơn thành phần nữa.

Không cần điều chỉnh liều cho những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan, thận. Tuy nhiên cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho những đối tượng này.

Phòng lây nhiễm HIV sau phơi nhiễm do nghề nghiệp: Liều saquinavir 1 g/lần, 2 lần/ngày và ritonavir 100 mg/lần, 2 lần/ngày, kết hợp với 2 thuốc nhóm nucleosid, điều trị trong 4 tuần. Phải dùng thuốc sớm nhất khoảng vài giờ sau khi phơi nhiễm.

Phòng lây nhiễm HIV sau phơi nhiễm khác: Liều saquinavir 1 g/lần, 2 lần/ngày và ritonavir 400 mg/lần, 2 lần/ngày, kết hợp với 2 thuốc nhóm nucleosid, điều trị trong 4 tuần.

Chưa xác định được liều lượng, tác dụng và độ an toàn của thuốc ở trẻ em dưới 16 tuổi.

Tương tác thuốc

Tương tác với các nhóm thuốc dưới đây đã thấy thông báo khi sử dụng đồng thời phác đồ saquinavir kết hợp ritonavir. Do vậy, các tương tác này có thể là với saquinavir, nhưng cũng không loại trừ tương tác với ritonavir.

Các thuốc chịu ảnh hưởng hoặc chuyển hóa bởi men gan:

Saquinavir được chuyển hóa bởi isoenzym cytochrom CYP3A4, nên những thuốc gây cảm ứng các isoenzym này sẽ làm giảm nồng độ saquinavir trong huyết tương. Ngược lại, dùng đồng thời saquinavir với những thuốc ức chế hệ enzym này có thể gây tăng nồng độ saquinavir. Bên cạnh đó, saquinavir ức chế CYP3A,

nên có khả năng ảnh hưởng tới dược động học của các thuốc bị chuyển hóa bởi các isoenzym này. Do vậy, phải cân nhắc hoặc điều chỉnh liều khi dùng đồng thời saquinavir và các thuốc thuộc các nhóm này như atorvastatin, lovastatin, pitavastatin, rosuvastatin, simvastatin. Cần theo dõi bệnh nhân để phát hiện kịp thời độc tính của thuốc nếu có.

Chóng chỉ định dùng đồng thời saquinavir với alfuzosin, amiodaron, cisaprid, dodefilid, alcaloid cựa lõa mạch, flecainid, lidocain, midazolam dạng uống, propafenon, quinidin, rifampin, sildenafil, simvastatin, trazodon, triazolam vì khả năng tương tác mạnh hoặc phản ứng bất lợi nghiêm trọng.

Không nên dùng đồng thời saquinavir với fluticazon, viên tỏi, salmeterol vì khả năng có phản ứng bất lợi nghiêm trọng hoặc kém hiệu quả.

Các thuốc kéo dài khoảng QT hoặc PR

Vì thời gian khoảng QT hay PR phụ thuộc vào liều saquinavir, nên khoảng QT/PR có thể bị kéo dài thêm nếu dùng saquinavir đồng thời với các thuốc cũng có tác dụng tương tự. Do vậy, phải rất thận trọng và không nên dùng đồng thời saquinavir và các thuốc nhóm này như các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và III, các thuốc an thần, thuốc chống trầm cảm, kháng histamin, các chất ức chế phosphodiesterase typ 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil), thuốc chống loạn tâm thần như clozapin, haloperidol, phenothiazin.

Các thuốc chống co giật

Dùng đồng thời saquinavir và carbamazepin, phenobarbital hoặc phenytoin có thể làm giảm nồng độ saquinavir và làm mất tác dụng trên virus; tăng nồng độ carbamazepin; giảm nồng độ phenytoin. Do vậy, nếu cần phải điều trị đồng thời, phải theo dõi nồng độ các thuốc nói trên hoặc nên dùng một thuốc chống co giật khác.

Một số thuốc chống nấm

Saquinavir có thể ảnh hưởng tới dược động học của các thuốc chống nấm (tăng hoặc giảm nồng độ) nhóm fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol. Do vậy, nên theo dõi nồng độ các thuốc này trong máu, và có thể phải điều chỉnh liều (liều itraconazol và ketoconazol không nên vượt quá 200 mg).

Các thuốc ức chế protease HIV

Dược động học của saquinavir có thể bị ảnh hưởng bởi các thuốc ức chế protease HIV như atazanavir (gây tăng nồng độ và AUC của saquinavir); fosamprenavir, pitranavir (giảm nồng độ saquinavir); indinavir, nelfinavir (tăng nồng độ saquinavir). Mức liều an toàn và hiệu quả khi sử dụng đồng thời các thuốc này chưa được xác định. Do vậy, cần thận trọng và theo dõi lâm sàng.

Saquinavir làm giảm nồng độ darunavir. Vì chưa xác định được khoảng nồng độ an toàn và hiệu quả, do vậy không nên dùng đồng thời hai thuốc này.

Ritonavir ức chế mạnh chuyển hóa của saquinavir, làm tăng nồng độ saquinavir trong huyết tương. Tỷ lệ bị tác dụng phụ tăng và nặng khi dùng saquinavir kết hợp với ritonavir liều cao. Do vậy, chỉ dùng ritonavir liều thấp trong điều trị kết hợp với saquinavir.

Các macrolid

Dùng đồng thời với clarithromycin có thể tăng nồng độ của cả 2 thuốc. Tuy nhiên, chưa cần điều chỉnh liều.

Dùng đồng thời với erythromycin có thể gây tác dụng phụ trên khoảng QT hoặc PR, do vậy cần thận trọng.

Các chất ức chế phiên mã ngược không phải nucleosid

Các thuốc nhóm này có thể gây tăng (delavirdin) hoặc giảm (nevirapin, efavirenz) nồng độ của saquinavir, và saquinavir cũng có thể ảnh hưởng như tăng nồng độ rilpivirin, giảm AUC của etravirin. Tuy nhiên, các thuốc này thường có cùng tác dụng trên HIV-1 và/hoặc không đối kháng, nên có thể dùng đồng thời.

Các chất ức chế phiên mã ngược nucleosid và nucleotid

Tác dụng chống retrovirus của saquinavir và các chất ức chế phiên mã ngược nucleosid và nucleotid là tác dụng phụ trợ và ở hai giai

đoạn sóm, muộn khác nhau nên hầu như không ảnh hưởng và không cần điều chỉnh liều.

Các chất chẹn kênh calci

Saquinavir có thể làm tăng nồng độ các thuốc chẹn kênh calci, cần thận trọng và theo dõi khi sử dụng đồng thời, điều chỉnh liều các thuốc này theo đáp ứng lâm sàng và độc tính.

Colchicin

Saquinavir có thể làm tăng nồng độ colchicin, nên không dùng đồng thời cho những bệnh nhân suy giảm chức năng thận, điều chỉnh liều colchicin cho bệnh nhân chức năng thận bình thường.

Digoxin

Saquinavir có thể làm tăng nồng độ digoxin, nên cần thận trọng khi sử dụng và theo dõi nồng độ digoxin trong máu, cũng như điều chỉnh liều nếu cần.

Các estrogen

Saquinavir có thể làm giảm nồng độ ethinyl estradiol. Nên thay thế thuốc hoặc sử dụng biện pháp tránh thai khác.

Các thuốc ức chế bom proton

Omeprazol có thể gây tăng nồng độ saquinavir, nên thận trọng và theo dõi các triệu chứng bất lợi khi dùng đồng thời với omeprazol hoặc các chất ức chế bom proton.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong bao bì kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Dạng nang cứng (saquinavir mesilat): Đã thông báo 2 trường hợp uống liều 8 g/lần và với liều 2,4 g kết hợp với 600 mg ritonavir. Trường hợp sau chỉ có triệu chứng đau họng trong vòng 6 giờ.

Trong một nghiên cứu nhỏ, không thấy tăng độc tính khi dùng liều uống hàng ngày 3,6 g trong vòng 16 tuần đầu điều trị.

Dạng nang mềm (saquinavir base): Đã có thông báo uống 1 liều duy nhất 3,6 - 4 g không thấy có ADR.

Xử trí: Dùng than hoạt hoặc gây nôn nếu phát hiện són, trong vòng 2 - 4 giờ sau khi uống. Nếu phát hiện muộn, điều trị theo triệu chứng.

Theo dõi các dấu hiệu sinh tồn và điều trị bổ trợ. Trường hợp đã chắc chắn hoặc nghi ngờ dùng thuốc quá liều, nên tham khảo ý kiến bác sĩ chuyên khoa tâm thần.

Thông tin quy chế

Saquinavir có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Invirase.

SẮT (II) SULFAT

Tên chung quốc tế: Ferrous sulfate.

Mã ATC: B03AA07, B03AD03.

Loại thuốc: Muối sắt vô cơ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim, viên nang, chứa sắt (II) sulfat khô 160 mg hoặc 200 mg hoặc 325 mg (tương đương theo thứ tự 50 mg, 65 mg hoặc 105 mg sắt nguyên tố) dưới dạng giải phóng chậm (sắt (II) sulfat khô gồm chủ yếu loại muối monohydrat, có lẫn muối tetrahydrat với lượng khác nhau).

Sirô chứa 90 mg sắt (II) sulfat heptahydrat ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), tương đương 18 mg sắt nguyên tố, trong 5 ml.

Thuốc giọt: Chứa 75 mg sắt (II) sulfat heptahydrat, tương đương 15 mg sắt nguyên tố, trong 0,6 ml, dùng cho trẻ nhỏ.

Sắt (II) sulfat thường được phối hợp với acid folic (khoảng 0,4 mg), hoặc với vitamin C (500 mg), hoặc với vitamin C và hỗn hợp vitamin B, hoặc với vitamin C, hỗn hợp vitamin B và acid folic, hoặc với vitamin C và acid folic. Acid folic được thêm vào để hạn chế sự rối loạn tiêu hóa thường có liên quan với hầu hết các chế phẩm sắt uống và để phòng thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ do thiếu folat. Vitamin C giúp tăng sự hấp thu sắt và cung cấp vitamin C.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sắt có ở mọi tế bào và có nhiều chức năng quan trọng cho đời sống. Ion sắt là thành phần của một số enzym cần thiết cho chuyển giao năng lượng (thí dụ như cytochrom oxydase, xanthin oxydase...) và cũng có mặt trong các hợp chất cần thiết cho vận chuyển và sử dụng oxy (thí dụ như hemoglobin, myoglobin). Cytochrom được dùng làm một chất vận chuyển electron trong tế bào. Hemoglobin là một chất mang oxy từ phổi tới các mô và myoglobin tạo thuận lợi cho cơ sử dụng oxy và dự trữ. Thiếu oxy có thể ngăn cản các chức năng quan trọng của tế bào và enzym và dẫn đến bệnh tật, tử vong.

Có thể dùng các chế phẩm có sắt để điều trị các bất thường về tạo hồng cầu do thiếu sắt. Sắt không kích thích tạo hồng cầu, cũng không chữa các rối loạn hemoglobin không do thiếu sắt. Ngoài ra, dùng sắt cũng có thể làm giảm nhẹ một số biểu hiện khác của thiếu sắt như đau lưỡi, nuốt khó, loạn dưỡng móng chân, tay, nút kẽ ở góc môi.

Dược động học:

Hấp thu:

Hấp thu sắt phức tạp, bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như dạng thuốc, liều lượng, dự trữ sắt, mức độ tạo hồng cầu và chế độ ăn. Khi uống, sinh khả dụng của sắt có thể biến thiên từ dưới 1% đến 50%. Yếu tố chính kiểm soát hấp thu sắt ở đường tiêu hóa là số lượng sắt dự trữ trong cơ thể. Hấp thu sắt qua đường tiêu hóa khi dự trữ sắt trong cơ thể thấp và ngược lại. Hấp thu sắt qua đường tiêu hóa tăng lên ở người thiếu sắt, có thể hấp thu 60% liều điều trị muối sắt. Tăng tạo hồng cầu cũng có thể kích thích hấp thu sắt ở đường tiêu hóa tăng gấp vài lần.

Khoảng 5 - 13% sắt trong chế độ ăn được hấp thu ở người khỏe mạnh và khoảng 10 - 30% ở người thiếu hụt sắt. Ở người lớn, hấp thu sắt từ thức ăn ở nam khoảng 6%; ở nữ khoảng 13%; khi có thai, hấp thu sắt sẽ tăng lên. Nhưng hấp thu sắt vô cơ có thể giảm khi cho cùng với thức ăn, hoặc cùng với một số thuốc.

Sắt vô cơ được hấp thu gấp tới 2 lần sắt có trong thức ăn. Chưa biết dạng sắt nào được hấp thu tốt, có vẻ sắt (II) được hấp thu tốt nhất. Sinh khả dụng sắt uống cũng phụ thuộc vào thành phần chế độ ăn. Sắt hem có trong thịt, thịt gia cầm và cá, dễ được hấp thu gấp 2 - 3 lần so với sắt không phải hem có ở các thực phẩm tăng cường sắt hoặc sắt trong rau củ. Hấp thu sắt qua đường tiêu hóa cũng có thể tăng do sắt hem và vitamin C trong chế độ ăn và có thể bị giảm do polyphenol (có trong một số rau), tanin (có trong chè), phytat (ở cám) và calci (sản phẩm sữa).

Sắt có thể được hấp thu suốt theo chiều dài của đường tiêu hóa, nhưng được hấp thu mạnh nhất ở tá tràng và đoạn đầu hông tràng.

Phân bố:

Sắt (II) đi qua tế bào niêm mạc đường tiêu hóa vào thẳng máu và gắn ngay vào transferin. Transferin vận chuyển sắt tới tủy xương và sắt được sáp nhập vào hemoglobin. Khi sắt đủ để đáp ứng nhu cầu cơ thể, đa số sắt (trên 70%) là sắt chức năng; trên 80% sắt chức năng có ở hemoglobin trong hồng cầu, só còn lại có ở myoglobin và ở enzym hô hấp trong tế bào (thí dụ như cytochrom); dưới 1% sắt toàn cơ thể có trong các enzym. Số sắt còn lại là sắt vận chuyển hay dự trữ.

Một lượng nhỏ dư thừa sắt ở trong các tế bào biểu mô có nhung mao được oxy hóa thành sắt (III), sắt (III) phối hợp với apoferitin để thành feritin và được dự trữ ở các tế bào niêm mạc, các tế bào rụng ra và đào thải qua phân. Feritin là dạng dự trữ chính của sắt (khoảng 70% ở nam và 80% ở nữ), cũng với một số lượng ít hơn dự trữ ở hemosiderin. Feritin và hemosiderin có chủ yếu ở gan, hệ thống lưới nội mô, tuy xương, lách và cơ xương; một lượng nhỏ feritin cũng có trong huyết tương. Khi cân bằng sắt âm tính kéo dài, dự trữ sắt bị cạn kiệt trước khi nồng độ hemoglobin bị giảm hoặc có thiếu hụt sắt.

Khoảng 0,15 - 0,3 mg sắt được phân bố vào sữa mẹ hàng ngày. Chuyển giao sắt qua nhau thai được coi là một quá trình tích cực vì nó xảy ra ngược với gradient nồng độ.

Đào thải:

Chuyển hóa sắt xảy ra trong một hệ thống hầu như khép kín. Đa số sắt được giải phóng do phá hủy hemoglobin được cơ thể tái sử dụng. Lượng sắt bài tiết hàng ngày ở nam khỏe mạnh chỉ bằng 0,5 - 2 mg. Bài tiết này chủ yếu qua phân và do bong các tế bào như da, niêm mạc đường tiêu hóa, móng và tóc; chỉ một lượng vết sắt được đào thải qua mật và mồ hôi.

Chỉ định

Phòng và điều trị bệnh thiếu máu do thiếu sắt như: Sau cắt dạ dày, hội chứng suy dinh dưỡng và mang thai.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với sắt (II) sulfat.

Cơ thể thừa sắt: Bệnh mô nhiễm sắt, nhiễm hemosiderin và thiếu máu tan máu.

Hẹp thực quản, túi cùng đường tiêu hóa.

Viên sắt sulfat không được chỉ định cho trẻ dưới 12 tuổi và người cao tuổi.

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng cho người bệnh có nghi ngờ loét dạ dày, viêm ruột hồi hộp hoặc viêm loét ruột kết mạc.

Viên nén bao phim, giải phóng chậm trong cơ thể, gây độc cho người cao tuổi, hoặc người có chuyển vận ruột chậm.

Không uống thuốc khi nằm.

Trẻ em dưới 12 tuổi: Không dùng viên nén, viên nang. Chỉ dùng thuốc giọt hoặc sirô (hút qua ống).

Thời kỳ mang thai

Sắt (II) sulfat dùng được cho người mang thai khi thiếu máu do thiếu sắt và acid folic.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc dùng được cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Không thường xuyên: Một số phản ứng phụ ở đường tiêu hóa như đau bụng, buồn nôn, nôn, táo bón. Phân đen (không có ý nghĩa lâm sàng). Răng đen (nếu dùng thuốc nước): nên hút bằng ống hút. Trong rất ít trường hợp, có thể thấy nổi ban da.

Đã thấy thông báo có nguy cơ ung thư liên quan đến dự trữ quá thừa sắt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể hạn chế các ADR không thường xuyên bằng cách uống liều thấp, sau tăng dần, hoặc uống cùng một ít thức ăn (như vậy sẽ giảm hấp thu sắt).

Liều lượng và cách dùng

Thuốc được hấp thu tốt hơn nếu uống lúc đói, nhưng thuốc có khả năng gây kích ứng niêm mạc dạ dày, nên thường uống thuốc trước khi ăn 1 giờ hoặc sau khi ăn 2 giờ. Uống thuốc với ít nhất nửa cốc nước. Không nhai viên thuốc khi uống.

Đối với người khó dung nạp thuốc, bắt đầu bằng liều nhỏ, chia làm nhiều liều, rồi tăng dần tới liều đích.

Liều sau đây tính theo sắt nguyên tố (đường uống): 1g sắt (II) sulfat chứa 200 mg sắt nguyên tố. 1 g sắt (II) sulfat chứa 300 mg sắt nguyên tố.

Điều trị thiếu sắt:

Người lớn: Liều điều trị thông thường uống: 50 - 100 mg/lần; 3 lần/ngày. Liều thấp hơn cũng được khuyến cáo: 60 - 120 mg/ngày nếu khó dung nạp thuốc.

Trẻ em: 3 - 6 mg/kg/ngày chia làm 3 lần.

Suy thận mạn, phải chạy thận nhân tạo và đang dùng epoetin alfa liệu pháp: liều hàng ngày ít nhất 200 mg sắt nguyên tố đối với người lớn, và 2 - 3 mg/kg chia làm 2 - 3 lần, đối với trẻ em.

Các triệu chứng do thiếu sắt thường được cải thiện trong vài ngày, hồng cầu lưới tăng cao nhất trong 5 - 10 ngày, nồng độ hemoglobin tăng sau 2 - 4 tuần. Trị số bình thường hemoglobin thường đạt trong vòng 2 tháng. Trong thiếu sắt nặng, phải tiếp tục điều trị khoảng 6 tháng. Nếu điều trị sắt sau 3 tuần mà không thấy chuyển biến, phải xem lại chẩn đoán, hoặc vẫn tiếp tục mất máu; hoặc thiếu máu không phải do thiếu sắt.

Dự phòng thiếu sắt:

Phụ nữ mang thai: Bổ sung sắt qua chế độ ăn hàng ngày: 30 mg/ngày.

Trẻ sơ sinh đủ tháng bình thường không được bú mẹ, hoặc bú mẹ một phần (nên dùng sữa tăng cường sắt): 1 mg/kg/ngày bắt đầu ngay từ khi sinh, tiếp tục trong năm đầu.

Trẻ thiếu tháng hoặc nhẹ cân: 2 - 4 mg/kg/ngày bắt đầu ít nhất 2 tháng, nên bắt đầu từ 1 tháng tuổi, liều tối đa không được vượt quá 15 mg/ngày đối với trẻ nhỏ, cân bình thường hay nhẹ cân.

Trẻ em ≥ 10 tuổi (tuổi dậy thì): Nam: 2 mg/ngày; nữ: 5 mg/ngày.

Nhu cầu thay thế và chế độ ăn:

Trẻ nhỏ cho tới 6 tháng tuổi: 0,27 mg/ngày.

Trẻ 7 - 12 tháng tuổi: 11 mg/ngày; trẻ 1 - 3 tuổi: 7 mg/ngày; 4 - 8 tuổi: 10 mg/ngày; 9 - 13 tuổi: 8 mg/ngày; 14 - 18 tuổi: 11 mg/ngày, đối với nam, 15 mg/ngày đối với nữ.

Nam cho mọi lứa tuổi (19 - 70 và trên 70 tuổi): 8 mg/ngày.

Nữ 19 - 50 tuổi: 18 mg/ngày; nữ 51 - 70 tuổi, hoặc trên 70 tuổi: 8 mg/ngày.

Phụ nữ mang thai 14 - 50 tuổi: 27 mg/ngày.

Phụ nữ cho con bú 14 - 18 tuổi: 10 mg/ngày; 19 - 50 tuổi: 9 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Tránh dùng phối hợp sắt với ofloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin. Uống đồng thời với các thuốc kháng acid như calci carbonat, natri carbonat và magnesi trisilicat, hoặc với nước chè có thể làm giảm sự hấp thu sắt.

Sắt có thể chelat hóa với các tetracyclin và làm giảm hấp thu của cả hai loại thuốc. Sắt có thể làm giảm hấp thu của penicilamin, carbidopa/levodopa, methyldopa, các quinolon, các hormon tuyến giáp và các muối kẽm.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc dạng viên cần được tránh ẩm.

Phải để thuốc ngoài tầm với của trẻ em (nguy cơ ngộ độc).

Quá liều và xử trí

Các chế phẩm sắt vô cơ hầu hết là độc, các muối sắt đều nguy hiểm cho trẻ nhỏ. Liều độc: Dưới 30 mg Fe²⁺/kg có thể gây độc ở mức trung bình và trên 60 mg Fe²⁺/kg gây độc nghiêm trọng. Liều gây chết có thể là từ 80 - 250 mg Fe²⁺/kg. Đã có thông báo một số trường hợp ngộ độc chết người ở trẻ em 1 - 3 tuổi. Liều gây chết

thấp nhất cho trẻ em được thông báo là 650 mg Fe²⁺ tương đương với 3 g sắt (II) sulfat heptahydrat.

Triệu chứng: Đau bụng, buồn nôn, nôn, ỉa chảy kèm ra máu, mất nước, nhiễm acid và sốc kèm ngủ gà. Lúc này có thể có một giai đoạn tím màu như đã bình phục, không có triệu chứng gì, nhưng sau khoảng 6 - 24 giờ, các triệu chứng lại xuất hiện trở lại với các bệnh đồng máu và trụy tim mạch (suy tim do thương tổn cơ tim). Một số biểu hiện như: Sốt cao, giảm glucose huyết, nhiễm độc gan, suy thận, cơn co giật và hôn mê. Dễ có nguy cơ thủng ruột nếu uống liều cao. Trong giai đoạn hồi phục có thể có xơ gan, hẹp môn vị. Cũng có thể bị nhiễm khuẩn huyết do *Yersinia enterocolica*.

Xử trí

Trước tiên: Rửa dạ dày bằng sữa (hoặc dung dịch carbonat). Nếu có thể, định lượng sắt huyết thanh.

Sau khi rửa sạch dạ dày, bơm dung dịch deferoxamin (5 - 10 g deferoxamin hòa tan trong 50 - 100 ml nước) vào dạ dày qua ống thông.

Trong trường hợp lượng sắt dùng trên 60 mg/kg thể trọng, hoặc khi có triệu chứng nặng, đầu tiên phải cho deferoxamin tiêm truyền tĩnh mạch. Liều tiêm truyền tĩnh mạch 15 mg/kg/giờ đến khi hết triệu chứng và tối khi nồng độ Fe²⁺ huyết thanh giảm dưới mức 60 micromol/lít. Cần thiết có thể dùng liều cao hơn.

Nếu cần nâng cao huyết áp, nên dùng dopamin. Thảm phân nếu có suy thận. Điều chỉnh cân bằng acid base và điện giải, đồng thời bù nước.

Thông tin quy chế

Sắt sulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Ferronyl; Tardyferon 80; Timoférol.

SẮT DEXTRAN

Tên chung quốc tế: Ferrous dextran.

Mã ATC: Chưa có.

Loại thuốc: Thuốc điều trị thiếu máu do thiếu sắt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm chứa dung dịch sắt dextran tĩnh mạch theo sắt nguyên tố:

Thuốc tiêm sắt dextran phân tử lượng thấp (biệt dược: INFeD), dùng tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch: 100 mg/2 ml.

Thuốc tiêm sắt dextran phân tử lượng cao (biệt dược: Dexferrum), chỉ dùng tiêm tĩnh mạch: 50 mg/1 ml, 100 mg/2 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sắt là một thành phần của hemoglobin. Sắt dextran tiêm là dung dịch vô khuẩn dùng để tiêm bắp hay tĩnh mạch. Sắt dextran được dùng để điều trị các bất thường trong tạo hồng cầu do thiếu sắt. Sắt không kích thích tạo hồng cầu, cũng không hiệu chỉnh rối loạn hemoglobin trong thiếu máu không do thiếu sắt gây ra.

Khi tiêm, sắt dextran được hấp thu vào mao mạch và hệ bạch huyết. Thuốc tách khỏi huyết tương nhờ các tế bào của hệ lưới nội mô và phân ly thành sắt và dextran. Sắt đã được tách ra liên kết ngay với protein để tạo thành hemosiderin hoặc ferritin, hoặc một phần tạo thành transferrin. Cuối cùng, sắt liên kết với protein, bổ sung cho dự trữ sắt thiếu hụt và tham gia cấu tạo hemoglobin. Ở người thiếu máu do thiếu sắt, tăng hồng cầu lười có thể bắt đầu vào ngày thứ 4 sau khi tiêm tĩnh mạch tổng liều sắt dextran đã tính và đạt mức tối đa vào khoảng 10 ngày.

Sắt dextran là chế phẩm dạng tiêm, dùng thay thế cho chế phẩm sắt dạng uống. Tỷ lệ đáp ứng điều trị đối với thuốc tiêm tương tự như thuốc uống. Thuốc có thuận lợi là có thể tạo dự trữ sắt nhanh. Một số tác dụng độc của sắt dextran có thể do tác dụng được lý hoặc dị ứng của dextran. Phản ứng phản vệ gây tử vong đã được báo cáo.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi tiêm bắp, sắt dextran được hấp thu từ vị trí tiêm chủ yếu vào hệ thống bạch mạch, qua 2 giai đoạn. Giai đoạn 1 kéo dài khoảng 3 ngày: Một phản ứng viêm tại chỗ tạo thuận lợi cho thuốc vào hệ bạch mạch. Giai đoạn 2, chậm hơn, các đại thực bào ăn sắt dextran rồi vào hệ bạch mạch và cuối cùng vào máu. Khoảng 60 % liều tiêm bắp sắt dextran được hấp thu sau 3 ngày và tới 90 % được hấp thu sau 1 - 3 tuần, số còn lại được hấp thu dần trong vài tháng hoặc lâu hơn. Hấp thu sắt dextran từ mô dưới da rất chậm, da có thể bị màu nâu tối 2 năm nếu thuốc đọng ở mô.

Phân bố: Sau khi tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, sắt dextran dần dần bị các tế bào liên vũng nội mạc ở gan, lách và tủy xương làm sạch khỏi huyết tương. Một số nghiên cứu cho thấy có một tỷ lệ thay đổi của liều tiêm tĩnh mạch sắt dextran có thể dự trữ dưới dạng không dùng được ở tủy xương. Sau liều tiêm tĩnh mạch chứa trên 500 mg sắt nguyên tố, hệ liên vũng nội mạc giữ lại một lượng sắt dextran không đổi 10 - 20 mg/giờ, các tế bào liên vũng nội mạc tách sắt ra khỏi phức hợp sắt dextran và sắt trở thành một phần của tổng dự trữ sắt của cơ thể.

Sắt ferric dần dần được giải phóng vào huyết tương để nhanh chóng phối hợp với transferrin và được vận chuyển đến tủy xương và sáp nhập vào hemoglobin. Tốc độ sáp nhập sắt vào hemoglobin được quyết định bởi mức độ thiếu sắt; tốc độ tổng hợp hemoglobin lớn hơn ở người thiếu máu do thiếu sắt so với người bình thường hoặc thiếu máu nhẹ. Sau khi truyền tĩnh mạch tổng liều đã tính toàn sắt dextran cho người bị thiếu máu do thiếu sắt, tốc độ tăng nồng độ hemoglobin nhanh hơn trong 1 - 2 tuần đầu và dao động trong phạm vi 1,5 - 2,2 g/dl/tuần. Sau đó, nồng độ hemoglobin tăng với tốc độ 0,7 - 1,6 g/dl/tuần cho tới khi nồng độ hemoglobin bình thường.

Trong thời kỳ mang thai, một lượng nhỏ sắt tối được thai nhi sau khi tiêm sắt dextran; nhưng sắt dưới dạng nào qua nhau thai chưa được rõ. Chỉ có vết chưa chuyển hóa của sắt dextran phân bố vào sữa.

Thải trừ: Với liều 500 mg hoặc ít hơn, nồng độ huyết tương sắt dextran giảm rất nhanh với nửa đời khoảng 6 giờ. Ở người thiếu máu do thiếu sắt, kèm theo bệnh thận giai đoạn cuối và các vấn đề khác về lâm sàng, nửa đời thải trừ sắt trong huyết thanh trung bình 58,9 giờ (9,4 - 87,4 giờ) sau khi tiêm tĩnh mạch sắt dextran. Thải trừ sắt ra khỏi huyết thanh, bao gồm nửa đời thải trừ, không tương ứng với độ thanh thải của sắt trong cơ thể.

Dextran là một polyglucose, bị chuyển hóa hoặc bài tiết. Chỉ có vết của sắt dextran không chuyển hóa bài tiết vào nước tiểu, hoặc phân. Sắt dextran bị loại trừ không đáng kể bằng thảm phân máu.

Chỉ định

Do sắt dextran đã gây phản ứng phản vệ làm tử vong nên sắt dextran chỉ được chỉ định trong điều trị thiếu máu chắc chắn do thiếu sắt khi dùng đường uống không có hiệu quả (thí dụ bệnh Sprue trong đó sắt không hấp thu được qua đường tiêu hóa) hoặc khi không thể đưa thuốc qua đường tiêu hóa được (thí dụ: Nôn nhiều, tắc ruột...).

Chống chỉ định

Người có phản ứng quá mẫn với sắt dextran hoặc với các thành phần của thuốc.

Chống chỉ định với bất cứ bệnh thiếu máu nào không do thiếu sắt; người bị tổn thương nặng ở gan hoặc nhiễm khuẩn thận cấp tính; bị bệnh nhiễm sắc tố sắt mô và chứng nhiễm hemosiderin.

Chống chỉ định dùng sắt dextran bằng đường tiêm dưới da. Không được dùng đồng thời sắt dextran và sắt dạng uống.

Thận trọng

Phản ứng phản vệ có cả tử vong với sắt dextran có thể xảy ra. Cần phải làm test liều khởi đầu trước khi cho người bệnh dùng liều điều trị đầu tiên và phải theo dõi các biểu hiện của phản ứng phản vệ ít nhất trong một giờ trước khi cho liều điều trị. Các phương tiện hồi sức, các thuốc thích hợp để điều trị phản ứng phản vệ hoặc phản ứng dị ứng nghiêm trọng, ví dụ như epinephrin (adrenalin), diphenhydramin và methylprednisolon, phải sẵn sàng để sử dụng và được thực hiện bởi cán bộ đã được đào tạo khi dùng sắt dextran. Người bệnh đang dùng thuốc chẹn beta-adrenergic có thể không đáp ứng thích đáng với epinephrin và cần phải dùng isoproterenol hoặc chất chủ vận beta-adrenergic tương tự cho những người bệnh này.

Dùng đồng thời với các thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin làm tăng nguy cơ phản ứng dạng phản vệ.

Hết sức thận trọng khi tiêm tĩnh mạch cho người bị viêm khớp dạng thấp, vì tiêm tĩnh mạch có thể gây sốt, làm tăng đau khớp và sưng ở các bệnh nhân này. Tăng nguy cơ phản ứng muộn (như đau khớp, đau cơ, sốt) cũng cần phải chú ý ở người bị các bệnh viêm khác (như viêm đốt sống cứng khớp, luput ban đỏ).

Đã có báo cáo có phản ứng quá mẫn xảy ra sau khi tiêm liều test không có phản ứng cũng như sau các liều điều trị, nhà sản xuất cho rằng cần phải làm các test tiếp theo trong quá trình điều trị. Một số nhà lâm sàng cho rằng không phải làm test thêm sau này nếu không có phản ứng tức thì xảy ra với liều test đầu tiên.

Tiêm sắt dextran ở người bệnh có tiền sử hay bị dị ứng và/hoặc hen có thể làm tăng nguy cơ phản ứng quá mẫn. Vì vậy ở những người bệnh này, nên tiêm bắp, không được tiêm tĩnh mạch sắt dextran.

Cần hết sức thận trọng khi tiêm sắt dextran cho người bệnh suy gan nghiêm trọng, và tránh dùng cho người bị bệnh thận nhiễm khuẩn cấp tính, vì có thể gây tích lũy thuốc và tăng độc tính của sắt.

Sau khi dùng sắt dextran, các tác dụng không mong muốn có thể gây tai biến tim mạch trầm trọng hơn ở người bệnh trước đó đã có bệnh tim mạch.

Ở người bị bệnh thận mạn tính cần bổ sung sắt, dùng thuốc qua đường tiêm tĩnh mạch thích hợp hơn đối với người bệnh thâm tách lọc máu; có thể dùng sắt uống hoặc tiêm tĩnh mạch cho người bị bệnh thận mạn tính có thâm tách màng bụng và không thâm tách.

Ở người bệnh bị thiếu máu có liên quan đến ung thư (do ung thư hoặc do hóa trị liệu) cần bổ sung sắt, dùng đường tiêm tĩnh mạch tốt hơn dùng đường uống; không nên dùng đường tiêm bắp để bổ sung sắt ngoài đường tiêu hóa.

Truyền sắt dextran liều cao có thể làm biến màu huyết thanh và không nên nhầm cho đây là dấu hiệu của tan máu.

Dùng chế phẩm sắt qua đường tiêm không có lý do xác đáng có thể gây quá thừa dự trữ sắt và hội chứng tương tự với nhiễm hemosiderin ở người bệnh thiếu máu không do thiếu sắt (ví dụ, người bị bệnh hemoglobin và các bệnh thiếu máu khó chữa đã bị chẩn đoán nhầm là thiếu máu do thiếu sắt).

Cần rất thận trọng dùng sắt dextran cho trẻ nhỏ. Nhà sản xuất khuyến cáo không dùng sắt dextran cho trẻ dưới 4 tháng tuổi. Tiêm bắp cho trẻ sơ sinh đã làm tăng nhiễm khuẩn huyết vi khuẩn Gram âm, chủ yếu do *E. coli*.

Dạng bào chế sắt dextran có chứa chất bảo quản phenol chỉ được dùng cho đường tiêm bắp.

Định kỳ xác định huyết học (hemoglobin và hematocrit) là một kỹ thuật đơn giản và chính xác để theo dõi đáp ứng huyết học và nên được sử dụng để giám sát điều trị. Nên biết rằng dự trữ sắt có thể đến chậm sau khi xuất hiện hình thái học về máu bình thường. Sắt

huyết thanh, khả năng gắn sắt toàn phần và tỷ lệ phần trăm bão hòa transferrin là những thử nghiệm quan trọng khác để phát hiện và theo dõi tình trạng thiếu sắt.

Thời kỳ mang thai

Một lượng nhỏ sắt đi qua nhau thai và làm tăng nồng độ sắt trong huyết thanh trẻ sơ sinh khi dùng sắt dextran cho người mẹ trong vòng 2 tuần trước khi đẻ. Chưa có các nghiên cứu đầy đủ có kiểm tra chắt chẽ về việc dùng sắt dextran ở người mang thai và không khuyến cáo dùng thuốc này trong thời kỳ đầu mang thai. Chỉ nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai khi lợi ích mang lại biện minh cho những nguy cơ có thể gây cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chỉ có vết sắt dextran ở dạng không chuyển hóa phân bố vào sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng sắt qua đường tiêm có thể gây phản ứng quá mẫn, đã có tử vong ở một số rất ít trường hợp. Trong vòng vài phút sau khi tiêm, phản ứng đã xảy ra với đặc điểm đột ngột khó thở và/hoặc trụy tim mạch. Do đó phải luôn luôn có sẵn adrenalin bên cạnh người bệnh để cấp cứu kịp thời.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Đau ngực, cảm giác thắt ngực, xanh tím, ngất, sốc, tăng huyết áp, nhịp tim chậm, ngừng tim, nhịp tim nhanh, đờ bừng và loạn nhịp (tiêm tĩnh mạch quá nhanh có thể có phản ứng đờ bừng và hạ huyết áp).

Da: Mày đay, ngứa, ban da, ban xuất huyết, da có màu nâu (thường mất màu trong vòng vài tuần hoặc vài tháng).

Tiêu hóa: Đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, thay đổi vị giác.

Cơ xương: Đau cơ, đau lưng.

Thần kinh: Nhức đầu, dị cảm tạm thời, yếu mệt, ớn lạnh, chóng mặt, khó ở, cảm giác kiến bò ở tay hoặc chân, sốt từng cơn, ngất, cơn động kinh, không nhạy cảm, mất định hướng, tê cứng.

Sinh dục - tiết niệu: Đái máu, đổi màu nước tiểu.

Tại chỗ: Viêm mô tế bào, viêm, đau, sưng và đỏ hoặc loét, da và mô bị đốm màu tại chỗ tiêm bắp, teo/xơ hóa cơ (tiêm bắp), áp xe vô khuẩn, đỏ và viêm tĩnh mạch huyết khối tại chỗ tiêm tĩnh mạch.

Tác dụng khác: Vã mồ hôi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Ớn lạnh.

Cơ xương: Đau khớp, viêm khớp/tăng viêm khớp, dị cảm, yếu.

Hô hấp: Khó thở, co thắt phế quản, tiếng thở khò khè.

Phản ứng mẫn cảm: Phản ứng dạng phản vệ tức thì (phản ứng lớn đều bị khó thở và trụy tim mạch trong những phút đầu khi tiêm).

Máu/ bạch huyết: Tăng bạch cầu, bệnh hạch bạch huyết vùng.

Lưu ý: Đau lưng, đau cơ, ớn lạnh, chóng mặt, sốt vã mồ hôi, nhức đầu, vị kim loại, buồn nôn hoặc nôn, hoặc tê cứng, đau hoặc cảm giác kiến bò ở tay hoặc chân do phản ứng chậm khi dùng với liều khuyên cáo; các tác dụng này có thể xuất hiện trong khoảng từ 24 đến 48 giờ sau khi dùng thuốc và giảm bớt trong vòng 3 đến 7 ngày.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Dự phòng phản ứng phản vệ: Điều đáng lo ngại nhất là phản ứng phản vệ kháng dextran xảy ra tức thì, phản ứng có thể gây tử vong mặc dù có tiền hành điều trị. Phản ứng phản vệ nặng chỉ xảy ra ở những người đã có sẵn kháng thể IgG kháng dextran. Tiêm dextran tạo phức hợp miễn dịch, làm khởi động một chuỗi phản ứng dây chuyền các hệ thống enzym, ở bạch cầu và tiêu cầu. Người bệnh chịu tác dụng có hại nặng đều có hiệu giá kháng thể kháng dextran cao trong máu.

Phải làm test trước khi cho liều điều trị và phải có sẵn các biện pháp cấp cứu như oxy, adrenalin, diphenhydramin, methylprednisolon... để sử dụng ngay trong khi tiêm sắt dextran, đặc biệt khi dùng cho

người bị dị ứng hoặc hen. Người bệnh đang dùng các thuốc chẹn beta, vì không đáp ứng thỏa đáng với adrenalin, nên có thể cần phải có sẵn isoproterenol hoặc các chất chủ vận beta-adrenergic tương tự. Tỷ lệ viêm tĩnh mạch huyết khối khi dùng sắt dextran pha trong dung dịch natri clorid 0,9% có thể giảm hơn sắt dextran pha trong dung dịch glucose 5%.

Định kỳ theo dõi nồng độ ferritin trong huyết thanh có thể giúp nhận ra sự tích tụ sắt, dần dần gây độc do suy giảm thu nhận sắt ở hệ lưới nội mô thường thấy ở một số người bệnh (ví dụ, người suy thận mạn, bệnh Hodgkin, viêm đa khớp dạng thấp).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Phải ngừng uống thuốc sắt trước khi chuyển sang tiêm thuốc sắt ít nhất 24 giờ.

Trước khi bắt đầu điều trị với sắt dextran phải cho người bệnh làm test với liều 25 mg (15 mg cho từ 10 - 20 kg, 10 mg cho trẻ dưới 10 kg) theo đường tiêm đã định và theo phương pháp sử dụng thích hợp.

Thuốc tiêm sắt dextran được dùng không pha loãng bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm với tốc độ không quá 1 ml/phút; một số thành phẩm (như INFeD) cũng được dùng tiêm bắp. Hoặc pha loãng liều sắt dextran đã tính cho người bệnh với 250 - 1 000 ml dung dịch natri clorid 0,9% và truyền trong 1 đến 6 giờ (cần truyền chậm 25 ml/đầu và theo dõi phản ứng dị ứng ở người bệnh) sau khi đã làm test; tránh pha loãng với glucose (tăng tỉ lệ đau tại chỗ và viêm tĩnh mạch). Phải ngừng ngay tiêm truyền sắt dextran khi người bệnh phản ứng bị tê cứng quanh miệng, cảm giác kiến bò ở lưng, hoặc đau ngực. Kỹ thuật tiêm tĩnh mạch đòi hỏi đầu tiên phải tiêm tĩnh mạch liều test; sau đó theo dõi người bệnh trong một giờ về dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng phản vệ. Tuy nhiên, việc sử dụng sắt dextran tiêm tĩnh mạch phải giới hạn trong bệnh viện và chỉ được dùng sau khi đã cho liều test theo đường tiêm đã định.

Trước khi dùng liều tiêm bắp phải tiêm bắp liều test 0,5 ml sắt dextran với tốc độ chậm trong 30 giây (đối với INFeD); sau đó theo dõi người bệnh trong một giờ về dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng phản vệ. Khi tiêm bắp, cần tiêm sâu vào góc trên ngoài của mông; để ngăn chặn thuốc dò dọc theo đường tiêm cần kéo mông dưới da sang một bên trước khi đâm kim tiêm vào.

Liều lượng

Liền sau đây tính theo sắt nguyên tố.

Liều tĩnh mạch: Sắt dextran có thể tiêm tĩnh mạch, không pha loãng, với tốc độ không vượt quá 50 mg sắt/phút (1 ml/phút). Nếu không có phản ứng phụ khi làm liều test, các liều tĩnh mạch sau này có thể tăng lên tối 100 mg sắt hàng ngày cho tới khi đạt được tổng liều đã tính. Nhà sản xuất khuyến cáo liều tối đa tiêm tĩnh mạch hàng ngày sắt dextran không pha loãng không được vượt 25 mg sắt (0,5 ml) đối với trẻ nhỏ < 5 kg; 50 mg sắt (1 ml) đối với trẻ < 10 kg và 100 mg sắt (2 ml) đối với các người bệnh khác.

Tuy nhà sản xuất không khuyến cáo pha loãng sắt dextran hoặc tiêm tĩnh mạch liều duy nhất vượt quá 100 mg, đã có nhiều báo cáo cho thấy tổng liều sắt dextran đã được cho với liều duy nhất tiêm trực tiếp tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Liều lớn sắt dextran tiêm tĩnh mạch (truyền tổng liều) đã gây tăng tác dụng phụ, đặc biệt các phản ứng muộn (như đau khớp, đau cơ, sốt). Trong truyền tĩnh mạch, tổng liều sắt dextran đã tính được pha loãng với 250 - 1 000 ml dung dịch natri clorid 0,9 %. Dùng dung dịch dextrose 5 % gây đau và viêm tĩnh mạch nhiều hơn. Liều test 25 mg sắt phải tiêm chậm trong 5 phút. Nếu không có phản ứng xảy ra, có thể tiêm truyền liều còn lại (trong 1 - 6 giờ); sau khi truyền xong, thường làm sạch tĩnh mạch bằng dung dịch natri clorid 0,9 %.

Điều trị thiếu máu do thiếu sắt ở người suy thận mạn làm thẩm phân máu và điều trị epoetin alfa:

Liều tiêm tĩnh mạch 50 - 100 mg sắt: Mỗi tuần 1 lần tiêm theo 1 liều test tĩnh mạch 25 mg.

Liều tiêm bắp: Có thể tiêm bắp hàng ngày (như INFeD) cho tới khi đạt được liều đã tính.

Nếu phản ứng phụ không xảy ra sau liều test, có thể cho các liều sau. Nhà sản xuất khuyến cáo liều tối đa hàng ngày tiêm bắp sắt dextran không pha loãng không vượt quá 25 mg sắt (0,5 ml) đối với trẻ nhỏ cân nặng < 5 kg, 50 mg sắt (1 ml) đối với trẻ cân nặng < 10 kg và 100 mg sắt (2 ml) đối với người bệnh khác.

Điều trị thiếu máu do thiếu sắt:

Có thể tính liều theo những công thức khác nhau. Sau đây là một công thức điển hình dùng cho chế phẩm có hàm lượng thuốc tương đương 50 mg sắt/ml:

$$\text{Tổng liều (ml)} = [0,0442 \times W_t \times (Hb_D - Hb_0)] + (0,26 \times W_t)$$

Trong đó:

W_t : Khối lượng cơ thể (kg);

Hb_D : Nồng độ hemoglobin mong muốn (g/dl) là 14,8 đối với người nặng trên 15 kg và là 12 đối với người nặng từ 15 kg trở xuống;

Hb_0 : Nồng độ hemoglobin đo được (g/dl).

Ở người lớn, trong công thức này nên dùng khối lượng cơ thể không mỡ (LBM) để tính hơn là dùng thể trọng hiện tại. Công thức này không phù hợp để thay thế sắt trong mất máu đơn thuần.

Điều trị thay thế sắt sau khi mất máu:

Có thể tính liều dựa trên sự gần đúng sau đây: 1 ml hồng cầu bình thường, đẳng sắc chứa 1 mg sắt nguyên tố. Xác định nhu cầu sắt toàn bộ (tính theo số ml dung dịch sắt dextran có hàm lượng tương đương 50 mg sắt/ml) như sau:

$$\text{Tổng liều (ml)} = 0,02 \times \text{lượng máu bị mất (ml)} \times \text{tỉ lệ thay thế tích huyết cầu (biểu thị bằng số thập phân)}.$$

Tương tác thuốc

Tránh dùng đồng thời với dimercaprol.

Tăng tác dụng khi dùng cùng với các chất ức chế enzym chuyển đổi angiotensin, dimercaprol.

Giảm tác dụng khi dùng cùng với cloramphenicol.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc tiêm sắt dextran ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh đê đông lạnh.

Tương ky

Thuốc tiêm sắt dextran tương ky với oxytetracylin và sulfadiazin trong dung dịch tiêm tĩnh mạch. Không nên thêm sắt dextran vào máu để truyền máu.

Quá liều và xử trí

Quá liều sắt dextran ít khả năng gây ngộ độc cấp tính. Tuy nhiên, vượt quá nhu cầu để khôi phục hemoglobin và bổ sung dự trữ sắt có thể gây nhiễm hemosiderin.

Triệu chứng quá liều bao gồm gây tröet niêm mạc đường tiêu hóa, phù phổi, sốt cao, co giật, nhịp thở nhanh, nhịp tim nhanh, suy gan và suy thận, hôn mê, nôn ra máu, ngủ lịm, nhiễm acid. Khi nồng độ sắt trong huyết thanh > 300 microgam/ml, cần phải điều trị vì gây độc nghiêm trọng.

Mặc dù hiếm, nhưng nếu xảy ra quá liều sắt trầm trọng (khi nồng độ sắt trong huyết thanh vượt quá khả năng liên kết sắt toàn phần), thì có thể điều trị bằng deferoxamin. Có thể tiêm tĩnh mạch chậm thuốc giải độc này (80 mg/kg thể trọng trong 24 giờ) hoặc tiêm bắp (40 - 90 mg/kg thể trọng, cứ 8 giờ một lần). Deferoxamin liên kết với sắt tự do đang lưu hành ở dạng sắt (III). Chất giải độc này cũng tạo phức với ion sắt (III) của ferritin và hemosiderin để tạo thành phức hợp sắt (III) tan, có màu đỏ (ferrioxamin), bài tiết qua nước tiểu.

Tránh dùng deferoxamin cho người đang suy thận tiến triển.

Thẩm tách không có giá trị loại bỏ riêng sắt trong huyết thanh, nhưng có thể dùng thẩm tách để tăng bài tiết pherk hợp deferoxamin-sắt và được chỉ định khi người bệnh bị vô niệu hoặc giảm niệu. Thay huyết tương có thể cho kết quả tốt.

Thông tin quy chế

Sắt dextran có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Cosmofer.

SAXAGLIPTIN

Tên chung quốc tế: Saxagliptin.

Mã ATC: A10BH03.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường, nhóm úc chế dipeptidyl peptidase-4.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nén bao phim: 2,5 mg, 5 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Saxagliptin úc chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) là một enzym làm bất hoạt các hormon kích thích tiết insulin khi ăn (incretin hormon), gồm có glucagon-like peptid-1 (GLP-1) và glucose-dependent insulinotropic polypeptid (GIP).

GIP và GLP-1 kích thích tổng hợp và giải phóng insulin từ các tế bào beta tuyến tụy, phụ thuộc glucose (nghĩa là khi nồng độ glucose bình thường hoặc cao). GLP-1 còn làm giảm glucagon tiết từ các tế bào alpha tuyến tụy, phụ thuộc glucose, dẫn đến gan giảm sản xuất glucose. Trong điều kiện sinh lý bình thường, các incretin hormon được ruột non giải phóng suốt ngày và nồng độ tăng sau khi ăn; các hormon này nhanh chóng bị enzym DPP-4 bắt hoạt.

Cả saxagliptin và chất chuyển hóa có hoạt tính (5-hydroxy saxagliptin) đều úc chế DPP 4, chọn lọc hơn so với DPP-8 và DPP-9. Thuốc làm tăng nồng độ GIP và GLP-1 trong tuần hoàn, phụ thuộc vào glucose.

Saxagliptin hạ thấp nồng độ glucose huyết tương lúc đói và làm giảm các thay đổi nồng độ glucose sau khi dùng một liều nạp glucose hoặc sau bữa ăn ở người đái tháo đường typ 2. Saxagliptin đơn trị liệu thường không làm thay đổi đáng kể khối lượng cơ thể.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống đơn liều saxagliptin lúc đói, thời gian trung bình để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là 2 giờ đối với saxagliptin và 4 giờ đối với 5-hydroxy saxagliptin. Uống saxagliptin cùng với bữa ăn giàu chất béo, diện tích dưới đường cong (AUC) tăng khoảng 27% và thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh trễ hơn 20 phút.

Phân bố: Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương *in vitro* của saxagliptin và 5-hydroxy saxagliptin không đáng kể.

Chuyển hóa và thải trừ: Saxagliptin chuyển hóa chủ yếu qua hệ thống cytochrom P₄₅₀, isoenzym 3A4 và 3A5. Nửa đời thải trừ cuối cùng trong huyết tương của saxagliptin là 2,5 giờ và 5-hydroxy saxagliptin là 3,1 giờ. Saxagliptin thải trừ qua cả thận và gan. Sau khi uống đơn liều đánh dấu phông xạ, 75% liều dùng thải trừ qua nước tiểu (24% dưới dạng không đổi và 36% dưới dạng 5-hydroxy saxagliptin). Tổng 22% liều uống đánh dấu phông xạ được tìm thấy qua phân, dưới dạng phân đoạn saxagliptin bài tiết qua mật và/hoặc dạng thuốc không hấp thu qua đường tiêu hóa.

Trên người suy gan: Trên người suy gan phân loại Child-Pugh A, B

và C, nồng độ đỉnh trong huyết tương của saxagliptin tăng 8% và diện tích dưới đường cong (AUC) của saxagliptin tăng 77% so với người bình thường, dùng đơn liều 10 mg; nồng độ đỉnh của chất chuyển hóa có hoạt tính tăng 59% và AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính tăng 33%. Sự khác biệt này ít có ý nghĩa lâm sàng.

Trên người suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều đối với người bệnh suy thận nhẹ ($\text{Cl}_{\text{cr}} > 50 \text{ ml/phút}$). Tuy nhiên, trên người bệnh suy thận vừa và nặng ($\text{Cl}_{\text{cr}} \leq 50 \text{ ml/phút}$) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối phải thẩm tách máu cần hiệu chỉnh liều.

Chỉ định

Saxagliptin được dùng đơn trị liệu để kiểm soát đái tháo đường typ 2 (không phụ thuộc insulin) cùng với chế độ ăn và luyện tập.

Saxagliptin được dùng phối hợp với các thuốc chống đái tháo đường dạng uống khác cùng với chế độ ăn và luyện tập để kiểm soát đái tháo đường typ 2 trên những người không kiểm soát được glucose huyết khi dùng đơn trị liệu thuốc chống đái tháo đường dạng uống.

Saxagliptin cũng được phối hợp với insulin (kèm theo hoặc không kèm theo metformin) khi insulin không kiểm soát được glucose huyết.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với saxagliptin và bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Đái tháo đường typ 1 (phụ thuộc insulin).

Đái tháo đường nhiễm acid ceton.

Thận trọng

Khi phối hợp saxagliptin với các thuốc kích thích tiết insulin (ví dụ một sulfonylurê), cần cân nhắc giảm liều thuốc kích thích tiết insulin để tránh nguy cơ hạ glucose huyết.

Giảm số lượng tuyệt đối tế bào lympho liên quan đến liều đã được báo cáo trên thử nghiệm lâm sàng với saxagliptin liều 5 mg và 10 mg, nhưng chưa rõ điều này có ý nghĩa lâm sàng hay không. Đa số người bệnh khi dùng thuốc lại không thấy bị giảm lại số lượng tế bào lympho, tuy nhiên một số người bệnh khi dùng lại saxagliptin phải ngừng thuốc do bị giảm tế bào lympho. Giảm tế bào lympho thường không gây ra tác dụng không mong muốn liên quan trên lâm sàng. Khi có dấu hiệu lâm sàng (ví dụ nhiễm khuẩn bất thường hoặc kéo dài), nên xét nghiệm tế bào lympho.

Tính an toàn và hiệu lực của thuốc ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai

Tránh sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Saxagliptin phân bố vào sữa trên chuột thí nghiệm, tỷ lệ phân bố vào sữa so với huyết tương xấp xỉ 1:1. Trên người, chưa rõ thuốc có vào được sữa mẹ hay không. Không nên dùng thuốc cho người cho con bú trừ khi đã cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tiêu hóa: Nôn, khó tiêu, viêm dạ dày, viêm dạ dày - ruột.

Tim mạch: Phù ngoại biên.

TKTW: Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi.

Hô hấp: Viêm xoang, viêm mũi - họng.

Khác: Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, nhiễm khuẩn tiết niệu, hạ glucose huyết, đau cơ, rối loạn lipid máu, tăng triglycerid, viêm tụy, rối loạn cường dương, đau khớp, phản ứng mẫn cảm, mẩn da.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Saxagliptin được dùng dưới dạng saxagliptin hydrochlorid, liều được tính theo saxagliptin. 2,79 mg saxagliptin hydrochlorid tương ứng với khoảng 2,5 mg saxagliptin.

Khi dùng saxagliptin đơn trị liệu, uống thuốc ngày một lần, không cần đẻ ý đến bữa ăn. Nếu quên thuốc, cần phải uống ngay khi nhớ ra, càng sớm càng tốt và tiếp tục lại lịch uống thuốc bình thường. Nếu nhớ ra liều dùng đã quên tại thời điểm liều kế tiếp thì bỏ qua liều đã quên và thực hiện tiếp theo đúng lịch uống thuốc đang có. Không được bù liều đã quên bằng cách nhâm đỏi liều.

Khi dùng saxagliptin trong chế độ điều trị phối hợp cố định với metformin hydrochlorid dạng giải phóng kéo dài, uống thuốc phối hợp một lần hàng ngày vào bữa tối, tăng liều từ từ để giảm thiểu ADR trên đường tiêu hóa của metformin hydrochlorid. Dạng thuốc phối hợp phải uống nguyên viên, không nhai, nghiền, cắt viên.

Nếu quên thuốc, cần phải uống cùng với bữa ăn ngay khi nhớ ra, càng sớm càng tốt và tiếp tục lại lịch uống thuốc bình thường. Nếu nhớ ra liều dùng đã quên tại thời điểm liều kế tiếp thì bỏ qua liều đã quên và thực hiện tiếp theo đúng lịch uống thuốc đang có. Không được bù liều đã quên bằng cách nhâm đỏi liều.

Liều lượng:

Saxagliptin đơn trị liệu:

Người lớn uống 2,5 mg hoặc 5 mg, 1 lần/ngày.

Nếu dùng saxagliptin đồng thời với các thuốc có khả năng ức chế enzym cytochrom P₄₅₀, isoenzym 3A4 hoặc 3A5 (ví dụ: Atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin), liều dùng saxagliptin nên giới hạn ở mức 2,5 mg hàng ngày.

Điều trị phối hợp với metformin hydrochlorid:

Liều dùng saxagliptin trong chế độ điều trị phối hợp cố định với metformin hydrochlorid dạng giải phóng kéo dài, cần điều chỉnh tùy theo từng người bệnh dựa trên chế độ điều trị đang áp dụng, đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp thuốc. Cần hết sức thận trọng khi thay đổi chế độ điều trị vì có thể gây ra thay đổi kiểm soát glucose huyết.

Khi dùng chế phẩm phối hợp cố định gồm saxagliptin và metformin hydrochlorid dạng giải phóng kéo dài trên người bệnh không kiểm soát được glucose huyết bằng saxagliptin 5 mg đơn trị liệu: Liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg saxagliptin và 500 mg metformin dạng giải phóng kéo dài, dùng một lần hàng ngày. Nên tăng liều từ từ để giảm thiểu tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa của metformin hydrochlorid.

Khi dùng chế phẩm phối hợp cố định gồm saxagliptin và metformin hydrochlorid dạng giải phóng kéo dài trên người bệnh không kiểm soát được glucose huyết bằng metformin hydrochlorid dạng giải phóng kéo dài đơn trị liệu: Liều phối hợp cần dựa trên liều dùng metformin hydrochlorid đang áp dụng hoặc liều điều trị phù hợp gần nhất. Sau khi chuyển từ metformin dạng giải phóng nhanh sang dạng giải phóng kéo dài, cần giám sát chặt chẽ glucose huyết và đưa vào đó để hiệu chỉnh liều dùng thuốc tương ứng.

Trên người bệnh không kiểm soát được glucose huyết bằng saxagliptin 2,5 mg đơn trị liệu: Liều khởi đầu khuyến cáo là 2,5 mg saxagliptin và 1 g metformin dạng giải phóng kéo dài, dùng một lần hàng ngày. Những người bệnh cần dùng liều saxagliptin 2,5 mg và mới dùng metformin cũng như cần dùng liều metformin trên 1 g nên sử dụng từng thành phần riêng rẽ.

Liều giới hạn:

Liều hàng ngày tối đa khuyến cáo trong chế độ điều trị phối hợp cố định saxagliptin với metformin hydrochlorid dạng giải phóng kéo dài là 5 mg saxagliptin và 2 g metformin dạng giải phóng kéo dài. Chế phẩm phối hợp cố định khi dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 hoặc CYP3A5 (ví dụ: Atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin), liều dùng saxagliptin nên giới hạn ở mức 2,5 mg, dùng một lần hàng ngày.

Liều dùng trên đối tượng đặc biệt:

Người bệnh nhân suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận nhẹ ($\text{Cl}_{\text{cr}} > 50 \text{ ml/phút}$). Đối với bệnh nhân suy thận vừa và nặng ($\text{Cl}_{\text{cr}} \leq 50 \text{ ml/phút}$) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối phải thẩm tách máu, liều khuyến cáo saxagliptin là 2,5 mg, dùng một lần hàng ngày. Trên người bệnh phải thẩm tách máu, nên dùng saxagliptin ngay sau quá trình thẩm tách. Chưa có nghiên cứu về việc sử dụng saxagliptin trên người bệnh thẩm phân phúc mạc. Chống chỉ định chế độ điều trị phối hợp cố định saxagliptin với metformin hydrochlorid giải phóng kéo dài trên bệnh nhân suy thận. Nên đánh giá chức năng thận trước và trong quá trình điều trị.

Người bệnh nhân suy gan: Không có liều hiệu chỉnh khuyến cáo.

Người cao tuổi: Không có liều hiệu chỉnh khuyến cáo trên người cao tuổi. Tuy nhiên, cần thận trọng khi lựa chọn liều dùng vì chức năng thận của người cao tuổi có thể giảm.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng và độc tính:

Saxagliptin chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 và CYP3A5. Tránh dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 hoặc CYP3A5 (ví dụ: Atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin). Khi dùng đồng thời với chất ức chế CYP3A4 hoặc CYP3A5, liều dùng saxagliptin nên giới hạn ở mức 2,5 mg, dùng một lần hàng ngày.

Rượu, steroid đồng hóa, các thuốc ức chế MAO, testosterone có thể làm tăng tác dụng hạ glucose huyết của saxagliptin.

Các thuốc ức chế beta-adrenergic có thể che lấp dấu hiệu hạ glucose huyết của các thuốc chống đái tháo đường.

Giảm tác dụng:

Các thuốc corticosteroid, lợi tiểu quai và thiazid, thuốc tránh thai có thể đối kháng tác dụng hạ glucose huyết của các thuốc chống đái tháo đường.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ đựng kín, nơi khô mát, ở nhiệt độ phòng.

Thông tin quy chế

Saxagliptin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Onglyza.

SECNIDAZOL

Tên chung quốc tế: Secnidazole

Mã ATC: P01AB07

Loại thuốc: Thuốc chống amip và các nguyên sinh động vật khác.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao phim: 500 mg;

Thuốc cồn: 2 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Secnidazol là một dẫn xuất của 5-nitroimidazol. Có hoạt tính diệt ký sinh trùng: *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis* và hoạt tính diệt vi khuẩn ký sinh: *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*... Thuốc vào các vi sinh do khuếch tán và bị khử trong tế bào, cuối cùng gây tổn hại cho DNA, dẫn đến ngăn cản tổng hợp protein và gây chết tế bào ở các vi sinh vật nhạy cảm.

Dược động học

Sau khi uống một liều duy nhất 2 g secnidazol (dưới dạng viên nén 500 mg), nồng độ huyết thanh tối đa đạt ở 3 giờ. Nửa đời huyết

tương khoảng 25 giờ. Bài xuất chủ yếu qua nước tiêu (khoảng 50% liều uống) trong khoảng 120 giờ. Secnidazol đi qua nhau thai và vào sữa mẹ.

Chỉ định

Bệnh amip ở ruột và ở gan.

Bệnh do *Giardia*.

Viêm âm đạo và niệu đạo do *Trichomonas vaginalis*.

Viêm âm đạo không đặc trung (nhiễm khuẩn âm đạo).

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm đối với các dẫn xuất của imidazol hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Tránh uống rượu trong thời gian điều trị với secnidazol.

Tránh dùng secnidazol ở người có tiền sử rối loạn tạo máu.

Tác dụng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc: Các trường hợp chóng mặt đã được báo cáo sau khi sử dụng các dẫn xuất của imidazol nhưng hiếm gặp.

Không dùng cho người có tiền sử rối loạn thể tạng máu.

Thời kỳ mang thai

Hiện nay trên lâm sàng, chưa có những nghiên cứu đầy đủ đối với phụ nữ mang thai dùng secnidazol nên không đánh giá được độ tính của secnidazol đối với thai. Do đó đề thận trọng, không nên sử dụng secnidazol ở phụ nữ trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Secnidazol và các dẫn xuất khác của imidazol đã vào trong sữa mẹ và đã có các trường hợp bệnh nấm *Candida* miệng - hậu môn và tiêu chảy được mô tả ở trẻ em bú sữa người mẹ được điều trị với các dẫn xuất khác của imidazol. Do đó, nên ngừng cho con bú trong thời gian điều trị.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn đã quan sát thấy đối với các dẫn xuất của imidazol bao gồm:

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa với buồn nôn, đau vùng thượng vị, thay đổi vị giác (miệng có vị kim loại), viêm lưỡi, viêm miệng.

Da: Mày đay.

Huyết học: Giảm bạch cầu mức độ vừa, hồi phục khi ngưng thuốc.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, hiện tượng mất phối hợp, mất điều hòa, dị cảm, viêm nhiều dây thần kinh cảm giác - vận động.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị.

Phản ứng quá mẫn cảm: Sốt, ban đỏ, mày đay, phù mạch.

Liều lượng và cách dùng

Viêm niệu đạo và viêm âm đạo do *Trichomonas vaginalis* và nhiễm khuẩn âm đạo:

Người lớn: 2 g, uống một liều duy nhất vào đầu bữa ăn. Điều trị đồng thời người có quan hệ tình dục với cùng liều như trên.

Bệnh ly amip đường ruột:

Bệnh ly amip cấp tính có triệu chứng (dạng *histolytica*):

Người lớn: 2 g, uống một liều duy nhất vào đầu bữa ăn.

Trẻ em: 30 mg/kg/ngày uống làm 1 lần, chỉ dùng trong 1 ngày.

Bệnh ly amip không triệu chứng (các dạng *minuta* và bào nang):

Uống cùng liều hàng ngày như trên trong 3 ngày.

Bệnh amip gan:

Người lớn: 1,5 g/ngày, uống làm 1 lần hoặc chia uống làm nhiều lần vào đầu các bữa ăn, trong 5 ngày.

Trẻ em: 30 mg/kg/ngày, uống làm 1 lần hoặc chia uống làm nhiều lần vào đầu các bữa ăn, trong 5 ngày.

Trong giai đoạn mưng mủ của bệnh amip gan, cần thực hiện việc điều trị với secnidazol kết hợp với dẫn lưu mủ.

Bệnh do Giardia:

Trẻ em: 30 mg/kg/ngày, uống làm 1 lần duy nhất, chỉ dùng trong 1 ngày.

Tương tác thuốc

Không nên phối hợp với:

Disulfiram: Gây cơn hoang tưởng, lú lẫn.

Rượu: Gây phản ứng nóng, đỏ bừng, nôn, tim đập nhanh.

Cần thận trọng khi phối hợp:

Với thuốc chống đông máu dạng uống do gây tăng tác dụng của thuốc chống đông máu dạng uống và tăng nguy cơ xuất huyết do giảm sự dị hóa ở gan.

Cần kiểm tra thường xuyên prothrombin và theo dõi INR (International normalized ratio, tỷ số chuẩn hóa quốc tế). Điều chỉnh liều lượng thuốc chống đông máu uống trong thời gian điều trị với secnidazol và trong 8 ngày sau khi ngưng secnidazol.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nơi khô, ở nhiệt độ không quá 25 °C và tránh ánh sáng.

Thông tin quy chế

Secnidazol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Citizol; Plagentyl; Savi Secnidazol 500; Secgentin 500; Secnidaz; Secnol; Seczolin.

SELEGILIN

Tên chung quốc tế: Selegiline.

Mã ATC: N04BD01.

Loại thuốc: Thuốc chữa Parkinson; thuốc ức chế MAO typ B; thuốc chống trầm cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 5 mg; viên nén 5 mg (dạng selegiline hydrochlorid); viên nén phân tán trong miệng 1,25 mg (dạng selegiline hydrochlorid, chứa 1,25 mg phenylalanine/viên);

Thuốc dán 20 mg/20 cm², 30 mg/30 cm², 40 mg/40 cm².

Dược lý và cơ chế tác dụng

Selegiline ức chế chọn lọc tương đối và không hồi phục các mono amino oxidase typ B (MAO-B), dẫn đến giảm thoái giáng dopamin trong não. Selegiline cũng có tác dụng ức chế tái thu nhận dopamin. Tác dụng này làm tăng và kéo dài tác dụng của liệu pháp levodopa và selegiline giúp làm giảm những triệu chứng trong giai đoạn đầu của bệnh Parkinson và kéo dài thời gian tới lúc bắt đầu điều trị với levodopa. Khi liệu pháp kết hợp với levodopa bắt đầu, selegiline giúp làm giảm liều dùng cả ngày của levodopa. Selegiline được chấp thuận trong điều trị bệnh Parkinson, để làm tăng tác dụng của dopamin còn lại trong tế bào thần kinh vùng liềm đèn-thê vận thoái hóa và làm giảm thương tổn thần kinh do tác động của sản phẩm chuyển hóa oxy-hóa của dopamin. Thuốc cũng có tác dụng hướng tâm thần, mặc dù hoạt tính chống trầm cảm bị hạn chế.

Trong khi cả hai isoenzym (MAO-A và MAO-B) đều có ở ngoại vi và khử hoạt tính của monoamin nguồn gốc từ ruột, isoenzym MAO-B là dạng chủ yếu trong thể vận, chịu trách nhiệm phần lớn chuyển hóa oxy-hóa của dopamin ở đó. Ở liều từ thấp đến vừa (10 mg/ngày hoặc ít hơn), selegiline ức chế chọn lọc MAO-B, dẫn đến ức chế không hồi phục enzym. Khác với những thuốc ức chế MAO không đặc hiệu, selegiline không ức chế chuyển hóa catecholamin để có thể dẫn đến tử vong như đã nhận xét thấy khi người bệnh dùng thuốc ức chế MAO không đặc hiệu và dùng

những amin giống giao cảm như tyramin có trong một số pho mát và rượu vang. Selegilin trở thành chất ức chế không chọn lọc của cả MAO-A và MAO-B ở liều cao hơn và được dùng để có tác dụng chống trầm cảm, có thể ở liều 20 - 40 mg/ngày thuốc uống hoặc liều 9 mg/24 giờ hoặc 12 mg/24 giờ dạng thuốc dán. Ở những liều này có thể có phản ứng tăng huyết áp qua trung gian tyramin từ sự phong bế MAO-A ("phản ứng pho mát").

Selegilin được dùng để điều trị triệu chứng Parkinson, mặc dù hiệu quả không cao. Cơ chế tác dụng của selegilin là khả năng làm chậm thoái giáng dopamin trong thể vân.

Dược động học

Selegilin hấp thu nhanh ở đường tiêu hóa và đạt nồng độ đỉnh sau khi uống 30 phút. Thời gian tác dụng của thuốc uống là 24 - 72 giờ. Sinh khả dụng của thuốc vào khoảng 10% và tăng lên khi cho uống thuốc cùng thức ăn. Viên nén phân tán trong miệng hấp thu nhanh, có sinh khả dụng lớn hơn dạng viên nang và viên nén. Hấp thu của thuốc dán qua da là 25% đến 30% (tổn lượng selegilin) trong 24 giờ. Khoảng 90% nồng độ trong huyết tương gắn với protein.

Selegilin nhanh chóng phân bố vào khắp cơ thể và thâm nhập qua hàng rào máu - não; không tích lũy ở da.

Thuốc chuyển hóa nhiều qua vòng tuần hoàn đầu, chủ yếu qua CYP2B6 thành các chất chuyển hóa có hoạt tính (N-desmethylselegilin, amphetamine, methamphetamine) và không hoạt tính.

Selegilin bài tiết 10% qua thận và 2% qua phân.

Nửa đời thải trừ của thuốc uống là 10 giờ, của thuốc dán qua da là 18 - 25 giờ. Nửa đời thải trừ của N-desmethylselegilin là 2 giờ, của l-amphetamine là 17,7 giờ và của l-methamphetamine là 20,5 giờ.

Chỉ định

Selegilin dạng uống và viên phân tán trong khoang miệng được dùng làm chất bô trợ cho levodopa hoặc cho phối hợp thuốc levodopa và carbidopa trong điều trị bệnh Parkinson vô căn ở người bệnh đang điều trị với levodopa/carbidopa mà có biểu hiện giảm hiệu quả với liệu pháp này; selegilin dạng thuốc dán được dùng để điều trị rối loạn trầm cảm nặng.

Chống chỉ định

Chống chỉ định ở người mẫn cảm với selegilin hoặc với các thành phần của thuốc; ở người đang dùng meperidin và có thể ở người đang dùng các opiat khác hoặc các thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc các thuốc ức chế monoamin oxidase không chọn lọc.

Viên phân tán trong miệng có thêm các chống chỉ định: Dùng đồng thời với dextromethorphan, methadon, propoxyphen, tramadol, thuốc uống selegilin, các thuốc ức chế MAO khác.

Thuốc dán selegilin có thêm các chống chỉ định: Dùng đồng thời khi có u tuy thượng thận, với bupropion, các chất ức chế tái thu nhận kép hoặc chọn lọc serotonin, tramadol, propoxyphen, methadon, dextromethorphan, thảo dược *Hypericum perforatum*, mirtazapin, cyclobenzaprin, thuốc uống selegilin và các thuốc ức chế MAO khác; cocaine; carbamazepin và oxcarbazepin; u tê bảo ura chrom tuy thượng thận; phẫu thuật chọn lọc cần gây mê, gây tê có chứa thuốc co mạch tác dụng giống thần kinh giao cảm; các thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm (và các hợp chất có liên quan); các amin tác dụng giống thần kinh giao cảm bao gồm amphetamine và các thành phần giảm cân có chứa thuốc co mạch (ví dụ: Pseudoephedrin, phenylephrin, phenylpropanolamin, ephedrin); thực phẩm có hàm lượng tyramin cao; các chất bô trợ chứa tyrosin, phenylalanin, tryptophan, hoặc cafein.

Thận trọng

Thuốc uống:

Không nên dùng liều selegilin (viên nén, nang) vượt quá 10 mg một ngày hoặc liều viên phân tán trong miệng vượt quá 2,5 mg

một ngày, vì có nguy cơ gây tác dụng không mong muốn do ức chế MAO không chọn lọc và có thể tăng nguy cơ phản ứng cơn tăng huyết áp. Khi ăn thực phẩm chứa tyramin hoặc dùng thuốc giống giao cảm đồng thời với selegilin đã có trường hợp bị tai biến nặng, tuy ít gặp, nên phải báo cho người bệnh biết về khả năng này và dặn người bệnh cần đến khám thầy thuốc nếu xảy ra dấu hiệu hoặc triệu chứng của tăng huyết áp (như nhức đầu), cứng hoặc đau gáy, đánh trống ngực hoặc triệu chứng không bình thường khác.

Vì selegilin có thể làm tăng tác dụng không mong muốn của levodopa và để có thể làm giảm nhẹ các tác dụng không mong muốn này bằng giảm liều levodopa 10 - 30%, cần hướng dẫn người bệnh giảm liều levodopa sau khi bắt đầu điều trị với selegilin. Tránh dùng selegilin uống ở người bệnh đang dùng chế phẩm có thuốc phiện, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc ức chế tái thu nhận chọn lọc serotonin, thuốc ức chế tái thu nhận kép serotonin và norepinephrin. Không được dùng selegilin đồng thời với thuốc ức chế MAO không chọn lọc.

Dùng các thuốc gây tiết dopamin để điều trị Parkinson hoặc hội chứng đau căng chân khi bất động, người bệnh có thể có những hành động đam mê và/hoặc mất kiểm soát ham muốn bắt chót như cờ bạc do bệnh, tăng tình dục (tăng giới tính) và/hoặc tăng ham muốn ăn uống. Chưa xác định được nguyên nhân và đã có tranh luận về các nguyên nhân như do bệnh, do các hành động/dam mê trước đây và/hoặc do thuốc điều trị. Có thể giải quyết triệu chứng này bằng cách giảm liều hoặc ngừng điều trị thuốc, nhưng chỉ có kết quả ở một số người bệnh.

Dùng thận trọng ở người bệnh suy gan hoặc suy thận.

Viên phân tán trong miệng:

Tăng nguy cơ phát triển u melamin ở người bệnh Parkinson (chỉ đối với viên phân tán trong miệng); chưa xác định được nguyên nhân do thuốc hoặc do các yếu tố khác. Cần theo dõi chặt chẽ người bệnh và định kỳ tiến hành các xét nghiệm trên da. Dùng viên phân tán trong miệng có thể gây phù niêm mạc miệng, kích ứng, đau, loét và/hoặc đau khi nuốt. Không dùng đồng thời viên phân tán trong miệng với các thành phẩm selegilin khác; chỉ có thể bắt đầu điều trị dạng phân liều khác sau khi ngừng sử dụng viên phân tán trong miệng ít nhất 14 ngày.

Một số thành phẩm selegilin có thể chứa phenylalanin nên có thể gây acid phenylpyruvic niệu.

Tránh dùng cho người bệnh đang hoặc đã điều trị gần đây (trong vòng 5 tuần) với fluoxetine; có thể gây hội chứng serotonin.

Tăng nguy cơ hạ huyết áp thể đứng và chóng mặt ở người cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên) và khi dò liều lượng đèn liều 2,5 mg ở người bệnh đang dùng viên phân tán trong miệng hoặc ở người đang dùng thuốc dán; có thể cần phải điều chỉnh liều.

Thuốc dán:

Thận trọng khi dùng thuốc dán ở người bệnh có nguy cơ hạ huyết áp thể đứng hoặc ở người không dung nạp với các cơn hạ huyết áp nhất thời (bệnh mạch-não, bệnh tim-mạch, giảm lưu lượng máu, hoặc dùng đồng thời với các thuốc có thể dễ bị hạ huyết áp/nhip tim chậm).

Ngừng sử dụng thuốc dán ít nhất 10 ngày trước khi phẫu thuật.

Thuốc dán có thể chứa kim loại có tính dẫn điện (ví dụ, nhôm); cần lấy miếng dán ra trước khi chụp cộng hưởng từ.

Tránh để chỗ dán thuốc và vùng xung quanh phoi nhiễm trực tiếp với các nguồn nhiệt bên ngoài.

Các thuốc chống trầm cảm làm tăng nguy cơ có ý nghĩ và hành động tự sát ở trẻ em, trẻ vị thành niên và người trẻ tuổi (18 - 24 tuổi) mắc chứng rối loạn trầm cảm nặng và các rối loạn trầm cảm khác; cần nhắc xem xét nguy cơ trước khi kê đơn. Giám sát chặt chẽ người bệnh về tình trạng trầm cảm nặng lên và/hoặc các hành

động có liên quan, đặc biệt trong 1 - 2 tháng đầu điều trị hoặc trong thời gian điều chỉnh liều (tăng hoặc giảm); gia đình hoặc người chăm sóc người bệnh phải được hướng dẫn để theo dõi chặt chẽ người bệnh và thông báo tình hình với người phụ trách điều trị. Các đơn sử dụng thuốc chống trầm cảm phải có hướng dẫn dùng thuốc. Dùng thuốc dán selegilin ở một số người bệnh có thể làm tăng rối loạn hưng cảm hoặc ở người bệnh rối loạn lưỡng cực có thể đẩy nhanh việc chuyển sang cơn hưng cảm hoặc hưng cảm nhẹ. Tránh dùng liệu pháp một thuốc ở người bệnh bị rối loạn lưỡng cực. Cần kiểm tra xem người bệnh có bị rối loạn lưỡng cực không, khi thấy có các triệu chứng trầm cảm.

Tăng nguy cơ tăng huyết áp khi dùng thuốc dán selegilin cùng với buspiron. Dùng buspiron hoặc một thuốc chống chỉ định sau khi ngừng dùng thuốc dán selegilin cũng có thể gây hội chứng serotonin; tránh dùng những thuốc này trong thời gian ít nhất 2 tuần sau khi ngừng thuốc dán selegilin.

Dùng thuốc dán selegilin sau khi ngừng dùng thuốc ức chế tái thu nhận chọn lọc serotonin, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc ức chế MAO, meperidin, thuốc giảm đau (như tramadol, methadon, và propoxyphen), dextromethorphan, thảo dược *Hypericum perforatum*, mirtazapin, bupropion, hoặc buspiron có thể gây hội chứng serotonin; tránh dùng thuốc dán selegilin trong khoảng một tuần sau khi dùng các thuốc trên.

Thời kỳ mang thai

Không có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng về việc dùng selegilin ở phụ nữ mang thai, nên chỉ dùng thuốc này trong thời kỳ mang thai khi lợi ích thu được trội hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết rõ selegilin hydrochlorid có phân bố trong sữa hay không. Vì nhiều thuốc được bài tiết qua sữa, nên phải cân nhắc và ngừng sử dụng selegilin ở phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Vì selegilin làm tăng tác dụng của levodopa, nên có nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn do tăng tác dụng trên hệ dopamin. Thường gặp tăng động ở 10 - 15% người bệnh. Có thể khắc phục bằng cách giảm liều levodopa. Selegilin thường được dung nạp tốt ở người bệnh Parkinson ở giai đoạn đầu hoặc nhẹ. Ở người bệnh nặng hơn hoặc có suy giảm nhận thức, selegilin có thể làm tăng tác dụng không mong muốn về vận động và nhận thức do levodopa. Chất chuyển hóa của selegilin gồm amphetamine và methamphetamine, có thể gây lo âu, mất ngủ và những tác dụng không mong muốn khác. Đáng chú ý là selegilin, giống như những thuốc ức chế MAO không đặc hiệu, có thể dẫn đến trạng thái sững sờ, cứng đờ, tăng trương lực, kích động và sốt cao sau khi dùng thuốc giảm đau pethidin. Chưa hiểu rõ cơ sở của tương tác này.

Ghi chú: Các tỉ lệ ghi kèm theo tác dụng không mong muốn là số liệu của thuốc dán; đối với thuốc uống (U), thuốc phân tán trong miệng (PTTM) nếu có tác dụng không mong muốn sẽ ghi thêm tỉ lệ sau ký tự viết tắt.

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Hệ thần kinh trung ương: Nhức đầu (18%; PTTM 7%; U 4%), mất ngủ (12%; PTTM 7%), chóng mặt (U 14%; PTTM 11%).

Tiêu hóa: Buồn nôn (U 20%; PTTM 11%).

Tại chỗ: Phản ứng tại chỗ dán thuốc (24%).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Hạ huyết áp (bao gồm hạ huyết áp thê đứng 3% - 10%), đánh trống ngực (U 2%), đau ngực (≥ 1%; PTTM 2%), tăng huyết áp (≥ 1%; PTTM 3%), phù ngoại vi (> 1%).

Hệ thần kinh trung ương: Đau (PTTM 8%; U 2%), ảo giác (U 6%;

PTTM 4%), lú lẫn (U 6%, PTTM 4%), giắc mơ bất thường (U 4%), mất điềuphốivậnđộng(PTTM3%),ngủgà(PTTM3%),ngủlịm(U2%),kíchđộng(≥1%),mấttrínhớ(≥1%),dịcảm(≥1%),suynghikhôngbìnhthường(≥1%),trầmcảm(<1%;PTTM2%),ngứa(≥1%),trứngcá(≤1%).

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm cân (5%; U 2%), hạ kali huyết (PTTM 2%), tác dụng phụ giới tính (≥ 1%).

Tiêu hóa: Tiêu chảy (9%; PTTM 2%; U 2%), khô miệng (8%; U 6%; PTTM 4%), viêm miệng (PTTM 5%), đau bụng (U 8%), loạn tiêu hóa (4%; PTTM 5%), rối loạn ngôn ngữ (PTTM 2%), sâu răng (PTTM 2%), táo bón (≥ 1%; PTTM 4%), đầy hơi (≥ 1%; PTTM 2%), biếng ăn (≥ 1%), viêm dạ dày-ruột (≥ 1%), loạn vị giác (≥ 1%; PTTM 2%), nôn (≥ 1%; PTTM 3%).

Sinh dục - niệu: Bí tiểu tiện (U 2%), đau kinh (≥ 1%), băng huyết (≥ 1%), nhiễm khuẩn tiết niệu (≥ 1%), đi tiểu nhiều (≥ 1%).

Thần kinh cơ-xương: Loạn vận động (PTTM 6%), đau lưng (PTTM 5%; U 2%), mất điềuphốivậnđộng(<1%;PTTM3%),chuộtrút(PTTM3%;U2%),đauđơ(>1%;PTTM3%),đauđô(>1%),run(<1%;PTTM3%).

Tai: Ù tai (≥ 1%).

Hô hấp: Viêm mũi (PTTM 7%), viêm họng (PTTM 4%), viêm xoang (3%), ho (≥ 1%), viêm phế quản (≥ 1%), khó thở (< 1%; PTTM 3%).

Khác: Toát mồ hôi (≥ 1%).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Vì phần lớn các thuốc ức chế MAO có tính không hồi phục, nên các triệu chứng có thể dai dẳng trong mấy tuần sau khi ngừng điều trị.

Trong khi điều trị bằng selegilin, có thể phải ngừng thuốc ở một số người bệnh khi có các tác dụng không mong muốn sau đây: Buồn nôn, ảo giác, lú lẫn, trầm cảm, mất thăng bằng, mất ngủ, hạ huyết áp thê đứng, loạn động, kích động, loạn nhịp, vận động chậm, múa giật, hoang tưởng, tăng huyết áp, đau thắt ngực mới bị hoặc nặng hơn lên và ngất.

Loạn động, thường xảy ra trong vòng 2 tuần sau khi bắt đầu dùng selegilin phối hợp với levodopa, có thể giảm bớt khi giảm liều levodopa ít nhất 10 - 30%.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Uống selegilin dạng viên nén và nang hoặc đặt trong miệng dạng viên phân tán để điều trị hội chứng Parkinson; dán tại chỗ thuốc dán selegilin để điều trị rối loạn trầm cảm nặng.

Dùng thuốc uống, thường chia làm hai lần trong ngày; để tránh ảnh hưởng đến giấc ngủ, thường uống selegilin vào bữa ăn sáng và ăn trưa, dùng viên phân tán trong miệng mỗi ngày một lần trước bữa ăn sáng. Ở người bệnh đang dùng đồng thời levodopa/carbidopa, nên giảm liều levodopa/carbidopa 2 - 3 ngày sau khi dùng selegilin.

Liều lượng:

Điều trị hội chứng Parkinson:

Dùng selegilin hydrochlorid (dạng nang, viên nén) với liều người lớn là 5 mg/lần, 2 lần/ngày. Với người bệnh đang dùng đồng thời levodopa/carbidopa, bắt đầu dùng liều selegilin hydrochlorid 2,5 mg mỗi ngày; tăng dần liều tối đa 5 mg/lần, 2 lần/ngày. Không dùng liều vượt quá 10 mg/ngày. Để tránh lú lẫn và kích động ban đầu, đặc biệt đối với người cao tuổi, nếu dùng chế phẩm thông thường, nên bắt đầu bằng liều 2,5 mg/ngày.

Dùng selegilin viên phân tán trong miệng với liều khởi đầu 1,25 mg, mỗi ngày một lần trước bữa ăn sáng trong ít nhất 6 tuần; liều duy trì có thể tăng đến 2,5 mg, mỗi ngày một lần trước bữa ăn sáng, liều tối đa là 2,5 mg/ngày.

Điều trị rối loạn trầm cảm nặng:

Dùng thuốc dán seleglin với liều khởi đầu 6 mg/24 giờ, mỗi ngày một lần; liều duy trì là 6 mg/24 giờ, mỗi ngày một lần, có thể dò liều dựa vào đáp ứng lâm sàng dần mỗi lần tăng 3 mg/ngày, cách 2 tuần tăng một lần, cho đến liều 12 mg/24 giờ.

Tương tác thuốc

Tránh sử dụng đồng thời seleglin với các thuốc sau: Các chất chủ vận alpha/beta (tác dụng gián tiếp); các chất chủ vận alpha₁; các chất chủ vận alpha₂ (thuốc tác dụng trên mắt); các amphetamine; các opiat anilidopiperidin; atomoxetine; bezafibrat; buprenorphin; bupropion; buspiron; carbamazepin; cyclobenzaprin; dexamfetamine; dextromethorphan; diethylpropion; hydromorphone; linezolid; maprotilin; meperidine; methyldopa; xanh methylene; methylphenidate; mirtazapine; oxcarbazepine; oxmophon; pizotifen; propoxyphene; các chất ức chế tái thu nhận chọn lọc serotonin (ví dụ, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline); các chất ức chế tái thu nhận serotonin/norepinephrine; các chất chủ vận thụ thể 5-HT1D; sibutramine; tapentadol; các thuốc chống trầm cảm ba vòng; tetrabenazine; tetrahydrozoline (thuốc mũi); tryptophan.

Seleglin có thể làm tăng tác dụng các thuốc sau:

Các chất chủ vận alpha/beta (tác dụng trực tiếp); các chất chủ vận alpha/beta (tác dụng gián tiếp); các chất chủ vận alpha₁; các chất chủ vận alpha₂ (thuốc tác dụng trên mắt); các amphetamine; các thuốc chống tăng huyết áp; atomoxetine; các thuốc chủ vận beta₂; bezafibrat; bupropion; dexamfetamine; dextromethorphan; diethylpropion; doxapram; hydromorphone; linezolid; lithium; meperidine; methadone; methyldopa; xanh methylene; methylphenidate; mirtazapine; các tác nhân gây hạ huyết áp thế đứng; pizotifen; reserpine; các chất ức chế tái thu nhận chọn lọc serotonin; các chất chủ vận thụ thể 5-HT1D serotonin; các tác nhân điều biến serotonin; các chất ức chế tái thu nhận serotonin/norepinephrine; tetrahydrozoline; tetrahydrozoline (thuốc mũi); các chất chống trầm cảm ba vòng.

Các thuốc có thể làm tăng tác dụng của seleglin:

Altretamine; các opiat anilidopiperidin; buprenorphin; buspiron; carbamazepine; các chất ức chế COMT (catechol-O-methyl transferase); conivaptan; các thuốc tránh thai (estrogen và progestin); cyclobenzaprine; các chất ức chế MAO; maprotilin; oxcarbazepine; oxymorphone; propoxyphene; quazepam; sibutramine; tapentadol; tryptophan.

Các thuốc có thể làm giảm tác dụng của seleglin:

Các chất gây cảm ứng CYP2B6 (mạnh); cyproterone; peginterferon alpha - 2b; tocilizumab.

Tương tác ethanol/thực phẩm/thảo dược

Ethanol: Tránh dùng ethanol (dựa vào tác dụng chống trầm cảm ở hệ thần kinh trung ương và hàm lượng tiềm năng của tyramine).

Thực phẩm: Dùng đồng thời với thực phẩm chứa nhiều tyramine có thể gây tăng huyết áp nặng và đột ngột (cơn tăng huyết áp kích phát). Tránh và hạn chế dùng các thực phẩm với các chất ức chế MAO (sản phẩm và/hoặc phụ thuộc liều).

Thảo dược/chất dinh dưỡng:

Tránh dùng valerian, thảo dược *Hypericum perforatum*, kava kava. Tránh dùng các chất bổ trợ chứa cafein, tryptophan, hoặc phenylalanine. Dùng lượng lớn có thể làm tăng nguy cơ các tác dụng phụ nặng (ví dụ, phản ứng tăng huyết áp, hội chứng serotonin).

Độ ổn định và bảo quản

Nang, viên nén, viên phân tán trong miệng và thuốc dán seleglin được bảo quản ở 15 - 30 °C, trong bao bì kín, tránh ánh sáng, nhiệt và ẩm. Phải sử dụng ngay viên phân tán trong miệng sau khi lấy viên ra khỏi vỏ. Thuốc dán được bảo quản trong túi dán kín và phải sử dụng ngay sau khi lấy ra khỏi túi.

Quá liều và xử trí

Hiếm thấy các trường hợp ngộ độc quá liều chất ức chế MAO-B và rất hiếm trường hợp bị ngộ độc nặng hoặc gây tử vong.

Triệu chứng:

Ngộ độc nhẹ và vừa: Không có số liệu có ý nghĩa về ngộ độc quá liều các chất ức chế chọn lọc MAO - B. Về lý thuyết có thể có các nguy cơ như nhịp tim nhanh, tăng huyết áp nhẹ, lo âu, đỏ mặt và nhức đầu.

Ngộ độc nặng: Không có số liệu có ý nghĩa về ngộ độc quá liều nặng. Tuy nhiên dùng liều lớn có thể xuất hiện các triệu chứng tăng tiết adrenalin như tim đập rất nhanh và tăng huyết áp, toát mồ hôi, mè sảng, cơn động kinh, loạn nhịp, và có thể trụy tim mạch và hôn mê. Hội chứng serotonin, một biến chứng khác (theo lý thuyết từ ngộ độc chất ức chế MAO-B), có các biểu hiện tam chứng không ổn định, độc lập với nhau (sốt cao, tăng huyết áp, hạ huyết áp), dễ bị kích thích thần kinh cơ (co giật và tăng trương lực cơ) và trạng thái tâm trí thay đổi, những biểu hiện này giống như một chuỗi các triệu chứng. Có thể suy chia năng nhiều cơ quan và tử vong do một trong các biến chứng này.

Xử trí:

Điều trị hỗ trợ: Người bệnh bị các triệu chứng ngộ độc bởi các chất ức chế MAO phải được các thầy thuốc chuyên khoa khám xét. Các triệu chứng có thể kéo dài trong mấy tuần vì tính không phục hồi của ức chế MAO do sử dụng những thuốc này. Phải ngừng sử dụng thuốc và giải thích các tương tác thuốc cho người bệnh biết.

Ngộ độc nặng: Xử trí độc tính của chất ức chế MAO chủ yếu là quan tâm cẩn thận đến thông khí, hô hấp và tuần hoàn để điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Trường hợp bị hôn mê hoặc ngộ độc nặng, nhất là ở những người bị kích động do sốt cao, cần phải tiến hành đặt nội khí quản sớm để bảo vệ đường thông khí. Điều quan trọng nhất là phải nhận ra và xử trí các triệu chứng sốt cao, tăng huyết áp, cơn động kinh, tổn hại dây thần kinh cảm giác và cứng đơ cơ.

Giảm hấp thu thuốc:

Quá liều chất ức chế MAO-B thường không nghiêm trọng nên trước khi nhập viện không tiến hành giảm hấp thu thuốc sau khi bị phơi nhiễm ở miệng. Trường hợp ngộ độc vì thuốc dán, phải tìm và lấy ra bất cứ miếng dán nào khỏi cơ thể người bệnh. Các miếng dán thường ở dưới lớp quần áo và có thể tìm thấy ở trên lưng, ngực hoặc cánh tay trên.

Tại bệnh viện, cần nhắc việc giảm hấp thu nếu người bệnh mới uống (trong vòng 1 - 2 giờ) một lượng lớn và không thấy các triệu chứng biểu hiện ngộ độc. Thông thường không nên dùng than hoạt cho người bệnh đang có dấu hiệu biểu hiện ngộ độc vì có thể diễn biến thành hôn mê hoặc cơn động kinh và cần trở đường thông khí. Có thể dùng than hoạt nếu đã đặt ống nội khí quản để bảo vệ thông khí. Tuy nhiên, người bệnh vẫn còn có thể hít vào qua nội khí quản. Cần nhắc việc rửa toàn bộ ruột nếu được biết chắc chắn là người bệnh đã uống nhầm thành phẩm dán qua da. Không chỉ định rửa dạ dày vì hiếm có ngộ độc nghiêm trọng.

Tiến hành xử lý thông khí sớm ở người bệnh bị ngộ độc nặng (hôn mê, ức chế hô hấp, kích động nặng).

Không có thuốc giải độc.

Mè sảng: Sử dụng ngay benzodiazepine cho đến khi người bệnh không còn bị kích động.

Cơn (episode) tăng huyết áp: Nếu người bệnh bị kích động, tăng huyết áp có thể đáp ứng với tác dụng an thần của benzodiazepine. Tăng huyết áp nặng, có thể dùng chất đối vận thụ thể alpha adrenergic như phentolamin, hoặc chất đối vận hỗn hợp alpha và beta như labetalol. Dùng các chất giãn mạch dò liều dễ dàng và tác dụng nhanh như nitroglycerin và nitroprusside cũng là lựa chọn đúng.

Nhip tim nhanh: Có thể xảy ra do kết hợp kích động và giải phóng catecholamin. Cho điều trị với benzodiazepin. Nói chung nên tránh phong bế beta thuần túy ở người bệnh này, vì có thể làm tăng huyết áp nặng lên do không đối kháng được thụ thể 2 giao cảm alpha.

Hội chứng serotonin: Điều trị tấn công với benzodiazepin và hạ nhiệt cho người bệnh nếu cần. Có thể cần nhắc dùng cyproheptadin (nên yêu cầu chuyên gia đặc chất hướng dẫn trước khi dùng).

Sốt cao: Có thể do bị kích thích tâm lý vận động, tăng hoạt tính thần kinh - cơ hoặc các cơn động kinh dai dẳng. Dùng benzodiazepin để an thần và đặt người bệnh vào môi trường tối và yên tĩnh. Có thể dùng biện pháp hạ nhiệt như quạt và phun sương mát, hoặc chườm lạnh toàn cơ thể.

Rối loạn dẫn truyền tim: Theo quy trình của ACLS (Advanced Cardiac Life Support).

Động kinh: Các cơn động kinh có thể xảy ra do giải phóng quá nhiều catecholamin. Điều trị bằng tiêm tĩnh mạch benzodiazepin, thêm propofol hoặc barbiturat nếu tái phát động kinh. Nếu động kinh kéo dài, đặt nội khí quản và ngăn không cho người bệnh di chuyển cử động. Chỉ định theo dõi điện não đồ liên tục. Cần nhắc chụp cắt lớp vi tính để loại trừ khả năng chảy máu trong nội soi.

Cơn hạ huyết áp: Hạ huyết áp thể đứng nhẹ thường gấp khi sử dụng điều trị. Hiếm trường hợp hạ huyết áp nặng, nhưng có thể xảy ra khi phát hiện muộn và nguy hiểm do trụy tim mạch. Điều trị hạ huyết áp bằng nước muối đẳng trương với tổng liều khởi đầu một lần, nếu người bệnh có thể dung nạp tải lượng dịch, tiếp theo dùng thuốc tăng huyết áp adrenergic để nâng huyết áp lên đến mức mục tiêu. Nên dùng các thuốc tác dụng trực tiếp (norepinephrin) hơn là các thuốc gián tiếp (dopamin), vì các thuốc tăng huyết áp gián tiếp dựa vào giải phóng catecholamin từ các tế bào thần kinh giao cảm. Theo dõi người bệnh: Theo dõi dấu hiệu sinh tồn và trạng thái tâm trí. Các thử nghiệm miễn dịch nhằm tìm chất độc trong nước tiểu không phát hiện được các chất ức chế MAO; có thể phát hiện được khi selegilin đã chuyển hóa thành amphetamine bằng thử nghiệm chất độc trong nước tiểu. Ở người bệnh có các triệu chứng ngộ độc, làm các xét nghiệm cơ bản, lactat, creatin phosphokinase, điện tâm đồ, chức năng thận, và bằng đông máu. Thử các enzym tim ở người bệnh bị đau ngực. Cần nhắc chụp cắt lớp vi tính ở đầu và chọc dò thắt lồng sống để loại trừ các khả năng ố máu tụ trong sọ, chảy máu, hoặc nhiễm khuẩn ở người bệnh có trạng thái tâm trí thay đổi. Thảm tách máu và tiêm truyền máu không có tác dụng.

Quy trình phân luồng khi khám bệnh:

Trẻ em, phải được khám và theo dõi tại bệnh viện. Người lớn: Nếu đã dùng liều cao hơn liều điều trị hoặc có các triệu chứng ngộ độc phải do thầy thuốc chuyên khoa khám. Người bệnh có ý uống hoặc trẻ em vô ý uống selegilin phải gửi đến cơ sở y tế chuyên khoa để theo dõi trong 6 - 8 giờ. Người bệnh bị tăng huyết áp dai dẳng, nhịp tim nhanh hoặc ức chế thần kinh trung ương nhất thiết phải điều trị nội trú. Người bệnh bị hôn mê, động kinh, loạn nhịp, hoặc mê sảng cần phải đưa vào đơn vị cấp cứu hồi sức tích cực. Người bệnh bị ngộ độc nặng hoặc chưa được chẩn đoán rõ ràng cần được chuyển đến khám ở trung tâm ngộ độc hoặc thầy thuốc chuyên khoa độc chất để được cấp cứu kịp thời.

Tên thương mại

Cognitiv.

SELEN SULFID

Tên chung quốc tế: Selenium sulfide.

Mã ATC: D01AE13.

Loại thuốc: Thuốc chống bã nhờn và chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lotion 1%, 2,5%. Ngoài ra có thể có thể có dạng kem hỗn dịch dầu gội.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Selen sulfid có tác dụng chống tăng sinh trên các tế bào biểu bì và các biểu mô nang lông, do đó làm giảm sinh sản tế bào sừng. Thuốc cũng có hoạt tính kháng khuẩn và chống nấm yếu trên một số loại nấm da kể cả *Pityrosporum orbiculare* là nấm gây lang ben. Cơ chế tác dụng của thuốc trong điều trị gàu và viêm da tiết bã nhờn chưa được biết rõ. Thuốc có hoạt tính chống nấm *Pityrosporum ovale* là một loại nấm giống mốc sống bình thường ở da đầu. Tuy có ý kiến cho rằng *P. ovale* có thể sinh ra gàu và viêm da tiết bã nhờn, nhưng mối liên quan nhân quả giữa nấm này với các bệnh đó chưa được xác định. Selen sulfid được hấp thu vào mô biểu bì và chuyển thành ion selen và sulfid. Ion selen chen hệ thống enzym liên quan đến sự phát triển mô biểu bì. Selen sulfid có tác dụng kim tế bào (chống phân bào) làm chậm tốc độ chuyển hóa của tế bào. Chế phẩm selen sulfid được dùng bôi tại chỗ để chống tiết bã nhờn và chống nấm. Thuốc có tính chất kích ứng tại chỗ.

Dược động học

Sau khi dùng tại chỗ, selen sulfid chỉ được hấp thu dưới dạng vết qua da lành, nhưng nếu dùng lâu trên da bị xây xước, trên niêm mạc, trên da bị viêm hoặc dùng trên diện tích rộng, sự hấp thu vào cơ thể tăng lên và có thể gây độc.

Chỉ định

Điều trị lang ben, viêm da dầu ở da đầu và điều trị gàu.

Chống chỉ định

Bệnh nhân dị ứng với một trong các thành phần của chế phẩm (rất hiếm). Không dùng khi có viêm hoặc xuất tiết vì sự hấp thu vào cơ thể có thể tăng.

Thận trọng

Không dùng vào chỗ da bị xây xước hoặc vào các vùng bị viêm cấp tính hoặc có xuất tiết.

Không được dùng thuốc 2 ngày trước và sau khi nhuộm tóc hoặc uốn tóc.

Gàu thường là hậu quả của nấm da do *Pityrosporum ovale*. Do đó nếu thuốc không đạt hiệu quả, nên thử dùng ketoconazol tại chỗ.

Thời kỳ mang thai

Chưa biết selen sulfid có gây hại cho thai khi dùng trên da người mang thai hoặc có thể ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hay không. Tuy nhiên không nên dùng thuốc trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc bài tiết vào sữa mẹ. Ảnh hưởng của thuốc đến con còn chưa biết rõ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Độc tính rất thấp nếu hạn chế được sự hấp thu vào cơ thể. Mức độ nặng theo trình tự giảm dần như sau: Kích ứng da, đôi khi tăng rung tóc; biến màu tóc (có thể tránh hoặc giảm thiểu bằng cách gội đầu thật kỹ sau điều trị). Có thể xảy ra nhờn hoặc khô tóc và da đầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu có dị ứng, phải ngừng thuốc ngay.

Tránh thuốc tiếp xúc vào mắt hoặc với vùng sinh dục và các chỗ da có nếp gấp vì có thể gây kích ứng và nóng bừng. Khi xảy ra, cần rửa kỹ bằng nước.

Selen sulfid có độc tính rất cao khi uống. Vì vậy không được uống, mà chỉ dùng bôi ngoài da.

Liều lượng và cách dùng

Trẻ em dưới 5 tuổi không được dùng.

Điều trị lang ben: Bôi lotion 2,5% vào vùng lang ben và xoa với một ít nước để tạo lớp mỏng. Đợi 10 phút, sau đó rửa sạch. Tiến hành như trên, mỗi ngày một lần trong 7 ngày.

Điều trị viêm da dầu nhòn và gầu ở da đầu: Xoa khoảng 5 - 10 ml chế phẩm (lotion 2,5%) vào da đầu đã làm ấm. Đợi 2 - 3 phút. Gội đầu thật sạch. Lại xoa thuốc rồi lại gội thật sạch. Sau khi điều trị, rửa tay thật sạch. Tiếp tục điều trị như trên theo hướng dẫn của thầy thuốc.

Thường dùng 2 lần mỗi tuần, trong 2 tuần sẽ không chế được bệnh. Sau đó có thể dùng thuốc thưa hơn, cụ thể là mỗi tuần 1 lần hoặc 2 tuần 1 lần, hoặc trong một số trường hợp cứ 3 tuần hoặc 4 tuần 1 lần, không nên dùng số lần quá mức độ cần thiết.

Chú ý: Thuốc chỉ được dùng ngoài da. Lắc kỹ thuốc trước khi dùng.

Thuốc có thể làm hư đồ trang sức, vì vậy cần tháo ra trước khi dùng thuốc.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C. Cần đậy nút thật kín.

Quá liều và xử trí

Bôi tại chỗ: Đã xảy ra nhiễm độc do bôi thuốc lâu dài trên da đầu bị tổn thương hở ở 1 phụ nữ; các triệu chứng gồm có run, ra mồ hôi nhiều, hơi thở mùi tỏi, đau ở bụng dưới, yếu cơ, ngủ lịm, chán ăn, đái khi nôn. Các triệu chứng hết sau 10 ngày ngừng thuốc.

Lỡ uống thuốc: Triệu chứng: Buồn nôn, nôn. Xử trí: Gây nôn hoặc rửa dạ dày. Áp dụng các biện pháp hỗ trợ chung. Có thể dùng thuốc tẩy đê loại trừ thuốc được nhanh.

Tên thương mại

Otuna.

SERTRALIN

Tên chung quốc tế: Sertraline.

Mã ATC: N06AB06.

Loại thuốc: Thuốc chống trầm cảm (loại ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nén bao phim: 25 mg, 50 mg và 100 mg.

Dung dịch uống: 20 mg/ml, có 12% ethanol, lọ 100 ml.

Viên nang: 25 mg, 50 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sertraline, dẫn chất của naphthylamin, là một thuốc chống trầm cảm ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT). Dược lý của sertraline phức tạp và có nhiều điểm giống các thuốc chống trầm cảm khác như fluoxetin. Cơ chế chính xác chống trầm cảm của sertraline chưa rõ nhưng thuốc chứng tỏ ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin ở màng nơ ron trước si-nap nên làm tăng nồng độ serotonin ở sinap hệ TKTW và làm tăng tác dụng của serotonin. Thuốc tác dụng rất yếu đến tái hấp thu norepinephrin hoặc dopamin. Thuốc ít hoặc không có tác dụng kháng cholinergic, kháng histamin hoặc chẹn alpha₁, alpha₂ hoặc beta-adrenergic khi dùng với liều điều trị. Do đó, các ADR phổ biến do chẹn các thụ thể muscarin (như khô miệng, nhìn mờ, bí đại, táo bón, lú lẫn), chẹn thụ thể alpha-adrenergic (gây hạ huyết áp tư thế đứng) và chẹn thụ thể H₁ và H₂ histamin (thí dụ buồn ngủ) ở người dùng sertraline thấp hơn so với người dùng thuốc chống trầm cảm ba vòng và một số thuốc chống trầm cảm khác. Sertraline không ức chế monoamin oxidase.

Dùng liều điều trị (50 - 200 mg/ngày) cho người khỏe mạnh, sertraline ức chế tái hấp thu serotonin vào tiêu cầu tùy theo liều

dùng. Dùng sertraline kéo dài ở động vật đã làm giảm các thụ thể norepinephrin ở não như đã thấy với các thuốc chống trầm cảm và chống ám ảnh khác có hiệu quả trong lâm sàng.

Sertraline có tác dụng trong điều trị chứng rối loạn ám ảnh - cưỡng bức, nhưng cơ chế tác dụng còn chưa rõ. Tuy vậy, do clomipramin và các thuốc ức chế chọn lọc serotonin khác (như fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin) có tác dụng điều trị chứng này nên đã cho rằng chứng này là do mất đi hòa serotonin và có thể sertraline và các thuốc kể trên có tác dụng vì chúng cân bằng lại được sự mất cân bằng đó.

Sertraline không có nguy cơ gây nghiện (trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù kép, kiểm chứng bằng giả dược, so sánh giữa sertraline, alprazolam và d-amphetamine ở người).

Sertraline không gây ngủ nhiều và không cần trở phổi hợp nhận thức vận động.

Ngoài ra, sertraline cũng như một số thuốc serotonin khác, như fluoxetin, zimelidin gây chán ăn, sụt cân (nhưng thường không nhiều đối với người), làm giảm tiêu thụ rượu.

Dược động học

Hấp thu: Sertraline hấp thu chậm nhưng tốt qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng qua đường uống trên người chưa được đánh giá đầy đủ do không có dạng tiêm tĩnh mạch. Khi uống, sertraline chuyển hóa mạnh bước đầu nên lượng thuốc vào máu không đổi và tương đối nhỏ. Trên động vật, sinh khả dụng của sertraline khoảng 22 - 36% và sinh khả dụng dạng viên uống tương đương dạng dung dịch uống. Nếu uống viên nén cùng với thức ăn, diện tích dưới đường cong tăng nhẹ, nồng độ đỉnh tăng khoảng 25% và thời gian đạt được nồng độ đỉnh giảm từ 8 giờ xuống 5,5 giờ. Nếu uống dung dịch cùng thức ăn, thời gian đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương tăng từ 5,9 giờ tới 7,0 giờ. Thời gian đạt nồng độ đỉnh khoảng 4,5 - 8,5 giờ sau khi uống 50 - 200 mg/ngày/lần, trong 14 ngày. Sau khi uống các liều đơn 50 - 200 mg, nồng độ đỉnh sertraline huyết tương tỷ lệ tuyến tính với liều. Nồng độ đỉnh và sinh khả dụng của thuốc tăng ở người cao tuổi. Thuốc đạt trạng thái ổn định khoảng một tuần sau khi uống ngày một lần. Trong phạm vi liều sertraline từ 50 - 200 mg/ngày, khi uống nhiều liều hàng ngày, sertraline tích lũy gấp khoảng hai lần khi dùng một liều duy nhất hàng ngày.

Phân bố: Sertraline phân bố rộng rãi vào các mô và dịch cơ thể, qua được hàng rào máu - não và sữa mẹ. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 98%, chủ yếu là albumin và acid alpha₁-glycoprotein. Liên kết với protein không phụ thuộc vào nồng độ huyết tương từ 20 - 2 000 microgam/ml. Tuy vậy, sertraline và N-desmethylsertraline không làm thay đổi liên kết với protein huyết tương của 2 thuốc khác liên kết cao với protein là warfarin hoặc propranolol, ở nồng độ 300 và 200 nanogam/ml, theo thứ tự.

Chuyển hóa: Sertraline chuyển hóa ở gan, chất chuyển hóa chính là N-desmethylsertraline kém hoạt tính hơn sertraline. Nhưng mối liên quan giữa nồng độ trong huyết tương của sertraline và N-desmethylsertraline với tác dụng điều trị và/hoặc độc tính của thuốc chưa được xác định rõ.

Thải trừ: Sertraline thải trừ chủ yếu dưới dạng chuyển hóa ra phân và nước tiểu với lượng xấp xỉ ngang nhau. Chỉ một lượng rất nhỏ (dưới 0,2%) sertraline thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa. Nửa đời thải trừ của sertraline khoảng 25 - 26 giờ và nửa đời thải trừ của N-desmethylsertraline khoảng 62 - 104 giờ. Ở người cao tuổi, nửa đời thải trừ có thể tăng (khoảng 36 giờ). Tuy vậy sự thải trừ kéo dài không quan trọng về lâm sàng và không cần điều chỉnh liều. Vì sertraline chuyển hóa mạnh ở gan nên tổn thương gan có thể tác động đến đào thải thuốc. Nhà sản xuất khuyến cáo cần thận trọng dùng thuốc cho người bị tổn thương gan, nên dùng liều thấp hơn hoặc ít lần hơn. Dược động học của sertraline không bị tác động do tổn thương thận.

Chỉ định

Chứng trầm cảm.

Chứng hoảng sợ kèm hoặc không kèm sợ khoảng trống.

Chứng rối loạn ám ảnh - cuồng bức.

Trạng thái căng thẳng tâm lý sau chấn thương.

Rối loạn cảm xúc trước kỳ kinh.

Chứng xuất tinh sớm.

GHét sợ xã hội.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Dùng dung dịch uống sertraline đồng thời với disulfiram (vì trong dung dịch có 12% ethanol) và các thuốc khác có khả năng gây phản ứng giống disulfiram (thí dụ metronidazol).

Đang dùng hoặc đã dùng IMAO trong vòng hai tuần, có thể dẫn đến tử vong.

Đang dùng pimozid.

Thận trọng

Trầm cảm nặng lên và/hoặc xuất hiện ý tưởng tự sát và hành vi bất thường có thể xuất hiện ở cả người lớn và trẻ em bị bệnh trầm cảm hoặc các bệnh tâm thần khác, dù đang điều trị hay không điều trị bằng thuốc chống trầm cảm. Nguy cơ này có thể kéo dài cho tới khi bệnh đỡ nhiều về lâm sàng, như vậy phải cần đến nhiều tuần. Từ lâu đã có mối lo lắng là các thuốc chống trầm cảm có thể làm nặng thêm tình trạng trầm cảm và làm xuất hiện ý tưởng tự sát ở một số người bệnh trong giai đoạn đầu điều trị. Nghiên cứu đã cho thấy có tăng nguy cơ tự sát ở trẻ em, thiếu niên và người lớn trẻ tuổi (18 - 24 tuổi) bị chứng trầm cảm và các bệnh tâm thần khác. Hiện nay chưa biết nguy cơ ý tưởng tự sát có kéo dài khi dùng thuốc kéo dài không (nghĩa là trên vài tháng), tuy nhiên, có chứng cứ chắc chắn là thuốc chống trầm cảm có thể làm chậm tái phát trầm cảm ở người bệnh bị bệnh trầm cảm.

Tất cả các người bệnh đang điều trị bằng thuốc chống trầm cảm với bất kỳ chỉ định nào cũng phải được giám sát và theo dõi chặt chẽ để phát hiện tình trạng lâm sàng xấu đi, ý tưởng tự sát, hành vi thay đổi bất thường như kích thích, cău gắt, đặc biệt trong thời gian bắt đầu điều trị (nghĩa là vài tháng đầu) và trong thời gian điều chỉnh liều. Khi thấy trầm cảm nặng lên, kéo dài dai dẳng, hành vi bất thường kéo dài, cần cẩn nhắc thay đổi phác đồ điều trị hoặc ngừng điều trị. Khi quyết định ngừng thuốc, liều sertraline phải giảm dần và nhanh nếu có thể, tránh ngừng đột ngột. Phải dùng liều nhỏ nhất có tác dụng để tránh quá liều.

Triệu chứng hưng cảm đã thấy xuất hiện ở một số rất ít người điều trị bằng thuốc chống trầm cảm và chống ám ảnh, đặc biệt với sertraline. Như vậy, sertraline phải dùng thận trọng cho người có tiền sử hưng cảm. Thay thuốc phải theo dõi sát. Phải ngừng sertraline khi người bệnh bị hưng cảm.

Người bệnh điều trị bằng sertraline phải được giám sát theo dõi chặt chẽ để phát hiện các triệu chứng và dấu hiệu của hội chứng serotonin hoặc triệu chứng giống hội chứng ác tính thuốc an thần kinh. Hội chứng serotonin: Thay đổi trạng thái tâm trí (như kích thích, ảo giác, hôn mê), thần kinh thực vật không ổn định (như tim đập nhanh, huyết áp lên xuống thất thường, sốt cao) rối loạn thần kinh - co (như tăng phản xạ, mất phối hợp động tác) và/hoặc các triệu chứng dạ dày - ruột (như buồn nôn, nôn, ợ chảy). Trong các dạng nặng nhất, hội chứng serotonin giống như hội chứng ác tính thuốc an thần kinh: Sốt rất cao, co cứng cơ, thần kinh thực vật không ổn định, các dấu hiệu chức năng sống thay đổi nhanh, trạng thái tâm trí thay đổi. Co giật có thể xuất hiện trong khi điều trị sertraline: Không được dùng sertraline cho người bị động kinh không ổn định và người bị động kinh đã được kiểm soát phải được theo dõi tốt. Phải ngừng sertraline ở tất cả các người bệnh bị co giật.

Không nên dùng cho trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi, trừ khi bị chứng rối loạn ám ảnh - cuồng bức. Ở lứa tuổi này hay có ý tưởng tự sát, hành vi bất thường như gây gỗ hung hăng, cău giận... Phải theo dõi sát để phát hiện ý tưởng tự sát. Hơn nữa, hiện nay chưa biết tính dung nạp lâu dài của thuốc ở trẻ em và thiếu niên liên quan đến tăng trưởng, phát triển và trưởng thành, nhận thức và ứng xử, nên cần phải theo dõi sát.

Cần thận trọng khi dùng sertraline vì có thể gây chảy máu, đặc biệt khi dùng phối hợp với các thuốc đã biết có khả năng tác động đến chức năng tiêu cầu (như các thuốc chống đông máu, thuốc chống loạn thần không điển hình và phenothiazin, đa số các thuốc chống trầm cảm ba vòng, acid acetylsalicylic và các thuốc chống viêm không steroid) cũng như người bệnh có tiền sử rối loạn chảy máu. Giảm natri huyết có thể xảy khi điều trị bằng sertraline. Trong nhiều trường hợp, giảm natri huyết là do hội chứng tiết hormon kháng niệu không phù hợp (SIADH). Người cao tuổi, người đang dùng thuốc lợi tiểu hoặc giảm thể tích tuân hoán do nguyên nhân khác có nguy cơ cao. Triệu chứng giảm natri huyết: Đau đầu, khó tập trung tư tưởng, rối loạn trí nhớ, lú lẫn, yếu cơ, không vững dễ ngã. Triệu chứng nặng: Ảo giác, ngất, co giật, hôn mê, ngừng thở và tử vong. Nếu thấy giảm natri huyết có triệu chứng, phải ngừng sertraline và cho điều trị thích hợp ngay.

Các triệu chứng cai thuốc thường gặp khi ngừng thuốc, đặc biệt khi ngừng đột ngột. Nguy cơ xuất hiện triệu chứng cai thuốc phụ thuộc vào thời gian điều trị và liều lượng cũng như tỷ lệ giảm liều. Các triệu chứng thường gặp: Cảm giác chóng mặt, rối loạn cảm giác (kể cả dị cảm), rối loạn giấc ngủ (kể cả mất ngủ, nằm mê mệt), kích thích, lo âu, buồn nôn và/hoặc nôn, run và đau đầu. Các triệu chứng này thường nhẹ và hết trong 2 tuần, rất hiếm kéo dài hơn (2 - 3 tháng). Do đó, nên giảm dần liều trong vài tuần hoặc tháng, tùy theo nhu cầu người bệnh.

Sertraline có thể gây hội chứng đứng ngồi không yên, thường xuất hiện trong vài tuần đầu điều trị. Nếu tăng liều, có thể gây hại.

Suy gan: Sertraline phải dùng thận trọng cho người suy gan vì đào thải thuốc kéo dài ở người xơ gan. Phải giảm liều hoặc giảm số lần cho thuốc. Không dùng thuốc nếu suy gan nặng.

Mặc dù sertraline ít gây buồn ngủ hơn đa số các thuốc chống trầm cảm hiện có và không gây tổn hại nhiều đến chức năng nhận thức hoặc tâm lý vận động, nhưng vẫn phải thận trọng khi lái tàu xe hoặc vận hành máy móc.

Phải dùng thận trọng sertraline cho người đái tháo đường vì có thể làm thay đổi kiểm soát glucose huyết, có thể là do cải thiện được các triệu chứng trầm cảm. Phải theo dõi glucose huyết cẩn thận ở người đái tháo đường điều trị sertraline để điều chỉnh liều insulin và/hoặc thuốc uống chống đái tháo đường.

Sertraline có thể gây chán ăn và sụt cân, nên cần thận trọng khi dùng cho người nhẹ cân.

Do người bệnh trầm cảm hay có ý tưởng hoặc hành vi tự sát nhất là khi mới dùng thuốc, vì vậy cần giám sát chặt chẽ người bệnh cho tới khi bệnh đỡ nhiều, như vậy cần phải điều trị nhiều tuần và khởi đầu nên dùng liều thấp để giảm nguy cơ quá liều. Trong điều trị chứng rối loạn ám ảnh - cuồng bức, đặc biệt ở trẻ em cần phải giám sát chặt chẽ.

Dùng thận trọng với người nghiện rượu.

Mặc dù sertraline ít có tác dụng gây buồn ngủ hơn các thuốc chống trầm cảm khác, nhưng vẫn phải thận trọng với người lái tàu xe hoặc vận hành máy móc và nhất là khi dùng đồng thời với thuốc ức chế thần kinh trung ương.

Dùng thận trọng với người bệnh động kinh, hưng cảm, rối loạn đông máu, suy gan, suy thận, hạ natri huyết, chán ăn, giảm cân, suy tuyến giáp. Nên giảm liều ở người bệnh suy gan.

Cần thận trọng khi dùng sertraline cho người cao tuổi vì dễ bị hạ natri huyết và hội chứng tiết hormon kháng niệu không thích hợp (SIADH). Cần giám sát định kỳ natri huyết (đặc biệt trong vài tháng đầu dùng thuốc).

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ về sertraline ở phụ nữ mang thai. Khi dùng sertraline cho người mang thai, một số trẻ sơ sinh có các triệu chứng giống với hội chứng cai thuốc. Hiện tượng này cũng thấy khi dùng các thuốc chống trầm cảm loại úc chế chọn lọc tái hấp thu serotonin khác. Không khuyến cáo dùng sertraline cho người mang thai, trừ khi lợi ích đối với mẹ vượt nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Các trẻ sơ sinh phải được theo dõi cẩn thận trong trường hợp dùng sertraline cho mẹ ở giai đoạn sau, đặc biệt trong ba tháng cuối. Trẻ sơ sinh thường bị: Suy thở, xanh tím, ngừng thở, co giật, thân nhiệt không ổn định, bú kém, nôn trớ, giảm glucose huyết, tăng trương lực cơ, giảm trương lực cơ, tăng phản xạ gân xương, run, quấy khóc, li bì, khóc liên tục, ngủ gà. Các triệu chứng này có thể do tác dụng của serotonin hoặc của hội chứng cai thuốc. Trong đa số trường hợp, các triệu chứng xuất hiện ngay hoặc một thời gian sau (< 24 giờ) sau khi sinh.

Thời kỳ cho con bú

Sertraline phân bố vào sữa mẹ nên có thể gây tác dụng không mong muốn đối với trẻ bú mẹ. Vì vậy, phụ nữ đang nuôi con bú dùng sertraline phải rất thận trọng, không khuyến cáo.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của sertraline tương tự các thuốc úc chế chọn lọc tái hấp thu serotonin khác (fluoxetine, paroxetine). Vì sertraline là một thuốc úc chế chọn lọc cao tái hấp thu serotonin và ít hoặc không có tác dụng đến các chất dẫn truyền thần kinh khác nên ít có các phản ứng phụ như kháng cholinergic (khô miệng, táo bón), tác dụng xấu đến tim mạch, buồn ngủ, và tăng cân như các thuốc chống trầm cảm ba vòng. Tuy vậy, một số tác dụng phụ tiêu hóa (như nôn, ỉa chảy, chán ăn) và thần kinh (run, mất ngủ) thường xảy ra hơn với sertraline và các thuốc úc chế chọn lọc tái hấp thu serotonin khác so với các thuốc chống trầm cảm ba vòng. Nhìn chung, các ADR của sertraline ở người lớn bị trầm cảm, chứng rối loạn ám ảnh - cưỡng bức, hoặc bị hoảng loạn đều tương tự.

ADR thường gặp trên tiêu hóa (buồn nôn, chán ăn, tiêu chảy) và trên TKTW (run, mất ngủ).

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ TKTW: Đau đầu (21%) mất ngủ (19%), chóng mặt (11%), buồn ngủ (13%), run, dị cảm, tăng trương lực cơ, loạn vị giác, rối loạn chú ý, giảm tập trung, trầm cảm, ác mộng, lo âu, cău gắt, giảm tính dục, nghiến răng.

Tiêu hóa: Ỉa chảy (18%), buồn nôn (24%), khô miệng (14%). Đau bụng, nôn, táo bón, đầy bụng khó tiêu.

Da: Phát ban, ra mồ hôi nhiều.

Cơ xương: Đau cơ.

Hô hấp: Viêm mũi, ngáp, viêm họng.

Tiết niệu sinh dục: Chậm xuất tinh (14%), rối loạn cương dương.

Tim mạch: Đánh trống ngực, bốc hỏa.

Toàn thân: Mệt mỏi (10%), đau ngực.

Ít gặp: 1/1 000 < ADR < 1/100:

Tiêu hóa: Viêm thực quản, khó nuốt, trĩ, tăng tiết nước bọt, náu, bệnh ở lưỡi.

Hệ TKTW: Ảo giác, sảng khoái, vô cảm, ý tưởng bất thường. Co giật, co cơ, điêu phổi bất thường, tăng động, quên, giảm cảm giác, rối loạn ngôn ngữ, chóng mặt khi đứng, đau nửa đầu.

Da: Phù quanh hố mắt, ban máu, rụng tóc, mồ hôi lạnh, da khô, mẩn ngứa.

Hô hấp: Co thắt phế quản, khó thở, chảy máu cam.

Cơ xương: Thoái hóa khớp, yếu cơ, đau lưng, co cơ.

Tiết niệu sinh dục: Tiểu đêm, bí đái, đái nhiều, đái rát, rối loạn tiểu tiện. Chảy máu âm đạo.

Tim mạch: Nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, bốc hỏa.

Toàn thân: Mệt mỏi, ớn lạnh, sốt, khát.

Hiếm gặp: ADR < 1/1 000

Hệ TKTW: Gây gỗ, hung hăng, hôn mê, múa giật múa vòn, rối loạn tâm thần, loạn động, tăng cảm giác, rối loạn cảm giác, hội chứng serotonin.

Tiêu hóa: Phân đen, chảy máu trực tràng, viêm miệng, loét lưỡi, viêm lưỡi, viêm răng, chức năng gan bất thường, tăng cholesterol huyết, giảm glucose huyết.

Da: Viêm da.

Hô hấp: Co thắt thanh quản, tăng thông khí, giảm thông khí, thở rít, mất tiếng, nắc.

Cơ xương: Bệnh lý về xương.

Tiết niệu sinh dục: Thiếu niệu, tiểu tiện không tự chủ, chậm tiểu tiện.

Rong kinh, viêm teo âm hộ âm đạo, khí hư. Cương đau, chảy s枉.

Tim mạch: Nhồi máu cơ tim, nhịp tim chậm, rối loạn nhịp tim, thiếu máu cục bộ ngoại vi.

Huyết học: Sung hạch.

Mắt: Glôcôm, rối loạn tiết nước mắt, ám điểm, nhìn mờ thành hai, sợ ánh sáng, chảy máu tiền phòng, giãn đồng tử.

Toàn thân: Thoát vị, giảm dung nạp thuốc, di loạng choạng.

Ngoài ra, một số ADR không xác định được tần suất gồm có: Huyết học (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu), phản ứng phản vệ, dị ứng, nội tiết (tăng prolactin huyết, suy tuyến giáp), hội chứng tiết hormon kháng niệu không thích hợp, giảm natri huyết, rối loạn tâm thần (nầm mê, ý tưởng tự sát), rối loạn vận động bao gồm cả các triệu chứng ngoại tháp, đặc biệt tăng động, tăng trương lực cơ, nghiến răng, ngất, chảy máu bất thường như chảy máu cam, chảy máu đường tiêu hóa, đái ra máu. Viêm gan, vàng da, viêm tụy. Hội chứng Stevens-Johnson và hội chứng Lyell. Phù mạch. Vú to ở nam giới, kinh nguyệt không đều. Thay đổi chức năng tiêu cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường thấy trong tuần đầu hoặc 2 tuần đầu điều trị. Tỷ lệ ADR tăng khi tăng liều.

Các nghiên cứu tiền lâm sàng không thấy sertraline gây quen thuốc và hội chứng cai thuốc sau khi ngừng dùng. Tuy nhiên, các triệu chứng lâm sàng cho thấy hội chứng cai thuốc có thể xảy ra sau vài ngày ngừng thuốc. Khoảng 15% số người lớn phải ngừng liệu pháp sertraline trong thử nghiệm lâm sàng vì các tác dụng phụ về tâm trí như buồn ngủ, mất ngủ, vật vã, run; các triệu chứng thần kinh khác như chóng mặt, đau đầu; tiêu hóa như buồn nôn, ỉa chảy, chán ăn, mệt mỏi, chậm xuất tinh.

Hội chứng cai thuốc (chưa xác định hẳn là do thuốc) xảy ra dưới 0,5% đã được báo cáo ở người điều trị sertraline. Các triệu chứng thường gặp là hội chứng giống cúm như: Mệt mỏi, khó chịu ở dạ dày (buồn nôn), chóng mặt, nhức đầu nhẹ, run, lo âu, lạnh, toát mồ hôi, rối loạn điểu phối. Ngoài ra rối loạn trí nhớ, mất ngủ, dị cảm, nhức đầu, cảm giác giống choáng, hồi hộp, kích động hoặc công kích. Các phản ứng loại này thường tự giảm đi hoặc được cải thiện sau một vài tuần. Để tránh hội chứng cai thuốc, nên giảm dần liều của sertraline trước khi ngừng thuốc.

Cũng giống các thuốc tác dụng trên hệ thần kinh trung ương khác, nên đánh giá cẩn thận tình trạng quen thuốc ở người bệnh trước khi dùng sertraline. Nếu người bệnh có tiền sử quen thuốc với một thuốc nào đó thì khi điều trị cần phải giám sát chặt chẽ các dấu hiệu quen thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Nên uống thuốc một lần mỗi ngày vào buổi sáng hoặc chiều. Thức ăn ít ảnh hưởng đến hấp thu thuốc. Viên nang sertraline phải uống vào bữa ăn. Đối với dạng thuốc dung dịch, sau khi đã tính được liều thích hợp, phải đóng chính xác bằng ống nhỏ giọt đã định lượng do nhà sản xuất cung cấp rồi hòa vào dung môi kèm theo thuốc, nếu không có, có thể thay bằng 120 ml nước đun rồi để nguội, nước ngọt có ga hoặc dung dịch nước cam, nước quýt. Đồ dịch thuốc đã tính liều vào dung môi hòa loãng rồi uống ngay không được để lâu. Sau khi trộn, dịch thuốc có thể hơi đặc nhưng không ảnh hưởng đến tác dụng, trừ khi pha xong để lâu mới uống. Muốn ngừng thuốc phải giảm liều từ từ. Không nên ngừng thuốc đột ngột để tránh hội chứng cai thuốc.

Không cần điều chỉnh liều ở người suy thận. Dùng thận trọng và giảm liều hoặc giảm số lần dùng ở người suy gan do thuốc chuyển hóa nhiều ở gan.

Liều lượng:

Bệnh trầm cảm: Người lớn, liều khởi đầu 50 mg/lần, ngày 1 lần. Cứ sau ít nhất 1 tuần, nếu không có đáp ứng lâm sàng có thể tăng thêm từng bậc 50 mg cho đến liều tối đa 200 mg/ngày. Đa số người bệnh đáp ứng với liều 50 - 100 mg/ngày. Tác dụng điều trị thường biểu hiện trong 7 ngày. Mỗi đợt điều trị kéo dài nhiều tháng (thường khoảng 6 tháng) để đề phòng nguy cơ tái phát. Không có chỉ định dùng cho người bệnh dưới 18 tuổi. Người cao tuổi bị trầm cảm kèm sa sút trí tuệ kiểu Alzheimer: 12,5 - 25 mg/lần/ngày. Sau đó liều có thể tăng dần cách nhau 1 - 2 tuần cho tới tối đa 150 - 200 mg/lần/ngày.

Rối loạn ám ảnh - cuồng bức: Người lớn và trẻ em từ 13 tuổi trở lên, liều khởi đầu 50 mg/lần/ngày; trẻ em 6 - 12 tuổi liều khởi đầu 25 mg, ngày 1 lần. Cứ sau ít nhất 1 tuần, nếu bệnh không cải thiện được thì tăng thêm mỗi ngày 50 mg (trẻ em 6 - 12 tuổi tăng 25 mg) cho đến liều tối đa 200 mg/ngày. Đa số người bệnh đáp ứng với liều 50 - 100 mg mỗi ngày (trẻ em 6 - 12 tuổi 25 - 50 mg). Không dùng cho trẻ em dưới 6 tuổi. Chưa biết thời gian tối ưu dùng sertraline để phòng tái phát. Hiệu quả của sertraline trong điều trị chứng rối loạn ám ảnh - cuồng bức được duy trì trong thời gian tới 28 tuần ở người bệnh dùng liều 50 - 200 mg/ngày. Phải định kỳ đánh giá ích lợi của thuốc.

Rối loạn hoảng sợ: Người lớn, liều khởi đầu 25 mg/lần/ngày. Cứ sau 1 tuần nếu bệnh không được cải thiện thì tăng thêm mỗi ngày 25 mg cho đến liều tối đa 200 mg/ngày. Thời gian điều trị tối ưu chưa biết. Lượng giá có hệ thống sertraline cho thấy hiệu quả của thuốc trong xử trí chứng hoảng sợ được duy trì trong một thời gian tới 28 tuần ở người bệnh dùng 50 - 200 mg/ngày. Cần phải định kỳ đánh giá ích lợi của thuốc khi dùng kéo dài.

Rối loạn tâm lý sau chấn thương: Người lớn, liều khởi đầu 25 mg/lần/ngày. Sau một tuần, phải tăng liều lên thành 50 mg/lần/ngày. Nếu không có cải thiện lâm sàng rõ rệt, cứ sau ít nhất 1 tuần có thể tăng thêm từng bậc cho đến liều tối đa 200 mg/ngày. Không dùng cho trẻ em. Chưa biết thời gian tối ưu dùng thuốc để phòng tái phát.

Hiệu quả của sertraline đối với chứng này được duy trì trong thời gian tới 28 ngày ở người dùng liều 50 - 200 mg/ngày.

Rối loạn cảm xúc trước kỳ kinh: Liều đầu tiên: 50 mg/ngày cho liên tục suốt chu kỳ kinh hoặc chỉ cho trong thời kỳ hoàng thể (nghĩa là bắt đầu 2 tuần trước ngày đầu dự đoán kỳ kinh và tiếp tục đến hết ngày đầu kinh nguyệt). Nếu không có cải thiện rõ về lâm sàng, liều có thể tăng thêm 50 mg lúc bắt đầu mỗi chu kỳ kinh nguyệt mới cho tới tối đa 150 mg/ngày khi cho liên tục hoặc 100 mg/ngày khi chỉ cho trong thời gian hoàng thể. Nếu liều 100 mg/ngày đã dùng trong thời kỳ hoàng thể, liều có thể tăng dần trong 3 ngày đầu của mỗi thời kỳ hoàng thể. Trong thử nghiệm

lâm sàng, hiệu quả của thuốc đối với chứng này đã được chứng minh khi dùng liều 50 - 150 mg/ngày nhưng hiệu quả của liệu pháp sertraline quá 3 chu kỳ kinh nguyệt chưa được chứng minh. Phụ nữ tuổi càng cao thì các triệu chứng càng nặng lên và mất đi khi bắt đầu mãn kinh. Nhà sản xuất khuyến cáo nên dùng kéo dài khi người bệnh đáp ứng. Có thể cần phải điều chỉnh liều để duy trì ở liều thấp nhất có hiệu quả (như chuyển phác đồ dùng thuốc liên tục sang phác đồ dùng thuốc trong thời kỳ hoàng thể).

Khét sẹo xã hội: Người lớn: Liều khuyến cáo đầu tiên: 25 mg/lần/ngày. Sau 1 tuần, có thể tăng tối 50 mg/lần/ngày. Nếu không đỡ, có thể tăng tối liều tối đa 200 mg/ngày sau ít nhất 1 tuần. Hiệu quả của thuốc trong điều trị chứng này được duy trì tới 24 tuần tiếp theo 20 tuần điều trị với liều 50 - 200 mg/ngày. Điều chỉnh liều để người bệnh được duy trì ở liều thấp nhất có hiệu quả và định kỳ phải đánh giá để xác định cần thiết phải tiếp tục điều trị.

Rối loạn xuất tinh sớm: Liều trung bình 25 - 50 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp: Sertraline với bất cứ thuốc sau đây: Disulfiram, lobenguan I 123, các thuốc ức chế MAO, pimozid, sibutramin, thioridazin.

Sertraline có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của: Rượu (Ethyl), thuốc chẹn alpha/beta, thuốc chống đông máu, thuốc chống trầm cảm (ức chế tái hấp thu serotonin/đối kháng), thuốc chống tiêu cầu, aspirin, thuốc chẹn beta, buspiron, carbamazepin, clozapin, thuốc ức chế thần kinh trung ương: các chất CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, desmopressin, dextromethorphan, droperidol, alfa, eplerenone, fesoterodine, galantamine, haloperidol, ibritumomab, lithium, maraviroc, methadone, thuốc chống viêm không steroid, phenytoin, pimecrolimus, pimozid, propafenone, ranolazine, risperidon, salicylat, salmeterol, các thuốc điều hòa serotonin, tamoxifen, thioridazin, các thuốc tiêu cục máu, tositumomab, tramadol, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc đối kháng vitamin K.

Nồng độ/tác dụng của sertraline có thể tăng do phối hợp với: Thuốc giảm đau (opioid), buspiron, cimetidine, chất ức chế CYP2D6 (vừa phải), chất ức chế CYP2D6 (mạnh), dasatinib, disulfiram, macrolid, thuốc ức chế MAO, metoclopramide, omega-3-acid ethyl ester, pentosan, polysulfat natri, thuốc tương tự prostacyclin, sibutramin, tramadol, tryptophan.

Sertraline có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của lobenguan I 123.

Nồng độ/tác dụng của sertraline có thể bị giảm do carbamazepin, cyproheptadin, darunavir, efavirenz.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ 15 - 30°C.

Tương kỵ

Dạng thuốc dung dịch dễ bị kết tủa khi hòa với nước.

Quá liều và xử trí

Nhiễm độc cấp:

Liều gây tử vong cấp tính ở người chưa biết. Một người bệnh đã uống 13,5 g sertraline duy nhất đã hồi phục, một người đã uống 2,5 g duy nhất đã tử vong.

Quá liều thường gây tăng quá mức tác dụng được lý và tác dụng phụ của thuốc. Các triệu chứng thường gặp khi quá liều gồm: Buồn ngủ, lo âu, buồn nôn, nôn, nhịp tim nhanh, thay đổi điện tâm đồ, giãn đồng tử. Một số tác dụng không mong muốn như nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, sốt cao, mặt đỏ, run các đầu chi đã gặp ở 1 trẻ em sau khi uống nhầm serotonin, phản ứng giống như hội chứng serotonin.

Xử trí: Bất cứ trường hợp quá liều sertraline nào cũng phải điều trị tích cực vì đã có báo cáo tử vong và nhiễm độc nặng khi uống sertraline duy nhất hoặc phối hợp với các thuốc khác và/hoặc rượu. Sertraline không có thuốc giải độc. Vì vậy, khi quá liều thường điều

triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Nếu mới ngộ độc, có thể gây nôn. Nếu người bệnh hôn mê hoặc lên cơn co giật không có phản xạ nôn thì rửa dạ dày sau khi đã đặt nội khí quản để tránh hít phải nước rửa dạ dày. Dùng than hoạt (có thể phối hợp với sorbitol) ngay từ đầu hoặc sau khi gây nôn và rửa dạ dày. Cần duy trì hô hấp của người bệnh, thông khí và cho thở oxygen. Các phương pháp thẩm phân máu, thẩm phân màng bụng, lợi tiểu cưỡng bức, truyền máu không có hiệu quả do thể tích phân bố của sertraline lớn và liên kết nhiều với protein.

Nhiễm độc mạn:

Đã có 1 trường hợp được thông báo có hội chứng cai thuốc 2 ngày sau khi ngừng thuốc đột ngột. Các biểu hiện của hội chứng cai thuốc: Mệt mỏi, đau quặn bụng, rối loạn trí nhớ và triệu chứng giống cúm, chóng mặt, run, rét run, vã mồ hôi và rối loạn điều phối, nhức đầu, đánh trống ngực... Các phản ứng này thường hết trong vòng một vài tuần sau. Để tránh hội chứng này, cần ngừng sertraline dần dần. Cần giám sát chặt các người bệnh có tiền sử nghiện thuốc để phát hiện các dấu hiệu của dùng thuốc sai liều hoặc lạm dụng thuốc (thí dụ như tăng liều do phát triển nhòn thuốc, hành vi tìm thuốc để uống).

Thông tin qui chế

Sertraline có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Aurasert 50; Cetzin 50; Hiloft; Inosert-50; Nedomir-50; Pasert; Serenata-100; Sertil 25; Setra; SRT 100; Utralene-50; Zoloft; Zosert 50.

SEVOFLURAN

Tên chung quốc tế: Sevoflurane

Mã ATC: N01AB08

Loại thuốc: Thuốc gây mê (dạng lỏng bay hơi hít qua đường thở)

Dạng thuốc và hàm lượng

Chất lỏng không màu, bay hơi, lọ 250 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sevofluran là thuốc mê dẫn chất halogen, ở dạng lỏng, dễ bay hơi, không bắt lửa, không gây nổ, dùng hít qua đường thở, có hiệu lực mạnh hơn desfluran. Nồng độ tối thiểu ở phế nang (minimum alveolar concentration - MAC) của sevofluran từ 1,4% ở người cao tuổi đến 3,3% ở trẻ sơ sinh. Tác dụng của sevofluran xuất hiện nhanh và phục hồi nhanh, nhưng vẫn chậm hơn desfluran. Sevofluran không có mùi hăng cay, không gây kích ứng đường hô hấp nên thường được dùng để khởi mê. Sevofluran có tác dụng gây giãn cơ, tác dụng này có thể đủ để tiến hành một số phẫu thuật mà không cần dùng thuốc chẹn thần kinh- cơ. Tuy nhiên, thuốc không có tác dụng giảm đau. Sevofluran là một chất úc chế cơ tim liên quan đến liều. Thuốc không gây tăng tần số tim ở liều dưới 2 MAC. Sevofluran có thể tương tác với các chất hấp thụ carbon dioxyd để tạo thành pentafluoroisopropenyl fluoromethyl ether (hợp chất A) có thể gây độc với thận ở chuột công. Tuy nhiên, mặc dù đã được dùng rộng rãi và phát hiện được hợp chất A trong máu gây mê nhưng chưa có trường hợp nào báo cáo về tổn thương thận sau gây mê bằng sevofluran.

Dược động học

Sevofluran được hấp thu khi hít qua đường thở, đáp ứng bắt đầu sau khoảng 1 - 2 phút. Sevofluran có hệ số phân bố máu/khí thấp (0,6

- 0,7), hơi cao hơn desfluran (0,4), nhưng thấp hơn halothane (2,5), enfluran (2,1), isofluran (1,4 - 1,5) và methoxyfluran (15,4). Do có hệ số phân bố máu/khí thấp, sevofluran khởi mê và thoát mê nhanh. Dùng một liều, thời gian tác dụng kéo dài 4 - 14 phút. Khoảng 5% liều sevofluran đã hấp thu được chuyển hóa ở gan qua CYP 2E1. Các chất chuyển hóa chính là hexafluoroisopropanol (HFIP), fluorid vô cơ và carbon dioxyd. Khi nồng độ của sevofluran trong máu từ 400 đến 600 micromol/lít, mức fluorid vô cơ đạt hoặc vượt quá 50 micromol/lít, thuốc sẽ có khả năng gây độc với thận. Nửa đời thải trừ của chất chuyển hóa fluorid vô cơ là 34 giờ. HFIP nhanh chóng liên hợp với acid glucuronic. Cả fluorid vô cơ, HFIP và hexafluoroisopropanol glucuronide đều được thải trừ qua nước tiểu. Thải trừ qua nước tiểu phần lớn trong 24 tới 48 giờ sau gây mê. Sevofluran thải trừ một phần qua phổi dưới dạng không chuyển hóa. Sevofluran qua được nhau thai.

Chỉ định

Khởi mê và duy trì tình trạng mê ở người lớn và trẻ em trong quá trình phẫu thuật.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với sevofluran hoặc các thuốc mê có halogen khác.

Đã biết hoặc nghi ngờ bị sốt cao ác tính.

Thận trọng

Phải có sẵn phương tiện để hồi sức hô hấp, tuần hoàn.

Vì mức độ gây mê có thể thay đổi nhanh chóng, phải sử dụng bình phun hơi chuyên dụng để có thể dự đoán được nồng độ sevofluran cung cấp.

Để hạn chế thấp nhất sự phơi nhiễm với hợp chất A, dùng sevofluran không quá 2 MAC giờ với tốc độ dòng khí từ 1 đến dưới 2 lít/phút. Trong khi duy trì tình trạng mê, tăng nồng độ của sevofluran gây ra giảm huyết áp phụ thuộc vào liều. Vì sevofluran không tan trong máu, sự thay đổi huyết động này có thể xảy ra nhanh hơn các thuốc mê bay hơi khác. Giảm huyết áp quá mức hoặc úc chế hô hấp có thể liên quan tới độ sâu gây mê, có thể chỉnh lại bằng giảm nồng độ sevofluran hít vào.

Phải đánh giá cẩn thận sự phục hồi sau gây mê trước khi đưa bệnh nhân ra khỏi phòng hồi tỉnh.

Hiếm gặp các trường hợp co giật xảy ra đồng thời với dùng sevofluran. Phải đánh giá tình trạng lâm sàng khi dùng sevofluran ở những bệnh nhân có nguy cơ co giật.

Tăng kali huyết sau mổ hiếm gặp, có thể gây loạn nhịp tim và tử vong ở trẻ em trong thời kỳ sau phẫu thuật. Nguy cơ tăng khi dùng đồng thời với succinylcholin và ở bệnh nhân có bệnh về thần kinh - cơ tiềm tàng hoặc rõ rệt.

Sevofluran có thể dùng ở bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ và trung bình. Bệnh nhân có rối loạn chức năng gan nặng chưa được nghiên cứu. Đôi khi có trường hợp thay đổi tạm thời các xét nghiệm chức năng gan sau mổ. Phải thận trọng khi dùng sevofluran ở bệnh nhân bị các bệnh về gan hoặc đang điều trị bằng các thuốc đã biết có thể gây ra rối loạn chức năng gan.

Dùng ở người cao tuổi: MAC giảm khi tuổi tăng. Nồng độ trung bình của sevofluran để đạt MAC ở người 80 tuổi bằng khoảng 50% ở người 20 tuổi.

Dùng ở trẻ em: Khởi mê và duy trì mê bằng sevofluran đã được thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát ở trẻ từ 1 - 18 tuổi. Sevofluran không có mùi hăng cay, phù hợp với khởi mê bằng mặt nạ ở trẻ em. Nồng độ sevofluran cần thiết để duy trì mê phụ thuộc vào tuổi. Khi dùng phối hợp với N₂O, liều tương đương MAC của sevofluran phải giảm ở trẻ em. Giá trị MAC ở trẻ để non vẫn chưa được xác định.

Chưa có đủ kinh nghiệm lâm sàng khi dùng sevofluran ở người bệnh suy thận (creatinin huyết thanh >1,5 mg/dl), độ an toàn ở những người bệnh này chưa được xác lập.

Các chất hấp thụ CO₂: Phản ứng tỏa nhiệt xảy ra khi sevofluran tiếp xúc với các chất hấp thụ CO₂ nhất là khi các chất này được sấy khô (như sau khi dòng khí khô đi qua bình chứa chất hấp thụ CO₂). Không dùng các chất hấp thụ CO₂ có chứa KOH khi gây mê bằng sevofluran. Nên thay thường xuyên các chất hấp thụ CO₂, không cần chú ý tới tình trạng của chất chỉ thị màu.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu về sinh sản trên chuột cống và thỏ đã dùng các liều lên đến 1 MAC không có chất hấp thụ CO₂ và ở liều 0,3 MAC - liều cao nhất không có độc tính nhưng không phát hiện bằng chứng về suy giảm sinh sản hoặc gây tổn hại cho bào thai.

Không có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở phụ nữ mang thai. Chỉ nên dùng sevofluran trong thời kỳ mang thai nếu thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Nồng độ sevofluran trong sữa có lẽ không quan trọng về mặt lâm sàng ở thời điểm 24 giờ sau khi gây mê. Vì sevofluran được thải trừ nhanh khỏi hệ tuần hoàn, nồng độ trong sữa được dự đoán sẽ thấp. Không có báo cáo về sử dụng sevofluran trong thời kỳ cho con bú ở người hoặc đo lượng thuốc trong sữa. Nhà sản xuất khuyến cáo nên thận trọng vì không có đủ thông tin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn được thu thập từ các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát tiền hành ở Mỹ, Canada và Châu Âu. Các thuốc tham chiếu gồm có isofluran, enfluran và propofol ở người lớn và halothan ở trẻ em. Các nghiên cứu đã được tiến hành với việc dùng các chất tiền mê khác nhau, với các thuốc mê khác và thời gian phẫu thuật khác nhau.

Phần lớn các tác dụng không mong muốn là nhẹ và thoáng qua, có thể phản ánh qui trình kỹ thuật, đặc điểm của bệnh nhân, bao gồm cả bệnh tật và/hoặc các thuốc đã dùng.

ADR ở giai đoạn khởi mê (tỷ lệ >1%)

Người lớn (N= 118):

Tim mạch: Nhịp tim chậm 5%, hạ huyết áp 4%, nhịp tim nhanh 2%.

Thần kinh: Kích động, vật vã 7%.

Hô hấp: Co thắt thanh quản 8 %, tắc nghẽn đường thở 8%, ngừng thở (tạm thời) 5%, tăng ho 5%.

Trẻ em (N = 507):

Tim mạch: Nhịp tim nhanh 6%, hạ huyết áp 4%.

Thần kinh: Kích động, vật vã 15%.

Hô hấp: Ngừng thở (tạm thời) 5%; tăng ho 5%; co thắt thanh quản 3%; ngạt thở 2%.

Tiêu hóa: Tăng tiết nước bọt 2%.

ADR ở giai đoạn duy trì mê và thoát mê (tỷ lệ >1%) (N = 2906)

Toàn thân: Sốt 1%, rét run 6%, hạ nhiệt độ 1%, đau đầu 1%, cưa quây 1%

Tim mạch: Hạ huyết áp 11%, tăng huyết áp 2%, nhịp tim chậm 5%, nhịp tim nhanh 2%.

Thần kinh: Lơ mơ 9%, kích động, vật vã 9%, hoa mắt 4%, tăng tiết nước bọt 4%.

Tiêu hóa: Buồn nôn 25%, nôn 18%.

Hô hấp: Tăng ho 11%, ngừng thở (tạm thời) 2%, co thắt thanh quản 2%.

ADR ở tất cả các bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng (N = 2906), ở tất cả các giai đoạn gây mê, tỉ lệ <1% (đã báo cáo ở ít nhất 3 bệnh nhân)

Toàn thân: Suy nhược, đau.

Tim mạch: Loạn nhịp tim, ngoại tâm thu thất, ngoại tâm thu trên thất, блöc nhĩ thất hoàn toàn, mạch nhịp đôi, xuất huyết, đảo ngược sóng T, rung nhĩ, loạn nhịp nhĩ, блöc nhĩ thất độ 2, ngất, giảm S-T.

Thần kinh: Kêu la, kích động, lẩn lộn, tăng trương lực cơ, khô miệng, mất ngủ

Hô hấp: Tăng tiết đờm, ngạt thở, thở khò khè, co thắt phế quản, tăng thông khí, viêm họng, náu, giảm thông khí, khó thở, thở rít.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng LDH, AST, ALT, BUN, phosphatase kiềm, creatinin, bilirubin huyết, glucose niệu, nhiễm fluor, albumin niệu, giảm phosphat huyết, nhiễm acid, tăng glucose máu.

Hệ bạch huyết và máu: Tăng bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Da và các giác quan: Giảm thị lực, ngứa, rối loạn vị giác, ban da, viêm kết mạc.

Tiết niệu - sinh dục: Giảm tiêu tiện, nước tiểu bất thường, bí tiểu, ít nước tiểu.

Sốt cao ác tính

ADR sau khi đưa thuốc ra thị trường:

Các báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường cho thấy dùng sevofluran có thể đi kèm với các cơn co giật. Phần lớn các trường hợp xảy ra ở trẻ em và người trẻ tuổi, đa số những người này không có tiền sử co giật. Một số trường hợp báo cáo không sử dụng sevofluran đồng thời với các thuốc khác và ít nhất một trường hợp đã được khẳng định bằng điện não đồ.

Mặc dù nhiều trường hợp là cơn co giật riêng lẻ, tự khỏi hoặc do điều trị, nhưng cũng có các trường hợp co giật nhiều đã được báo cáo. Cơn co giật có thể xảy ra sớm ngay sau khi khởi mê, trong thời gian mê, khi hồi phục sau mổ cho tới ngày sau gây mê.

Hiếm gặp các trường hợp sốt cao ác tính.

Các phản ứng dị ứng như nổi ban, mày đay, ngứa, co thắt phế quản, phản ứng phản vệ đã được báo cáo.

Rất hiếm gặp các trường hợp rối loạn chức năng gan sau phẫu thuật hoặc viêm gan có hoặc không có vàng da. Trong hầu hết các trường hợp, gặp ở bệnh nhân đã bị các bệnh về gan hoặc đang điều trị bằng các thuốc đã biết có thể gây ra các rối loạn chức năng gan. Hiếm có các báo cáo sau khi đã đưa thuốc ra thị trường về suy gan và hoại tử gan đồng thời với dùng các thuốc mê bay hơi, bao gồm cả sevofluran. Tuy nhiên, tỷ lệ thật sự và mối liên quan của sevofluran với các biểu hiện này chưa chắc chắn.

Ảnh hưởng đến các xét nghiệm: Có thể tăng tạm thời glucose huyết, các xét nghiệm về chức năng gan, số lượng bạch cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị sốt cao ác tính: Ngừng thuốc, tiêm tĩnh mạch dantrolen natri và áp dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ. Suy thận có thể xảy ra muộn hơn, phải theo dõi lượng nước tiểu của người bệnh.

Liều lượng và cách dùng

Sử dụng bình phun hơi chuyên dụng có định mức khi gây mê để kiểm soát được nồng độ sevofluran. Phải điều chỉnh thuốc theo đáp ứng của từng người bệnh.

Thay chất hấp thụ CO₂ khi nghỉ ngơi bị sấy khô.

Thuốc tiền mê: Không có thuốc tiền mê đặc hiệu khi gây mê bằng sevofluran. Quyết định có cần tiền mê hay không và lựa chọn thuốc tiền mê tùy theo bác sĩ gây mê.

Khởi mê: Sevofluran phù hợp khi dùng mặt nạ để khởi mê ở cả người lớn và trẻ em.

Để khởi mê, người lớn dùng sevofluran nồng độ tối 5% (tt/tt), với oxygen hoặc hỗn hợp oxygen và N₂O. Trẻ em có thể dùng nồng độ tối 7% (tt/tt). Có thể dùng barbiturat tác dụng ngắn hoặc các thuốc khởi mê đường tĩnh mạch trước khi hít sevofluran. Khởi mê bằng sevofluran nhanh (gây mê để phẫu thuật dưới 2 phút) và êm dịu.

Duy trì mê: Dùng sevofluran nồng độ 0,5 - 3,0% (tt/tt), riêng rẽ hoặc đồng thời với N₂O.

Tương tác thuốc

Trong các thử nghiệm lâm sàng, không có các phản ứng có hại có ý nghĩa nào xảy ra với các thuốc khác thường được dùng trong khi

phẫu thuật, bao gồm các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương, các thuốc tác động trên hệ thần kinh tự động, các thuốc giãn cơ xương, các thuốc chống nhiễm khuẩn, các hormon và các chất tổng hợp, các dẫn xuất của máu và các thuốc tim mạch.

Các thuốc gây mê đường tĩnh mạch: Sevofluran tương hợp với các barbiturat, propofol và các thuốc khác thường dùng gây mê đường tĩnh mạch.

Các benzodiazepin và opioid: Được cho là làm giảm MAC của sevofluran tương tự như các thuốc gây mê đường hô hấp khác. Sevofluran tương hợp với các benzodiazepin và opioid thường dùng trong thực hành phẫu thuật.

N_2O : Như các thuốc gây mê dễ bay hơi họ halogen khác, phải giảm liều sevofluran khi dùng đồng thời với N_2O . Khi dùng 50% N_2O , liều tương đương MAC phải giảm 50% ở người lớn và khoảng 25% ở trẻ em.

Các chất chẹn thần kinh - cơ: Như các thuốc mê dễ bay hơi khác, sevofluran làm tăng cả cường độ và thời gian tác dụng giãn cơ của các thuốc giãn cơ không khử cực, nên phải điều chỉnh liều dùng.

Tăng hoạt tính của các thuốc chẹn thần kinh - cơ cần có sự cân bằng của cơ với áp lực từng phần của sevofluran. Giảm liều của các thuốc chẹn thần kinh - cơ trong khi khởi mê có thể kéo dài những điều kiện phù hợp để đặt nội khí quản hoặc giãn cơ không đủ.

Trong số các thuốc giãn cơ không khử cực hiện có, chỉ có các nghiên cứu về tương tác của vecuronium, pancuronium và atracurium trong khi gây mê bằng sevofluran.

Khi không có hướng dẫn đặc hiệu:

- Đối với đặt nội khí quản, không giảm liều của các thuốc giãn cơ không khử cực.
- Trong khi duy trì mê, liều yêu cầu của các thuốc giãn cơ không khử cực được giảm tương tự như khi gây mê bằng N_2O /opioid. Cho liều bổ sung thuốc giãn cơ phải theo đáp ứng với các kích thích thần kinh.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch bảo quản tại nhiệt độ phòng từ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Ngừng sevofluran, duy trì thông thoáng đường dẫn khí, thông khí có kiểm soát với oxygen và duy trì chức năng tim mạch đầy đủ.

Thông tin qui chế

Sevofluran có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Sevoflurane; Sevorane.

SILDENAFIL CITRAT

Tên chung quốc tế: Sildenafil citrate.

Mã ATC: G04BE03.

Loại thuốc: Thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm: 0,8 mg/ml (10 mg/12,5 ml).

Viên nén bao phim: 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sildenafil là một thuốc ức chế chọn lọc phosphodiesterase typ 5 (PDE-5) được dùng để điều trị loạn chức năng cương dương vật và tăng huyết áp động mạch phổi. PDE-5 được thấy trong cơ trơn mạch phổi, cơ trơn mạch máu và nội tạng, thể hang và tiêu cầu. PDE-5 có tác dụng thoái biến guanosin monophosphat vòng (cGMP). Bình thường, oxyd nitric hoạt hóa enzym guanylat cyclase, enzym này

làm tăng nồng độ cGMP; cGMP gây giãn cơ trơn. Sildenafil ức chế PDE-5 làm tăng nồng độ cGMP ở tế bào.

Nồng độ cGMP tăng lên làm tăng sự giãn cơ trơn mạch máu, đặc biệt trong phổi, ở đó PDE-5 có ở nồng độ cao. Ở bệnh nhân tăng huyết áp động mạch phổi, sildenafil gây giãn hệ mạch ở phổi và gây giãn với mức độ ít hơn hệ mạch ở đại tuẫn hoàn. Trên lâm sàng, thuốc làm giảm áp suất động mạch phổi và làm tăng khả năng gắng sức của các bệnh nhân này.

Ở bệnh nhân có loạn chức năng cương dương vật, sildenafil không trực tiếp gây cương dương vật, nhưng tác động đến đáp ứng với kích thích tình dục. Bình thường oxyd nitric được giải phóng trong thể hang khi có sự kích thích tình dục. Khi đó, oxyd nitric hoạt hóa enzym guanylat cyclase, chất này làm tăng mức cGMP, cGMP gây giãn cơ trơn và để cho máu chảy vào thể hang gây cương. Sildenafil làm tăng tác dụng của oxyd nitric do ức chế PDE-5 và làm tăng mức cGMP trong thể hang. Voi các liều được khuyến cáo, sildenafil không có tác dụng trên sự cương khi không có kích thích tình dục.

Dược động học (dữ liệu nghiên cứu ở người lớn, trừ khi có ghi chú)
Hấp thu: Thuốc uống hấp thu nhanh. Bữa ăn có nhiều mỡ làm chậm hấp thu.

Phân bố: Sildenafil được phân bố trong các mô. V_d toàn phần ở trẻ sơ sinh là 22,4 lít, V_d trạng thái ổn định ở người lớn là 105 lít.

Gắn kết với protein:

Trẻ sơ sinh: Sildenafil: $93,9 \pm 2,5\%$; chất chuyển hóa N-desmethyl: $92 \pm 3\%$.

Người lớn: Sildenafil và chất chuyển hóa N-desmethyl: Khoảng 96%. Chuyển hóa: Ở gan, thuốc chuyển hóa thông qua isoenzym của cytochrom P₄₅₀ CYP3A4 (đường chủ yếu) và CYP2C9 (đường thứ yếu). Chất chuyển hóa chủ yếu (desmethylsildenafil) được tạo thành qua quá trình N-desmethyl hóa và có hoạt tính bằng 50% của sildenafil.

Sinh khả dụng đường uống trung bình là 41% (25 - 63%); có thể cao hơn ở bệnh nhân tăng huyết áp động mạch phổi so với ở người tình nguyện khỏe mạnh.

Ghi chú: Một liều 10 mg thuốc tiêm sildenafil được dự đoán có tác dụng bằng một liều uống 20 mg sildenafil (tính đến cả thuốc gốc và chất chuyển hóa có hoạt tính).

Nửa đời (cuối cùng) của sildenafil và chất chuyển hóa có hoạt tính N-desmethyl là 4 giờ.

Thời gian đạt nồng độ đỉnh huyết thanh đường uống, lúc đó là 30 - 120 phút (trung bình 60 phút); chậm lại 60 phút với bữa ăn có nhiều mỡ.

Thải trừ: Được thải trừ dưới dạng chất chuyển hóa; 80% của liều được thải trừ trong phân, 13% trong nước tiểu.

Thanh thải: Sự thanh thải giảm ở bệnh nhân xơ gan hoặc suy thận nặng; sự thanh thải có thể thấp hơn ở bệnh nhân có tăng huyết áp động mạch phổi so với người tình nguyện bình thường. Sự thanh thải sildenafil ở trẻ sơ sinh giảm đáng kể so với ở người lớn, nhưng gần bằng trị số của người lớn vào tuần đầu sau khi sinh. Sự thanh thải của chất chuyển hóa có hoạt tính N-desmethyl giảm ở bệnh nhân suy thận nặng.

Chỉ định

Sildenafil được sử dụng để điều trị loạn chức năng cương dương vật và làm giảm các triệu chứng (để tăng khả năng gắng sức) ở người bị tăng huyết áp động mạch phổi. Theo Cơ quan Dược phẩm - thực phẩm Hoa Kỳ (FDA), sildenafil không được chỉ định dùng cho trẻ em bị tăng áp lực động mạch phổi từ 1 đến 17 tuổi. Lời khuyên cáo này dựa vào một thử nghiệm lâu dài dài ở trẻ em cho thấy: Nếu trẻ em dùng liều cao có nguy cơ tử vong cao hơn so với nhóm dùng liều thấp; liều thấp không hiệu quả, không làm tăng khả năng gắng sức.

Chóng chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với sildenafil hoặc với bất cứ thành phần nào của chế phẩm.

Không sử dụng sildenafil đồng thời với các nitrat hữu cơ (như nitroglycerin, isosorbide dinitrat) ở bất cứ dạng nào (vì làm tăng tác dụng hạ huyết áp).

Thận trọng

Phải sử dụng sildenafil thận trọng ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận nặng. Nếu sử dụng cần phải giảm liều. Cũng cần phải thận trọng ở bệnh nhân có biến dạng giải phẫu dương vật (như dương vật gấp khúc, xơ hóa thể hang, bệnh Peyronie) hoặc các bệnh dễ gây cương đau dương vật (như bệnh thiếu máu tê bào hình liềm, bệnh đa u túy, bệnh bạch cầu). Trong trường hợp cương dương vật kéo dài (trong hơn 4 giờ), bệnh nhân phải tìm sự hỗ trợ về y tế, vì tổn thương mô dương vật và mắt vĩnh viễn khả năng giao cấu có thể xảy ra.

Khuyên bệnh nhân hãy ngừng sử dụng sildenafil và liên hệ với bác sĩ khi đột ngột mất thị giác và thính giác. Không dùng sildenafil cho bệnh nhân bị mất thị giác ở một mắt gây bởi bệnh thần kinh thị giác trước do thiếu máu cục bộ không do viêm động mạch, không kể bệnh đó có liên quan với việc trước đây có dùng thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5 hay không.

Sildenafil dùng không an toàn ở bệnh nhân suy gan nặng, có rối loạn chảy máu, loét dạ dày, loét tá tràng hoạt động, giảm huyết áp, tăng huyết áp, có tiền sử đột quy mới đây, nhồi máu cơ tim hoặc loạn nhịp tim đe dọa sự sống, đau thắt ngực không ổn định, suy tim hoặc rối loạn về vũng mạc như viêm vũng mạc sắc tố (trong đó một số ít bệnh nhân có rối loạn di truyền về phosphodiesterase vũng mạc). Không dùng sildenafil cho các nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhân thấy chóng mặt hoặc rối loạn thị giác khi dùng sildenafil không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nguy hiểm.

Thời kỳ mang thai

Không có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm chứng tốt ở phụ nữ mang thai nên không dùng sildenafil cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai. Phụ nữ bị tăng huyết áp động mạch phổi cần thông báo cho bác sĩ biết nếu họ dự kiến mang thai hoặc cho con bú trước khi dùng thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Không biết sildenafil có bài tiết trong sữa người hay không nên phải sử dụng thận trọng ở phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Nhức đầu, chóng mặt, mất ngủ, lo âu, choáng váng, sốt.

Tim mạch: Đỗ bừng.

Hô hấp: Chảy máu cam, sung huyết mũi.

Tiêu hóa: Khó tiêu, tiêu chảy, nôn.

Mắt: Nhìn mờ, sợ ánh sáng, loạn sắc thị, không phân biệt được xanh/xanh lá cây, kích thích mắt, đau mắt, đỏ mắt.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

TKTW: Mát trí nhớ, trầm cảm, nhức nửa đầu, đau dây thần kinh, con động kinh, sôc, ngất, huyết khối não, chảy máu mạch não, xuất huyết trong não, xuất huyết dưới màng men.

Tim mạch: Đau thắt ngực, nghẽn dẫn truyền nhĩ - thất, ngừng tim, bệnh cơ tim, suy tim, tăng huyết áp, giảm huyết áp, thiếu máu cục bộ cơ tim, nhồi máu cơ tim, đánh trống ngực, hạ huyết áp tư thế, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tâm thất.

Hô hấp: Hen, xuất huyết phổi.

Tiêu hóa: Viêm ruột kết, khó nuốt, xuất huyết trực tràng, viêm miệng.

Miễn dịch dị ứng: Phản ứng quá mẫn, phản ứng dị ứng.

Da: Phù, viêm da tróc.

Sinh dục - tiết niệu: Viêm bàng quang, huyết niệu, cương đau dương vật, đái dầm.

Nội tiết - chuyển hóa: Tăng/giảm glucose huyết, tăng natri huyết, tăng acid uric huyết.

Thần kinh - cơ và xương: Bệnh gút, nhược cơ, đứt gân.

Huyết học: Thiếu máu, giảm bạch cầu, con tế bào hình liềm.

Mắt: Đục thủy tinh thể, chảy máu mắt, tăng nhãn áp, giãn đồng tử, bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ không viêm động mạch, bệnh mạch hoặc xuất huyết võng mạc, mắt thường nhìn, bong / kéo dãn thể thủy tinh.

Tai: Giảm thính giác, mất thính giác.

ADR có tần suất không xác định

Tiêu hóa: Viêm dạ dày.

Da: Ban, ban đỏ, rụng tóc lông.

Sinh dục - tiết niệu: Nhiễm khuẩn đường tiết niệu, to vú đàn ông.

Thần kinh - cơ và xương: Đau cơ, dị cảm, đau các chi, đau lưng.

Hô hấp: Khó thở, ho, viêm mũi, viêm xoang, viêm phế quản.

Khác: Viêm mô tế bào.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Sildenafil được dùng uống hoặc tiêm tĩnh mạch dưới dạng muối citrat, hàm lượng và liều lượng được tính theo sildenafil; 14 mg sildenafil citrat tương đương với khoảng 10 mg sildenafil.

Liều dùng:

Loạn chức năng cương dương vật: Uống với một liều 50 mg khoảng 1 giờ trước khi giao hợp. Có thể tăng hoặc giảm liều tùy theo đáp ứng. Liều tối đa được khuyến cáo là 100 mg, không được dùng sildenafil nhiều hơn một lần trong 24 giờ.

Một liều ban đầu 25 mg được gợi ý đối với bệnh nhân trên 65 tuổi. Một liều ban đầu không hơn 25 mg mỗi ngày được khuyên dùng ở người bệnh uống sildenafil đồng thời với các thuốc ức chế isoenzym của cytochrom P450 CYP3A4, bao gồm một số thuốc kháng sinh macrolid (như erythromycin), thuốc chống nấm azol và một số thuốc kháng retrovirus.

Ở người bệnh được ổn định với liệu pháp sử dụng thuốc chẹn alpha, nên cân nhắc dùng một liều sildenafil ban đầu 25 mg.

Tăng huyết áp động mạch phổi: Để cải thiện khả năng luyện tập, sildenafil được dùng uống với liều mỗi lần 20 mg, ngày 3 lần. Hoặc cũng có thể dùng sildenafil tiêm tĩnh mạch với liều mỗi lần 10 mg, ngày 3 lần nếu không thể uống.

Không dùng sildenafil trong tăng huyết áp động mạch phổi với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh như ketoconazol, itraconazol và ritonavir; khi dùng với các thuốc ức chế CYP3A4 với độ mạnh kém hơn thì cần phải giảm liều sildenafil. Nên cân nhắc giảm liều uống xuống mỗi lần 20 mg, ngày 2 lần, hoặc liều tiêm tĩnh mạch xuống mỗi lần 10 mg, ngày 2 lần ở bệnh nhân dùng sildenafil với các thuốc ức chế CYP3A4 có độ mạnh trung bình như erythromycin hoặc saquinavir. Giảm liều uống xuống 20 mg, ngày một lần, hoặc liều tiêm tĩnh mạch xuống 10 mg, ngày một lần cho bệnh nhân dùng sildenafil với các thuốc ức chế CYP3A4 tương đối mạnh hơn như clarithromycin, telithromycin và nefazodon.

Bệnh nhân suy gan: Không dùng sildenafil ở bệnh nhân suy gan nặng. Trong loạn chức năng cương dương vật, dùng một liều uống ban đầu 25 mg cho bệnh nhân suy gan nhẹ và vừa. Trong tăng huyết áp động mạch phổi, không cần điều chỉnh liều ban đầu cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc vừa. **Suy gan nặng:** chưa được nghiên cứu.

Bệnh nhân suy thận: Đối với bệnh nhân loạn chức năng cương dương vật và $\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/phút}$, cân nhắc dùng một liều uống ban đầu 25 mg vì tác dụng của thuốc có thể kéo dài và tăng lên, đặc biệt khi phối hợp với thuốc làm giảm huyết áp. Trong trường hợp tăng huyết áp động mạch phổi, không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận, kể cả suy thận nặng.

Tương tác thuốc

Sildenafil hoặc các thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5 khác có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các nitrat hữu cơ và do đó bị chống chỉ định ở bệnh nhân đang dùng các thuốc này.

Sildenafil cũng làm tăng tác dụng hạ huyết áp của nicorandril nên tránh dùng đồng thời.

Hạ huyết áp triệu chứng cũng có thể xảy ra khi dùng các thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5 cùng với các thuốc chẹn alpha. Nói chung, bệnh nhân phải được ổn định bằng trị liệu với thuốc chẹn alpha trước khi bắt đầu điều trị với thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5 với một liều thấp và được điều chỉnh tùy theo đáp ứng.

Các thuốc ức chế isoenzym của cytochrom P₄₅₀ CYP3A4 như cimetidin, delavirdin, erythromycin, itraconazol và ketoconazol có thể làm giảm sự thanh thải của các thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5, nên cần phải giảm liều các thuốc này. Nồng độ trong huyết tương của các thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5 được tăng lên đáng kể bởi các thuốc ức chế HIV-protease và đặc biệt khi áp dụng các chế độ ăn uống điều dưỡng được tăng cường bởi ritonavir.

Tránh các sự kết hợp như vậy trừ khi thật cần thiết.

Tránh dùng nước bưởi (grapefruit) cùng với sildenafil hoặc các thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5 khác vì nước bưởi có thể làm tăng nồng độ huyết tương của các thuốc này. Các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 như rifampicin, có thể làm giảm nồng độ huyết tương của các thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5. Bosentan cũng làm giảm nồng độ huyết tương của sildenafil.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 25 °C. Trong các cuộc đi chơi, cho phép bảo quản ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Quá liều và xử trí

Hiện nay có ít thông tin và kinh nghiệm về quá liều sildenafil.

Triệu chứng: Có thể gây tăng các ADR thường gặp.

Xử trí: Điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Đối với cơn hạ huyết áp nặng, cần đặt bệnh nhân ở tư thế Trendelenburg (nằm đầu dốc), hồi sức bằng truyền dịch, sử dụng thận trọng một thuốc chủ vận alpha-adrenergic tiêm tĩnh mạch (như phenylephrin), sử dụng một thuốc chủ vận kết hợp alpha- và beta-adrenergic (norepinephrin) để hỗ trợ huyết áp (mặc dù một hội chứng thiếu máu cục bộ cơ tim cấp tính có thể xảy ra hoặc nặng lên). Con hạ huyết áp do sử dụng thiếu thận trọng sildenafil và một thuốc nitrat/nitrit được điều trị một cách tương tự.

SIMETICON

Tên chung quốc tế: Simeticone.

Loại thuốc: Chống đầy hơi.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 40 mg; 80 mg.

Viên nén nhai: 80 mg.

Nang mềm: 40 mg; 125 mg.

Lọ dung dịch uống: 600 mg/15 ml; 1000 mg/15 ml; 1200 mg/30 ml, 1667 mg/25 ml; 4500 mg/15 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Simeticone là hỗn hợp polydimethylsiloxan và silicon dioxyd, có tác dụng chống tạo bọt. Simeticone làm giảm sức căng bề mặt của các bọt khí, làm vỡ hoặc kết tụ chúng lại và bị tống ra ngoài, nhờ đó có tác dụng chống đầy hơi. Vì vậy simeticone có tác dụng làm giảm các triệu chứng do có quá nhiều khí ở đường tiêu hóa gây ra ở cả người lớn và trẻ em, như khi nuốt phải nhiều khí vào dạ dày hoặc có một số chất khí được tạo ra ở ruột do sự giáng hóa

của những thức ăn không được tiêu hóa bởi các vi khuẩn ruột. Simeticone đã được chứng minh có tác dụng chống *Helicobacter pylori*. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của simeticone đối với *H. pylori* từ 64 - 128 mg/lít, nồng độ này có thể đạt được ở dạ dày với liều điều trị.

Có một số chế phẩm của simeticone phối hợp với thuốc kháng acid, thuốc chống co thắt hoặc các enzym tiêu hóa, nhưng sử dụng các chế phẩm phối hợp cố định này thường không có lý do xác đáng và các sản phẩm này chưa được đánh giá đầy đủ. Tuy nhiên, ở một số nước vẫn sử dụng chế phẩm simeticone phối hợp với thuốc kháng acid để làm giảm đầy hơi và có thể làm giảm được triệu chứng nắc.

Dược động học

Simeticone có tính trơ về sinh lý. Sau khi uống, thuốc không hấp thu qua đường tiêu hóa, cũng không cản trở bài tiết acid dạ dày hoặc hấp thu các chất dinh dưỡng. Simeticone được thải trừ dưới dạng không đổi trong phân.

Chỉ định

Hỗ trợ điều trị triệu chứng đầy hơi, trương cẳng dạ dày chức năng và đau do đầy hơi sau mô.

Tự điều trị (không cần đơn thuốc) để chống đầy hơi, làm giảm triệu chứng khó chịu do có quá nhiều khí trong đường tiêu hóa, như căng đường tiêu hóa trên, cảm giác nặng, đầy bụng, khó tiêu. Dùng trước khi nội soi dạ dày để làm mất các bong khí, tăng khả năng nhìn rõ và dùng trước khi chụp X quang ruột để làm giảm các bong khí.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với simeticone hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm. Thủng hoặc tắc ruột (đã biết hoặc nghi ngờ).

Thận trọng

Không nên dùng simeticone để điều trị cơn đau bụng ở trẻ em vì chưa có đủ thông tin về lợi ích và độ an toàn cho lứa tuổi này.

Không dùng quá liều khuyến cáo.

Tránh đồ uống có carbonat (soda hoặc nước ngọt) hoặc các thức ăn có thể làm tăng lượng khí trong dạ dày.

Thời kỳ mang thai

Không rõ thuốc có qua được nhau thai hay không, nhưng do hấp thu của simethicon qua ruột bị hạn chế, điều đó làm giảm khả năng phơi nhiễm đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không có báo cáo về dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú hoặc do lượng thuốc được bài tiết vào sữa.

Không biết simeticone có được bài tiết vào sữa mẹ hay không cũng như không rõ khả năng gây ra các ADR ở trẻ bú mẹ. Cần cân nhắc nguy cơ/lợi ích khi sử dụng thuốc này cho bà mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chưa có tác dụng không mong muốn nào được báo cáo.

Liều lượng và cách dùng

Simeticone dùng đường uống. Dạng viên nhai phải nhai kỹ trước khi nuốt. Dạng nang mềm chứa dịch lỏng không được nhai. Lắc kỹ dung dịch thuốc uống trước khi dùng. Uống thuốc vào sau các bữa ăn và lúc đi ngủ.

Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi:

Mỗi lần 40 - 125 mg, ngày 4 lần. Khi tự điều trị, tổng liều không quá 500 mg mỗi ngày. Liều cao hơn (mỗi lần 250 mg, ngày 3-4 lần hoặc tới 2 g) có thể được dùng nếu có chỉ dẫn của thầy thuốc.

Trẻ em 2 - 12 tuổi: Mỗi lần 40 mg, ngày 4 lần. Liều tối đa khi tự điều trị là 240 mg mỗi ngày.

Trẻ em dưới 2 tuổi: Mỗi lần 20 mg, ngày 4 lần. Liều tối đa khi tự điều trị là 120 mg mỗi ngày.

Trước khi nội soi dạ dày hoặc chụp X quang ruột, người lớn dùng một liều 67 mg simeticon trong 2,5 ml nước, dưới dạng hỗn dịch uống.

Tương tác thuốc

Levothyroxin: Dùng đồng thời levothyroxin và simeticon có thể làm giảm hấp thu levothyroxin, dẫn đến giảm hiệu quả của levothyroxin, gây giảm năng tuyển giáp. Nếu dùng đồng thời hai thuốc này phải uống cách nhau ít nhất 4 giờ. Theo dõi mức TSH và/hoặc các đánh giá khác về chức năng tuyển giáp khi bắt đầu dùng hoặc khi ngừng dùng simeticon trong khi điều trị bằng levothyroxin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén và viên nhai trong lọ kín, ở nhiệt độ dưới 40 °C, thích hợp nhất là trong khoảng 15 - 30 °C.

Hỗn dịch uống bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 40 °C, thích hợp nhất là trong khoảng 15 - 30 °C, tránh để đông băng.

Thông tin qui chế

Simeticon có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Air-X; Babygaz; Bobotic; Espumisan L; Ezeegas; Flabivi;
Ganopan-G; Gasless; Mylom drops; Sicongast; Simegaz.

SITAGLIPTIN

Tên chung quốc tế: Sitagliptin.

Mã ATC: A10BH01.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường, nhóm ức chế dipeptidyl peptidase-4.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nén bao phim 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sitagliptin ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) là một enzym làm bất hoạt các hormon kích thích tiết insulin khi ăn (incretin hormon), gồm có glucagon-like peptid-1 (GLP-1) và glucose-dependent insulinotropic polypeptid (GIP).

GIP và GLP-1 kích thích tổng hợp và giải phóng insulin từ các tế bào beta tuyến tụy, phụ thuộc glucose (nghĩa là khi nồng độ glucose bình thường hoặc cao). GLP-1 còn làm giảm glucagon tiết từ các tế bào alpha tuyến tụy, phụ thuộc glucose, dẫn đến gan giảm sản xuất glucose. Trong điều kiện sinh lý bình thường, các incretin hormon được ruột non giải phóng suốt ngày và nồng độ tăng sau khi ăn; các hormon này nhanh chóng bị enzym DPP-4 bất hoạt.

In vitro, ở nồng độ tương ứng với liều điều trị, sitagliptin ức chế chọn lọc DPP-4, không ảnh hưởng đến DPP-8 và DPP-9. Thuốc làm tăng nồng độ GIP và GLP-1 trong tuần hoàn, phụ thuộc vào glucose. Sử dụng đồng thời sitagliptin và metformin có tác dụng hiệp đồng đến nồng độ GLP-1 có hoạt tính.

Sitagliptin hạ thấp nồng độ glucose huyết tương lúc đói và làm giảm các thay đổi nồng độ glucose sau khi dùng một liều nạp glucose hoặc sau bữa ăn ở người đái tháo đường typ 2.

Dược động học

Hấp thu: Sitagliptin hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc khoảng 87%. Tại trạng thái ổn định (thường đạt được trong vòng 3 ngày sau khởi đầu điều trị), thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong khoảng 3 giờ (dao động từ 1 đến 4 giờ) sau khi uống. Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu. Thuốc bắt đầu tác dụng giảm thay đổi nồng độ glucose huyết

tương sau ăn trong khoảng 60 phút. Khả năng ức chế hoạt tính của DPP-4 khoảng 80%, kéo dài trong 12 giờ hoặc 24 giờ, tương ứng với liều uống sitagliptin ≥ 50 mg hoặc ≥ 100 mg.

Phân bố: Thể tích phân bố xấp xỉ 198 lít, tỷ lệ gắn với protein huyết tương khoảng 38%. Thuốc có phân bố vào sữa mẹ trên chuột cống trắng. Trên người, không rõ thuốc có vào được sữa mẹ hay không. **Chuyển hóa:** Sitagliptin chuyển hóa giới hạn bởi hệ thống cytochrom, qua isoenzym 3A4 và 2C8 thành chất chuyển hóa không còn hoạt tính.

Thải trừ: Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu khoảng 87% (trong đó 75% dưới dạng không đổi, 16% dưới dạng đã chuyển hóa) và qua phân khoảng 13%. Sitagliptin thải trừ qua nước tiểu theo cơ chế bài tiết tích cực qua ống thận. Thời gian bán thải của thuốc khoảng 12 giờ.

Suy thận: Diện tích dưới đường cong (AUC) tăng, thời gian bán thải kéo dài.

Suy gan mức độ trung bình: Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương và diện tích dưới đường cong (AUC) tăng nhưng không có ý nghĩa lâm sàng.

Người cao tuổi: Nồng độ thuốc trong huyết tương tăng không đáng kể so với người bình thường.

Chỉ định

Sitagliptin được dùng đơn trị liệu để kiểm soát đái tháo đường typ 2 (không phụ thuộc insulin) cùng với chế độ ăn và luyện tập.

Sitagliptin được dùng phối hợp với các thuốc uống chống đái tháo đường khác để kiểm soát đái tháo đường typ 2 trên những người không kiểm soát được glucose huyết khi dùng đơn trị liệu chống đái tháo đường dạng uống.

Sitagliptin còn được dùng phối hợp với metformin và pioglitazon khi cặp phối hợp này không kiểm soát được glucose huyết.

Sitagliptin cũng được phối hợp với insulin (kèm theo hoặc không kèm theo metformin) khi insulin không kiểm soát được glucose huyết.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với sitagliptin và bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Đái tháo đường typ 1 (phụ thuộc insulin).

Đái tháo đường nhiễm toan ceton.

Thận trọng

Viêm tụy cấp đã được báo cáo trên người sử dụng sitagliptin hoặc sitagliptin phối hợp metformin. Chưa có nghiên cứu về sử dụng thuốc trên người có tiền sử viêm tụy và không rõ những đối tượng này khi dùng sitagliptin có gia tăng viêm tụy hay không. Khi dùng thuốc trên những người có tiền sử viêm tụy, cần thận trọng và giám sát chặt chẽ. Phải theo dõi các biểu hiện của viêm tụy như buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng nặng kéo dài. Nếu nghi ngờ viêm tụy, phải ngừng dùng sitagliptin. Viêm tụy thường xảy ra trong vòng 30 ngày đầu điều trị. Yếu tố nguy cơ bao gồm: Béo phì, tăng cholesterol, tăng triglycerid.

Cần đánh giá chức năng thận trước và định kỳ khi điều trị bằng sitagliptin. Trên một số bệnh nhân đã xảy ra hiện tượng suy giảm chức năng thận, bao gồm cả suy thận cấp, cần phải thẩm tách máu. Trong số những bệnh nhân này, một số đã bị suy thận và một số dùng liều sitagliptin không phù hợp. Sử dụng thận trọng trên những người bệnh suy thận vừa đến nặng và người suy thận giai đoạn cuối phải thẩm tách máu hoặc thẩm phân phúc mạc; phải hiệu chỉnh liều nếu cần.

Trong thời gian bị stress (sốt, nhiễm khuẩn, phẫu thuật) có thể mất kiểm soát glucose huyết, tạm ngừng sitagliptin và dùng insulin để kiểm soát. Áp dụng trị liệu bằng sitagliptin trở lại khi giai đoạn tăng glucose huyết cấp đã qua.

Phản ứng mẫn cảm hiếm gặp bao gồm: Phản ứng phản vệ, phù mạch, phản ứng dị ứng da nghiêm trọng như hội chứng Stevens-Johnson. Mẫn cảm thường xảy ra trong vòng 3 tháng khởi đầu điều trị nhưng cũng có thể xuất hiện ở ngay liều đầu. Nếu xảy ra dấu hiệu/triệu chứng hoặc phản ứng mẫn cảm, phải ngừng thuốc ngay. Thận trọng khi phối hợp sitagliptin với các thuốc thuộc dẫn chất sulfonylurê vì có thể làm gia tăng nguy cơ hạ glucose huyết. Giám sát chặt chẽ glucose huyết, có thể hiệu chỉnh liều sulfonylurê khi cần thiết.

Tính an toàn và hiệu lực của thuốc ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai

Tránh sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Sitagliptin phân bố vào sữa trên động vật thí nghiệm. Trên người, chưa rõ thuốc có vào được sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, không nên dùng thuốc cho người nuôi con bú trừ khi đã cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Tiêu chảy (3%), đau bụng (2%), buồn nôn (1%).

Hô hấp: Viêm họng - mũi - họng (5%).

ADR khác:

Phù ngoại biên, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, đau, khô miệng, chán ăn, buồn ngủ, đau đầu, chóng mặt, hạ glucose huyết (nguy cơ càng tăng khi phối hợp với sulfonylurê), viêm xương khớp mãn tính, viêm tụy, tăng enzym gan, tăng creatinin huyết thanh, tăng bạch cầu và các phản ứng mẫn cảm như phản vệ, phù mạch, hội chứng Stevens-Johnson, viêm tróc da, mày đay, mẩn ngứa.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu nghi ngờ viêm tụy cấp xảy ra, làm các xét nghiệm thích hợp (amylase huyết thanh và nước tiểu, tỷ lệ thanh thải amylase/creatinin, điện giải đồ, calci huyết thanh, glucose và lipase), cần ngừng dùng sitagliptin và điều trị hỗ trợ kịp thời.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng sitagliptin/metformin hydrochlorid trong chế độ điều trị phối hợp cố định sitagliptin/metformin hydrochlorid cần điều chỉnh theo từng người bệnh dựa trên chế độ điều trị đang áp dụng, đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp thuốc. Cần hết sức thận trọng khi thay đổi chế độ điều trị vì có thể gây ra thay đổi kiểm soát glucose huyết.

Khi dùng sitagliptin đơn trị liệu, uống thuốc ngày một lần, có thể cùng với bữa ăn hoặc không. Nếu quên thuốc, cần phải uống ngay khi nhớ ra, càng sớm càng tốt và tiếp tục lại lịch uống thuốc bình thường. Nếu nhớ ra liều dùng đã quên tại thời điểm liều kế tiếp thì bỏ qua liều đã quên và thực hiện tiếp theo đúng lịch uống thuốc đang có. Không được bù liều đã quên bằng cách nhân đôi liều.

Khi dùng sitagliptin trong chế độ điều trị phối hợp cố định sitagliptin/metformin hydrochlorid, uống thuốc phối hợp 2 lần/ngày cùng với bữa ăn, tăng liều từ từ để giảm thiểu ADR trên đường tiêu hóa của metformin hydrochlorid. Nếu quên thuốc, cần phải uống cùng với bữa ăn ngay khi nhớ ra, càng sớm càng tốt và bắt đầu lại lịch uống thuốc. Nếu nhớ ra liều dùng đã quên tại thời điểm liều kế tiếp thì bỏ qua liều đã quên và thực hiện tiếp theo đúng lịch uống thuốc đang có. Không được bù liều đã quên bằng cách nhân đôi liều.

Trên người chưa được điều trị trước đó:

Đơn trị liệu: Người lớn uống 100 mg, ngày một lần.

Điều trị phối hợp với metformin hydrochlorid: Sitagliptin 100 mg, ngày một lần.

Trên người chuyển sang chế độ điều trị phối hợp với một thuốc chống đái tháo đường khác:

Điều trị phối hợp với metformin hydrochlorid: Sitagliptin 100 mg, ngày một lần. Có thể duy trì liều metformin hiện tại khi khởi đầu điều trị kết hợp với sitagliptin.

Điều trị phối hợp với một sulfonylurê: Sitagliptin 100 mg, ngày một lần. Có thể cần giảm liều sulfonylurê để giảm thiểu nguy cơ hạ glucose huyết.

Điều trị phối hợp với metformin hydrochlorid và một sulfonylurê: Sitagliptin 100 mg, ngày một lần. Có thể cần giảm liều sulfonylurê để giảm thiểu nguy cơ hạ glucose huyết.

Điều trị phối hợp với thiazolidindion: Sitagliptin 100 mg, ngày một lần. Có thể duy trì liều thiazolidindion hiện tại khi khởi đầu điều trị kết hợp với sitagliptin.

Chế độ điều trị phối hợp cố định sitagliptin/metformin hydrochlorid:

Trên người không kiểm soát được glucose huyết khi dùng sitagliptin đơn trị liệu: Khởi đầu dùng phối hợp cố định 50 mg sitagliptin và 500 mg metformin hydrochlorid, uống 2 lần/ngày. Nếu cần, tăng liều metformin bằng cách dùng phối hợp cố định 50 mg sitagliptin và 1 g metformin hydrochlorid, uống 2 lần/ngày.

Trên người không kiểm soát được glucose huyết khi dùng metformin đơn trị liệu: Tùy thuộc vào liều metformin đang áp dụng, lựa chọn khởi đầu dùng phối hợp cố định 50 mg sitagliptin và 500 mg metformin hydrochlorid hoặc 50 mg sitagliptin và 1 g metformin hydrochlorid, uống 2 lần/ngày.

Trên người không kiểm soát được glucose huyết khi dùng metformin 850 mg, 2 lần/ngày: Dùng phối hợp cố định 50 mg sitagliptin và 1 g metformin hydrochlorid, uống 2 lần/ngày.

Trên người không kiểm soát được glucose huyết khi chế độ điều trị phối hợp hai thuốc sitagliptin và metformin hydrochlorid, sitagliptin và một sulfonylurê hoặc metformin hydrochlorid và một sulfonylurê: Dùng phối hợp cố định 50 mg sitagliptin, uống 2 lần/ngày. Dựa trên mức glucose huyết hiện tại và mức liều metformin đang dùng để xác định liều của metformin phối hợp.

Liều giới hạn:

Sitagliptin đơn trị liệu: Liều tối đa 100 mg/ngày.

Phối hợp cố định với metformin hydrochlorid: Liều tối đa sitagliptin 100 mg và 2 g metformin hydrochlorid/ngày.

Liều dùng trên đối tượng đặc biệt:

Suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Tính an toàn và hiệu lực của thuốc trên bệnh nhân suy gan nặng chưa được thiết lập.

Suy thận:

Sitagliptin đơn trị liệu:

Khuyên cáo hiệu chỉnh liều và sử dụng thận trọng trên bệnh nhân suy thận vừa đến nặng hoặc người bệnh suy thận giai đoạn cuối cần phải thẩm tách máu hoặc thẩm tách phúc mạc. Trên người bệnh suy thận mức độ trung bình (Cl_{cr} từ 30 ml/phút đến dưới 50 ml/phút, nồng độ creatinin huyết thanh trong khoảng trên 1,7 - 3 mg/dl đối với nam hoặc trên 1,5 - 2,5 mg/dl đối với nữ), liều sitagliptin khuyến cáo là 50 mg, ngày một lần. Trên người bệnh suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút, nồng độ creatinin huyết thanh trong khoảng trên 3 mg/dl đối với nam hoặc trên 2,5 mg/dl đối với nữ), liều sitagliptin khuyến cáo là 25 mg, ngày một lần. Người bệnh suy thận giai đoạn cuối cần phải thẩm tách máu hoặc thẩm tách phúc mạc, liều sitagliptin khuyến cáo là 25 mg, ngày một lần. Có thể dùng sitagliptin mà không cần đề ý tới thời gian thẩm tách máu.

Chế độ điều trị phối hợp cố định sitagliptin/metformin hydrochlorid: Người bệnh suy thận phải hiệu chỉnh liều dùng sitagliptin không nên chuyển sang chế độ điều trị phối hợp cố định sitagliptin/metformin hydrochlorid.

Đối với người bệnh cao tuổi: Cần thận trọng khi lựa chọn liều dùng vì chức năng thận có thể giảm.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng và độc tính:

Rượu, steroid đồng hóa, các thuốc ức chế MAO, testosterone: Có thể làm tăng tác dụng hạ glucose huyết của sitagliptin.

Sitagliptin làm tăng nồng độ trong huyết tương của digoxin.

Các thuốc ức chế beta-adrenergic có thể che lấp dấu hiệu hạ glucose huyết của các thuốc chống đái tháo đường.

Giảm tác dụng:

Các thuốc corticosteroid, lợi tiểu quai và thiazid, thuốc tránh thai: Có thể đối kháng tác dụng hạ glucose huyết của các thuốc chống đái tháo đường.

Các thuốc ức chế hoặc cảm ứng CYP3A4 và 2C8 không ảnh hưởng đến chuyển hóa của sitagliptin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc được bảo quản trong đồ đựng kín, nơi khô mát, ở nhiệt độ phòng.

Thông tin quy chế

Sitagliptin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Januvia.

SORBITOL

Tên chung quốc tế: Sorbitol.

Mã ATC: A06AD18, A06AG07, B05CX02, V04CC01.

Loại thuốc: Thuốc nhuận tràng thẩm thấu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Gói 5 g (uống); dung dịch 70% để uống; dung dịch thụt trực tràng.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sorbitol (D-glucitol) là một rượu có nhiều nhóm hydroxyl, có vị ngọt bằng 1/2 đường mía (sacarose). Thuốc thúc đẩy sự hydrat-hóa các chất chứa trong ruột. Sorbitol kích thích cholecystokinin - pancreazymin và tăng nhu động ruột nhờ tác dụng nhuận tràng thẩm thấu.

Dược động học

Sorbitol được hấp thu kém qua đường tiêu hóa, sau khi uống hoặc đặt trực tràng.

Sorbitol chuyển hóa chủ yếu ở gan thành fructose, nhờ xúc tác của sorbitol dehydrogenase. Một số sorbitol có thể chuyển đổi trực tiếp thành glucose nhờ aldose reductase.

Một phần rất nhỏ sorbitol không chuyển hóa được đào thải qua thận. Phần còn lại đào thải dưới dạng CO₂ khi thở ra trong quá trình hô hấp.

Chỉ định

Sorbitol được dùng trong điều trị triệu chứng táo bón và khó tiêu.

Chống chỉ định

Viêm đại tràng thực thể (viêm loét đại - trực tràng, bệnh Crohn), hội chứng tắc ruột hay bán tắc, đau bụng chưa rõ nguyên nhân.

Vô niệu.

Tắc đường dẫn mật.

Người bệnh không dung nạp fructose do di truyền (bệnh chuyển hóa hiếm gặp).

Thận trọng

Dùng thận trọng cho người bị phình đại tràng vì nhu động đại tràng có thể bị thay đổi, gây u phân.

Ở người bệnh “đại tràng kích thích” tránh dùng sorbitol khi đói và nên giảm liều.

Không nên dùng lâu dài thuốc nhuận tràng. Trị táo bón bằng sorbitol chỉ để hỗ trợ cho cách điều trị bằng chế độ ăn uống.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nội tiết và chuyên hoá: Mất cân bằng chất lỏng và điện giải, nhiễm acid lactic.

Tiêu hoá: Ỉa chảy, đau bụng, nôn và buồn nôn, đặc biệt ở những người bệnh có “đại tràng kích thích” hoặc trưởng bụng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc và thay thuốc khác.

Liều lượng và cách dùng

Dạng thuốc gói (5 g):

Điều trị triệu chứng khó tiêu: Dùng thuốc trước bữa ăn hoặc khi có khó tiêu, người lớn 1 - 3 gói mỗi ngày.

Điều trị táo bón: Người lớn dùng 1 gói vào lúc đói, buổi sáng. Trẻ em 1/2 liều người lớn.

Ghi chú: Pha 1 gói trong 1/2 cốc nước, uống trước bữa ăn 10 phút. Dạng dung dịch thuốc: Thuốc nhuận tràng thẩm thấu:

Chỉ được dùng các thuốc nhuận tràng thẩm thấu với liều đơn và không thường xuyên.

Dung dịch thụt trực tràng: Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên: Liều thường dùng để thụt là 120 ml dung dịch 20 - 30%; Trẻ em từ 2 - 11 tuổi: 30 - 60 ml dung dịch 20 - 30%.

Dung dịch 70% uống: Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên: Uống liều 30 - 150 ml; Trẻ em từ 2 - 11 tuổi: Uống 2 ml/kg.

Khi sử dụng kết hợp với than hoạt

Than hoạt uống để làm thuốc hấp phụ giải độc, sử dụng kết hợp với sorbitol cho dễ uống đồng thời sorbitol làm cho đi ia lỏng để thải trừ than và chất độc được than hấp phụ ra ngoài. Trẻ em: Uống dung dịch sorbitol 35% liều 4,3 ml/kg kết hợp với than hoạt liều 1 g/kg; Người lớn: Uống dung dịch sorbitol 70% liều 4,3 ml/kg kết hợp với than hoạt liều 1 g/kg, cứ 4 giờ uống 1 lần cho đến khi đi ngoài ra than hoạt.

Tương tác thuốc

Do làm tăng nhu động ruột, mọi thuốc nhuận tràng có thể rút ngắn thời gian di chuyển của các thuốc uống cùng, do đó làm giảm sự hấp thu của những thuốc này.

Kayexalat (dạng uống, đặt hậu môn) gây nguy cơ hoại tử trực tràng, có thể gây tử vong.

Quá liều và xử trí

Rối loạn nước và điện giải do dùng nhiều liều lặp lại. Nước và điện giải phải được bù nêu cần.

Thông tin qui chế

Sorbitol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Cadisorb; Gel Atmonlax; Lactosorbit; Opesorbit; Rectilax; Tendisorbitol.

SOTALOL

Tên chung quốc tế: Sotalol.

Mã ATC: C07AA07.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp tim thuộc 2 nhóm: Nhóm III và nhóm II (thuốc chẹn beta-adrenergic).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 80 mg, 120 mg, 160 mg hoặc 240 mg sotalol hydrochlorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sotalol hydroclorid là một thuốc chẹn beta-adrenergic không chọn lọc. Sotalol ức chế đáp ứng với kích thích adrenergic bằng cách chẹn cạnh tranh thụ thể beta₁-adrenergic trong cơ tim và thụ thể beta₂-adrenergic trong cơ trơn phế quản và mạch máu. Ngoài ra, giống như propranolol, sotalol có tác dụng chống loạn nhịp đặc trưng của thuốc chống loạn nhịp nhóm II (thí dụ như chẹn thụ thể beta-adrenergic, không có hoạt tính nội tại giống thần kinh giao cảm). Tuy nhiên, không giống propranolol, sotalol không có hoạt tính ổn định màng nhưng như một dẫn chất của methansulfonanilid, sotalol biểu thị những tác dụng điện sinh lý đặc trưng của thuốc chống loạn nhịp nhóm III (thí dụ như kéo dài thời gian điện thế hoạt động và thời kỳ tro của tim mà không ảnh hưởng đến dẫn truyền).

Điện sinh lý: Sotalol làm chậm tần số tim, tốc độ dẫn truyền nhĩ - thất (kéo dài khoảng PR) làm tăng thời kỳ tro chở nỗi nhĩ - thất, kéo dài khoảng QT mà không làm thay đổi khứ cực thất (không có thay đổi có ý nghĩa thời gian QRS). Sotalol kéo dài thời kỳ tro của nhĩ, thất và các đường phụ (theo chiều tiến và lùi).

Huyết động: Do tính chất chẹn beta, sotalol làm giảm lực co bóp của tim. Ngược lại, đặc tính nhóm III của sotalol có tác dụng co sợi cơ. Tuy sotalol thường dung nạp tốt về phương diện huyết động, vẫn cần phải thận trọng trong trường hợp chức năng thất bị suy giảm. Cũng giống như tất cả các thuốc chẹn beta, sotalol làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương ở người tăng huyết áp.

Dược động học

Hấp thu: Ở người khỏe mạnh, khi uống sinh khả dụng của sotalol là 90 - 100% và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau 2,5 đến 4 giờ, đạt nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định trong vòng 2 - 3 ngày (nghĩa là, sau 5 - 6 liều, dùng 2 lần/ngày). Có một mối tương quan tốt giữa liều uống và nồng độ thuốc trong huyết tương. Sinh khả dụng giảm khoảng 20% khi uống thuốc vào bữa ăn.

Phân bố: Thể tích phân bố từ 1,2 - 2,4 lít/kg. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương không đáng kể, giúp sotalol dễ khuếch tán vào các mô. Sotalol qua rất ít hàng rào máu - não (nồng độ thuốc trong dịch não tuỷ < 10% nồng độ trong huyết tương). Sotalol qua hàng rào nhau thai. Tỷ lệ nồng độ thuốc trong máu dây nhau/máu mẹ là 1,05/1. Sotalol vào sữa mẹ rất nhiều. Tỷ lệ nồng độ trong sữa mẹ/nồng độ huyết tương là 5/1.

Chuyển hoá: Sotalol không bị chuyển hoá. Nửa đời trong huyết tương là 10 - 20 giờ ở người có chức năng thận bình thường.

Đào thải: Sotalol đào thải qua thận. 80 - 90% lượng thuốc uống được đào thải qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Cần phải điều chỉnh liều khi có suy thận. Tuổi của người bệnh không làm thay đổi đáng kể được động học của sotalol, nhưng suy giảm chức năng thận ở người cao tuổi, có thể làm tăng nửa đời thận trừ cuối cùng, dẫn đến tăng tích lũy thuốc. Vì sotalol không chuyển hóa qua gan livers, nên không có thay đổi về độ thanh thải của sotalol ở người bệnh suy gan.

Chỉ định

Điều trị và dự phòng các đợt tái phát của:

Loạn nhịp nhanh thất nặng có đủ chứng cứ để đe doạ tính mạng (thí dụ nhịp nhanh thất kéo dài mà thầy thuốc coi là rất nặng). Điều trị phải được tiến hành tại bệnh viện dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc chuyên khoa.

Loạn nhịp nhanh thất có triệu chứng và gây tàn phế nhưng không suy tim.

Loạn nhịp nhanh trên thất (rung nhĩ, flutter nhĩ) có đủ chứng cứ triệu chứng mà không có suy tim nhưng thấy cần thiết phải điều trị. Vì sotalol có tiềm năng gây loạn nhịp tim, nên nói chung không

nên dùng sotalol cho người có loạn nhịp ít nghiêm trọng, kể cả khi mới có triệu chứng. Không cần dùng sotalol cho người có ngoại tâm thu không triệu chứng.

Khi bắt đầu điều trị với sotalol hoặc tăng liều, cũng như với những thuốc chống loạn nhịp khác dùng điều trị những chứng loạn nhịp tim đe dọa tính mạng, phải tiến hành tại bệnh viện. Sau đó phải đánh giá đáp ứng của người bệnh bằng một phương pháp thích hợp (ví dụ, kích thích điện theo chương trình hoặc theo dõi Holter) trước khi tiếp tục điều trị với liệu pháp kéo dài. Những thuốc chống loạn nhịp không thấy làm tăng được thời gian sống của người bệnh loạn nhịp thất.

Chống chỉ định

Bệnh hen phế quản, nhịp chậm xoang < 50 khi thúc, hội chứng suy nút xoang (sick sinus syndrome) hoặcблочный - thất độ II và độ III (trừ khi có máy tạo nhịp), hội chứng QT kéo dài bẩm sinh hoặc mắc phải, khoảng QT lúc khởi điểm điều trị > 450 miligiây (JT \geq 330 miligiây nếu QRS > 100 miligiây), sốc do tim, suy tim sung huyết không kiểm soát, và có tiền sử quá mẫn với sotalol. Giảm kali máu (< 4 mEq/lít) ở người bệnh bị loạn nhịp trên thất (rung nhĩ hoặc flutter nhĩ). Không dùng sotalol khi chưa điều trị được giảm kali huyết hoặc giảm magnesi huyết ở người bị loạn nhịp thất. Hệ số thanh thải creatinin < 40 ml/phút ở người bị loạn nhịp trên thất (rung nhĩ hoặc flutter nhĩ).

Thận trọng

Sotalol có cùng tác dụng độc tiềm tàng của những thuốc chẹn beta-adrenergic không chọn lọc khác, vì vậy phải tuân thủ những biện pháp thận trọng khi dùng những thuốc này.

Ngoài ra, khác với những thuốc chẹn beta thông thường, sotalol có thể thúc đẩy phát triển xoắn đinh.

Phải dùng sotalol một cách thận trọng và доли liều cần thận nếu dùng thuốc trong hai tuần đầu sau nhồi máu cơ tim cấp, đặc biệt ở những người bệnh có suy chức năng thất rõ rệt.

Không được dùng sotalol cho những người bệnh có giảm kali huyết, hoặc giảm magnesi huyết cho tới khi đã chữa trị được những mất cân bằng này, vì những bất thường về điện giải như vậy có thể làm tăng quá mức sự kéo dài khoảng QT và tăng nguy cơ gây xoắn đinh.

Cần đặc biệt chú ý đến cân bằng điện giải và kiềm - toan ở những người bệnh ia chảy nặng và kéo dài, hoặc ở những người bệnh dùng thuốc lợi tiểu đồng thời.

Phải thận trọng khi dùng sotalol đồng thời với những thuốc khác có tác dụng kéo dài khoảng QT (ví dụ, những thuốc chống loạn nhịp nhóm I, phenothiazin, thuốc chống trầm cảm ba vòng, terfenadin, astemisol).

Phải dùng sotalol hết sức thận trọng cho người bệnh có hội chứng suy nút xoang kết hợp với loạn nhịp có triệu chứng, vì thuốc có thể gây chậm xoang, nghỉ xoang hoặc ngừng xoang.

Phải dùng sotalol một cách thận trọng cho người bệnh có suy chức năng tim. Sự chẹn beta - bằng sotalol có thể có nguy cơ làm giảm lực co cơ tim và làm suy tim nặng hơn. Mặc dù phải tránh dùng những thuốc chẹn beta-adrenergic ở người có suy tim sung huyết rõ, có thể dùng sotalol một cách thận trọng, nếu cần, cho người suy tim được bù tốt (ví dụ, người được điều trị bằng glycosid trợ tim và/hoặc thuốc lợi tiểu). Tuy nhiên, cũng cần cẩn nhắc là cả sotalol và glycosid trợ tim đều làm chậm dẫn truyền nhĩ - thất. Cũng phải thận trọng khi bắt đầu liệu pháp sotalol ở người có bất cứ dấu hiệu nào về rối loạn chức năng thất trái, mặc dù thuốc thường được dung nạp tốt về mặt huyết động học. Vì thuốc chẹn beta-adrenergic có thể ức chế giãn phế quản gây nên bởi catecholamin nội sinh, không nên dùng những thuốc này cho người có co thắt phế quản

(hen). Cũng không nên dùng cho người bệnh có viêm phế quản mạn hoặc khí phế thũng (giãn phế nang).

Sotalol có thể che lấp những dấu hiệu cường giáp (ví dụ, nhịp tim nhanh) và phải theo dõi chặt chẽ những người bệnh đang có hoặc nghi ngờ nhiễm độc do tuyến giáp vì việc ngừng đột ngột chẹn beta-adrenergic có thể thúc đẩy phát triển cơn cường giáp.

Vì sotalol cũng có thể che lấp một số dấu hiệu và triệu chứng của giảm glucose huyết cấp, phải dùng thận trọng thuốc này cho người bệnh đái tháo đường, đặc biệt cho những người có bệnh không ổn định hoặc dễ bị hạ glucose huyết. Cũng phải dùng thận trọng sotalol cho người có tiền sử về những cơn hạ glucose huyết tự phát. Sotalol phải được dùng thận trọng ở người bệnh đai phẫu thuật phải gây mê. Sự cần thiết phải ngừng điều trị thuốc chẹn beta trước khi phẫu thuật lớn còn đang bàn cãi. Đã có trường hợp hạ huyết áp nghiêm trọng kéo dài và khó làm cho tim đáp trả lại hoặc duy trì tim đáp ở một số người bệnh dùng thuốc chẹn beta. Nếu người bệnh tiếp tục dùng sotalol trước khi phẫu thuật, cần đặc biệt thận trọng, nếu dùng những thuốc mê gây suy giảm cơ tim (ví dụ, cyclopropan, ether, triclorethylen), và nên dùng liều sotalol thấp nhất có thể được.

Trong khi dùng những thuốc chẹn beta như sotalol, những người bệnh có tiền sử phản vệ đối với những dị nguyên khác nhau có thể có một phản ứng nặng hơn khi cho dùng lặp lại thuốc chẹn beta với mục đích chẩn đoán, điều trị, hoặc do rủi ro, và như vậy có thể không đáp ứng với những liều epinephrin thường dùng để điều trị phản ứng này. Ngừng đột ngột sotalol có thể làm trầm trọng thêm những triệu chứng đau thắt ngực và/hoặc thúc đẩy phát triển nhồi máu cơ tim và loạn nhịp thất ở người bệnh có bệnh động mạch vành, hoặc có thể thúc đẩy cơn cường giáp ở người bệnh có nhiễm độc giáp.

Trong những thử nghiệm lâm sàng về sotalol, nguy cơ toàn bộ về tử vong do tim tăng theo tuổi.

Nhip chậm xoang nhẹ xảy ra ở phần lớn trẻ nhỏ và sự mệt mỏi, đòi hỏi phải ngừng thuốc ở một số ít người bệnh, đặc biệt đã xảy ra ở nhiều trẻ em dùng sotalol.

Thời kỳ mang thai

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ về việc sử dụng sotalol ở người mang thai, nhưng đã chứng minh thuốc đi vào nhau thai và có trong nước ối. Sotalol có thể gây nhịp tim chậm ở thai và trẻ sơ sinh. Theo nguyên tắc, tránh không dùng sotalol ở ba tháng cuối cùng và khi đẻ, trừ khi có những lý do đặc biệt cần phải sử dụng thuốc này.

Thời kỳ cho con bú

Sotalol được phân bố vào sữa mẹ, nồng độ thuốc trong sữa khoảng 2,5 - 5,5 lần nồng độ thuốc trong huyết thanh của mẹ cùng thời gian. Vì sotalol có tiềm năng gây tác dụng không mong muốn ở trẻ bú sữa mẹ, cần cân nhắc nên ngừng cho con bú hoặc mẹ ngừng uống thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những tác dụng không mong muốn quan trọng nhất là xoắn đinh và những loạn nhịp thất nghiêm trọng mới xuất hiện.

Thường gặp, ADR >1/100

TKTW: Mệt mỏi, chóng mặt, lú lẫn, bồn chồn, nhức đầu, rối loạn giác ngủ, trầm cảm. Tim mạch: Nhip tim chậm, đau ngực, đánh trống ngực, suy tim sung huyết, giảm tuần hoàn ngoại biên, phù, điện tâm đồ khác thường, giảm huyết áp, gây loạn nhịp tim, ngất.

Tiêu hóa: ỉa chảy, buồn nôn, nôn, khó chịu ở dạ dày.

Thần kinh - cơ và xương: Yếu cơ, dị cảm.

Hô hấp: Khó thở, những vấn đề về đường hô hấp trên, hen.

Da: Ngứa, ban.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm khả năng tình dục.

Huyết học: Chảy máu.

Mắt: Rối loạn thị giác.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hiện tượng Raynaud.

Da: Da đỏ, da bong vảy, hoại tử da nếu thuốc thoát mạch.

Huyết học: Giảm bạch cầu.

Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch.

Khác: Toát mồ hôi, lạnh chi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Sotalol có thể làm cho người bệnh đang điều trị loạn nhịp tim có biểu hiện xấu đi, hoặc gây loạn nhịp mới ở một số người bệnh, vì vậy cần đánh giá lâm sàng và làm điện tâm đồ trước và trong khi điều trị với sotalol để theo dõi sự xuất hiện của loạn nhịp và xác định sự cần thiết tiếp tục điều trị hoặc điều chỉnh liều.

Tránh để tích lũy quá mức thuốc ở người bệnh suy thận bằng cách điều chỉnh liều cho phù hợp, và như vậy có thể làm giảm nguy cơ gây loạn nhịp. Vì thuốc có tiềm năng gây loạn nhịp và vì tính chất đe dọa tính mạng của người bệnh loạn nhịp tim, thuốc chỉ được dùng để điều trị tại bệnh viện. Cũng như với những thuốc chẹn beta-adrenergic khác, có thể làm mất những tác dụng của sotalol bằng cách dùng những thuốc chủ vận beta (ví dụ, dobutamin, isoproterenol).

Cần báo cho người bệnh đang dùng sotalol (đặc biệt những người có bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim) là không nên dùng giãn đoạn hoặc ngừng việc điều trị một cách đột ngột mà không hỏi ý kiến thầy thuốc.

Trong quá trình điều trị, khi cần giảm liều dùng sotalol, nên giảm dần liều trong 1 - 2 tuần. Nếu cơn đau thắt ngực tăng lên hoặc thiếu máu vành cấp tính tiến triển sau khi dùng giãn đoạn hoặc ngừng điều trị bằng sotalol, phải nhanh chóng điều trị trở lại bằng thuốc này, ít nhất cũng trong thời gian ngắn.

Liều lượng và cách dùng

Cũng như đối với các thuốc chống loạn nhịp khác, phải bắt đầu điều trị sotalol từ liều thấp và tăng dần liều (tại bệnh viện có phương tiện theo dõi và đánh giá nhịp tim). Chỉ được dùng sotalol sau khi đã đánh giá lâm sàng đầy đủ và phải xác định liều lượng sotalol cho từng người bệnh trên cơ sở đáp ứng điều trị và dung nạp. Tác dụng gây loạn nhịp tim có thể xảy ra không những khi bắt đầu điều trị, mà cả mỗi khi tăng liều.

Phải điều chỉnh liều sotalol từng bước, tăng liều cách nhau 2 - 3 ngày để đạt nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định và để theo dõi QT. Điều chỉnh liều từng bước giúp ngăn ngừa sử dụng liều cao hơn mức cần thiết để kiểm soát loạn nhịp tim.

Loạn nhịp nhanh thất đe dọa tính mạng: Liều bắt đầu được khuyến cáo là 80 mg/lần, ngày 2 lần. Nếu cần thiết, có thể tăng dần liều tối 240 - 320 mg/ngày chia làm nhiều liều nhỏ (120 - 160 mg/lần, ngày 2 lần) sau khi đã đánh giá hiệu quả lâm sàng (thí dụ kích thích điện theo chương trình PES, Holter) và độ an toàn (thí dụ QT, tần số tim, điện giải đồ) trước khi tăng để tránh nguy cơ gây thêm loạn nhịp. Cách 3 ngày mới tăng liều để sotalol đạt được nồng độ ổn định. Liều duy trì thông thường ở người lớn: 160 - 320 mg/ngày chia làm 2 lần. Đối với bệnh nhân có loạn nhịp thất kháng trị đe dọa tính mạng, liều có thể tăng tối 480 - 640 mg/ngày chia làm 2 lần. Tuy nhiên, cần phải cân nhắc lợi hại vì với liều cao, dễ có nguy cơ nhiễm độc nặng.

Loạn nhịp nhanh trên thất: Phải điều chỉnh liều cẩn thận cho từng người bệnh tuỳ theo chức năng thận và khoảng QT. Điều trị cấp rung nhĩ hoặc flutter nhĩ kéo dài ở người lớn có chức năng thận bình thường (hệ số thanh thải creatinin trên 60 ml/phút) và QT gần

bình thường (450 miligiây hoặc dưới): 80 mg/lần ngày 2 lần. Nếu quên uống 1 liều, chỉ được uống liều sau, không được uống gấp đôi liều vì có nguy cơ gây loạn nhịp do sotalol. Không khuyến cáo điều trị cho người bệnh có QT kéo dài lúc khởi điểm điều trị (vượt quá 450 miligiây) vì có thể gây loạn nhịp mới (thí dụ xoắn đinh). QT phải được xác định 2 - 4 giờ sau khi uống mỗi liều. Đối với bệnh nhân nội trú có chức năng thận bình thường, phải ngừng hoặc giảm liều sotalol khi thấy QT bằng hoặc hơn 500 miligiây. QT kéo dài liên quan đến liều dùng.

Nếu người bệnh được kiểm soát tốt, (thí dụ rung nhĩ hoặc flutter nhĩ không tái phát) trong 3 ngày đầu có giám sát với liều 80 mg/lần, ngày 2 lần và QT dưới 500 miligiây thì có thể cho bệnh nhân ra ngoại trú với điều trị hiện tại. Nếu rung nhĩ hoặc flutter nhĩ tái phát trở lại trong thời gian bắt đầu điều trị, có thể tăng dần liều sau khi đánh giá thích hợp cho tới liều 120 mg/lần hoặc 160 mg/lần, ngày 2 lần (liều tối đa được khuyến cáo). Cách 3 ngày mới cho tăng liều. Không khuyến cáo liều trên 160 mg/lần/ngày.

2 lần vì tăng nguy cơ xoắn đinh.

Một trong những mục tiêu điều trị rung nhĩ hoặc flutter nhĩ kéo dài, dài dằng là để phòng huyết khối tắc mạch. Cần phải cho liệu pháp chống đông máu hỗ trợ.

Liều duy trì: Khi ra viện, phải định kỳ đo hệ số thanh thải creatinin và khoảng QT. Nếu QT bằng 520 miligiây hoặc dài hơn hoặc nếu khoảng JT bằng 430 miligiây hoặc dài hơn ở người bệnh có khoảng QRS vượt quá 100 miligiây, phải giảm liều sotalol và phải giám sát người bệnh cho tới khi QT < 500 miligiây hoặc JT < 430 miligiây. Nếu QT bằng 520 miligiây hoặc dài hơn ở liều duy trì thấp nhất 80 mg/ngày 2 lần, phải ngừng thuốc.

Liều dùng trong suy thận

Vì sotalol được bài xuất chủ yếu qua nước tiểu và vì nửa đời thải trừ cuối cùng của thuốc kéo dài trong suy thận, cần phải thay đổi khoảng cách thời gian dùng thuốc (thời gian giữa hai liều chia nhỏ) khi độ thanh thải creatinin thấp hơn 60 ml/phút, như sau:

Nếu độ thanh thải creatinin lớn hơn 60 ml/phút thì khoảng cách là 12 giờ.

Nếu độ thanh thải creatinin là 30 - 59 ml/phút thì khoảng cách là 24 giờ.

Nếu độ thanh thải creatinin là 10 - 29 ml/phút thì khoảng cách là 36 - 48 giờ.

Nếu độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 10 ml/phút thì tùy thuộc từng người bệnh.

Ở người bệnh suy thận, nửa đời thải trừ cuối cùng của sotalol tăng, nên chỉ thực hiện mỗi lần tăng liều mới sau khi đã dùng nhắc lại liều cũ ít nhất 5 hoặc 6 lần ở khoảng cách thời gian thích hợp đối với mức độ suy thận. Cần thận trọng khi dùng sotalol cho bệnh nhân lọc máu thận nhân tạo vì nửa đời đào thải ở người vô niệu có thể kéo dài (tới 69 giờ). Tuy nhiên, vì thuốc một phần được loại bỏ do lọc máu thận nhân tạo, nên sau khi lọc máu xong, nồng độ sotalol trong huyết tương thường trở lại. Các bệnh nhân này cần phải được giám sát chặt chẽ về hiệu quả điều trị loạn nhịp (thay đổi về tần số tim, và/hoặc khoảng QT.)

Thay thuốc đã dùng bằng sotalol

Trước khi bắt đầu dùng sotalol (thuốc mới), thường phải ngừng liệu pháp chống loạn nhịp trước đó (với sự theo dõi cẩn thận) trong thời gian dài ít nhất bằng 2 - 3 lần nửa đời của thuốc cũ trong huyết tương, nếu điều kiện lâm sàng của người bệnh cho phép.

Tương tác thuốc

Thuốc chống loạn nhịp tim: Không dùng đồng thời sotalol với những thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia, như disopyramid, quinidin và procainamid và những thuốc chống loạn nhịp nhóm III khác (ví dụ, amiodaron), vì những thuốc này có khả năng kéo dài thời kỳ tro.

Digoxin: Thường gây loạn nhịp tim nhiều hơn ở những người bệnh dùng đồng thời digoxin và sotalol; không rõ đó là một tương tác thuốc hoặc là do liên quan đến suy tim sung huyết, một yếu tố về nguy cơ dễ gây loạn nhịp tim, ở những người bệnh dùng digoxin.

Thuốc chẹn calci: Phải thận trọng khi dùng kết hợp sotalol với thuốc chẹn calci vì có thể có những tác dụng hiệp đồng trên dẫn truyền nhĩ - thất hoặc trên chức năng tâm thất. Hơn nữa, việc sử dụng đồng thời những thuốc này có thể có tác dụng hiệp đồng trên huyêt áp, có thể dẫn đến hạ huyết áp.

Thuốc làm mờ catecholamin: Sử dụng đồng thời những thuốc làm mờ catecholamin, như reserpine và guanethidin, với một thuốc chẹn beta có thể gây giảm quá mức trương lực thần kinh giao cảm lúc nghỉ. Do đó phải theo dõi chặt chẽ người bệnh được điều trị bằng sotalol đồng thời với một thuốc làm mờ catecholamin về biểu hiện hạ huyết áp và/hoặc về nhịp tim chậm mạnh có thể gây ngất.

Insulin và những thuốc uống chống đái tháo đường: Có thể xảy ra tăng glucose huyết, và cần phải điều chỉnh liều lượng insulin

hoặc thuốc uống chống đái tháo đường. Triệu chứng hạ glucose huyết có thể bị che lấp.

Thuốc kích thích thụ thể beta₂: Có khi phải tăng liều thuốc kích thích beta như: Salbutamol, terbutalin và isoprenalin khi dùng đồng thời với sotalol.

Clonidin: Thuốc chẹn beta có thể làm tăng khả năng tăng huyết áp cao trở lại (đôi khi thấy sau khi ngừng clonidin), do đó, cần thận trọng khi ngừng clonidin ở người bệnh dùng đồng thời sotalol.

Thuốc kéo dài khoảng QT: Phải thận trọng khi dùng kết hợp sotalol với những thuốc khác được biết có tác dụng kéo dài khoảng QT như những thuốc chống loạn nhịp nhóm I, phenothiazin, thuốc chống trầm cảm ba vòng, terfenadin và astemizol.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén sotalol được bảo quản ở nhiệt độ phòng (từ 15 - 30 °C).

Quá liều và xử trí

Quá liều có ý hoặc ngẫu nhiên với sotalol hiếm dẫn đến tử vong.

Dấu hiệu thường gặp nhất của quá liều là: Nhịp tim chậm, suy tim sung huyết, hạ huyết áp, co thắt phế quản và hạ glucose huyết. Trong những trường hợp quá liều có ý, với liều rất lớn (2 - 16 g) sotalol, đã thấy những dấu hiệu lâm sàng sau: Hạ huyết áp, nhịp tim chậm, suy tim thu, kéo dài khoảng QT, xoắn đinh, nhịp nhanh thất, và ngoại tâm thu thất. Nếu xảy ra quá liều, phải ngừng điều trị bằng sotalol và theo dõi người bệnh chặt chẽ. Vì sotalol không liên kết với protein, có thể áp dụng thẩm tách máu để làm giảm nồng độ sotalol trong huyết tương. Phải theo dõi cẩn thận người bệnh cho đến khi khoảng QT trở về bình thường và tần số tim trở lại mức trên 50 nhịp đậm trong một phút. Ngoài ra, nếu cần, có thể áp dụng những biện pháp điều trị sau đây:

Nhịp tim chậm hoặc suy tim thu: Atropin, một thuốc kháng cholinergic khác, một thuốc kích thích beta-adrenergic hoặc tạo nhịp tim qua tĩnh mạch.

Bloc tim (độ hai và độ ba): Đặt máy tạo nhịp tim qua tĩnh mạch.

Hạ huyết áp (phụ thuộc vào những yếu tố kết hợp): Isoproterenol hoặc norepinephrin.

Co thắt phế quản: Aminophyllin hoặc khí dung thuốc kích thích thụ thể beta₂.

Xoắn đinh: Tạo nhịp tim qua tĩnh mạch, magnesi sulfat, kali.

Isoproterenol (trừ khi bị bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc hội chứng QT kéo dài bẩm sinh).

Thông tin qui chế

Sotalol có trong Danh mục thuốc tân dược phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

SotaHexal.

SPECTINOMYCIN**Tên chung quốc tế:** Spectinomycin.**Mã ACT:** J01XX04.**Loại thuốc:** Kháng sinh (aminocyclitol).**Dạng thuốc và hàm lượng**

Lọ bột pha tiêm chứa spectinomycin hydrochlorid tương đương 2 g spectinomycin và ống nước cất pha tiêm để hòa tan.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Spectinomycin là một kháng sinh aminocyclitol thu được từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces spectabilis*.

Cơ chế tác dụng: Thuốc gắn với tiểu phân 30S của ribosom vi khuẩn để ức chế tổng hợp protein ở vi khuẩn. Spectinomycin thường có tác dụng kìm khuẩn. Ở nồng độ cao, thuốc không diệt được *E. coli*. Tuy nhiên, đối với *Neisseria gonorrhoeae*, spectinomycin có tác dụng diệt khuẩn mạnh hơn penicillin, tetracycline và kanamycin. Spectinomycin cũng làm thay đổi hình thái bề mặt lậu cầu, dẫn đến ly giải vi khuẩn do ức chế tổng hợp protein màng bào tương của vi khuẩn và thay đổi sự toàn vẹn của tế bào dưới ánh hường của áp lực thẩm thấu.

Phổ tác dụng: Spectinomycin có tác dụng trung bình, đặc biệt, trên các vi khuẩn Gram dương. Thuốc có tác dụng trên nhiều vi khuẩn Gram âm gồm các trực khuẩn đường ruột (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Salmonella*) và *Haemophilus ducreyi* nhưng không có tác dụng đối với *Providencia* spp. và *Pseudomonas aeruginosa*. Spectinomycin đặc biệt có hiệu quả đối với *Neisseria gonorrhoeae*. *In vitro*, ở nồng độ từ 1 - 20 microgam/ml, spectinomycin ức chế phần lớn các chủng *Neisseria gonorrhoeae* tiết hoặc không tiết penicilinase. Khi thử độ nhạy cảm của *N. gonorrhoeae* với spectinomycin, chủng có nồng độ tối thiểu ức chế (MIC) ≤ 32 microgam/ml được coi là nhạy cảm; chủng có MIC từ 32 - 64 microgam/ml được coi là nhạy cảm trung gian và ≥ 128 microgam/ml trở lên được coi là chủng kháng thuốc. Spectinomycin không có tác dụng đối với phần lớn vi khuẩn ký khí. Trên vi khuẩn nội bào, spectinomycin có tác dụng trên *Ureaplasma urealyticum* nhưng không có tác dụng với *Chlamydia trachomatis*. Thuốc không có tác dụng trên *Treponema pallidum*.

Kháng thuốc: Các chủng *Neisseria gonorrhoeae* tiết hoặc không tiết penicilinase kháng spectinomycin đã được báo cáo. Tình trạng kháng spectinomycin không phổ biến, thuốc có tác dụng với đa số các chủng *Neisseria gonorrhoeae* kháng fluoroquinolone. Cơ chế chính xác kháng spectinomycin chưa được xác định rõ. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy có thể do một biến đổi trong ribosom.

Dược động học

Hấp thu: Spectinomycin hấp thu kém qua đường uống nhưng hấp thu rất nhanh và gần hoàn toàn sau khi tiêm bắp. Ở người lớn có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết thanh đạt được khi tiêm liều 2 g là 100 microgam/ml sau 1 giờ, khi tiêm liều 4 g là khoảng 160 microgam/ml sau 2 giờ. Nồng độ điều trị trong huyết tương được duy trì trong vòng 8 giờ.

Phân bố: Thuốc gắn ít với protein huyết tương, chủ yếu phân bố trong huyết tương và dịch ngoại bào. Thuốc phân bố kém vào nước bọt nên hạn chế tác dụng của spectinomycin khi điều trị lậu ở họng. Thể tích phân bố của spectinomycin khoảng 16,2 - 19,3 lít. Không rõ liệu thuốc có qua được nhau thai hoặc vào sữa mẹ không.

Thải trừ: Khoảng 70 - 80% liều thuốc đưa vào được đào thải vào

nước tiểu trong vòng 48 giờ dưới dạng nguyên vẹn và dạng chuyền hóa còn hoạt tính sinh học. Nồng độ thuốc ở dạng có hoạt tính trong nước tiểu là 1 000 mg/lít. Nửa đời thải trừ của spectinomycin khoảng 1 - 3 giờ, kéo dài ở bệnh nhân có suy giảm chức năng thận. Spectinomycin được loại trừ một phần bằng thẩm tích máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

Chỉ định

Dùng một liều duy nhất (tiêm bắp 2 g) để điều trị bệnh lậu cấp không biến chứng (ở đường tiết niệu, cổ tử cung, hầu họng hoặc trực tràng) do *Neisseria gonorrhoeae* nhạy cảm ở những bệnh nhân mãn cảm hoặc không dung nạp kháng sinh nhóm cephalosporin hoặc fluoroquinolone.

Điều trị nhiễm trùng lậu cầu lan tỏa.

Điều trị bệnh hạch cam do *Haemophilus ducreyi*.

Chống chỉ định

Quá mẫn với spectinomycin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Spectinomycin không có tác dụng đối với giang mai đang ủ bệnh hay đã phát bệnh. Tuy nhiên, khi dùng liều cao trong thời gian ngắn để điều trị lậu, spectinomycin làm che lấp hoặc làm chậm xuất hiện các triệu chứng của bệnh giang mai. Do đó, những bệnh nhân đang điều trị lậu cần được theo dõi lâm sàng chặt chẽ từ 4 - 6 tuần và nếu có nghi ngờ giang mai thì phải theo dõi huyết thanh đầy đủ ít nhất trong 4 tháng. Khi được chẩn đoán lậu, bệnh nhân nên được kiểm tra cả nhiễm giang mai bằng chẩn đoán huyết thanh và kiểm tra lại sau đó 3 tháng.

Việc sử dụng thuốc kéo dài có thể gây bội nhiễm nấm và vi khuẩn, bao gồm cả tiêu chảy và viêm ruột kết giả mạc liên quan đến vi khuẩn *Clostridium difficile*. Tiêu chảy liên quan đến *Clostridium difficile* được ghi nhận xuất hiện muộn, 2 tháng sau khi điều trị kháng sinh.

Thời kỳ mang thai

Dữ liệu thực nghiệm trên động vật cho thấy spectinomycin không gây ADR trên thai hoặc khả năng sinh sản. Tuy nhiên, hiện chưa có dữ liệu về độ an toàn trên phụ nữ mang thai. Vì vậy, chỉ sử dụng spectinomycin cho phụ nữ mang thai trong trường hợp thật sự cần thiết (dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin).

Thời kỳ cho con bú

Nghiên cứu trên động vật cho thấy chỉ một lượng nhỏ spectinomycin thải trừ vào sữa, tuy nhiên, chưa ghi nhận được nguy cơ trên người. Dữ liệu này chưa đủ để khuyến cáo việc dùng spectinomycin cho phụ nữ đang cho con bú. Vì vậy, cần thận trọng cân nhắc nguy cơ/ lợi ích khi sử dụng spectinomycin cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Đau bụng: Đau tại chỗ tiêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Đau bụng: Sốt, rét run, đau đầu, chóng mặt.

Đau bụng: Buồn nôn, nôn, co thắt bụng.

Đau: Ngứa, mày đay.

(Khi dùng liều lặp lại có thể giảm hemoglobin, hematocrit, giảm Cl_{cr} và tăng phosphatase kiềm, SGPT và urê huyết. Các ADR này không được ghi nhận khi dùng liều duy nhất).

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Sốc phản vệ, độc với thận và thiểu máu.

Spectinomycin không dị ứng chéo với các kháng sinh penicillin.

Liều lượng và cách dùng

Spectinomycin được dùng theo đường tiêm bắp sâu, liều dùng được tính theo dạng base.

Người lớn:

Điều trị bệnh lậu (ở đường tiết niệu, cổ tử cung, họng hoặc trực tràng) không biến chứng cho bệnh nhân nhiễm lậu cầu kháng penicilin và bệnh nhân dị ứng với penicillin G: Tiêm 1 liều duy nhất 2 g. Có thể dùng tới 4 g ở những trường hợp khó điều trị và bệnh nhân ở những vùng có tỷ lệ vi khuẩn kháng sinh cao. Tiêm bắp sâu vào vùng 1/4 trên ngoài mông. Có thể chia đôi liều 4 g để tiêm vào hai vị trí khác nhau.

Điều trị nhiễm trùng lậu cầu lan tỏa: Tiêm bắp 2 g cách 12 giờ/lần. Liều dùng này nên được duy trì trong vòng 24 - 48 giờ sau khi bắt đầu có cải thiện lâm sàng, sau đó, chuyển sang uống cefpodoxim hoặc cefixim ít nhất 1 tuần.

Người cao tuổi: Dùng liều của người lớn bình thường.

Trẻ em:

Trẻ ≤ 45 kg: 40 mg/kg cân nặng (tối đa 2 g) 1 liều duy nhất.

Trẻ > 45 kg: Nhu liều cho người lớn.

Spectinomycin không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ sơ sinh do sự có mặt của alcol benzylic trong thành phần của thuốc. Chất bảo quản này có liên quan đến một số ca tử vong ở trẻ sơ sinh do hội chứng thở gấp. Tuy nhiên, trong trường hợp dự phòng cho trẻ sơ sinh có mẹ mắc bệnh lậu, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) cho phép tiêm spectinomycin 25 mg/kg cân nặng (tối đa 75 mg) 1 liều duy nhất khi không thể sử dụng ceftriaxon.

Bệnh nhân suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều.

Hướng dẫn pha thuốc: Khi pha thuốc để tiêm, dùng 3,2 ml nước cát vô khuẩn cho vào lọ 2 g spectinomycin, hoặc 6,2 ml cho vào lọ 4 g để có nồng độ 400 mg/ml. Lắc mạnh sau khi cho dung môi và trước khi hút mỗi liều.

Tương tác thuốc

Spectinomycin làm tăng tác dụng và độc tính của lithi do giảm độ thanh thải lithi. Thận trọng theo dõi đáp ứng lâm sàng và nồng độ của lithi trong huyết thanh nếu dùng đồng thời hai thuốc này.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản lọ bột pha tiêm chứa spectinomycin hydrochlorid ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Hỗn dịch pha ngay trước khi dùng. Loại bỏ phần hỗn dịch không dùng đến.

Hỗn dịch tiêm sau khi pha chưa sử dụng có thể được bảo quản ở 25 °C trong 24 giờ.

Thông tin qui chế

Spectinomycin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

Kuktrim; Sipimycin; Specif; Spectimed.

SPIRAMYCIN

Tên chung quốc tế: Spiramycin.

Mã ATC: J01FA02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm macrolid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 750 000 đvqt (250 mg), 1 500 000 đvqt (500 mg), 3 000 000 đvqt (1 g).

Dung dịch uống: Sirô 75 000 đvqt/ml (25 mg/ml).

Bột đông khô để pha tiêm: Lọ 1 500 000 đvqt.

Dạng kết hợp: Viên bao phim chứa 750 000 đvqt spiramycin và 125 mg metronidazol.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Spiramycin là kháng sinh nhóm macrolid có phô kháng khuẩn tương tự phô kháng khuẩn của erythromycin, mặc dù *in vitro* tác dụng kém hơn erythromycin trên một số chủng vi khuẩn nhạy cảm. Spiramycin có tác dụng chống lại *Toxoplasma gondii*.

Thuốc có tác dụng kìm khuẩn trên vi khuẩn đang phân chia tế bào. Cơ chế tác dụng của thuốc là tác dụng trên các tiểu đơn vị 50S của ribosom vi khuẩn và ngăn cản vi khuẩn tổng hợp protein. Ở các nồng độ trong huyết thanh, thuốc có tác dụng chủ yếu kìm khuẩn, nhưng khi đạt nồng độ cao, thuốc có thể diệt khuẩn chậm đối với vi khuẩn nhạy cảm nhiều.

Ở những nơi có mức kháng thuốc rất thấp, spiramycin có tác dụng kháng các chủng Gram dương, các chủng *Coccus* như *Staphylococcus*, *Pneumococcus*, *Meningococcus*, phần lớn chủng *Gonococcus*, 75% chủng *Streptococcus* và *Enterococcus*. Các chủng *Bordetella pertussis*, *Corynebacteria*, *Chlamydia*, *Actinomyces*, một số chủng *Mycoplasma* và *Toxoplasma* cũng nhạy cảm với spiramycin. Tuy nhiên tác dụng ban đầu này đã bị suy giảm do sử dụng lan tràn erythromycin ở Việt Nam.

Spiramycin không có tác dụng với các vi khuẩn đường ruột Gram âm. Cũng đã có thông báo về sự đề kháng của vi khuẩn đối với spiramycin, trong đó có cả sự kháng chéo giữa spiramycin, erythromycin và oleandomycin. Tuy nhiên, các chủng kháng erythromycin đôi lúc vẫn còn nhạy cảm với spiramycin.

Dược động học

Spiramycin hấp thu không hoàn toàn từ đường tiêu hóa và bị giảm khi dùng cùng thức ăn. Liều uống được hấp thu khoảng 20 - 50%. Thức ăn làm giảm khoảng 70% nồng độ tối đa của thuốc trong huyết thanh và làm cho thời gian đạt đỉnh chậm 2 giờ so với uống lúc đói.

Phân bố: Sau khi uống 6 triệu đvqt spiramycin, nồng độ đỉnh huyết tương là 3,3 microgam/ml sau 1,5 - 3 giờ. Sau khi truyền 1,5 triệu đvqt trong 1 giờ, nồng độ đỉnh huyết tương khoảng 2,3 microgam/ml. Thuốc gắn vào protein huyết tương dao động từ 10 - 28%. Nửa đời thải trừ khoảng 5 - 8 giờ. Nếu cách 8 giờ cho 1 liều 1,5 triệu đvqt, trạng thái ổn định đạt được vào cuối ngày thứ hai. Nồng độ đỉnh (C_{peak}): 3 microgam/ml; C_{trough} (nồng độ đáy): Khoảng 0,50 microgam/ml. Thuốc phân bố rộng rãi vào các mô (phổi: 20 - 60 microgam/g; amidan: 20 - 80 microgam/g; viêm xoang: 75 - 110 microgam/g; xương: 5 - 100 microgam/g). Thuốc đạt nồng độ cao trong phổi, amidan, phế quản và các xoang. Thuốc không qua hàng rào máu - não, nhưng qua nhau thai và vào sữa mẹ. 10 ngày sau khi ngừng điều trị còn thấy trong lá phổi, gan và thận khoảng 5 - 7 microgam/g thuốc còn hoạt tính. Kháng sinh macrolid xâm nhập và tích lũy trong các thực bào (bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào màng bụng, phổi).

Nồng độ trong thực bào cao ở người. Tính chất này giải thích được tác dụng của các macrolid đối với các vi khuẩn nội bào.

Chuyển hóa: Sipramycin chuyển hóa ở gan thành các chất chuyển hóa có hoạt tính, phần lớn thải trừ qua mật và khoảng 10% vào nước tiểu. Spiramycin cũng thải trừ 1 phần vào phân.

Chỉ định

Spiramycin được coi là thuốc lựa chọn thứ hai để điều trị những trường hợp nhiễm khuẩn ở đường hô hấp, da và sinh dục do các vi khuẩn nhạy cảm đã nêu trên (trong trường hợp không dùng được betalactam).

Điều trị dự phòng viêm màng não do *Meningococcus*, khi có chống chỉ định với rifampicin.

Dự phòng chứng nhiễm *Toxoplasma* bẩm sinh trong thời kỳ mang thai.

Dự phòng tái phát thấp khớp cấp ở người bệnh dị ứng với penicillin.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với spiramycin hoặc với các kháng sinh khác nhóm macrolid hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Sử dụng thận trọng khi dùng spiramycin cho người có rối loạn chức năng gan, vì thuốc có thể gây độc với gan.

Thận trọng cho người bị bệnh tim, loạn nhịp (bao gồm cả người có khuynh hướng kéo dài khoảng QT). Khi bắt đầu điều trị nếu thấy phát hồng ban toàn thân có sốt, phải ngừng thuốc vì nghi bị bệnh mụn mủ ngoại ban cấp. Trường hợp này phải chống chỉ định dùng lại spiramycin.

Thời kỳ mang thai

Spiramycin đi qua nhau thai, nhưng nồng độ thuốc trong máu thai nhi thấp hơn trong máu người mẹ. Mặc dù không có các bằng chứng về ngô độc thai và quái thai, do chưa có các nghiên cứu thỏa đáng và được kiểm tra chặt chẽ về dùng spiramycin cho người mang thai hoặc khi sinh đẻ, nên không dùng spiramycin cho người mang thai, trừ khi không còn liệu pháp nào thay thế và phải theo dõi thật cẩn thận.

Thời kỳ cho con bú

Spiramycin bài tiết qua sữa mẹ với nồng độ cao. Thuốc cần dùng thận trọng cho phụ nữ cho con bú. Nên ngừng cho con bú khi đang dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Spiramycin hiếm khi gây ADR nghiêm trọng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, khó tiêu (khi dùng đường uống).

Tại chỗ: Kích ứng tại chỗ tiêm.

Thần kinh: Chóng mặt, đau đầu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, chảy máu cam, đỏ mồ hôi, cảm giác đè ép ngực.

Dị cảm tạm thời, loạn cảm, lảo đảo, đau, cứng cơ và khớp nối, cảm giác nóng rát, nóng đỏ bừng (khi tiêm tĩnh mạch).

Tiêu hóa: Viêm kết tràng cấp.

Da: Ban da, ngoại ban, mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, bội nhiễm do dùng dài ngày thuốc uống spiramycin.

Tim: Kéo dài khoảng QT.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Liều lượng và hoạt lực của spiramycin được biểu thị bằng đơn vị quốc tế (dvqt) hoặc mg.

1 mg spiramycin tương đương với khoảng 3 000 dvqt.

Spiramycin dùng đường uống dạng base hoặc đường tiêm tĩnh mạch dạng muối adipat, cũng có thể cho dùng dạng adipat đường trực tràng.

Thức ăn trong dạ dày làm giảm sinh khả dụng của spiramycin, nên cần cho uống thuốc trước bữa ăn ít nhất 2 giờ hoặc sau bữa ăn 3 giờ.

Người bệnh dùng spiramycin phải theo hết đợt điều trị.

Spiramycin cũng được phối hợp trong cùng chế phẩm với metronidazol.

Liều lượng:

Dùng đường uống:

Người lớn: 6,0 - 9,0 triệu dvqt/ngày, chia 2 - 3 lần. Liều có thể lên tới 15,0 triệu dvqt/ngày, chia làm nhiều lần, đối với nhiễm khuẩn nặng.

Trẻ em: 150 000 dvqt/kg thể trọng/24 giờ, chia làm 3 lần.

Dụ phòng viêm màng não do não mô cầu:

Người lớn: 3,0 triệu dvqt/12 giờ, trong 5 ngày.

Trẻ em (viên 1,5 triệu dvqt): 75 000 dvqt/12 giờ, trong 5 ngày.

Dự phòng nhiễm Toxoplasma bẩm sinh trong thời kỳ mang thai:
Nếu nhiễm Toxoplasma trong khi mang thai, sự lây nhiễm qua nhau thai có thể dẫn tới bệnh nguy hiểm cho bào thai. Phải hỏi ý kiến chuyên gia về cách xử trí. Spiramycin có thể làm giảm nguy cơ lây truyền từ mẹ sang con. Khi có bằng chứng nhiễm ở nhau thai hoặc bào thai, dùng pyrimethamin với sulfadiazin và acid folinic ở giai đoạn sau ba tháng đầu của thai kỳ.

Trẻ sơ sinh không có dấu hiệu nhiễm nhưng sinh ra từ người mẹ đã nhiễm Toxoplasma thì spiramycin được cho trẻ dùng trong khi chờ kết quả xét nghiệm. Nếu trẻ được xác định là nhiễm Toxoplasma cho dùng pyrimethamin và sulfadiazin trong 12 tháng kết hợp với acid folinic.

Dùng đường tĩnh mạch (*Dạng thuốc dùng cho người lớn*).

Liều thông thường khuyên dùng để truyền tĩnh mạch chậm là 1,5 triệu dvqt, cứ 8 giờ một lần. Nếu nhiễm khuẩn nặng liều có thể tăng lên gấp đôi. Nên chuyển từ truyền tĩnh mạch sang đường uống ngay khi tình trạng lâm sàng cho phép.

Nên pha thuốc trong lọ (1,5 triệu dvqt) với 4 ml nước tiêm vô khuẩn. Lắc kỹ cho đều tan. Pha loãng dung dịch này với dung dịch glucose 5% để có thể tích tối thiểu là 100 ml. Truyền chậm trong 1 giờ.

Tương tác thuốc

Dùng spiramycin đồng thời với thuốc uống ngừa thai sẽ làm mất tác dụng phòng ngừa thụ thai.

Spiramycin làm giảm nồng độ của levodopa trong máu nếu dùng đồng thời.

Spiramycin ít hoặc không ảnh hưởng đến hệ enzym Cytochrom P₄₅₀ ở gan; vì vậy so với erythromycin, spiramycin ít có tương tác hơn với các thuốc được chuyển hóa bởi hệ enzym này.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc viên ở nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ánh sáng và giữ trong lọ kín.

Bảo quản lọ thuốc bột pha tiêm ở 15 - 30 °C. Chỉ dùng dung dịch đã pha trong vòng 12 giờ. Không dùng dung dịch đã biến màu hoặc có vẫn đục.

Tương kỵ

Không trộn spiramycin với các thuốc khác trong cùng lọ.

Quá liều và xử trí

Chưa biết liều spiramycin gây độc. Khi dùng liều cao, có thể gây rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy. Có thể gặp khoảng QT kéo dài, hết dần khi ngừng điều trị (đã gặp ở trẻ sơ sinh dùng liều cao hoặc ở người lớn tiêm tĩnh mạch có nguy cơ kéo dài khoảng QT).

Trong trường hợp quá liều, nên làm điện tâm đồ để đo khoảng QT, nhất là khi có kèm theo các nguy cơ khác (giảm kali huyết, khoảng QT_c kéo dài bẩm sinh, kết hợp dùng các thuốc kéo dài khoảng QT và/hoặc gây xoắn đỉnh). Không có thuốc giải độc. Điều trị triệu chứng.

Thông tin qui chế

Spiramycin có trong Danh mục thuốc tân dược phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Amtexvalcin; Antirova; Apharova; Becaspira; Becovaccine; Doropycin; Eporapycine; Franrova; Glonacin; Glopixin; Grovababy; Grovatab 3; Infecin; Movapycin; Neumomicid; Novomycine; Opespresa; Pimicin; Pirovacin; Pirovacin; Robspilid; Rocine; Rocinva; Rosnacin; Rospycin; Rovabiotic; Rovacent; Rovagi; Rovahadin; Rovalid; Rovamycin; Rova-NIC; Rovas; Roxantin; Spibiotic; Spirastad; Spobavas; Spramycin.

SPIRONOLACTON

Tên chung quốc tế: Spironolactone.

Mã ATC: C03DA01.

Loại thuốc: Thuốc lợi tiểu kháng aldosteron.

Dạng thuốc và hàm lượng:

Viên nén 25 mg; 50 mg; 100 mg.

Hỗn dịch uống: 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg và 100 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Spironolacton là một steroid có cấu trúc giống aldosteron (hormon tuyến thượng thận). Thuốc là chất đối kháng thụ thể mineralocorticoid không chọn lọc (aldosterone) và cũng là một chất đối kháng thụ thể androgen và progesteron. Spironolacton có tác dụng giữ magnesi và kali, natri-niệu, lợi tiểu và làm hạ huyết áp do ức chế cạnh tranh tác dụng sinh lý của aldosterone trên ống lợn xà, cơ tim và hệ mạch.

Tác dụng tại thận: Spironolacton ức chế cạnh tranh tác dụng sinh lý của aldosterone trên ống lợn xà, do đó làm tăng bài tiết natri clorid và nước, làm giảm bài tiết các ion kali, phosphat, magnesi, amoni (NH_4^+) và H^+ . Spironolacton là một thuốc lợi tiểu giữ kali chỉ có tác dụng lợi tiểu khi có aldosterone, tác dụng lợi tiểu mạnh nhất ở người bệnh có tăng aldosterone. Điều trị spironolacton kéo dài có thể làm tăng tiết aldosterone, nhưng các báo cáo vẫn còn trái ngược nhau. Spironolacton bắt đầu tác dụng tương đối chậm, cần phải 2 hoặc 3 ngày mới đạt tác dụng tối đa và thuốc giảm tác dụng chậm trong 2 - 3 ngày sau khi ngừng thuốc. Vì vậy không dùng spironolacton khi cần gây bài niệu nhanh. Vì đa số natri được tái hấp thu ở ống lợn giàn, spironolacton tương đối không có tác dụng khi dùng đơn độc và để có tác dụng tối đa, cần phối hợp với một thuốc lợi tiểu chẹn tái hấp thu ở ống lợn giàn như thiazid hoặc lợi tiểu quai. Sự tăng bài tiết magnesi và kali của các thuốc lợi tiểu thiazid và lợi tiểu quai (furosemid) sẽ bị giảm khi dùng đồng thời với spironolacton. Tác dụng lợi tiểu được tăng cường khi dùng phối hợp với các thuốc lợi tiểu thông thường, spironolacton không gây tăng cholesterol và glucose huyết, như đã xảy ra khi dùng thuốc lợi tiểu thiazid. Spironolacton là chất phụ trợ có ích trong điều trị thiazid khi lợi tiểu không đủ hoặc cần thiết phải giảm bài tiết kali. Khi dùng phối hợp với một thuốc lợi tiểu thiazid trong điều trị phù do xơ gan nên dùng spironolacton trong 2 - 3 ngày trước khi điều trị lợi tiểu thiazid nhằm ngăn chặn mất kali và gây hôn mê gan.

Spironolacton và các chất chuyển hóa chính của nó (7 alpha-thiomethyl-spironolacton và canrenon) đều có tác dụng kháng mineralocorticoid.

Tác dụng trên tim mạch: Spironolacton làm giảm cả huyết áp tâm thu và tâm trương, tác dụng hạ huyết áp tối đa đạt được sau 2 tuần điều trị. Cơ chế tác dụng hạ huyết áp chưa biết chính xác nhưng có thể thuốc ngăn cản tác dụng của aldosterone trên cơ trơn các tiểu động mạch hoặc làm thay đổi chênh áp natri trong và ngoài tế bào. Spironolacton có tác dụng bảo vệ tim khi dùng cho người bị suy tim mạn tính (CHF), cơ chế chính xác chưa rõ, có thể do thuốc ức chế cạnh tranh các tác dụng được lý của aldosterone lên cơ tim hơn là tác dụng lợi tiểu. Spironolacton giúp người bệnh bị CHF làm cơ tim tăng hấp thu norepinephrin và ngăn cản xo hóa cơ tim, giữ natri và bài tiết magnesi, kali, có thể còn khôi phục lại tính nhạy cảm của thụ thể cảm áp.

Thuốc ức chế chuyển đổi angiotensin ức chế sự tạo thành aldosterone bằng loại bô hệ thống renin-angiotensin-aldosterone nhưng có thể nồng độ aldosterone huyết tương không giảm trong khi điều trị với liều thông thường và có thể trở lại như trước khi điều trị. Cho thêm spironolacton vào liệu pháp thuốc ức chế chuyển đổi angiotensin làm tăng tác dụng loại bô aldosterone nhưng có chống chỉ định vì có

tiềm năng gây tăng kali huyết nghiêm trọng. Theo khuyến cáo của Hội tim mạch Mỹ và Châu Âu, hiện nay chống chỉ định phối hợp kháng aldosterone với thuốc ức chế men chuyển và ức chế thụ thể angiotensin vì gây tăng tỷ lệ bệnh thận và rối loạn điện giải trong điều trị suy tim mạn tính.

Vì spironolacton là chất đối kháng cạnh tranh với aldosterone, liều dùng cần thiết được điều chỉnh theo đáp ứng điều trị. Spironolacton được dùng trong trường hợp tăng aldosterone tiên phát hiếm gặp; tăng aldosterone thứ phát xảy ra trong phù thủy phát do xơ gan, hội chứng thận hư và suy tim sung huyết kéo dài và sau khi điều trị với thuốc lợi tiểu thông thường. Spironolacton có thể có ích đối với những bệnh nhân tăng huyết áp kèm bệnh gút hoặc đái tháo đường vì các bệnh này có thể bị nặng lên nếu điều trị bằng thiazid.

Tác dụng kháng androgen: Spironolacton có tác dụng kháng androgen ở cả nam và nữ theo cơ chế phức tạp và liên quan tới nhiều tác dụng của thuốc. Spironolacton làm giảm sinh tổng hợp testosterone bằng cách ức chế hoạt tính của steroid 17 α -mono oxydase (17 α -hydroxylase), ức chế cạnh tranh với dihydrotestosterone gắn vào protein thụ thể bào chất, như vậy làm giảm tác dụng androgen ở các mô đích. Thuốc cũng gây tăng nồng độ estradiol huyết tương nên góp phần vào tác dụng kháng androgen của thuốc, tuy không thường xuyên. Vì thế, spironolacton còn được sử dụng để điều trị bệnh rậm lông ở những phụ nữ bị hội chứng buồng trứng đa nang hay rậm lông vô căn. Trong điều trị bệnh rậm lông, spironolacton thể hiện tác dụng bằng cách ngăn cản buồng trứng tiết androgen và ngăn cản hoạt động androgen ngoại vi.

Dược động học

Spironolacton được hấp thu qua đường tiêu hóa tùy theo chế phẩm, đạt nồng độ tối đa trong máu sau khi uống 1 giờ, nhưng vẫn còn với nồng độ có thể do được ít nhất 8 giờ sau khi uống 1 liều. Thức ăn làm tăng hấp thu thuốc nhưng không có ý nghĩa lâm sàng. Sinh khả dụng tương đối trên 90% so với sinh khả dụng của dung dịch spironolacton trong polyetylen glycol 400, dạng hấp thu tốt nhất. Trên 90% spironolacton liên kết với protein huyết tương. Spironolacton chuyên hóa mạnh và nhanh thành vài chất chuyên hóa bao gồm canrenon và 7 α -thiomethylspironolacton, cả hai đều có hoạt tính dược lý nhưng kém nhiều so với thuốc mẹ. Trước đây, canrenon được coi là chất chuyên hóa chính nhưng các nghiên cứu gần đây cho thấy 7 α -thiomethylspironolacton mới là chất chuyên hóa chính, ít nhất sau khi dùng liều đơn của thuốc. Sau khi uống một liều đơn ở người khỏe mạnh, nửa đời của spironolacton trung bình 1,3 - 2 giờ, nửa đời của 7 α -thiomethylspironolacton trung bình 2,8 giờ, của canrenon 13 - 24 giờ. Spironolacton và các chất chuyên hóa đào thải chủ yếu qua nước tiểu, một phần qua mật và thải theo phân. Spironolacton hoặc chất chuyên hóa của nó có thể qua hàng rào nhau thai, canrenon phân bố vào sữa nhưng với lượng rất nhỏ.

Chỉ định

Phù do tăng quá mức aldosterone (như phù vô căn, phù do xơ gan, hội chứng thận hư, suy tim sung huyết). Thường phối hợp với các thuốc lợi tiểu khác.

Tăng huyết áp: Thường phối hợp với các thuốc lợi tiểu khác hoặc thuốc chống tăng huyết áp. Tác dụng kém nếu dùng đơn độc.

Suy tim sung huyết: Dùng liều thấp, phối hợp với một thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin.

Tăng aldosterone tiên phát: Điều trị ngắn trước phẫu thuật tăng aldosterone tiên phát hoặc điều trị duy trì lâu dài người bị adenoma tuyến thượng thận tiết aldosterone ít nhưng không phẫu thuật hoặc tăng aldosterone vô căn (tăng sản tuyến thượng thận).

Dậy thì sớm: Phối hợp với testolacton trong điều trị một số thể dậy thì sớm không phụ thuộc GnRH (dậy thì sớm có tính gia đình ở nam).

Chi định khác: Chứng rậm lông ở phụ nữ bị hội chứng đa u nang hoặc rậm lông vô căn.

Chống chỉ định

Suy thận cấp, suy thận nặng, vô niệu, tăng kali huyết, giảm natri huyết, bệnh Addison's, mẫn cảm với spironolacton.

Thận trọng

Tình trạng có nguy cơ tăng kali huyết như khi suy giảm chức năng thận, chức năng gan, người cao tuổi, người đái tháo đường và khi phối hợp với các thuốc lợi tiểu thông thường khác. Toan chuyển hóa do tăng clor máu có thể hồi phục (thường đi kèm với tăng kali huyết) có thể xảy ra trong xơ gan mất bù dù chức năng thận bình thường. Nên định kỳ kiểm tra chất điện giải và nitrogen của urê huyết. Kiểm soát chặt nồng độ kali huyết đối với những bệnh nhân điều trị suy tim, tránh dùng các chế phẩm có kali hoặc các thuốc có thể làm tăng kali huyết.

Các thuốc lợi tiểu nói chung chống chỉ định ở người mang thai, trừ khi bị bệnh tim, vì thuốc không phòng được và cũng không chữa được phù do nhiễm độc thai nghén và thuốc còn làm giảm tưới máu cho nhau thai.

Spironolacton được xem là không an toàn cho những bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Một số nhà lâm sàng coi là chống chỉ định dùng spironolacton khi nồng độ creatinin huyết thanh hoặc nitơ urê huyết cao hơn gấp hai lần bình thường.

Thời kỳ mang thai

Spironolacton có thể dùng cho người mang thai khi bị bệnh tim.

Thời kỳ cho con bú

Spironolacton có thể sử dụng cho người mẹ trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng không liên quan đến liều dùng trong ngày và thời gian điều trị. Nguy cơ phản ứng có hại thấp khi dùng liều thấp hơn 100 mg. Thông thường nhất là to vú đàn ông do tăng nồng độ prolactin nhưng thường hồi phục sau điều trị. Tăng kali huyết luôn phải được xem xét ở những người giảm chức năng thận. Nguy cơ này thấp khi dùng liều dưới 100 mg/ngày ở người có chức năng thận bình thường, với điều kiện không dùng thêm kali và phải kiểm soát việc nhận kali qua ăn uống không theo chế độ.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, nhức đầu, ngủ gà, lú lẫn.

Nội tiết: Tăng prolactin, to vú đàn ông, chảy sữa nhiều, rối loạn kinh nguyệt, mất kinh, chảy máu sau mãn kinh, liệt dương, râm lông.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn, chán ăn, đau quặn bụng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Ban đỏ, ngoại ban, mày đay, hội chứng Stevens-Johnson.

Chuyển hóa: Tăng kali huyết, giảm natri huyết, tăng acid uric huyết.

Thần kinh: Chuột rút/co thắt cơ, dị cảm, mất điều hòa vận động.

Sinh dục tiết niệu: Tăng creatinin huyết thanh, suy thận cấp, tăng nitơ urê huyết (BUN), đặc biệt ở bệnh nhân có suy thận từ trước.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm natri huyết thường biểu hiện: Khô miệng, khát nước, mệt mỏi, buồn ngủ. Điều này phải được xem xét thận trọng, đặc biệt khi dùng phối hợp với các loại thuốc lợi tiểu khác. Hạ kali huyết xảy ra thường xuyên nhất ở những bệnh nhân xơ gan tiến triển và có thể ngăn ngừa bằng cách hạn chế uống nước. Cần phải điều

chỉnh liều lượng và kiểm tra định kỳ điện giải đồ. Khi phối hợp với một thuốc lợi tiểu thiazid để điều trị phù do xơ gan, cần cho spironolacton 2 - 3 ngày trước khi dùng thiazid để ngăn thiếu hụt kali và gây hôn mê gan.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Nên uống thuốc với thức ăn để giảm kích ứng dạ dày và tăng hấp thu. Đối với trẻ em, có thể nghiên nhô viên thuốc, pha với siro hoa quả để uống. Tránh dùng các chế phẩm chứa nhiều kali (như muối thay thế, thực phẩm ít muối, chuối, các loại hạt). Thuốc thường được khuyến cáo dùng làm 3 - 4 lần/ngày nhưng gần đây có thể cho dùng 1 hoặc 2 lần/ngày.

Liều lượng:

Người lớn:

Phù: Liều ban đầu thông thường: 100 mg/ngày uống 1 lần hoặc chia thành liều nhỏ. Liều dao động từ 25 - 200 mg/ngày. Nếu dùng đơn độc, cho liều ban đầu ít nhất 5 ngày. Nếu đáp ứng tốt, liều có thể được điều chỉnh để đạt được liều tối ưu hoặc liều duy trì. Nếu sau 5 ngày điều trị đáp ứng không tốt, thêm một lợi niệu thiazid hoặc lợi niệu quai. Liều spironolacton không được điều chỉnh khi phối hợp với lợi niệu khác.

Suy tim sung huyết: Cho bệnh nhân đang dùng một thuốc ức chế ACE và một thuốc lợi niệu quai kèm hoặc không kèm glycosid tim, liều ban đầu của spironolacton là 12,5 - 25 mg/ngày. Liều có thể tăng tới 50 mg/ngày sau 8 tuần điều trị ở những bệnh nhân có biểu hiện suy tim tiến triển và không có tăng kali huyết (nồng độ kali huyết 5,0 mEq/lit). Khi xảy ra tăng kali huyết, liều spironolacton giảm xuống 25 mg, cho cách nhặt, thậm chí có thể ngừng thuốc.

Tăng huyết áp:

Đơn trị liệu: Liều ban đầu uống 25 - 50 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia 2 lần, dùng ít nhất 2 tuần; liều duy trì điều chỉnh theo từng người bệnh. Nhưng hiện nay ít được dùng để điều trị tăng huyết áp. Liệu pháp phối hợp: Khi phối hợp spironolacton với hydroclorothiazid, cần điều chỉnh liều của mỗi thuốc riêng biệt, không nên dùng ngay các dạng chế phẩm kết hợp có sẵn.

Tăng aldosteron tiên phát:

Chẩn đoán: 400 mg spironolacton/ngày, dùng trong 4 ngày. Nếu nồng độ kali huyết tăng trong thời gian spironolacton nhưng giảm khi ngừng thuốc, có thể coi là có tăng aldosteron tiên phát.

Sau khi đã được chẩn đoán: Spironolacton 100 - 400 mg/ngày, chia 2 - 4 lần, điều trị ngắn ngày trước khi phẫu thuật.

Nếu người bệnh không phẫu thuật: Liều ban đầu 400 mg/ngày, liều duy trì 100 - 300 mg/ngày. Dùng liều thấp nhất có hiệu quả nếu điều trị duy trì trong thời gian dài.

Giảm kali huyết (do điều trị thuốc lợi niệu hoặc khi bỏ sung kali không đủ): Dùng liều 25 - 100 mg/ngày.

Chỉ định khác: Rậm lông ở phụ nữ mắc hội chứng buồng trứng đa nang: 50 - 200 mg/ngày. Bệnh thường đỡ sau 2 tháng, tối đa 6 tháng và được duy trì tối ít nhất 16 tháng nếu tiếp tục điều trị.

Trẻ em:

Lợi niệu khi phù trong suy tim, cỏ trưởng do xơ gan hoặc chống tăng huyết áp:

Trẻ sơ sinh: Uống 1 - 2 mg/kg/ngày, dùng 1 lần hoặc chia 2 lần.

Từ 1 tháng đến 12 tuổi: Uống 1 - 3 mg/kg/ngày, dùng 1 lần hoặc chia 2 lần;

Từ 12 - 18 tuổi: 50 - 100 mg, ngày 50 - 100 mg/ngày dùng 1 lần hoặc chia 2 lần.

Liều được điều chỉnh sau 5 ngày.

Người cao tuổi: Liều ban đầu 12,5 - 50 mg/ngày uống 1 - 2 lần; khi cần, có thể tăng dần lên đến 25 - 50 mg mỗi 5 ngày; điều chỉnh liều trong suy thận.

Tương tác thuốc

Sử dụng đồng thời spironolacton với các chất ức chế enzym chuyển (ACE - 1) hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II có thể dẫn tới “tăng kali huyết” nặng, đe dọa tính mạng, đặc biệt ở người bị suy thận.

Tác dụng chống đông của coumarin, hay dẫn chất indandion hay heparin bị giảm khi dùng cùng với spironolacton.

Các thuốc chống viêm không steroid, đặc biệt là indomethacin làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của spironolacton. Dùng đồng thời spironolacton với các thuốc chống viêm không steroid hoặc ciclosporin, làm tăng nguy cơ nhiễm độc thận.

Sử dụng đồng thời lithi và spironolacton có thể dẫn đến ngộ độc lithi, do giảm độ thanh thải.

Sử dụng đồng thời các thuốc có chứa kali hoặc thuốc lợi tiểu giữ kali khác với spironolacton làm tăng kali huyết.

Nửa đời sinh học của digoxin và các glycosid tim có thể tăng, dẫn đến tăng nồng độ và tăng độc tính của glycosid tim khi dùng đồng thời với spironolacton, vì vậy, nếu phải dùng đồng thời, cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận và việc duy trì, liều lượng glycosid tim cần được điều chỉnh cho phù hợp.

Cũng như các thuốc lợi tiểu khác, spironolacton có thể làm giảm khả năng chống loét của carbenoxolon.

Spironolacton có thể làm giảm tác dụng của các chất chủ vận alpha/beta, quinidin.

Tránh dùng đồng thời spironolacton với tacrolimus vì làm tăng tác dụng của tacrolimus.

Ethanol tương tác với spironolacton làm tăng nguy cơ giảm huyết áp thế đứng.

Tránh dùng với cam thảo tự nhiên (do hoạt tính mineralocorticoid).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Hỗn dịch uống được điều chế bằng cách nghiền nhỏ viên nén rồi thêm siro hoa quả có thể ổn định trong vòng 1 tháng ở nhiệt độ 2 - 8 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Lo lắng, lẩn lộn, yếu cơ, khó thở.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Xử trí: Rửa dạ dày, gây nôn, dùng than hoạt.

Kiểm tra cân bằng điện giải và chức năng thận.

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nếu tăng kali huyết có thay đổi điện tâm đồ: Tiêm tĩnh mạch natri bicarbonat, calci clorid và/hoặc uống hay truyền glucose với một chế phẩm insulin tác dụng nhanh để giảm nồng độ kali huyết; cho uống nhựa trao đổi ion (natri polystyren sulfonat - biệt dược Kayexalate....) để thu giữ các ion kali, làm giảm nồng độ kali máu. Bệnh nhân bị tăng kali huyết liên tục, có thể cần thẩm tách.

Thông tin qui chế

Spironolacton có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Aldactone; Diulactone; Domever; Mezathion; Spifuca; Spinolac; Spirem 25; Verospiron.

STAVUDIN

Tên chung quốc tế: Stavudine.

Mã ATC: J05AF04.

Loại thuốc: Nucleosid ức chế enzym sao chép ngược, kháng retrovirus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc bột để pha dung dịch uống: 1 mg/ml (200 ml).

Viên nang: 15 mg; 20 mg; 30 mg; 40 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Stavudin (d4T) là một nucleosid tương tự thymidin, ức chế enzym sao chép ngược nên có tác dụng kháng các retrovirus kể cả HIV (bao gồm HIV-1 và HIV-2). Thuốc thường được sử dụng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác (trừ zidovudin) để điều trị cho người nhiễm HIV. Sau khi thẩm vào tế bào, stavudin được phosphoryl hóa nhờ có enzym thymidin kinase của tế bào, qua nhiều bước thành chất chuyển hóa 5'-triphosphat có hoạt tính. Stavudin 5'- triphosphat ức chế cạnh tranh sự sử dụng adenosin triphosphat (ATP) bởi enzym sao chép ngược của HIV, ức chế sự tổng hợp ADN bằng cách kết thúc sớm sự kéo dài ADN của tiền virus (provirus). Sự phosphoryl hóa của stavudin phụ thuộc vào tế bào hơn là phụ thuộc vào enzym của virus, do vậy quá trình chuyển đổi thuốc thành chất chuyển hóa triphosphat có hoạt tính xảy ra ở cả trong tế bào nhiễm virus và tế bào không nhiễm virus.

Sự kháng thuốc: Đã thấy có những chủng HIV kháng stavudin và hiện tượng kháng chéo với các thuốc nucleosid ức chế enzym sao chép ngược khác có thể xảy ra. Khi điều trị bằng stavudin đơn độc, kéo dài, sẽ xuất hiện các chủng đột biến kháng thuốc của HIV. Các chủng đột biến kháng thuốc có sự thay đổi acid amin ở các đơn vị mã (codon) như các chủng M41L, D67N, V75T, L210W, T215V, K219Q.

Dược động học

Stavudin được hấp thu nhanh sau khi uống, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 1 giờ và sinh khả dụng khoảng 86% ở người lớn và 77% ở trẻ từ 5 tuần tới 15 tuổi. Một giờ sau khi uống liều duy nhất 0,67 mg/kg, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt 1,2 mg/lít. Uống lúc no làm giảm nồng độ đỉnh và thời gian đạt nồng độ đỉnh của thuốc trong máu nhưng không ảnh hưởng đáng kể đến diện tích dưới đường cong của thuốc. Nồng độ đỉnh và diện tích dưới đường cong của thuốc tăng tỉ lệ thuận với liều trong khoảng 0,03 - 4 mg/kg. Tỷ lệ thuốc gắn vào protein huyết tương không đáng kể. Thể tích phân bố ở trạng thái cân bằng là 46 lít ở người lớn và 0,73 lit/kg ở trẻ từ 5 tuần tới 15 tuổi. Stavudin qua hàng rào máu - não, sau 4 giờ tỷ lệ nồng độ thuốc trong dịch não tuy so với huyết tương là 30 - 40%. Ít có sự dao động về dược động học của thuốc giữa các cá thể và ở từng người. Trong tế bào, stavudin chuyển hóa thành chất chuyển hóa triphosphat có hoạt tính. Nửa đời thải trừ sau khi uống liều đơn hoặc uống nhiều liều khoảng 1 - 1,5 giờ. *In vitro*, nửa đời thải trừ của stavudin triphosphat trong tế bào vào khoảng 3,5 giờ. Khoảng 40% liều thuốc được đào thải dưới dạng không đổi qua nước tiểu nhờ lọc ở cầu thận và bài tiết bởi ống thận trong 12 - 24 giờ.

Có thể thải loại stavudin qua thẩm phân máu; nhưng chưa rõ thẩm phân màng bụng có thải loại được stavudin không. Hệ số thanh thải stavudin tương quan với hệ số thanh thải creatinin; bởi vậy cần điều chỉnh liều stavudin ở người bệnh suy thận. Suy giảm chức năng gan không làm ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến dược động học của stavudin.

Chỉ định

Điều trị nhiễm HIV/AIDS, dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Không nên dùng stavudin đơn độc vì thuốc sẽ nhanh chóng bị đề kháng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với stavudin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Ung thư đang điều trị bằng hóa chất.

Phối hợp với zidovudin (AZT) do tăng độc tính của thuốc.

Thận trọng

Thuốc chỉ có tác dụng ngăn sự phát triển của virus chư không có tác dụng ngăn sự lây lan của virus; bởi vậy người bệnh cần phải dùng bao cao su hoặc các dụng cụ thích hợp để tránh lây nhiễm qua đường tình dục.

Nhiễm toan lactic và chứng gan to nghiêm trọng kèm theo thoái hóa mỡ, có thể gây tử vong đã được báo cáo ở người bệnh sử dụng nucleosid đơn độc hoặc phối hợp. Yếu tố nguy cơ bao gồm giới nữ, béo phì, sử dụng nucleosid kéo dài. Cần ngừng thuốc nếu nghi ngờ có nhiễm độc gan hoặc nhiễm toan lactic.

Viêm tụy dẫn tới tử vong và độc tính trên gan xảy ra nhiều hơn ở bệnh nhân điều trị bằng stavudin khi dùng phối hợp thêm với didanosin có hoặc không kèm thêm hydroxyurê. Nếu nghi ngờ bệnh nhân bị viêm tụy, cần ngừng dùng thuốc và không tiếp tục dùng phối hợp với didanosin nữa. Tránh dùng đồng thời stavudin, hydroxyurê và didanosin.

Khi dùng stavudin phối hợp với didanosin hoặc các thuốc kháng retrovirus khác ở phụ nữ mang thai, đã xảy ra nhiễm toan lactic gây tử vong, vì vậy không sử dụng phối hợp stavudin và didanosin cho phụ nữ mang thai trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ đối với thai nhi. Không dùng đồng thời với zidovudin.

Thận trọng khi sử dụng đồng thời với interferon, có hoặc không kèm theo ribavirin. Theo dõi độc tính của thuốc, đặc biệt là bệnh gan mất bù, điều chỉnh liều hoặc ngừng dùng thuốc nếu cần.

Nhiễm trùng cơ hội, đáp ứng viêm (hội chứng tái tạo miễn dịch) có thể xảy ra.

Teo hoặc loạn dưỡng mô mỡ đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng các phác đồ có stavudin, tàn xuất và mức độ nghiêm trọng tích lũy theo thời gian. Cần đánh giá lợi ích nguy cơ và cân nhắc liệu trình điều trị kháng retrovirus thay thế khác.

Người có bệnh gan từ trước sẽ tăng nguy cơ bị nhiễm độc gan nặng, có thể tử vong, cân nhắc dùng thuốc gián đoạn hoặc ngừng thuốc nếu chức năng gan bị suy giảm.

Yếu vận động hiếm khi được báo cáo, chủ yếu xảy ra khi nhiễm toan lactic, cần ngừng sử dụng thuốc nếu gặp hiện tượng này.

Bệnh lý thần kinh ngoại biên: Tăng nguy cơ ở bệnh nhân bị HIV tiến triển, có tiền sử bệnh lý thần kinh hoặc dùng đồng thời stavudin với các thuốc độc thần kinh khác (didanosin, zalcitabin, ethambutol, cisplatin, INH, vincristin...). Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ và ngừng thuốc vĩnh viễn nếu có dấu hiệu của bệnh lý thần kinh ngoại biên.

Cần giảm liều ở người bệnh bị suy thận ($\text{Cl}_{\text{cr}} \leq 50 \text{ ml/phút}$).

Người bệnh đang chạy thận nhân tạo phải dùng thuốc sau khi đã lọc máu, cùng vào một giờ uống thuốc ở những ngày không phải chạy thận nhân tạo.

Thời kỳ mang thai

Hiện chưa có nghiên cứu đầy đủ, có kiểm soát về sử dụng stavudin ở phụ nữ mang thai. Chỉ sử dụng thuốc trong trường hợp thực sự cần thiết và đã cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ. Đã có những báo cáo về dị tật bẩm sinh và sảy thai khi dùng stavudin.

Nhiễm toan lactic gây tử vong đã được báo cáo ở phụ nữ mang thai điều trị bằng stavudin và didanosin.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ stavudin có vào sữa mẹ hay không.

Do nguy cơ lây nhiễm HIV cho trẻ lành qua bú sữa mẹ và nguy cơ gặp các tác dụng có hại nghiêm trọng của thuốc ở trẻ bú mẹ, không được cho trẻ bú khi đang điều trị bằng stavudin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR được ghi nhận khi sử dụng stavudin phối hợp với các thuốc nucleosid hoặc ức chế protease khác.

Rất hay gặp, ADR >1/10

TKTW: Đau đầu.

Da: Ban.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Gan: Tăng bilirubin máu, tăng AST/ALT, tăng GGT.

Thần kinh cơ và xương: Bệnh thần kinh ngoại biên.

Khác: Tăng amylase, tăng lipase.

Các ADR báo cáo hậu mãi/ca lâm sàng cụ thể: Đau bụng, phản ứng dị ứng, thiếu máu, chán ăn, ón lạnh, tái tháo đường, suy gan, viêm gan, chứng gan to (kém thoái hóa mỡ, có thể gây tử vong), tăng đường huyết, tăng lactat máu có triệu chứng, tăng lipid máu, phản ứng tái tạo miễn dịch, mắt ngứa, kháng insulin, nhiễm toan lactic (một số trường hợp tử vong), giảm bạch cầu, chứng hòng cầu to, đau cơ, yếu thần kinh cơ (nặng, tương tự Guillain-Barré), giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, viêm tụy (một số trường hợp tử vong), teo hoặc loạn dưỡng mô mỡ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Theo dõi chặt chẽ sự xuất hiện các triệu chứng bất thường khi dùng stavudin. Phải thận trọng khi dùng stavudin cũng như các thuốc tương tự nucleosid ở phụ nữ béo phì, người bệnh có gan to, bị viêm gan hoặc có nguy cơ mắc bệnh gan, nhiễm mỡ gan. Cần ngừng thuốc nếu nghi ngờ có nhiễm độc gan hoặc nhiễm toan lactic.

Nếu bị viêm dây thần kinh ngoại biên (có cảm giác tê cứng, kién bò hoặc đau ở bàn chân, bàn tay): Cần ngừng dùng stavudin vĩnh viễn. Khi nồng độ aminotransferase tăng, gan to dần hoặc gan nhiễm mỡ tăng dần: Cần ngừng dùng stavudin.

Khi bị acid lactic huyết cao, nhiễm acid chuyển hóa hoặc nhiễm acid lactic, transaminase tăng nhanh: Phải ngừng thuốc. Nhiễm acid lactic thường xảy ra sau nhiều tháng dùng thuốc.

Nếu có các triệu chứng của viêm tụy (đau chói vùng thượng vị, nôn và buồn nôn): Phải ngừng ngay thuốc và theo dõi chặt chẽ.

Theo dõi các triệu chứng tổn thương gan: Mệt mỏi, đau bụng, nôn hoặc buồn nôn. Phải ngừng thuốc nếu thấy xuất hiện các triệu chứng này.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc được dùng theo đường uống.

Điều trị HIV:

Người lớn: Liều thông thường là 40 mg mỗi lần, cách 12 giờ một lần (người nặng từ 60 kg trở lên) hoặc 30 mg mỗi lần, cách 12 giờ một lần (người nặng dưới 60 kg).

Trẻ em:

Trẻ sơ sinh đến 13 ngày tuổi: 0,5 mg/kg mỗi lần, cách 12 giờ một lần. Trẻ từ 14 ngày tuổi trở lên và cân nặng dưới 30 kg: 1 mg/kg mỗi lần, cách 12 giờ một lần. Trẻ nặng từ 30 kg trở lên: 30 mg mỗi lần, cách 12 giờ một lần.

Phòng ngừa sau khi phơi nhiễm với HIV: Cần bắt đầu dùng thuốc sớm nhất có thể (tốt nhất là trong 72 giờ) và kéo dài 4 tuần.

Liều thông thường là 40 mg, hai lần mỗi ngày (người nặng từ 60 kg trở lên) hoặc 30 mg/lần, hai lần mỗi ngày (người nặng dưới 60 kg). Nếu xuất hiện độc tính, có thể dùng liều 20 - 30 mg, hai lần mỗi ngày ở người có cân nặng từ 60 kg trở lên. Stavudin thường phối hợp với lamivudin hoặc emtricitabin trong phác đồ cơ bản 2 thuốc. Nếu cần mở rộng phác đồ, thường phối hợp thêm thuốc ức chế protease hoặc ức chế sao chép ngược không phải nucleosid.

Người suy thận: Cần giảm liều stavudin ở người bệnh nhân có $\text{Cl}_{\text{cr}} \leq 50 \text{ ml/phút}$ hoặc phải chạy thận nhân tạo.

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Cân nặng < 60 kg	Cân nặng ≥ 60 kg
26 - 50	15 mg/lần, 12 giờ/lần	20 mg/lần, 12 giờ/lần
10 - 25	15 mg/lần, 24 giờ/lần	20 mg/lần, 24 giờ/lần
Người bệnh chạy thận	15 mg/lần, 24 giờ/lần Uống stavudin sau khi chạy thận nhân tạo và vào cùng giờ uống thuốc như ngày không phải chạy thận nhân tạo.	20 mg/lần, 24 giờ/lần Uống stavudin sau khi chạy thận nhân tạo và vào cùng giờ uống thuốc như ngày không phải chạy thận nhân tạo.

Cách dùng:

Để hấp thu thuốc được tốt nhất, nên uống thuốc vào lúc đói (khoảng 1 giờ trước khi ăn). Tuy nhiên nếu không thể uống thuốc lúc đói, có thể uống cùng bữa ăn.

Dạng thuốc bột để pha dung dịch uống cần được pha vào nước tinh khiết (202 ml), lắc kỹ lọ thuốc cho tan hết để tạo dung dịch 1 mg/ml. Cần lắc kỹ lọ thuốc trước mỗi lần dùng. Dung dịch uống sau khi pha phải bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8°C và chỉ sử dụng trong 30 ngày, sau đó phải vứt bỏ phần còn lại.

Bệnh nhân cần tuân thủ sử dụng thuốc theo đúng đơn kê của bác sĩ. Duy trì đúng liều dùng được kê rất quan trọng để thu được tác dụng kháng virus đầy đủ.

Tương tác thuốc

Zidovudin ức chế cạnh tranh sự phosphoryl hóa thông qua thymidin kinase của stavudin trong tế bào nên làm giảm tác dụng kháng virus của stavudin. Không dùng phối hợp stavudin và zidovudin. Doxorubicin ức chế sự phosphoryl hóa trong tế bào của stavudin *in vitro*, tuy nhiên ý nghĩa trên lâm sàng của tương tác chưa được biết rõ. Cần thận trọng khi dùng phối hợp.

Ribavirin ức chế sự phosphoryl hóa trong tế bào của stavudin *in vitro*, tuy nhiên không thấy có sự thay đổi về dược động học hay tác dụng kháng virus khi phối hợp 2 thuốc trong điều trị cho bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV và viêm gan virus C. Phối hợp ribavirin với các thuốc nucleosid ức chế sao chép ngược làm tăng nguy cơ bị viêm tụy hoặc nhiễm toan lactic. Chỉ phối hợp hai thuốc khi lợi ích vượt trội nguy cơ.

Phối hợp với didanosin có hoặc không kèm thêm hydroxyurê làm tăng nguy cơ viêm tụy, bệnh lý thận kinh ngoại biên và chức năng gan bất thường. Chỉ phối hợp stavudin và didanosin khi không có lựa chọn khác. Tránh dùng đồng thời stavudin, hydroxyurê và didanosin. Stavudin có tác dụng cộng hoặc hiệp đồng kháng virus với các thuốc ức chế HIV integrase (raltegravir), ức chế HIV protease (amprenavir, nelfinavir, saquinavir), nucleosid ức chế enzym sao chép ngược (abacavir, emtricitabin, lamivudin, tenofovir) *in vitro*. Cloramphenicol, cisplatin, dapson, didanosin, ethambutol, ethionamid, hydralazin, lithi, metronidazol, nitrofurantoin, phenytoin, vincristin, zalcitabin, zidovudin dùng đồng thời với stavudin làm viêm dây thần kinh ngoại biên nặng thêm.

Do stavudin được thải trừ tích cực qua ống thận nên thuốc có thể có tương tác với các thuốc khác cũng đào thải tích cực qua thận (ví dụ trimethoprim). Hiện chưa thấy tương tác có ý nghĩa lâm sàng giữa stavudin và lamivudin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nang và bột pha dung dịch uống trong lọ kín, ở nhiệt độ phòng không quá 30 °C, tránh ánh sáng trực tiếp và nơi ẩm thấp. Dung dịch uống sau khi pha, phải bảo quản dung dịch trong lọ kín, để trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8 °C; ổn định được trong vòng 30 ngày. Phải lắc kỹ trước khi dùng.

Quá liều và xử trí

Chưa thấy có độc tính cấp ở một vài người dùng liều gấp từ 12 đến 24 lần liều khuyến cáo. Biến chứng khi xảy ra quá liều sẽ là bệnh lý thần kinh ngoại biên và suy giảm chức năng gan.

Xử trí: Gây nôn ngay nếu vừa uống xong.

Hệ số thanh thải stavudin bằng thẩm tách máu là 120 ml/phút tuy nhiên chưa rõ phương pháp này có hiệu quả khi quá liều stavudin hay không. Chưa rõ thẩm phân màng bụng có làm đào thải stavudin không.

Thông tin quy chế

Stavudin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Dostavu 30; Stag-40; Stavudin 30 ICA; Stavudine.

STREPTOKINASE

Tên chung quốc tế: Streptokinase.

Mã ATC: B01AD01.

Loại thuốc: Thuốc tiêu huyết khối.

Dạng thuốc và hàm lượng

Tác dụng của streptokinase được biểu thị bằng đơn vị quốc tế (dvqt). Đơn vị Christensen là lượng streptokinase có tác dụng làm tan hoàn toàn cục huyết khối chuẩn trong 10 phút và tương đương với một đơn vị quốc tế.

Lọ thuốc tiêm truyền 50 ml, chứa 1 500 000 dvqt streptokinase dưới dạng bột đông khô trắng (nhẵn đỏ).

Những lọ 6,5 ml có nhãn màu tương ứng với lượng streptokinase tinh khiết như sau:

Xanh lá cây: 250 000 dvqt.

Xanh lam: 750 000 dvqt.

Đỏ: 1 500 000 dvqt.

Trong mỗi lọ 50 ml hoặc lọ nhỏ còn chứa thêm 25 mg polypeptid gelatin liên kết chéo, 25 mg natri-L-glutamat, natri hydroxyd để chỉnh pH và 100 mg albumin làm chất ổn định. Chế phẩm không có chất bảo quản và được dùng theo đường tĩnh mạch hoặc đường động mạch vành.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Streptokinase là một protein có khối lượng phân tử 47-kDa, do liên cầu khuẩn tan huyết beta nhóm C sinh ra. Nó tác động theo một cơ chế phức tạp với cả plasminogen liên kết và không liên kết với fibrin trong tuần hoàn để tạo thành một phức hợp hoạt hóa. Phức hợp này biến đổi plasminogen còn dư thành plasmin là enzym thủy phân protein, có tác dụng tiêu fibrin và có thể làm tan các cục máu đông trong lòng mạch. Plasmin giáng hóa fibrin, fibrinogen và các protein gây đông máu trong huyết tương. Mặc dù plasmin bị bắt hoạt bởi các chất ức chế trong máu như: alpha₂-antiplasmin và alpha₂-macroglobulin, các chất ức chế này bị giảm đi (rất nhanh với liều cao) trong quá trình điều trị bằng streptokinase.

Liệu pháp tiêu huyết khối phải bắt đầu càng sớm càng tốt, sau khi bắt đầu có triệu chứng lâm sàng, vì tác dụng tiêu huyết khối giảm khi tuổi của cục huyết khối tăng lên. Đối với huyết khối động mạch vành hoặc tắc trong nhồi máu cơ tim qua thành đang phát triển, bắt đầu điều trị sớm là tối quan trọng. Tuy vậy, các người bệnh được điều trị bằng liệu pháp này trong vòng 6 - 12 giờ sau khởi đầu của triệu chứng cũng thu được kết quả.

Thuốc có tính kháng nguyên mạnh và do đó phải sẵn sàng để cấp cứu dị ứng. Có thể xảy ra kháng với liệu pháp streptokinase do có hiệu giá kháng thể kháng streptokinase cao sau một đợt điều trị streptokinase trước đó. Nói chung, hiệu giá kháng thể đáng kể xuất

hiện 5 - 7 ngày sau điều trị và có thể kéo dài trong 1 năm (ở một số người bệnh có thể tới 4 năm). Trong trường hợp này, nếu cần điều trị tiêu huyết khối tiếp có thể cho dùng alteplase hoặc urokinase để thay thế. Một số trường hợp nhiễm liên cầu khuẩn mới cũng có thể gây tăng nồng độ kháng thể kháng streptokinase. Vì vậy khi tiêm tĩnh mạch streptokinase, nên tiêm một liều nạp streptokinase 250 000 đvqt, để tránh kháng thuốc nhẹ do tiếp xúc (mà không bị nhiễm khuẩn) với liên cầu khuẩn. Nếu xét nghiệm thời gian thrombin hay xét nghiệm tiêu fibrin khác, tiến hành sau 4 giờ điều trị, chúng tỏ hoạt tính tiêu fibrin không có hoặc quá ít và không có sự cải thiện rõ rệt trên lâm sàng thì có thể coi đó là sự kháng streptokinase quá mức. Phải ngừng dùng streptokinase và thay bằng một thuốc tiêu huyết khối khác (alteplase hoặc urokinase, nhưng không dùng anistreplase).

Dược động học

Sau khi truyền tĩnh mạch, streptokinase bị thanh thải nhanh chóng ra khỏi tuần hoàn bởi các kháng thể và hệ thống lười nội mạc. Kết quả nghiên cứu, dùng streptokinase ghi dấu phóng xạ I^{131} , đã chứng minh nồng độ giảm trong huyết tương theo hai pha với nửa đời khởi đầu là 18 phút (do tác dụng của kháng thể kháng streptokinase) và nửa đời tiếp theo là 83 phút (không có kháng thể kháng streptokinase). Vì nồng độ có tác dụng trong máu và tốc độ biến mất của thuốc phụ thuộc vào nồng độ cơ chất và kháng thể, cho nên chúng chỉ là những chỉ số tương đối về tác dụng của thuốc mà thôi. Streptokinase không qua nhau thai nhưng kháng thể kháng thuốc thì có thể qua.

Chỉ định

Huyết khối động mạch vành và nhồi máu cơ tim: Streptokinase được dùng theo đường tĩnh mạch hoặc đường động mạch vành để điều trị nhồi máu cơ tim cấp (NMCTC) ở người lớn, để tiêu cục huyết khối trong động mạch vành, cải thiện chức năng tâm thất và giảm tỷ lệ tử vong do NMCTC; và cả để làm giảm kích thước nhồi máu và suy tim sung huyết trong NMCTC khi dùng theo đường tĩnh mạch. Điều trị bằng streptokinase càng sớm thì lợi ích lâm sàng thu được càng lớn.

Nghẽn động mạch phổi: Chỉ định streptokinase nhằm làm tan cục máu nghẽn ở phổi đã được chẩn đoán xác định (bằng chụp mạch hay chụp cắt lớp CT phổi), có thể là cục máu nghẽn làm tắc dòng máu chảy vào một thùy hay nhiều thùy có hay không có huyết động học không ổn định. Liệu pháp streptokinase nên bắt đầu càng sớm nếu có thể, không chậm hơn 7 ngày, kể từ khi bắt đầu có triệu chứng tắc nghẽn.

Chứng huyết khối tĩnh mạch sâu: Chỉ định streptokinase để làm tan cục huyết khối cấp, rộng, đã được chẩn đoán xác định (bằng chụp tĩnh mạch đi lên). Huyết khối này nằm ở các tĩnh mạch sâu như tĩnh mạch khoeo và các tĩnh mạch ở gần gốc chi hơn.

Huyết khối và nghẽn động mạch: Chỉ định dùng thuốc để làm tan huyết khối và nghẽn động mạch cấp. Không dùng streptokinase trong trường hợp nghẽn động mạch bắt nguồn từ tim trái có nguy cơ nghẽn mới như tắc động mạch não.

Nghẽn cầu nối động tĩnh mạch: Thuốc được chỉ định thay cho phẫu thuật lại cầu nối động tĩnh mạch đã bị tắc hoàn toàn hoặc một phần.

Chống chỉ định

Vì điều trị làm tan huyết khối có nguy cơ gây xuất huyết nên streptokinase không được dùng cho những người bệnh: Chảy máu trong, u não hoặc u trong ổ bụng, tăng huyết áp nặng không kiểm soát được, vừa mới bị tai biến mạch não (trong vòng 2 tháng), phẫu thuật sọ não hay tủy.

Không dùng cho người đã từng bị dị ứng nặng với thuốc hay có nguy cơ bị dị ứng.

Thận trọng

Streptokinase làm tan fibrin cầm máu tại nơi tiêm, nhất là khi phải truyền thuốc lâu vài giờ, có thể dẫn đến xuất huyết. Để giảm thiểu nguy cơ xuất huyết, cần phải rất thận trọng trong khi tiêm tĩnh mạch cũng như phải theo dõi người bệnh thường xuyên. Tuyệt đối không được tiêm bắp.

Trong quá trình điều trị nếu cần tiêm động mạch, nên chọn các động mạch chi trên. Sau khi tiêm, nên ép ít nhất 30 phút, đặt một băng ép và kiểm tra thường xuyên vị trí chọc kim để phát hiện chảy máu.

Nguy cơ gây tai biến do điều trị có thể tăng lên trong những trường hợp sau đây và nên cân nhắc với lợi ích của thuốc đã nói ở trên: Vừa mới trải qua một cuộc phẫu thuật lớn (trong vòng 10 ngày), sinh con, sinh thiết cơ quan, chọc vào những nơi không thể đặt garo được;

Vừa mới bị chảy máu nặng đường tiêu hóa (trong vòng 10 ngày); Vừa mới bị chấn thương kể cả hồi sức tim phổi (trong vòng 10 ngày);

Tăng huyết áp: Huyết áp tâm thu trên 180 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương trên 110 mmHg;

Khả năng dễ bị huyết khối tim trái như hẹp van 2 lá có rung nhĩ;

Viêm nội tâm mạc bán cấp nhiễm khuẩn;

Rối loạn cầm máu bao gồm cả những rối loạn thứ phát do bệnh gan, bệnh thận nặng;

Phụ nữ mang thai;

Người trên 75 tuổi;

Bệnh mạch máu não;

Bệnh võng mạc xuất huyết do đái tháo đường;

Viêm tắc tĩnh mạch do nhiễm khuẩn hay tắc cầu nối động - tĩnh mạch tại nơi nhiễm khuẩn nặng.

Trường hợp có chảy máu ngắn nhiên hay ở vị trí khó can thiệp.

Loạn nhịp tim trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp do hội chứng tái tưới máu.

Điều trị bằng streptokinase trong thời gian từ 5 ngày đến 12 tháng sau đợt điều trị trước bằng streptokinase hoặc anistreplase, hoặc sau nhiễm liên cầu khuẩn (viêm họng do liên cầu khuẩn, thấp khớp cấp hoặc viêm cầu thận cấp thứ phát sau khi nhiễm liên cầu khuẩn) sẽ không đem lại hiệu quả do hiện tượng kháng streptokinase.

Tiêm tĩnh mạch streptokinase sẽ gây giảm đáng kể plasminogen và fibrinogen, đồng thời làm tăng thời gian thrombin (TT), thời gian cephalin-kaolin (TTTP) và thời gian prothrombin (TP). Những chỉ số này thường trở về bình thường trong vòng 12 - 24 giờ. Sự thay đổi nói trên cũng có thể xảy ra ở một số người bệnh tiêm streptokinase vào động mạch vành.

Trước khi bắt đầu điều trị làm tan huyết khối, nên có trước các kết quả về thời gian cephalin-kaolin hoặc nồng độ fibrinogen, hematocrit và số lượng tiểu cầu. Nếu đang điều trị bằng heparin, nên cho ngưng lại; và tới khi TT hay thời gian cephalin - kaolin có giá trị nhỏ hơn giá trị chứng bình thường 2 lần, thì mới tiến hành điều trị làm tan huyết khối. Trong khi truyền thuốc, sự giảm nồng độ plasminogen và fibrinogen cũng như sự tăng nồng độ sản phẩm giáng hóa của fibrin/fibrinogen (2 yếu tố kéo dài thời gian đông máu), chứng tỏ có hiện tượng làm tan huyết khối. Vì vậy, hiệu quả điều trị bằng phương pháp này có thể được chứng minh bằng cách đo TT, thời gian cephalin - kaolin, TP hay nồng độ fibrinogen khoảng 4 giờ sau khi dùng thuốc. Nếu dùng heparin sau khi truyền streptokinase thì TT và thời gian cephalin - kaolin phải ít hơn giá trị chứng bình thường 2 lần.

Thời kỳ mang thai

Chưa có những công trình nghiên cứu về streptokinase trên quá trình sinh sản của súc vật. Chưa thấy có nguy cơ trực tiếp hay gián

tiếp quan trọng nào của thuốc trên bào thai. Về lý thuyết có thể xảy ra những tổn hại cho thai do điều trị, song không thấy báo cáo về thai bị xuất huyết hoặc quái thai do streptokinase vì thuốc truyền qua nhau thai rất ít. Mẫn cảm của trẻ sơ sinh đối với streptokinase do kháng thể có ở tử cung chỉ có nguy cơ khi bẩn thân đưa trẻ bắt buộc phải điều trị. Tác dụng điều trị làm tan huyết khối trên sự bám nhau thai ở thời kỳ đầu của thai kỳ chưa được chứng minh, nhưng trên thực tế không thấy tăng nguy cơ vỡ màng ối sớm, đẻ non hay xuất huyết nhau thai. Tuy nhiên, để đề phòng bong nhau thai sớm, không nên dùng streptokinase trong 18 tuần đầu của thai kỳ và trong thời gian có thai chỉ nên điều trị bằng streptokinase khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu về vấn đề này. Do bản chất của các chỉ định dùng thuốc và do nửa đời rất ngắn (khoảng 23 phút đối với phức hợp streptokinase - plasminogen) cho nên có cơ hội dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú và tiềm năng tiếp xúc với thuốc của trẻ đang bú là rất ít.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Huyết học: Chảy máu hay rỉ máu từ những vết mổ hay kim chọc. Xuất huyết nhỏ có thể xảy ra, chủ yếu ở những vị trí bị tổn thương. Xuất huyết nội tạng nặng ở đường tiêu hóa (kể cả xuất huyết gan), sinh dục, tiết niệu, sau màng bụng hoặc các vị trí trong não và đã dẫn đến tử vong.

Sốt: Có thể tăng nhiệt độ cơ thể lên 0,8°C hoặc cao hơn. Rét run, có thể kèm theo tình trạng sốt.

Tim mạch: Hạ huyết áp, đôi khi nặng, xảy ra trong khi truyền tĩnh mạch, không phải thứ phát sau xuất huyết hay sau phản ứng phản vệ. Hạ huyết áp thường chỉ tạm thời và có thể do tốc độ truyền streptokinase gây ra.

Loạn nhịp tim: Loạn nhịp nhĩ và/hoặc thất liên quan đến tưới máu trở lại. Loạn nhịp có liên quan nhất đến tưới máu trở lại bao gồm nhịp riêng tâm thất tăng, phức bộ thất sớm; ít gấp hơn là rung thất, phức bộ nhĩ sớm, rung nhĩ, nhịp bộ nối nhịp nhanh thất và nhịp chậm xoang.

Tắc mạch do cholesterol: Mảng tím xanh hình lưỡi dưới da, tím đầu ngón chân, suy thận cấp...

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Dị ứng bao gồm: Đỏ mặt hay đỏ da, đau đầu, đau cơ, buồn nôn, phát ban ở da, mày đay hoặc ngứa, khó thở hoặc thở khò khè.

Máu: Xuất huyết dưới da (thâm tím da), nghẽn mạch do cholesterol.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Dị ứng nặng hay phản ứng phản vệ (sắc mặt thay đổi, thở gấp hay không đều, phù kiều dị ứng ở mí mắt, mặt, miệng, môi hay lưỡi, sung húp ở mí mắt hoặc sung quanh mắt, thở ngắn hoi, thở không đều, tức thở, phát ban ở da, mày đay, và/hoặc ngứa) cũng có thể bị sốc phản vệ, tụt huyết áp.

Hô hấp: Suy hô hấp.

Các hiện tượng khác: Viêm tĩnh mạch gần chỗ tiêm truyền, phù phổi không do tim, bệnh đa rãnh kinh, tăng transaminase huyết thanh tạm thời.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể điều trị ADR bằng các thuốc kháng histamin và corticoid; đôi khi các thuốc này được dùng kèm với streptokinase để làm giảm nguy cơ của những phản ứng đó. Khi có hiện tượng phản vệ có thể dùng adrenalin.

Khi bị nhịp tim chậm, nếu cần có thể dùng atropin.

Loạn nhịp do tưới máu trở lại: Có thể dùng 1 thuốc chống loạn nhịp thích hợp như lidocain hoặc procainamid. Đối với nhịp nhanh thất

hoặc rung thất: Đánh sôc tim nếu cần.

Hạ huyết áp đột ngột khi truyền nhanh: Giảm tốc độ truyền; dùng dung dịch tăng thể tích máu (trừ dextran), atropin và/hoặc dopamin nếu lâm sàng cho phép.

Sốt cao: Dùng paracetamol nếu cần; không dùng aspirin.

Khi bị xuất huyết nặng không kiểm soát được, cần phải ngừng truyền streptokinase ngay. Dùng acid tranexamic, acid aminocaproic hay aprotinin có thể có lợi trong trường hợp này. Điều trị thay thế bằng khói hồng cầu có thể thích hợp hơn máu toàn phần; cũng có thể dùng các chế phẩm của yếu tố VIII. Tăng thể tích máu có thể cần thiết, nhưng không nên dùng dextran do có tác dụng úc chế tiêu cầu.

Liều lượng và cách dùng

Pha thuốc: Nên thêm từ dung môi vào lọ chứa streptokinase, để nghiêng và quay tròn nhẹ nhàng, tránh lắc vì có thể tạo bọt. Dung dịch này có thể pha loãng thêm sau.

Đối với huyết khối động mạch vành và nhồi máu cơ tim: Sau khi khởi đầu triệu chứng của bệnh, cho dùng streptokinase càng sớm càng tốt, tốt nhất trong vòng 3 - 6 giờ. Có thể truyền tĩnh mạch hay truyền động mạch vành.

Theo đường tĩnh mạch: Truyền 1 500 000 dvqt trong vòng 60 phút. **Theo đường động mạch vành:** Khởi đầu dùng một liều lớn 15 000 - 20 000 dvqt (trong giới hạn 10 000 - 30 000 dvqt) pha loãng vào một thể tích nhỏ dịch pha loãng thích hợp, rồi đưa vào đúng động mạch vành bị huyết khối trong thời gian từ 15 giây đến 2 phút, sau đó duy trì liều 2 000 - 4 000 dvqt/phút trong 60 phút.

Đối với tắc nghẽn mạch phổi, huyết khối tĩnh mạch sâu, huyết khối và tắc động mạch: Sau khi khởi đầu tình trạng huyết khối, cho dùng streptokinase càng sớm càng tốt, tốt nhất trong vòng 7 ngày. Liều 250 000 dvqt cần được đưa vào trong 30 phút nhằm trung hòa các kháng thể kháng liên cầu khuẩn. Sau đó truyền liều duy trì 100 000 dvqt/giờ, trong 24 - 72 giờ để điều trị nghẽn mạch phổi (thường là 24 giờ) hay huyết khối hoặc nghẽn động mạch, hoặc trong 72 giờ để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu. Nếu sau 4 giờ điều trị không có sự thay đổi đáng kể của chỉ số TT, hay bất kỳ chỉ số tan huyết nào khác so với mức chứng bình thường là có hiện tượng kháng streptokinase và nên ngừng thuốc ngay.

Trường hợp tắc ống nối động tĩnh mạch ở người bệnh lọc máu thận nhân tạo: Trước khi dùng streptokinase nên cố gắng làm sạch ống nối bằng cách cản thận bơm dung dịch muối có heparin. Nếu không thành công có thể sử dụng streptokinase sau khi các thuốc chống đông điều trị trước đã hết tác dụng. Thủ thuật thông thường là truyền 250 000 dvqt streptokinase trong 2 ml dung dịch vào mỗi nhánh của ống nối bị tắc trong 25 - 35 phút qua một dụng cụ truyền định lượng. Kẹp các nhánh ống thông trong 2 giờ và theo dõi chặt chẽ người bệnh để phát hiện những ADR. Sau 2 giờ, hút các chất trong các nhánh ống thông vừa được tiêm truyền ra và bơm rửa bằng dung dịch muối sinh lý, rồi nối ống thông lại.

Tương tác thuốc

Tương tác của streptokinase với các thuốc khác chưa được nghiên cứu kỹ.

Các thuốc chống đông và kháng tiêu cầu: Dùng streptokinase kết hợp với các thuốc chống đông và/hoặc các chất ức chế tiêu cầu được chỉ định để phòng ngừa hiện tượng tắc nghẽn sau khi làm tan huyết khối ở động mạch vành. Tuy nhiên do phương pháp điều trị này chưa được chứng minh có ích lợi rõ rệt và có thể gây tăng nguy cơ biến chứng do xuất huyết, cho nên vẫn cần phải theo dõi cẩn thận.

Các thuốc có ảnh hưởng tới chức năng tiêu cầu: Trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp, người ta đã chứng minh aspirin có tác dụng

làm giảm tỷ lệ nhồi máu lại và giảm cơn đột quỵ. Dùng kết hợp streptokinase với aspirin làm tăng chút ít nguy cơ bị xuất huyết nhỏ nhưng không tỏ ra làm tăng tỷ lệ xuất huyết lớn. Vì vậy nếu kết hợp điều trị streptokinase với aspirin hoặc các thuốc có ảnh hưởng tới chức năng của tiêu cầu (như dipyridamol) thì người bệnh phải được theo dõi cẩn thận để phát hiện xuất huyết.

Các thuốc chống tiêu sợi huyết: Tác dụng hoạt hóa plasminogen của streptokinase bị ức chế bởi các chất chống tiêu sợi huyết như acid aminocaproic. Các thuốc này được dùng để chống lại tác dụng làm tiêu fibrin của streptokinase.

Độ ổn định và bảo quản

Bột streptokinase dùng để tiêm phải được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Dung dịch streptokinase ổn định nhất ở pH 6 - 8. Nên pha chế ngay trước khi dùng bằng dung dịch dextrose tiêm 5% hoặc tốt nhất bằng dung dịch natri clorid 0,9%. Nếu không dùng ngay sau khi pha chế phải để dung dịch ở nhiệt độ 2 - 4 °C trong tủ lạnh. Tuy ở nhiệt độ này dung dịch ổn định được ít nhất 24 giờ, song vẫn nên tiêm tĩnh mạch ngay. Nếu không dùng trong vòng 8 giờ sau khi pha nên bỏ dung dịch đi. Hiện tượng lèn bông nhẹ (được miêu tả là những sợi mảnh, mờ trong) có thể xảy ra sau khi pha. Tránh lắc dung dịch sau khi pha vì có thể tăng tua bông hoặc tạo bọt. Có thể dùng dung dịch thuốc lèn bông nhẹ, nhưng nếu lèn bông nhiều phải vứt bỏ.

Tương kỵ

Streptokinase tương kỵ với dextran. Không cho thêm bất kỳ chất nào khác vào vật đựng dung dịch streptokinase hay cùng tiêm truyền vào một tĩnh mạch.

Quá liều và xử trí

Quá liều làm tăng nguy cơ gây ADR và tác dụng phụ.

Điều trị quá liều: Xem phần Hướng dẫn cách xử trí ADR.

Thông tin qui chế

Streptokinase có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

ST-Pase; Streptase; Streptoken.

STREPTOMYCIN

Tên chung quốc tế: Streptomycine.

Mã ATC: A07AA04, J01GA01.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ thuốc bột dạng muối sulfat để pha tiêm: 1 g (tính theo streptomycin base).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Streptomycin là một kháng sinh nhóm aminoglycosid, dẫn xuất từ *Streptomyces griseus* có tác dụng diệt khuẩn, bằng cách ngăn cản quá trình tổng hợp bình thường protein của vi khuẩn.

Phổ kháng khuẩn của streptomycin bao gồm vi khuẩn Gram âm hiếu khí và một số vi khuẩn Gram dương; streptomycin không có tác dụng với vi khuẩn yếm khí. Streptomycin có hoạt tính đặc biệt chống *M. tuberculosis* và *M. bovis*. Streptomycin cũng có hoạt tính chống một số vi khuẩn Gram dương và Gram âm hiếu khí như: *Brucella*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Aerobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococci faecalis*, *Streptococcus viridans*, *Haemophilus ducreyi*,

Haemophilus influenzae.

Các chủng trực khuẩn Gram âm và cầu khuẩn Gram dương kháng streptomycin đã xuất hiện, làm hạn chế áp dụng điều trị của streptomycin. Nhiều chủng thường nhạy cảm với streptomycin nhưng sau vài ngày hoặc vài tuần điều trị đã trở nên kháng. Hầu hết các chủng *Pseudomonas aeruginosa* kháng streptomycin. Vì khuẩn kháng framycetin, kanamycin, neomycin và paromomycin thường xuất hiện kháng chéo với streptomycin, mặc dù các chủng kháng streptomycin đôi khi đáp ứng với một trong các thuốc trên. Do kháng thuốc rộng nên thường không dùng streptomycin trong các bệnh nhiễm khuẩn do Gram âm hiếu khí thông thường nữa. Hiện nay streptomycin được dùng phối hợp cùng các thuốc chống lao khác để điều trị bệnh lao; phối hợp với các thuốc kháng khuẩn khác để điều trị các bệnh do *Mycobacteria* khác hoặc một số bệnh nhiễm khuẩn khác.

Dược động học

Một giờ sau khi tiêm bắp 1 g streptomycin (dạng muối sulfat), nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt khoảng 25 - 50 microgam/ml và giảm dần khoảng 50% sau 5 - 6 giờ. Nửa đời của streptomycin khoảng 2,5 giờ. Streptomycin phân bố vào hầu hết các mô và dịch cơ thể, trừ não. Nồng độ đáng kể trong dịch màng phổi và hang lao, nồng độ thấp trong dịch não tuy ngay cả khi màng não bị viêm. Streptomycin thâm qua màng nhau thai, nồng độ ở dây rốn tương đương trong máu mẹ. Một lượng nhỏ streptomycin phân bố vào sữa. Khoảng 34% streptomycin liên kết với protein huyết tương. Streptomycin thải trừ nhanh qua lọc cầu thận; ở người bệnh có chức năng thận bình thường khi dùng liều 600 mg streptomycin có khoảng 29 - 89% thải trừ nguyên dạng ra nước tiểu trong 24 giờ. Nửa đời thải trừ từ 4 - 10 giờ ở trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non; 2 - 4,7 giờ ở người lớn, kéo dài hơn ở người bị suy thận (50 - 111 giờ với người suy thận nặng), có thể dài hơn nữa nếu suy giảm cả chức năng thận và gan. Bất kỳ một sự suy giảm chức năng lọc cầu thận nào đều dẫn đến giảm thải trừ thuốc và làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương và trong các tổ chức. Khoảng 1% thuốc thải trừ qua mật. Một lượng nhỏ (< 1%) streptomycin thải trừ qua nước bọt, mồ hôi, nước mắt.

Streptomycin được loại bỏ bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Lao: Streptomycin được dùng kết hợp với isoniazid, rifampicin, ethambutol để điều trị lao.

Lao phổi cấp đờm có vi khuẩn lao tái phát, điều trị thất bại hoặc *M. tuberculosis* kháng isoniazid và/hoặc rifampicin hoặc khi không dung nạp được các thuốc hàng đầu: Streptomycin được coi là thuốc hàng thứ 2 được sử dụng trong phác đồ nhiều thuốc kéo dài tối thiểu 6 tháng (26 tuần). Streptomycin không còn được khuyến cáo dùng thay thế ethambutol trong các phác đồ điều trị ban đầu, trừ khi chủng lao được biết nhạy cảm với thuốc.

Nhiễm *Mycobacteria* khác: Streptomycin cũng được dùng kết hợp với các thuốc kháng khuẩn khác trong điều trị bệnh do *Mycobacteria* khác gây ra.

Bệnh tularemia (do *Francisella tularensis*), dịch hạch (do *Yersinia pestis*): Hầu hết các nhà lâm sàng cho rằng streptomycin là thuốc được lựa chọn để điều trị cả hai bệnh này.

Bệnh Brucella: Streptomycin phối hợp với tetracycline hoặc doxycycline.

Bệnh Melioidosis (do nhiễm khuẩn *Burkholderia mallei*): Streptomycin phối hợp với tetracycline hoặc cloramphenicol.

Bệnh u hạch bẹn và hạ cam (granuloma inguinale và chancroid): Streptomycin dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống nhiễm khuẩn khác.

Viêm màng trong tim: Streptomycin phối hợp với ampicilin, penicilin G, vancomycin thường có hiệu quả trong điều trị viêm màng trong tim do *Enterococcus*. Viêm màng trong tim do

Viridans Streptococci hoặc *S. bovis*, dùng streptomycin phối hợp với penicilin G nhưng hiện nay streptomycin được thay thế bằng gentamicin kết hợp với penicilin G.

Streptomycin cũng được dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống nhiễm khuẩn khác trong điều trị viêm đường tiết niệu, hô hấp và nhiễm khuẩn khác. Tuy nhiên, streptomycin chỉ được dùng khi vi khuẩn nhạy cảm với streptomycin và khi những thuốc chống nhiễm khuẩn khác không hiệu quả hoặc không chi định.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với streptomycin hoặc với các aminoglycosid khác (mẫn cảm chéo) hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhược cơ.

Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Dùng streptomycin liều cao kéo dài gây tai biến độc với tiền đình - ốc tai gây ù tai hoặc gây điếc vĩnh viễn không hồi phục. Khỏi đầu và định kỳ làm test kích thích nóng lạnh ở tai và kiểm tra thính lực khi điều trị bằng streptomycin dài ngày. Khi có biểu hiện ù tai, đánh trống tai hoặc cảm giác điếc ở tai cần thiết phải kiểm tra thính lực hoặc kết thúc đợt điều trị hoặc cả hai.

Cẩn thận với người dùng streptomycin để tránh phản ứng mẫn cảm ở da thường xuất hiện vào tuần thứ 2 và 3. Cũng như mọi chế phẩm tiêm bắp, chỉ tiêm streptomycin vào những cơ lớn và cẩn thận để giảm thiểu khả năng gây thương tổn thần kinh ngoại biên.

Hết sức thận trọng để chọn liều thích hợp với người bệnh suy thận. Với người tăng urê huyết trầm trọng, một liều đơn có thể tạo nồng độ thuốc cao trong máu vài ngày và có thể tích lũy gây độc trên tai. Khi điều trị dài ngày bằng streptomycin, kiềm hóa nước tiểu có thể giảm thiểu hoặc ngăn ngừa kích ứng thận.

Nồng độ đỉnh của streptomycin trong huyết thanh cao hơn 40 - 50 microgam/ml có thể gây nhiễm độc. Tránh dùng nồng độ kéo dài cao hơn 20 microgam/ml.

Trẻ em không được dùng streptomycin vượt quá liều đã khuyến cáo, vì đã gặp hội chứng ức chế TKTW ở trẻ dùng quá liều.

Trong điều trị bệnh hoa liễu như bệnh u hạch bẹn hoặc hạ cam, nếu nghi ngờ có kèm theo giang mai, phải thực hiện một số xét nghiệm thích hợp như thử nghiệm soi xoắn khuẩn trên kính hiển vi nền đèn trước khi bắt đầu điều trị và thực hiện kiểm tra huyết thanh hàng tháng, trong ít nhất 4 tháng.

Cũng như các kháng sinh khác, dùng thuốc này có thể gây phát triển các vi sinh vật không nhạy cảm, kể cả nấm. Nếu có bội nhiễm, phải thực hiện liệu pháp thích hợp.

Streptomycin có thể gây phản ứng viêm da nặng ở người nhạy cảm nên những người thường xuyên tiếp xúc với thuốc (dược sỹ, y tá,...) nên sử dụng phuong tiện bảo hộ (mặt nạ, găng tay cao su). Tránh sử dụng streptomycin tại chỗ và dạng hít.

Thời kỳ mang thai

Streptomycin gây thương tổn bào thai ở người mang thai, vì streptomycin qua nhau thai rất nhanh, vào tuần hoàn thai nhi và dịch nước ối; nồng độ thuốc ở các mô này thường ít hơn 50% nồng độ trong huyết thanh mẹ.

Vài trường hợp được thông báo về độc tính trên tai của streptomycin ở trẻ em do mẹ đã điều trị lao bằng streptomycin; trẻ sơ sinh bị điếc với phản xạ ốc tai - mi mắt âm tính. Ngoài thương tổn đối với dây thần kinh số 8, không có những dị tật bẩm sinh khác do dùng streptomycin gây nên. Dùng streptomycin ở 3 tháng đầu thai kỳ có thể gây điếc ở trẻ.

Thời kỳ cho con bú

Streptomycin thải qua sữa mẹ với lượng nhỏ. Tuy nhiên, streptomycin được hấp thu kém qua đường tiêu hóa, nên không thấy thông báo có vấn đề ở trẻ đang bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Cũng như các aminoglycosid khác, ADR quan trọng nhất là độc với tai, do tổn thương dây thần kinh ốc tai và tổn thương dây tiền đình gây chóng mặt, chèn dẫn truyền thần kinh - cơ, phản ứng quá mẫn và ít gây độc cho thận hơn so với các aminoglycosid khác.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tai: Khả năng độc đối với tiền đình ở trẻ em cao hơn người lớn. Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, yếu tố chủ yếu liên quan đến độc tính là liều dùng hàng ngày và tổng liều điều trị trong một thời gian nhất định. Khoảng 30% tai biến trên tiền đình xảy ra khi dùng liều 1 g/ngày trong 4 tháng, 5 - 15% trường hợp suy giảm khả năng nghe. Không nên dùng streptomycin quá 60 g tức 60 liều trong 2 tháng điều trị.

Chèn dẫn truyền thần kinh - cơ: Rối loạn thị lực (gấp ở 50% trường hợp), viêm dây thần kinh thị giác, dị cảm (thường xảy ra quanh móm và cũng có ở các vùng khác trên mặt và tay), viêm dây thần kinh ngoại biên.

Phản ứng dị ứng: Ngoại ban da (xảy ra ở 5% người bệnh 7 - 9 ngày sau mũi tiêm đầu tiên), ban đỏ, sốt, mày đay, phù Quincke, tăng bạch cầu ura eosin, hoại tử thương bì nhiễm độc, viêm da tróc da.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh và giác quan: Mất khứu giác một phần hoặc toàn bộ (sau điều trị một thời gian dài), viêm rễ thần kinh, viêm tủy và những biến chứng thần kinh khác. Ở bệnh nhân suy thận, nguy cơ phản ứng độc thần kinh cao hơn.

Chèn dẫn truyền thần kinh - cơ: Úc chế hô hấp, đau khớp, yếu cơ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh và giác quan: Mất tập trung tinh thần nhất thời.

Dị ứng: Hội chứng Stevens - Johnson, thiếu máu tan máu, suy thận, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm toàn bộ huyết cầu, thiếu máu không tái tạo, mất bạch cầu hạt ...

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Tim mạch: Giảm huyết áp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Độc tính của streptomycin liên quan chủ yếu đến liều dùng hàng ngày và tổng liều điều trị trong một thời gian nhất định. Thông thường, nồng độ đỉnh trong huyết tương nên duy trì ở mức giữa 15 và 40 microgam/ml và nồng độ đáy phải dưới 3 - 5 microgam/ml; ở Vương quốc Anh, nồng độ đáy trong huyết tương được khuyến cáo không được vượt quá 1 microgam/ml ở người bệnh trên 50 tuổi hoặc người có tổn thương thận. Tổng liều tích lũy vượt quá 100 g có thể gây tỷ lệ ADR cao hơn và chỉ được vượt trong một số trường hợp đặc biệt.

Khi thấy xuất hiện ADR, thì ngừng ngay điều trị bằng streptomycin. Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu, nên xử trí quá liều và phản ứng độc của streptomycin là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Các biện pháp gồm:

Thâm tách thận nhân tạo hoặc thâm tách màng bụng để loại streptomycin ở người suy thận.

Dùng thuốc kháng cholinesterase, muối calci, hoặc dùng liệu pháp hỗ trợ hô hấp bằng máy, điều trị chèn dẫn truyền thần kinh - cơ, gây yếu cơ hô hấp và úc chế hoặc liệt hô hấp (ngừng thở).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Streptomycin không được hấp thu qua đường ruột nên phải dùng đường tiêm bắp.

Streptomycin dùng tiêm bắp dưới dạng muối sulfat (streptomycin sulfat). Liều lượng tính theo streptomycin base.

Bột streptomycin hòa tan vào dung môi thích hợp (nước cất pha tiêm, natri clorid đẳng trương) trước khi dùng.

Streptomycin sulfat chỉ được dùng tiêm bắp sâu vào vùng cơ lớn. Ở người lớn, vị trí tiêm thích hợp nhất là phần tư mông trên - ngoài hoặc mặt giữa - bên cơ đùi hoặc cơ delta. Ở trẻ em, tốt nhất là tiêm vào mặt giữa bên cơ bắp đùi.

Chỉ tiêm vào cơ delta khi cơ này phát triển tốt như ở một số người lớn và trẻ lớn và phải thận trọng khi tiêm để tránh tổn hại dây thần kinh quay. Không được tiêm bắp vào vùng dưới và 1/3 giữa cánh tay. Cũng như tất cả những khi tiêm bắp, phải hút để tránh tiêm vô ý vào một mạch máu. Phải thay đổi vùng tiêm.

Nếu không dung nạp được tiêm bắp, có thể truyền tĩnh mạch qua một ống thông (catheter) luồn qua một tĩnh mạch ngoại biên hay trung tâm, dung dịch streptomycin chứa 12 - 15 mg/kg trong 100 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, truyền trong 30 - 60 phút.

Liều dùng:

Điều trị lao và các bệnh do Mycobacteria khác:

Không được dùng đơn độc streptomycin. Khi dùng hàng ngày trong một phác đồ điều trị lao, chi tiêm streptomycin trong vài tháng đầu, còn những thuốc khác vẫn phải tiếp tục cho hết liệu trình. Liều thường dùng ở người lớn là 15 mg/kg/ngày (tối đa 1 g). Liều giới hạn tối 10 mg/kg/ngày, liều tối đa nên giảm tối 500 - 750 mg/ngày cho người lớn trên 40 tuổi hoặc người có cân nặng dưới 50 kg. Với trẻ em, liều 15 mg/kg (tối đa 1 g), 1 lần/ngày. Theo giới thiệu của Tổ chức Y tế thế giới, liều cho trẻ em là 12 - 18 mg/kg, 1 lần/ngày. Ở người cao tuổi, dùng liều thấp hơn tùy theo tuổi, chức năng thận và chức năng dây thần kinh số 8. Khi dùng liệu pháp gián cách, liều thường dùng ở người lớn và trẻ em là 25 - 30 mg/kg (tối đa là 1,5 g), 2 - 3 lần/tuần. Theo Tổ chức Y tế thế giới, liều cho trẻ em là 12 - 18 mg/kg, 3 lần/tuần.

Streptomycin thường được tiêm bắp mỗi ngày một lần.

Bệnh tularemia:

Liều thường dùng ở người lớn là 10 - 15 mg/kg mỗi 12 giờ (tối đa 2 g/ngày), tiêm trong 7 - 14 ngày hoặc cho đến khi người bệnh hết sốt trong 5 - 7 ngày.

Người cao tuổi: 10 mg/kg/ngày, không quá 750 mg/ngày; khoảng cách chia liều nên điều chỉnh đối với người suy thận; một số thầy thuốc gợi ý không dùng quá 5 ngày/tuần hoặc nên dùng 20 - 25 mg/kg/liều, 2 lần/tuần.

Liều cho trẻ em là 30 mg/kg/ngày, chia 2 - 3 lần; dùng trong 10 ngày.

Bệnh Brucella:

Phối hợp với tetracyclin hoặc doxycyclin. Liều thường dùng ở người lớn là 1 g/ngày trong 14 - 21 ngày.

Liều cho trẻ em (từ 1 tháng đến 18 tuổi): 5 - 10 mg/kg, cách 6 giờ hoặc tổng liều hàng ngày có thể chia làm 2 - 3 lần.

Viêm màng trong tim do Streptococcus nhạy cảm với penicillin (nhóm viridans).

Khi phối hợp với penicillin, liều streptomycin thường dùng ở người lớn là 1 g, mỗi ngày 2 lần trong 1 tuần, sau đó là 500 mg, mỗi ngày 2 lần cho tuần tiếp theo. Người bệnh trên 60 tuổi dùng liều 500 mg, mỗi ngày 2 lần, trong 2 tuần.

Viêm màng trong tim do Enterococcus:

Phối hợp với penicillin, liều streptomycin thường dùng ở người lớn là 1 g, mỗi ngày 2 lần, trong 2 tuần, sau đó dùng liều 500 mg, mỗi ngày 2 lần trong 4 tuần. Nếu nhiễm độc tai, có thể phải ngừng streptomycin trước khi hoàn thành liệu trình 6 tuần.

Nhiễm khuẩn vú và nặng do các vi khuẩn nhạy cảm: Liều streptomycin thường dùng ở người lớn là 1 - 2 g/ngày, phân liều cách nhau 6 - 12 giờ/lần, tổng liều không quá 2 g/ngày. Trẻ em có thể dùng 20 - 40 mg/kg/ngày, phân liều cách nhau 6 - 12 giờ/lần trong 3 - 7 ngày. Với trẻ sơ sinh dùng liều 7,5 mg/kg, cứ 12 giờ/lần.

Khi có thể, phải giám sát thường xuyên nồng độ đỉnh và đáy của streptomycin trong huyết thanh và điều chỉnh liều để duy trì nồng độ mong muốn trong huyết thanh, đặc biệt khi có các yếu tố như tuổi cao, suy thận, thời gian điều trị dài có thể bị nhiễm độc. Nồng độ đỉnh và đáy trong huyết thanh không được vượt quá 20 - 30 microgam/ml và 5 microgam/ml (dưới 1 microgam/ml ở người suy thận hoặc người trên 50 tuổi). Nồng độ đỉnh trong huyết thanh của streptomycin lớn hơn 40 - 50 microgam/ml có thể liên quan đến độc tính.

Với người suy thận:

Giám sát chặt nồng độ đỉnh trong huyết thanh. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh không được quá 20 - 25 microgam/ml. Nếu không xác định được nồng độ thuốc trong huyết thanh, thì có thể điều chỉnh liều dựa trên hệ số thanh thải creatinin. Liều nạp ban đầu được khuyến cáo là 1 g, các liều sau được gợi ý như sau:

Cl _{cr} (ml/phút)	Liều lượng
50 - 80	7,5 mg/kg cho 24 giờ.
10 - 50	7,5 mg/kg cho 24 - 72 giờ.
<10	7,5 mg/kg cho 72 - 96 giờ.

Với những bệnh nhân phải lọc máu ngoài thận và thẩm phân màng bụng: Điều chỉnh liều sau thẩm phân.

Tương tác thuốc

Độc tính với thính giác tăng lên nếu dùng streptomycin cùng với acid ethacrylic, furosemid, manitol và có thể các thuốc lợi tiểu khác.

Streptomycin có thể làm tăng tác dụng và độc tính của carboplatin, colistimethat, cyclosporin, galactonitrat, thuốc chẹn thần kinh cơ.

Một số thuốc nhu amphotericin B, capreomycin, cephalosporin (thể hệ 2, 3 và 4), cisplatin, thuốc chống viêm phi steroid, vancomycin có thể làm tăng tác dụng/dộc tính của streptomycin.

Một số vắc xin: BCG, thương hàn bị giảm tác dụng khi dùng với streptomycin.

Các penicilin có thể làm giảm tác dụng/ độc tính của streptomycin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản lọ bột pha tiêm ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt nhất là 15 - 30 °C, tránh ánh sáng. Sau khi pha, dung dịch ổn định ít nhất 2 ngày ở nhiệt độ phòng hoặc 14 ngày nếu để ở 2 - 8 °C (tùy theo nhà sản xuất).

Tương kỵ

Streptomycin tương kỵ với acid và kiềm.

Quá liều và xử trí

Quá liều làm tăng độc tính với thính giác. Điều trị quá liều, xem phần "Hướng dẫn cách xử trí ADR".

Thông tin qui chế

Streptomycin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Mystrep; Strepto-Fatol; Trepmycin; Tsar Streptomycin.

SUCRALFAT

Tên chung quốc tế: Sucralfate.

Mã ATC: A02BX02.

Loại thuốc: Thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày; điều trị loét dạ dày, tá tràng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1 g/viên.

Hỗn dịch: 0,5 g và 1 g/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sucralfat là một muối nhôm của sulfat disacarid, dùng điều trị ngắn ngày loét hành tá tràng, dạ dày. Thuốc có tác dụng tại chỗ (ô loét) hơn là tác dụng toàn thân. Khi có acid dịch vị, thuốc tạo thành một phức hợp giống như bột hồ dính vào vùng niêm mạc bị tổn thương. Sucralfat không trung hòa nhiều độ acid dạ dày. Liều điều trị của sucralfat không có tác dụng kháng acid, tuy vậy khi bám dính vào niêm mạc dạ dày - tá tràng, tác dụng trung hòa acid của sucralfat có thể trở thành quan trọng để bảo vệ tại chỗ loét. Thuốc có ái lực mạnh (gấp 6 - 7 lần so với niêm mạc dạ dày bình thường) đối với vùng loét và ái lực đối với loét tá tràng lớn hơn loét dạ dày. Sucralfat đã tạo ra một hàng rào bảo vệ ô loét. Hàng rào này đã ức chế tác dụng tiêu protein của pepsin bằng cách ngăn chặn pepsin gắn vào albumin, fibrinogen... có trên bề mặt loét. Hàng rào này cũng ngăn cản khuyếch tán trở lại của các ion H⁺ bằng cách tương tác trực tiếp với acid ở trên bề mặt ô loét. Sucralfat cũng hấp thụ các acid mật, ức chế khuyếch tán trở lại acid glycocholic và bảo vệ niêm mạc dạ dày không bị tổn hại do acid taurocholic. Tuy nhiên tác dụng của sucralfat đối với acid mật trong điều trị loét dạ dày tá tràng chưa rõ ràng. Sucralfat được coi là thuốc bảo vệ tế bào niêm mạc đường tiêu hóa với ý nghĩa là đã tạo một hàng rào ở ô loét để bảo vệ ô loét không bị pepsin, acid và mật gây loét và do đó ô loét có thể liền được. Thuốc được coi là thuốc bảo vệ tế bào niêm mạc đường tiêu hóa.

Thuốc xuất hiện tác dụng sau 1 - 2 giờ và thời gian tác dụng tới 6 giờ.

Dược động học:

Hấp thu: Thuốc hấp thu rất ít (< 5%) qua đường tiêu hóa. Hấp thu kém có thể do tính phân cực cao và độ hòa tan thấp của thuốc trong dạ dày.

Phân bố: Chưa xác định được.

Chuyển hóa: Thuốc không chuyển hóa.

Thải trừ: 90% bài tiết vào phân, một lượng rất nhỏ được hấp thu và bài tiết vào nước tiểu dưới dạng hợp chất không đổi.

Chỉ định

Điều trị ngắn ngày (tới 8 tuần) loét tá tràng, loét dạ dày lành tính, viêm dạ dày mạn tính.

Phòng chảy máu dạ dày ruột khi loét do stress.

Viêm loét miệng do hóa trị liệu ung thư hoặc nguyên nhân khác do thực quản, dạ dày.

Viêm thực quản.

Dự phòng loét dạ dày tá tràng tái phát.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Thận trọng

Dùng thận trọng ở người suy thận do nguy cơ tăng tích lũy nhôm trong huyết thanh; nhất là khi dùng dài ngày. Trường hợp suy thận nặng, nên tránh dùng.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được tác dụng có hại đến thai. Thuốc hấp thu rất ít qua đường tiêu hóa. Tuy nhiên, khi mang thai chỉ nên dùng thuốc trong trường hợp thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết sucralfat có bài tiết vào sữa hay không. Nếu có bài tiết vào sữa mẹ, lượng sucralfat cũng sẽ rất ít, vì thuốc được hấp thu vào cơ thể rất ít.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Táo bón.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: ỉa chảy, buồn nôn, nôn, đầy bụng, khó tiêu, đầy hơi, khô miệng.

Ngoài da: Ngứa, ban đỏ.

Thần kinh: Hoa mắt, chóng mặt, mất ngủ, buồn ngủ.

Các tác dụng phụ khác: Đau lung, đau đầu.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Phản ứng quá mẫn: Ngứa, mày đay, phù Quincke, khó thở, viêm mũi, co thắt thanh quản, mặt phù to.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn của sucralfat ít gặp và cũng hiếm trường hợp phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Sucralfat nên uống vào lúc đói, uống trước bữa ăn hoặc trước khi đi ngủ.

Người lớn và trẻ em trên 15 tuổi:

Loét tá tràng, viêm dạ dày:

Uống 2 g/lần, mỗi ngày 2 lần (vào buổi sáng và trước khi đi ngủ) hoặc 1 g/lần, 4 lần/ngày (uống 1 giờ trước bữa ăn và trước khi đi ngủ), trong 4 đến 8 tuần, nếu cần có thể dùng tới 12 tuần. Liều tối đa 8 g/ngày.

Loét dạ dày lành tính:

Người lớn: 1 g/lần; ngày uống 4 lần.

Điều trị tiếp tục đến khi vết loét lành hẳn (kiểm tra bằng nội soi). Thường cần phải điều trị 6 - 8 tuần.

Nếu người bệnh có chứng cứ rõ ràng bị nhiễm *Helicobacter pylori*, cũng cần được điều trị để loại trừ vi khuẩn *H. pylori* tối thiểu bằng metronidazol và amoxicilin, phối hợp với sucralfat và với một thuốc chống tiết acid như thuốc ức chế H₂ histamin hay ức chế bom proton.

Phòng tái phát loét tá tràng:

1 g/lần, ngày uống 2 lần. Điều trị không được kéo dài quá 6 tháng. Loét tá tràng tái phát là do vi khuẩn *Helicobacter pylori*; để loại trừ *Helicobacter pylori*, cần cho một đợt điều trị mới bằng sucralfat phối hợp với kháng sinh.

Phòng loét do stress:

Uống 1 g/lần, 4 lần/ngày. Liều tối đa 8 g/ngày.

Phòng chảy máu dạ dày ruột khi loét do stress:

Uống 1 g/lần, 6 lần/ngày. Liều tối đa 8 g/ngày.

Viêm loét miệng:

Hỗn dịch 1 g/10 ml, súc miệng và nhổ hoặc súc miệng và nuốt 4 lần/ngày.

Trẻ em < 15 tuổi:

Dự phòng loét do stress ở trẻ em đang điều trị tăng cường, điều trị loét tá tràng dạ dày lành tính ở trẻ em:

1 tháng - dưới 2 tuổi: 250 mg/lần, 4 - 6 lần/ngày.

2 - dưới 12 tuổi: 500 mg/lần, 4 - 6 lần/ngày.

12 - 15 tuổi: 1 g/lần, 4 - 6 lần/ngày.

Người suy thận: Muối nhôm được hấp thu rất ít (< 5%), tuy nhiên, thuốc có thể tích lũy ở người suy thận. Phải thận trọng khi dùng.

Tương kỵ

Có thể dùng các antacid cùng với sucralfat trong điều trị loét tá tràng để giảm nhẹ chứng đau. Nhưng không được uống cùng một lúc vì antacid có thể ảnh hưởng đến sự gắn của sucralfat trên niêm mạc. Nên dặn người bệnh uống antacid trước hoặc sau khi uống sucralfat 30 phút.

Các thuốc cimetidin, ranitidin, ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, digoxin, warfarin, phenytoin, theophyllin, tetracycline khi uống cùng với sucralfat sẽ bị giảm hấp thu. Vì vậy phải uống những thuốc này 2 giờ trước hoặc sau khi uống sucralfat.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 25 °C. Dạng hỗn dịch không để đóng băng.

Thông tin qui chế

Sucralfat có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Eftisucral; Fudophos; Gellux; Ikofoate; Meyersucral; Miratex susp; Opesuma; Sarufone; Scratsuspension "Standard"; Sucrafar; Sucrahasan; Sucralfate; Sucramed; Sucrate gel; Sumatic; Sutra; Ul-Fate; Ulrika; Ventinat.

SULFACETAMID NATRI

Tên chung quốc tế: Sulfacetamide sodium.

Mã ATC: S01AB04.

Loại thuốc: Sulfonamid kháng khuẩn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc nhỏ mắt 10% (5 ml, 15 ml), 15%, 30% (chứa một số thành phần khác như paraben, benzalkonium clorid).

Mỡ tra mắt 10% (3,5 g).

Dung dịch dùng ngoài, hỗn dịch dùng ngoài, gel dùng ngoài, xà phòng: 10% (170 ml, 340 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sulfacetamid natri là một dẫn chất sulfonamid dễ tan trong nước, cho dung dịch trung tính nên ít kích ứng kết mạc hơn các sulfonamid khác và thường được dùng làm thuốc nhỏ mắt. Sulfacetamid natri thường có tác dụng kim khuẩn, nhưng ở nồng độ rất cao có thể diệt khuẩn. Sulfonamid cản trở vi khuẩn sử dụng acid para-aminobenzoic (PABA) hoặc acid para-aminobenzoic glutamic trong quá trình sinh tổng hợp acid folic, cần thiết cho sự phát triển của các vi khuẩn nhạy cảm. Chỉ những vi khuẩn tự tổng hợp acid folic mới bị ức chế bởi sulfonamid; những vi khuẩn có khả năng sử dụng tiền chất của acid folic hoặc acid folic có sẵn thì không bị tác động bởi các sulfonamid. Tác dụng chống vi khuẩn của sulfonamid bị giảm khi có máu hoặc mù vì chúng có chứa acid para - aminobenzoic.

In vitro, sulfonamid có phô tác dụng kháng khuẩn rộng chống vi khuẩn Gram dương (*Streptococcus, Pneumococcus*), vi khuẩn Gram âm (*Meningococcus, Gonococcus, E. coli, Shigella*)... và một số vi khuẩn khác bao gồm *Chlamydia trachomatis*. Tuy nhiên, những vi khuẩn trước đây nhạy cảm với sulfonamid, nay có tỷ lệ kháng ngày càng tăng, nên làm giảm khả năng sử dụng trong lâm sàng của thuốc này. Những vi khuẩn kháng với một sulfonamid thường kháng chéo với tất cả các sulfonamid. Những vi khuẩn kháng cao với sulfonamid thường kháng vĩnh viễn, nhưng thường hợp kháng nhẹ và trung bình thì có thể trở lại nhạy cảm.

Dược động học

Sulfonamid hấp thu không đáng kể qua niêm mạc, nhưng sau khi nhỏ dung dịch sulfacetamid 30% vào mắt thì một lượng nhỏ có thể được hấp thu vào giác mạc.

Chỉ định

Mắt: Điều trị và phòng viêm kết mạc, loét giác mạc và các nhiễm khuẩn nồng ở mắt (viêm bờ mi) do những vi khuẩn nhạy cảm; đau mắt hột và các nhiễm khuẩn *Chlamydia* khác (phụ thêm cho liệu pháp sulfonamid uống hoặc tetracyclin uống).

Phòng nhiễm khuẩn sau khi lấy dị vật hoặc khi có tổn thương ở mắt.
Trên da: Viêm da nhòn có vảy, nhiễm khuẩn da, mụn trứng cá thông thường.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với sulfacetamid. Trẻ em dưới 2 tháng tuổi.

Thận trọng

Thuốc có thể bị mắt tác dụng do mù có chứa acid para-aminobenzoic. Thuốc mỡ có thể làm chậm lành biểu mô giác mạc. Thận trọng với những chế phẩm có chứa sulfid vì nó có thể gây phản ứng quá mẫn. Mẫn cảm chéo có thể xảy ra khi trước đó có

dùng sulfonamid bằng các đường khác. Có thể làm các vi khuẩn không nhạy cảm kể cả nấm, phát triển quá mức.

Thời kỳ mang thai

Có thể dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Có thể dùng cho phụ nữ đang thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi dùng sulfacetamid tại chỗ trên mắt, có thể kích ứng tại chỗ, gây nóng rát hoặc xót, nhưng ít khi nặng đến nỗi phải ngưng thuốc. Sung huyết kết mạc hiêm xảy ra.

Liều lượng và cách dùng

Dùng cho mắt: Trẻ em trên 2 tháng tuổi và người lớn.

Thuốc mỡ 10% có thể bôi vào túi kết mạc dưới, 1- 4 lần/ngày và lúc đi ngủ. Một cách khác, thuốc mỡ được bôi vào buổi tối phối hợp với nhỏ thuốc ban ngày.

Dung dịch 10%: Nhỏ 1 - 2 giọt vào túi kết mạc dưới, có thể cách 2 - 3 giờ/lần, nhổ suốt ngày, đêm ít hơn, khoảng cách liều kéo dài ra khi có đáp ứng điều trị, thời gian điều trị thường 7 - 10 ngày. Nếu dùng dung dịch 15%: Nhỏ 1 - 2 giọt vào túi kết mạc dưới, ban đầu cách nhau 1 - 2 giờ, về sau, khoảng cách dài ra, tùy theo đáp ứng của người bệnh. Với nhiễm khuẩn nặng, nhỏ 1 giọt dung dịch 30% vào túi kết mạc dưới, cách 2 giờ/1 lần, hoặc lâu hơn, phụ thuộc vào mức độ nhiễm khuẩn.

Bệnh mắt hột: Nhỏ 2 giọt dung dịch 10%, cách 2 giờ/1 lần, phối hợp với uống sulfonamid hoặc tetracycline. Một cách khác: Bôi thuốc mỡ vào mỗi mắt, 2 lần mỗi ngày, trong 2 tháng, hoặc 2 lần mỗi ngày, trong 5 ngày đầu mỗi tháng, trong 6 tháng.

Trên da: Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi:

Mụn trứng cá: Bôi một lớp mỏng lên vùng da bị bệnh, 2 lần/ngày. Viêm da nhòn: Thường bôi thuốc lúc đi ngủ và để qua đêm. Nếu nặng, có thể bôi 2 lần/ngày. Thời gian điều trị 8 - 10 lần bôi; khoảng cách liều có thể tăng khi thấy giảm nổi ban. Bôi 1 hoặc 2 lần/tuần, hoặc cách tuần 1 lần để phòng nổi ban.

Nhiễm khuẩn da: Bôi 2 - 4 lần/ngày đến khi hết nhiễm khuẩn.

Tương tác thuốc

Không nên dùng đồng thời với gentamicin sulfat, vì có đối kháng *in vitro*. Không dùng đồng thời với các dẫn xuất của acid para-aminobenzoic.

Không dùng với chế phẩm có chứa bạc.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trong lọ, ống kín, tránh ánh sáng. Không được dùng các dung dịch sulfacetamid natri đã biến màu.

Tương ky

Sulfacetamid natri tương ky với các chế phẩm có chứa bạc. Có thể tạo tủa với kẽm sulfat, tùy thuộc vào nồng độ của thuốc.

Quá liều và xử trí

Không có thông tin về trường hợp quá liều.

Thông tin qui chế

Sulfacetamid natri có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Sulfacetamid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Sulfa - Minh Hải.

SULFASALAZIN

Tên chung quốc tế: Sulfasalazine.

Mã ATC: A07EC01.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 500 mg, viên bao tan trong ruột 500 mg.

Đạn trực tràng 500 mg.

Hỗn dịch uống 250 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sulfasalazin là hợp chất của sulfapyridin và acid 5-aminosalicylic. Sulfasalazin được coi là một tiền dược, do sau khi uống, liên kết diazo bị phân cắt bởi hệ vi khuẩn đường ruột tạo thành sulfapyridin và acid 5-aminosalicylic (mesalamin) là các chất có tác dụng kháng khuẩn và chống viêm tại chỗ. Hiệu quả điều trị ở ruột của sulfasalazin là do các chất chuyển hóa tạo ra ở đại tràng. ADR của sulfasalazin bao gồm cả ADR gây ra bởi sulfapyridin và mesalamin. Ngoài ra, tác dụng của thuốc có thể còn do tác động của sulfasalazin: Làm thay đổi kiểu vi khuẩn chí đường ruột, làm giảm *Clostridium* và *E. coli* trong phân, ức chế tổng hợp prostaglandin là chất gây ỉa chảy và tác động đến vận chuyển chất nhầy, làm thay đổi bài tiết và hấp thu dịch và chất điện giải ở đại tràng và/hoặc ức chế miễn dịch. Sulfasalazin góp phần làm giảm các hoạt tính viêm ở bệnh viêm khớp dạng thấp nhưng vai trò của thuốc và các chất chuyển hóa trong tác dụng này còn chưa được biết rõ; sulfasalazin thường được dùng đơn độc hoặc phối hợp với corticosteroid để điều trị viêm loét đại tràng đang hoạt động, bệnh Crohn đang hoạt động, đặc biệt ở đại tràng. Sulfasalazin cũng được dùng làm thuốc làm thay đổi bệnh (DMARD) để điều trị viêm khớp dạng thấp nặng hoặc tiến triển. Sulfasalazin không khuyến cáo dùng điều trị viêm khớp dạng thấp ở thiếu niên vì có thể gây ADR nghiêm trọng.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, khoảng 10 - 15% liều sulfasalazin được hấp thu dưới dạng thuốc không chuyển hóa từ ruột non. Một tỷ lệ nhỏ sulfasalazin hấp thu được bài tiết qua mật vào ruột (tuần hoàn ruột - gan). Phần còn lại của liều uống sulfasalazin chuyển nguyên vẹn vào đại tràng, ở đây, liên kết diazo bị vi khuẩn chí ở đại tràng phân cắt thành sulfapyridin và mesalamin. Sulfapyridin được hấp thu nhanh ở đại tràng. Chỉ một lượng nhỏ mesalamin bị hấp thu ở đại tràng. Ở người cát đại tràng cho thấy 60 - 90% tổng liều được chuyển hóa theo cách này, nhưng mức độ chuyển hóa phụ thuộc vào cả hai hoạt tính của hệ vi khuẩn chí ở ruột và tốc độ chuyển vận của thuốc. Sự chuyển hóa thuốc ở đại tràng bị giảm ở người bị tiêu chảy (như trong bệnh viêm ruột hoạt động).

Sau khi uống 1 liều đơn 2 g sulfasalazin ở người khoẻ mạnh, nồng độ đỉnh sulfasalazin huyết tương đạt 14 microgam/ml trong vòng 1,5 - 6 giờ. Nồng độ đỉnh sulfapyridin huyết tương đạt 21 microgam/ml trong vòng 6 - 24 giờ.

Sau khi uống 1 liều đơn 2 g sulfasalazin giải phóng chậm, nồng độ đỉnh sulfasalazin huyết tương đạt 6 microgam/ml trong vòng 3 - 12 giờ. Nồng độ đỉnh sulfapyridin huyết tương đạt 13 microgam/ml trong vòng 12 - 24 giờ.

Phân bố: Một lượng nhỏ sulfasalazin được hấp thu gắn mạnh vào protein huyết tương và cuối cùng thải trừ không chuyển hóa vào nước tiểu. Thuốc qua nhau thai và tìm thấy trong sữa mẹ.

Thải trừ: Nửa đời trung bình sulfasalazin huyết thanh là 5,7 giờ sau 1 liều đơn và 7,6 giờ sau nhiều liều. Nửa đời sulfapyridin 8,4 giờ sau 1 liều đơn và 10,4 giờ sau nhiều liều.

Sau khi phân tử sulfasalazin bị bẻ gãy ở đại tràng, 60 - 80% sulfapyridin được hấp thu và chuyển hóa mạnh ở gan nhờ acetyl hoá, hydroxyl hoá và liên hợp với acid glucuronic. Nồng độ đỉnh ở giai đoạn ổn định của sulfapyridin cao hơn ở người acetyl hoá chậm so với người acetyl hoá nhanh khi uống 1 liều tương tự. Người chuyển hóa chậm có ADR gấp 2 - 3 lần. Khoảng 60% liều

gốc sulfasalazin bài tiết vào nước tiểu dưới dạng sulfapyridin và các chất chuyển hoá. Cũng như sulfasalazin, sulfapyridin hấp thu qua nhau thai và vào sữa.

Mesalamin được hấp thu ít hơn nhiều, khoảng 1/3 mesalamin giải phóng được hấp thu và hầu hết được acetyl hóa và bài tiết vào nước tiểu.

Chỉ định

Viêm loét đại tràng, trực tràng chảy máu.

Bệnh Crohn thể hoạt động.

Viêm khớp dạng thấp ở người bệnh không đáp ứng với các thuốc giảm đau và thuốc chống viêm không steroid.

Chống chỉ định

Trường hợp quá mẫn với sulfasalazin, sulfonamid hoặc salicylat.

Loạn chuyển hóa porphyrin.

Suy gan hoặc thận nặng; tắc ruột hoặc tắc tiết niệu; trẻ em dưới 2 tuổi (vì thuốc có thể gây bệnh vàng da nhân).

Thận trọng

Người bệnh có tiền sử loạn tạo máu như mất bạch cầu hạt, thiếu máu không tái tạo.

Người bệnh thiếu hụt glucose-6 phosphat dehydrogenase.

Người bệnh dị ứng nặng.

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

Phải thận trọng khi dùng để điều trị viêm khớp dạng thấp thiếu niên vì có thể gây phản ứng giống bệnh huyết thanh.

Thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc khác: Thuốc chống đông cumarin hoặc dẫn chất indandion, các thuốc gây tan máu, các thuốc độc với gan và methotrexat.

Phải kiểm tra công thức hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu, chúc năng gan, thận khi bắt đầu điều trị, mỗi tháng kiểm tra một lần trong 3 tháng đầu điều trị.

Thời kỳ mang thai

Sulfasalazin và sulfapyridin đi qua nhau thai. Chưa có đầy đủ các nghiên cứu đối với phụ nữ mang thai. Một vài nghiên cứu cho thấy sulfasalazin có thể gây dị dạng cho bào thai, nên cần phải thận trọng khi dùng sulfasalazin cho phụ nữ mang thai và phải bổ sung acid folic (xem thêm phần tương tác thuốc).

Thời kỳ cho con bú

Sulfasalazin bài tiết vào sữa mẹ với lượng nhỏ, nồng độ bằng khoảng 30 - 60% trong huyết thanh mẹ. Tuy nhiên, sulfonamid ở liều thấp cũng gây thiếu máu tan máu nặng ở trẻ sơ sinh bị thiếu hụt glucose-6 phosphat dehydrogenase. Do vậy, phải cực kỳ thận trọng khi dùng thuốc đối với bà mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nói chung, ít gặp những ADR nặng gây ra bởi sulfasalazin, nhưng những phản ứng nhẹ thì xảy ra thường xuyên. Khoảng 75% các phản ứng có hại xảy ra trong vòng 3 tháng đầu điều trị, đặc biệt khi liều dùng vượt quá 4 g/ngày, hoặc khi nồng độ sulfapyridin trong huyết thanh cao hơn 50 microgam/ml. Những phản ứng như chán ăn, buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hóa và đau đầu xảy ra ở 1/3 số người bệnh và liên quan đến liều sulfapyridin trong huyết thanh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau đầu, sốt, chán ăn.

Máu: Giảm bạch cầu, thiếu máu tan máu, chứng đại hồng cầu.

Tiêu hóa: Đau bụng, buồn nôn, đau thượng vị.

Da: Ngoại ban, nổi mày đay, ngứa, ban đỏ.

Gan: Tăng nhát thời transaminase.

Phản ứng khác: Giảm tinh trùng có hồi phục.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi.

Máu: Mắt bạch cầu hạt.

Tâm thần: Trầm cảm.

Tai: Ù tai.

Hiem gap, ADR <1/1 000

Miễn dịch: Bệnh huyết thanh, phù mạch.

Máu: Giảm toàn thể huyết cầu, mắt bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu nguyên đai hồng cầu.

Tiêu hóa: Viêm tụy.

Da: Luput ban đỏ hệ thống, hoại tử biểu bì (hội chứng Lyell), hội chứng Stevens - Johnson, viêm da tróc vảy, nhạy cảm ánh sáng.

Gan: Viêm gan.

Hô hấp: Viêm phế nang xơ hóa, suy hô hấp, ho.

Cơ xương: Đau khớp.

Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại vi, viêm màng não vô khuẩn.

Tiết niệu: Hội chứng thận hư, protein niệu, hồng cầu niệu, tinh thể niệu.

Phản ứng khác: Nhận thức về mùi, vị bị thay đổi.

Nhận xét

Người bệnh có tiền sử luput ban đỏ hệ thống, tiền sử nhiễm độc ở gan hoặc máu có liên quan tới sulfonamid thường có nguy cơ cao xảy ra các ADR nặng khi điều trị lại với sulfonamid. Những trường hợp viêm màng não vô khuẩn chỉ thấy thông báo ở những người bệnh đã có bệnh khớp dạng thấp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần ngừng thuốc ngay khi có phản ứng mẫn cảm, và cho dùng các thuốc kháng histamin hoặc corticoid.

Liều lượng và cách dùng

Nên uống thuốc sau bữa ăn hoặc cùng thức ăn. Uống thuốc với một cốc nước đầy và uống thêm nhiều nước trong ngày. Tổng liều trong ngày nên chia thành nhiều liều nhỏ. Viên giải phóng chậm phải nuốt không nhai.

Trẻ em:

Điều trị đợt cấp viêm loét đại tràng nặng và vừa, bệnh Crohn hoạt động:

Trẻ từ 2 - 12 tuổi: Uống 10 - 15 mg/kg (tối đa 1 g), 4 - 6 lần/ngày, uống đến khi thuyên giảm; nếu cần, tăng tối đa 60 mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần uống.

Từ 12 - 18 tuổi: Uống 1 - 2 g, 4 lần/ngày, uống đến khi thuyên giảm.

Điều trị duy trì viêm loét đại tràng nhẹ, vừa và nặng:

Trẻ từ 2 - 12 tuổi: Uống 5 - 7,5 mg/kg (tối đa 500 mg), 4 lần/ngày.

Từ 12 - 18 tuổi: Uống 500 mg, 4 lần/ngày.

Điều trị viêm loét đại tràng và duy trì, bệnh Crohn hoạt động:

Đặt trực tràng: Trẻ từ 5 - 8 tuổi, 500 mg, 2 lần/ngày; từ 8 - 12 tuổi: 500 mg vào buổi sáng và 1 g vào buổi tối; từ 12 - 18 tuổi: 0,5 - 1 g, 2 lần/ngày.

Viêm đa khớp dạng thấp thiếu niên (viêm khớp vô căn thiếu niên):

Bệnh không đáp ứng với các salicylat hoặc NSAID.

Hoa Kỳ: Trẻ em ≥ 6 tuổi: Uống 30 - 50 mg/kg/ngày chia làm 2 lần, cho tới tối đa 2 g/ngày. Để giảm ADR về tiêu hoá, dùng viên bao tan trong ruột và liều đầu tiên phải bằng 1/4 - 1/3 liều duy trì dự kiến, sau đó hàng tuần tăng cho tới liều duy trì sau 1 tháng.

Vương quốc Anh: Không khuyến cáo.

Người lớn:

Viêm khớp dạng thấp:

Bắt đầu uống dạng viên bao tan trong ruột, liều 500 mg/ngày, uống trong tuần thứ nhất, sau đó tăng mỗi tuần thêm 500 mg, đến liều tối đa 2 - 3 g/ngày, chia làm 2 - 4 lần uống, tùy theo dung nạp thuốc và đáp ứng.

Viêm loét đại tràng, bệnh Crohn:

Uống: Điều trị đợt cấp, uống 1 - 2 g, 4 lần/ngày cho đến khi thuyên giảm (kết hợp dùng corticoid nếu cần thiết), tiếp theo dùng liều duy trì 500 mg, 4 lần/ngày.

Đặt trực tràng: Dùng riêng hoặc kết hợp với đường uống, 0,5 - 1 g vào buổi sáng và tối sau khi đi đại tiện.

Tương tác thuốc

Sinh khả dụng của digoxin bị giảm khi dùng đồng thời với sulfasalazin. Sulfasalazin ức chế sự hấp thu, ngăn cản chuyển hóa của acid folic nên có thể dẫn đến giảm nồng độ acid folic trong huyết thanh. Khi điều trị với sulfasalazin, cần bổ sung acid folic.

Các thuốc chống đông, các thuốc chống co giật hoặc các thuốc uống chống đái tháo đường có thể bị đẩy ra khỏi vị trí gắn protein và/hoặc chuyển hóa của các thuốc này có thể bị ức chế bởi các sulfonamid dẫn đến tăng hoặc kéo dài tác dụng hoặc độc tính. Cần phải điều chỉnh liều trong và sau khi điều trị bằng sulfasalazin.

Dùng đồng thời với các thuốc gây tan máu có thể làm tăng khả năng gây độc của thuốc.

Hiệu lực của methotrexat, phenylbutazon, sulfapyrazon có thể tăng lên khi dùng đồng thời với sulfonamid vì thuốc có thể bị đẩy ra khỏi vị trí liên kết với protein.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 15 - 30 °C, thuốc viên phải được bảo quản trong lọ nút kín, đạn trực tràng phải bảo quản nơi mát.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Buồn ngủ, chóng mặt, chán ăn, đau bụng, buồn nôn, nôn, sốt, thiếu máu tan máu.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Ngừng dùng thuốc ngay khi có phản ứng quá mẫn xảy ra. Có thể cho dùng thuốc kháng histamin hoặc corticoid để hạn chế dị ứng.

Rửa dạ dày, gây nôn, hoặc cho dùng thuốc tẩy khi cần. Kiềm hóa nước tiểu. Thúc đẩy lợi niệu nếu chức năng thận bình thường.

Thông tin qui chế

Sulfasalazin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Sibutra.

SULPIRID

Tên chung quốc tế: Sulpiride.

Mã ATC: N05AL01.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn thần.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 50 mg, 200 mg, 400 mg.

Viên nang: 50 mg.

Dung dịch uống: 200 mg/5 ml.

Ông tiêm: 100 mg/2 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sulpirid thuộc nhóm benzamid, có tác dụng chống rối loạn tâm thần và chống trầm cảm thông qua phong bế chọn lọc các thụ thể dopamin D_2 ở não. Có thể coi sulpirid như một thuốc trung gian giữa các thuốc an thần kinh (neuroleptic) và thuốc chống trầm cảm, vì sulpirid có cả hai tác dụng đó. Trái với đa số các thuốc an thần kinh khác đã phong bế cả hai loại thụ thể dopamin D_1 và D_2 , sulpirid có tác dụng chọn lọc hơn và chủ yếu là một chất đối kháng dopamin D_2 . Sulpirid tỏ ra không có tác dụng đến các thụ thể norepinephrin, acetylcholin, serotonin, histamin, hoặc

acid gamma aminobutyric (GABA). Tác dụng phụ ngoại tháp có tỷ lệ tương đối thấp và có thể một số tác dụng phụ khác của sulpirid được cho là do tính đặc hiệu của tác dụng phong bế thụ thể dopamin D₂ của sulpirid. Tính chất chọn lọc này đã dẫn đến nghiên cứu thuốc này để điều trị người bệnh bị chứng loạn động muộn. Có một số chứng cứ cho thấy sulpirid liều thấp (50 tới 150 mg/ngày) có tác dụng chống trầm cảm, còn liều cao hơn (800 mg/ngày tới 1000 mg/ngày) có tác dụng đối với các triệu chứng dương tính của bệnh tâm thần phân liệt. Tác dụng chống trầm cảm của sulpirid liều thấp được cho là do chủ yếu phong bế các thụ thể dopamin (autoreceptors), với hoạt hóa dẫn truyền của dopamin. Sulpirid cũng kích thích tiết prolactin, thuốc đã được nghiên cứu trong điều trị khi thiếu sữa mẹ và để cải thiện thuốc ngừa thai khi dùng progestin. Do sulpirid đã được chứng tỏ cải thiện lưu lượng máu và tiết niêm dịch ở niêm mạc dạ dày tá tràng nên thuốc cũng đã được nghiên cứu điều trị loét hành tá tràng. Thuốc cũng có tác dụng chống nôn và thuốc cũng đã từng được dùng điều trị chóng mặt, chứng đau nửa đầu.

Cho tới nay, các dữ liệu chưa đủ để đánh giá vị trí của sulpirid trong điều trị các bệnh thần kinh khác, trầm cảm, bệnh tâm căn, thiếu sữa mẹ hoặc bệnh loét dạ dày tá tràng. Tất cả các nghiên cứu về sulpirid đều trên một số lượng nhỏ người bệnh chưa đủ để đánh giá tính hiệu quả và tính an toàn của thuốc. Tác dụng phong tỏa chọn lọc thụ thể dopamin D₂ của sulpirid chưa tỏ ra làm giảm nhiều tác dụng phụ ngoại tháp và các tác dụng phụ khác. Loạn động muộn cũng đã được thông báo. Cho tới nay, các nghiên cứu về điều trị bệnh tâm thần phân liệt chưa cho thấy dùng sulpirid có lợi ích lâm sàng hơn các thuốc an thần kinh khác.

Dược động học

Hấp thu: Sulpirid được hấp thu chậm từ đường tiêu hóa. Sau khi uống 1 viên nén 200 mg, hoặc 1 viên nang 50 mg, nồng độ đỉnh của sulpirid trong huyết tương đạt được theo thứ tự 0,73 mg/lít và 0,25 mg/lít trong vòng từ 3 - 6 giờ. Sau khi uống 50 mg dung dịch, nồng độ đỉnh của sulpirid trong huyết tương đạt được 0,28 mg/lít trong vòng 4,5 giờ.

Sinh khả dụng dạng uống từ 25% đến 35%, thay đổi nhiều giữa các người bệnh.

Sau khi uống các liều từ 50 mg đến 300 mg, dược động học của sulpirid biến đổi theo tuyến tính.

Sau khi tiêm bắp liều 100 mg, nồng độ đỉnh của sulpirid trong huyết tương đạt được 2,2 mg/lít trong 30 phút.

Phân bố: Sulpirid phân bố nhanh vào các mô nhưng thâm ít qua hàng rào máu não. Thể tích phân bố: 0,94 lít/kg. Tỷ lệ liên kết với protein khoảng 40%. Sulpirid phân bố vào trong sữa mẹ và qua nhau thai.

Sulpirid chuyển hóa ít ở người. 92% liều sulpirid tiêm bắp thấy trong nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa. Thải trừ sulpirid chủ yếu qua lọc cầu thận vào nước tiểu.

Thanh thải toàn bộ: 126 ml/phút. Nửa đời trong huyết tương của thuốc khoảng 8 - 9 giờ.

Chỉ định

Tâm thần phân liệt cấp và mạn tính (do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định).

Trạng thái loạn thần cấp tính.

Điều trị triệu chứng ngắn ngày chứng lo âu ở người lớn trong trường hợp thất bại với các điều trị thông thường.

Rối loạn hành vi nặng ở trẻ em (vật vã, tự cắn một bộ phận cơ thể, động tác định hình), đặc biệt trong hội chứng tự kỷ.

Điều trị ngắn các trạng thái kích động, hung hăng gây gổ trong trạng thái loạn thần cấp và mẫn tính.

Chống chỉ định

Quá mẫn với sulpirid hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc. U túy thượng thận.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Trạng thái thần kinh trung ương bị ức chế, hôn mê, ngộ độc rượu và thuốc ức chế thần kinh.

Các u良性 thuộc prolactin (như adenom tuyến yên prolactin và ung thư vú).

Thận trọng

Phải thận trọng khi dùng sulpirid vì thuốc có thể gây ra hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh. Trong khi điều trị, nếu thấy sốt cao không rõ nguyên nhân, phải ngừng thuốc ngay vì sốt cao có thể là một biểu hiện của hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh.

Sulpirid kéo dài khoảng QT, phụ thuộc theo liều dùng. Tác dụng này làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim nặng đặc biệt là xoắn đinh, nhất là khi có nhịp tim chậm < 55 nhịp/phút, giảm kali huyết, khoảng QT dài bẩm sinh hay mắc phải (do phối hợp với một thuốc khác làm tăng khoảng QT). Trước khi dùng sulpirid, nếu có thể, phải loại trừ các yếu tố kể trên, nên làm thêm điện tâm đồ.

Phải thận trọng khi dùng sulpirid cho người cao tuổi, đặc biệt khi bị sa sút trí tuệ, khi có các yếu tố nguy cơ tai biến mạch máu não vì dễ bị hạ huyết áp đứng, dễ ngã, buồn ngủ và tác dụng ngoại tháp. Nguy cơ tử vong thường tăng lên khi dùng các thuốc chống loạn thần ở lứa tuổi này.

Phải theo dõi glucose huyết cho người đái tháo đường hoặc có nguy cơ đái tháo đường khi bắt đầu điều trị sulpirid.

Trong các trường hợp suy thận, cần giảm liều sulpirid và tăng cường theo dõi. Nếu suy thận nặng, nên cho điều trị từng đợt ngắn đoạn.

Cần tăng cường theo dõi các đối tượng sau:

Người bị động kinh vì có khả năng ngưng co giật bị hạ thấp.

Người uống rượu hoặc đang dùng các loại thuốc chứa rượu vì làm tăng buồn ngủ.

Người bị hung cảm nhẹ, sulpirid liều thấp có thể làm các triệu chứng nặng thêm.

Thời kỳ mang thai

Duy trì một cân bằng về tâm lý cho bà mẹ suốt thời kỳ mang thai là điều mong muốn. Nếu cần phải dùng thuốc để duy trì cân bằng đó, phải cho thuốc hoặc tiếp tục dùng thuốc với liều hiệu quả suốt thời kỳ mang thai. Theo dõi các bà mẹ mang thai dùng thuốc chưa thấy tác dụng dị ứng đặc biệt nào do sulpirid. Các thuốc an thần kinh tiêm dùng trong trường hợp cấp cứu có thể gây hạ huyết áp cho mẹ. Mặc dù chưa có trường hợp nào được mô tả ở trẻ sơ sinh, nhưng về lý thuyết nếu tiếp tục dùng vào giai đoạn cuối mang thai, nhất là dùng liều cao sulpirid có thể gây: Tim nhanh, tăng kích thích, trương bụng, chậm ra phân xu, tăng trương lực cơ, run, ngủ. Do đó, sulpirid có thể dùng bất cứ giai đoạn nào trong thời kỳ mang thai. Phải theo dõi trẻ sơ sinh để phát hiện các triệu chứng kể trên.

Thời kỳ cho con bú

Sulpirid phân bố vào sữa mẹ với lượng tương đối lớn và có thể gây ADR đối với trẻ bú mẹ. Vì vậy phụ nữ đang cho con bú không nên dùng hoặc ngừng cho con bú nếu dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn(ADR)

Sulpirid dung nạp tốt. Khi dùng liều điều trị, ADR thường nhẹ hơn các thuốc chống loạn thần khác.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Mất ngủ hoặc buồn ngủ.

Nội tiết: Tăng prolactin máu, tăng tiết sữa, rối loạn kinh nguyệt hoặc vô kinh.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Kích thích quá mức, hội chứng ngoại tháp (ngồi không yên, vẹo cổ, cơn quay mắt), hội chứng Parkinson.

Tim mạch: Khoảng QT kéo dài (gây loạn nhịp, xoắn đinh).

Hiem gap, ADR < 1/1 000

Nội tiết: Chứng vú to ở đàn ông.

Thần kinh: Loạn vận động muộn, hội chứng sốt cao ác tính do thuốc an thần kinh.

Huyết áp: Hạ huyết áp thể đứng, chậm nhịp tim hoặc loạn nhịp.

Khác: Hạ thân nhiệt, nhạy cảm với ánh sáng, vàng da do ứ mật.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường nhẹ và ít xảy ra. Nếu có hội chứng ngoại tháp có thể giảm liều hoặc dùng thuốc chống Parkinson kháng cholinergic. Nếu có biểu hiện của hội chứng sốt cao ác tính, phải ngừng ngay thuốc. Để phòng bị xoắn đinh cần tránh phối hợp với các thuốc làm giảm kali, hoặc kéo dài khoảng QT.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn:

Tâm thần phân liệt:

Triệu chứng âm tính của tâm thần phân liệt: Khởi đầu uống 200 - 400 mg/lần, ngày 2 lần, tối đa 800 mg/ngày, nếu cần.

Triệu chứng dương tính của tâm thần phân liệt: 400 mg/lần, ngày 2 lần. Tăng dần liều đến tối đa 1 200 mg/lần, ngày uống 2 lần.

Triệu chứng âm và dương tính kết hợp: 400 - 600 mg/lần, ngày uống 2 lần.

Dùng theo đường tiêm bắp: 200 - 800 mg/ngày.

Trẻ em:

Trẻ em trên 14 tuổi: Uống 3 - 5 mg/kg/ngày.

Trẻ em dưới 14 tuổi: Không có chỉ định.

Người cao tuổi:

Liều dùng cho người cao tuổi cũng giống như với người lớn, nhưng liều khởi đầu bao giờ cũng thấp rồi tăng dần.

Khởi đầu 50 - 100 mg/lần, ngày 2 lần, sau tăng dần đến liều hiệu quả.

Người suy thận:

Phải giảm liều dùng hoặc tăng khoảng cách giữa các lần dùng thuốc tùy thuộc độ Cl_{cr}.

Cl_{cr}: 30 - 60 ml/phút: Dùng liều bằng 2/3 liều người bình thường.

Cl_{cr}: 10 - 30 ml/phút: Dùng liều bằng 1/2 liều bình thường.

Cl_{cr} < 10 ml/phút: Dùng liều bằng 1/3 liều bình thường.

Hoặc có thể tăng khoảng cách giữa các liều bằng 1,5; 2 và 3 lần so với người bình thường.

Tuy nhiên, trường hợp suy thận vừa và nặng không nên dùng sulpirid, nếu có thể.

Điều trị triệu chứng ngắn chứng lo âu ở người lớn đã thất bại với các điều trị thông thường: Liều hàng ngày: Uống 50 - 150 mg trong tối đa 4 tuần.

Trẻ em (nang dùng cho trẻ trên 6 tuổi): Rối loạn hành vi nặng: liều hàng ngày: Uống 5 - 10 mg/kg.

Tương tác thuốc

Thuốc chủ vận dopamin không kháng Parkinson (Carbergolin, quinagolid) chống chỉ định phối hợp với sulpirid vì đối kháng lẫn nhau.

Thuốc chủ vận dopamin kháng Parkinson: Amantadin, apomorphin, bromocriptin, entacapon, lisurid, pergolid, piribedil, pramipexol,

ropinirol, selegilin: Đôi kháng lẫn nhau giữa dopamin và thuốc an thần kinh. Thuốc dopamin có thể gây hoặc làm nặng thêm các rối loạn tâm thần. Trong trường hợp cần thiết phải điều trị thuốc an thần kinh cho người bị bệnh Parkinson đang điều trị thuốc chủ vận dopamin, phải giảm dần liều thuốc dopamin cho tới khi ngừng hẳn (nếu ngừng thuốc này đột ngột, có nguy cơ bị hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh).

Thuốc an thần: Các dẫn chất của morphin (giảm đau, chống ho,

thay thế), thuốc an thần kinh, barbiturat, benzodiazepin, thuốc giải lo âu ngoài benzodiazepin như meprobamat, thuốc gây ngủ, thuốc chống trầm cảm an thần (amitriptylin, doxepin, mianserin, mirtazapin, trimipramin), kháng histamin H₁ gây ngủ, thuốc huyết

áp trung tâm, baclofen, thalidomid khi phối hợp làm tăng tác dụng ức chế hệ TKTU và làm giảm tính tinh túng, hạ huyết áp.

Thuốc có khả năng gây xoắn đinh chủ yếu các thuốc chống loạn nhịp loại I_a (quinin, hydroquinidin, disopyramid) và III (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) và các thuốc khác như bepridil, cisaprid, diphenamil, erythromycin tiêm tĩnh mạch, mizolastin, vincamin tiêm tĩnh mạch, moxifloxacin, spiramycin tiêm tĩnh mạch: Có nguy cơ làm tăng rối loạn nhịp tim, đặc biệt xoắn đinh.

Thuốc an thần kinh khác có thể gây xoắn đinh: Amisulpirid, clorpromazin, cyamemazin, droperidol, haloperidol, levomepromazin, pimozid, pipotiazin, sertindol, tiaprid, veraliprid: Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt xoắn đinh.

Sucralfat hoặc các thuốc kháng acid có chứa nhôm hoặc magnesi hydroxyd làm giảm hấp thu sulpirid. Vì vậy, nên dùng sulpirid sau khi uống các thuốc kháng acid khoảng 2 giờ để tránh tương tác.

Lithi: Làm tăng khả năng gây rối loạn ngoại tháp của sulpirid có thể do lithi làm tăng khả năng gắn sulpirid vào thụ thể dopaminergic D₂ ở não.

Levodopa: Đối kháng cạnh tranh với sulpirid và các thuốc an thần kinh, vì vậy chống chỉ định phối hợp sulpirid với levodopa. Có thể dùng liều thấp nhất có hiệu quả hai thuốc đó cho người bị bệnh Parkinson.

Rượu: Làm tăng tác dụng gây ngủ của thuốc, vì vậy tránh uống rượu và các thức uống có cồn trong khi dùng sulpirid. Mất tinh túng khi lái xe, vận hành máy móc.

Thuốc chẹn beta trong suy tim (bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol): Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt xoắn đinh. Cần theo dõi lâm sàng, điện tâm đồ.

Thuốc làm giảm kali huyết: Thuốc lợi tiểu giảm kali huyết, thuốc nhuận tràng kích thích, glucocorticoid, tetracosactid, amphotericin tiêm tĩnh mạch: Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt xoắn đinh. Cần điều trị giảm kali huyết trước khi cho dùng sulpirid và theo dõi lâm sàng, điện tâm đồ và điện giải đồ.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trong lọ nút kín tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Kinh nghiệm quá liều sulpirid còn ít. Khi quá liều có thể có loạn động với loạn trương lực cơ ở lưỡi và cổ họng. Một số người bệnh có hội chứng giống Parkinson nặng hơn, hội chứng an thần kinh. Sulpirid thải trừ một phần qua thẩm phán máu.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng. Hồi sức hô hấp tim mạch, theo dõi liên tục cho tới khi hồi phục (nguy cơ QT kéo dài và loạn nhịp thất). Nếu xuất hiện một hội chứng ngoại tháp nặng, có thể cho một thuốc kháng cholinergic.

Thông tin qui chế

Sulpirid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Ancicon; Anxita; Biosride; Cadipiride; Devodil 50; Docnotine; Dogatina; Dogmatil; Dognefin; Dogorilin; Dogracil; Dogtapine; Dogweisu Supide; Dolpirid; Dormatix; Grasulp; Huteladin; Kanpo; Lesulpin; Maxdotyl; Meyerdogtil; Neostoguard; Numed; Pirasul; Pisul; Spirilix; Stoguard; Sulpide; Sulpirid 50; Sulpragi; Suncip; Synedilerempharma; YoungIlSulris.

SUMATRIPTAN

Tên chung quốc tế: Sumatriptan

Mã ATC: N02CC01

Loại thuốc: Thuốc chủ vận thụ thể serotonin 5-HT_{1B, 1D}, thuốc chống đau nửa đầu.

Dạng thuốc và hàm lượng:

Viên nén (dưới dạng Sumatriptan succinat): 50 - 100 mg.

Dung dịch tiêm (dưới Sumatriptan dạng Sumatriptan succinat): 12 mg/ml.

Thuốc phun (xịt) mũi: 10 - 20 mg/ống. Mỗi ống tương đương 1 xịt duy nhất 10 mg hay 20 mg sumatriptan.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sumatriptan là một chất chủ vận chọn lọc của các thụ thể mạch máu 5-hydroxytryptamin-1 (5HT1d) không có tác dụng trên các typ phụ khác của thụ thể 5-HT (5HT2 cho đến 5HT7). Cơ chế bệnh sinh của cơn đau nửa đầu và đau nửa đầu kịch phát mạn tính (cluster headache) chưa biết rõ; do đó, cơ chế tác dụng chính xác của sumatriptan trong điều trị các chứng đau đầu đó cũng chưa được xác định. Các thụ thể mạch máu 5HT1d khu trú chủ yếu trên các mạch máu sọ não và gây co thắt. Ở động vật, sumatriptan gây co thắt chọn lọc tuần hoàn động mạch cảnh. Tuần hoàn động mạch cảnh tưới máu các mô ngoài sọ não và trong sọ não như màng não. Người ta cho rằng giãn mạch và/hoặc phì ở các mạch máu đó có thể tương ứng với cơ chế cơn đau nửa đầu ở người. Hơn nữa, kết quả nghiên cứu trên động vật cho thấy sumatriptan ức chế hoạt tính của dây thần kinh tam thoả. Hai tác dụng này (co mạch sọ não và ức chế hoạt tính của dây thần kinh tam thoả) có thể góp phần vào tác dụng chống cơn đau nửa đầu của sumatriptan ở người.

Dược động học:

Viên nén: Thuốc bắt đầu tác dụng 30 phút sau khi uống.

Dung dịch để phun mũi: Liều 10 mg/0,1 ml bắt đầu đỡ đau đầu sau khoảng 30 phút. Liều 20 mg/0,1 ml: Khoảng 15 phút sau.

Dung dịch tiêm dưới da: Bắt đầu tác dụng sau 10 - 15 phút.

Hấp thu:

Viên: Sau khi uống, sumatriptan hấp thu nhanh, 70% nồng độ tối đa đạt được trong 45 phút. Sau khi uống một liều 50 mg, nồng độ huyết tương trung bình tối đa khoảng 30 nanogam/ml (16 - 60 nanogam/ml).

Sinh khả dụng tuyệt đối khi uống: Trung bình 14%.

Sau khi uống, chuyển hóa bước đầu giảm ở người suy gan, làm tăng nồng độ sumatriptan trong huyết tương. Tăng tương tự cũng có thể xảy ra khi phun mũi. Một nghiên cứu về dược động học ở thiếu niên (12 - 17 tuổi) cho thấy nồng độ huyết tương tối đa trung bình là 13,9 nanogam/ml và nửa đời thải trừ trung bình là 2 giờ sau khi phun mũi liều 20 mg. Độ thanh thải và thể tích phân bố tăng theo tầm vóc của thiếu niên, nên thiếu niên nào nhẹ cân sẽ có nồng độ thuốc cao hơn.

Dung dịch phun mũi: Sau khi phun mũi, sumatriptan hấp thu nhanh, nồng độ huyết tương tối đa đạt được trong khoảng 1 - 1,5 giờ. Sau khi dùng một liều 20 mg, nồng độ huyết tương tối đa trung bình 13 nanogam/ml. Sinh khả dụng trung bình khoảng 16% sinh khả dụng sau khi tiêm dưới da, một phần do chuyển hóa bước đầu.

Dung dịch tiêm: Sau khi tiêm dưới da, sinh khả dụng trung bình 96% và nồng độ đỉnh đạt được trong 25 phút. Sau khi tiêm một liều 6 mg, nồng độ đỉnh huyết tương trung bình đạt 72 nanogam/ml.

Phân bố: Sau khi tiêm dưới da, sumatriptan phân bố nhanh và rộng khắp các mô trong cơ thể. Thể tích phân bố: 2,4 lít/kg. Sumatriptan gắn khoảng 14 - 21% vào protein ở nồng độ dao động từ 10 - 1 000 nanogam/ml.

Sumatriptan, giống như khi dùng serotonin ngoại sinh, không qua hàng rào máu não một lượng đáng kể ở động vật; tuy vậy, khi điều trị sumatriptan ở người, có một số tác dụng phụ như chóng mặt, ngứa buồn ngủ cho thấy thuốc phản忣 vào não. Nghiên cứu trên

nhau thai người cho thấy một lượng nhỏ sumatriptan qua nhau thai bằng vận chuyển thụ động. Sumatriptan phân bố vào sữa ở người và động vật; ở động vật, nồng độ sumatriptan trong sữa cao gấp 8 lần hơn nồng độ đồng thời trong huyết tương mẹ. Trong một số ít bà mẹ khoẻ mạnh cho con bú, tổng lượng sumatriptan tìm thấy trong sữa mẹ trung bình bằng 0,24% một liều duy nhất 6 mg tiêm dưới da, tương ứng với liều trung bình cho trẻ nhỏ 3,5% liều cho bà mẹ trên cơ sở điều chỉnh theo cân nặng.

Thải trừ: Sau khi tiêm dưới da một liều duy nhất (6 mg) hoặc cho uống (50 - 100 mg) ở người khoẻ mạnh, nửa đời thải trừ cuối cùng của thuốc là 1,5 - 2,6 giờ. Nửa đời thải trừ kéo dài khi dùng nhiều liều hoặc dùng liều cao duy nhất (300 - 400 mg) có thể chứng tỏ có tuần hoàn ruột - gan hoặc hấp thu qua đường uống kéo dài và không tác động nhiều đến dược lực học của thuốc. Phần lớn một liều sumatriptan bài tiết trong vòng 10 - 24 giờ. Sau khi phun sumatriptan vào mũi, nửa đời thải trừ khoảng 2 giờ.

Sumatriptan chuyển hóa ở gan và có thể cả ở đường tiêu hóa và đào thải vào nước tiểu và phân. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy sumatriptan được chuyển hóa bởi mono-oxidase (MAO), chủ yếu là isozym A (MAO-A); các chất ức chế enzym này có thể làm tăng nồng độ toàn thân của sumatriptan.

Chất chuyển hóa chính của sumatriptan là chất tương tự indol acid acetic không có hoạt tính. Một số chất chuyển hóa thứ yếu (một este glucuronid của dẫn chất indol acid acetic và một dẫn chất indol ethyl alcohol) đã được xác định.

Sumatriptan được bài xuất qua lọc cầu thận và bài tiết qua ống thận, tuy nhiên thanh thải huyết tương qua thận chỉ chiếm 22% thanh thải toàn thân 1176 - 1200 ml/phút. Do đường thải trừ chủ yếu là chuyển hóa ở gan, giảm thải trừ sumatriptan qua thận ít có khả năng có tác dụng lâm sàng quan trọng. Sau khi tiêm dưới da một liều duy nhất 6 mg, khoảng 22 và 38 - 53% liều được thải trừ vào nước tiểu dưới dạng thuốc không đổi và dưới dạng chất chuyển hóa indol acid acetic, theo thứ tự. Sau khi tiêm dưới da, khoảng 0,6 và 3,3% liều sumatriptan bài tiết vào phân dưới dạng sumatriptan không đổi và dưới dạng chất chuyển hóa indo acid acetic, theo thứ tự.

Chỉ định

Điều trị cơn đau nửa đầu có hoặc không có triệu chứng báo trước: Dung dịch phun mũi đặc biệt thích hợp với người bệnh buồn nôn và nôn trong cơn.

Điều trị cơn đau nửa đầu nặng, khi các điều trị khác không tác dụng trong các cơn trước. Điều trị cơn đau do mạch máu ở mặt (cơn đau nửa đầu kịch phát mạn tính, cluster headache): Dùng dung dịch tiêm.

Chống chỉ định

Quá mẫn với một trong các thành phần của thuốc.

Tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc bệnh lý thiếu máu cục bộ cơ tim, co thắt động mạch vành (đau thắt cơ tim kiểu Prinzmetal), bệnh lý mạch ngoại biên.

Tiền sử tai biến mạch máu não hoặc tai biến thiếu máu cục bộ não nhất thời.

Suy gan nặng.

Tăng huyết áp vừa hoặc nặng và tăng huyết áp nhẹ nhưng chưa kiểm soát được.

Không dùng để dự phòng đau nửa đầu hoặc điều trị đau nửa đầu liệt nửa người hoặc nền sọ.

Không dùng phối hợp ergotamin hoặc các dẫn chất của ergotamin (kẽm methysergid), IMAO (xem tương tác).

Sumatriptan không được tiêm tĩnh mạch vì có nguy cơ gây co thắt động mạch vành.

Thận trọng

Trước khi điều trị chứng đau đầu ở người chưa được chẩn đoán cơn đau nửa đầu hoặc đã được chẩn đoán nhưng có triệu chứng không điển hình, cần thiết phải thăm khám kỹ để loại trừ các bệnh lý thần kinh khác có tiềm năng nặng.

Cần chú ý người bệnh đau nửa đầu vì có nhiều nguy cơ bị tai biến mạch máu não hoặc thiếu máu não cục bộ nhất thời.

Sau khi uống sumatriptan, có thể có những triệu chứng nhất thời như đau ngực, cảm giác chèn ép ngực lan lên họng, làm nghĩ đến cơn đau thắt ngực. Không được uống thêm liều bổ sung và phải thăm khám ngay.

Không nên dùng sumatriptan cho người nghi có bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, kể cả những người nghiên cứu thuốc lá hoặc dùng thuốc thay thế có nicotin mà không được thăm khám tim mạch trước. Phải đặc biệt chú ý đến các phụ nữ mãn kinh và nam giới trên 40 tuổi có các yếu tố nguy cơ đó.

Đã có báo cáo một số ca hiếm hoi chứng serotonin (thay đổi trạng thái tâm thần, biểu hiện thần kinh thực vật và rối loạn thần kinh cơ) sau khi dùng phối hợp với một thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin và sumatriptan. Phải theo dõi sát người bệnh. Không nên phối hợp một triptan/thuốc chủ vận 5-HT1 với sumatriptan.

Người có tiền sử co giật vì có thể có nguy cơ hạ thấp ngưỡng gây động kinh.

Người suy gan hoặc suy thận.

Người mẫn cảm với sulfamid.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu thỏa đáng và kiểm soát tốt đánh giá dùng sumatriptan khi mang thai. Tuy nguyên nhân do thuốc chưa được xác định, đã có báo cáo một trường hợp không phát triển thể chai (corpus callosum) ở một trẻ nhỏ có mẹ dùng sumatriptan vào tuần 4 và tuần 6 thai kỳ. Chỉ dùng sumatriptan cho phụ nữ mang thai sau khi cân nhắc kỹ lợi ích và nguy cơ đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Sumatriptan phân bố vào sữa mẹ. Nhà sản xuất khuyến cáo phải tránh cho con bú trong 12 giờ sau khi mẹ uống, tiêm dưới da, hoặc phun mũi sumatriptan.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thực nghiệm lâm sàng:

Thường gặp ADR > 1/100

Hệ thần kinh: Chóng mặt, buồn ngủ, rối loạn cảm giác (đi cảm, giảm cảm giác).

Mạch máu: Huyết áp tăng nhất thời, xảy ra ngay sau điều trị, nóng bừng.

Hô hấp: Khó thở.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn (không xác định được do bệnh hay do thuốc).

Cơ xương và toàn thân: Cảm giác nặng nề (thường nhất thời, nhưng có thể nặng và xảy ra ở bất cứ bộ phận nào của cơ thể, kể cả lòng ngực và bụng).

Toàn thân và ở vị trí dùng thuốc: Đau, cảm giác nóng lạnh, cảm giác đè nén. Cảm giác yếu cơ, mệt mỏi (hai ADR này thường nhẹ và nhất thời).

Nghiên cứu:

Rất hiếm gặp: ADR < 1/10 000

Test gan bị rối loạn ít.

Sau khi đưa ra thị trường

Rất hiếm gặp: ADR < 1/10 000

Hệ miễn dịch (rất hiếm): Dị ứng ở da cho tới phản ứng phản vệ.

Thần kinh: Co giật, động kinh có tiền sử hoặc không. Run, loạn trương lực, rung giật nhăn cầu, ám điem.

Mắt: Rối loạn thị lực, nhìn đôi, giảm thị lực, mất thị lực (đôi khi

vĩnh viễn). Nhưng nhiều khi rối loạn thị lực cũng xảy ra trong cơn đau nửa đầu.

Tim mạch: Tim đập chậm, đập nhanh, đánh trống ngực, loạn nhịp tim, thiếu máu cục bộ cơ tim nhất thời trên ĐTD.

Mạch máu: Hội chứng Raynaud, giảm huyết áp.

Tiêu hoá: Viêm đại tràng thiếu máu cục bộ.

Cơ xương: Cứng gáy.

ADR liên quan đến đường dùng:

Phun mũi: Phổ biến nhất: Rối loạn vị giác, kích ứng nhẹ tạm thời, cảm giác bóng ở mũi, họng. Có thể chảy máu cam.

Tiêm: Đau do phản ứng ở chỗ tiêm. Nóng bừng, cảm giác nóng, nặng nề hay gấp hơn so với uống.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Sumatriptan thường dung nạp tốt khi dùng với liều khuyến cáo. Đa số các ADR do sumatriptan có tính chất tạm thời, nhẹ hoặc trung bình, tuy các ADR nặng về tim mạch (như co thắt động mạch vành, thiếu máu cục bộ cơ tim tạm thời, nhồi máu cơ tim, nhịp nhanh thất, rung thất) đã có báo cáo tuy hiếm ở người bệnh tiêm dưới da hoặc uống. Các ADR do thuốc thường xảy ra trong vòng 1 giờ sau khi tiêm hoặc uống sumatriptan và thường hết trong vòng 10 - 30 phút (tiêm dưới da) hoặc 1 giờ (uống). Tỷ lệ ADR do thuốc thường không thay đổi hoặc giảm khi dùng thuốc lặp lại nhưng nếu dùng liều cao hơn liều khuyến cáo, tỷ lệ ADR tăng lên. Cần tránh các ADR nặng về tim mạch bằng cách tránh dùng thuốc cho người có tiền sử tim mạch (xem chống chỉ định và thận trọng).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Sumatriptan có thể uống (không nhai, uống với một cốc nước đầy) hoặc tiêm nhưng chỉ được tiêm dưới da và nên dùng dạng sumatriptan succinat tiêm vào mặt bên của đùi hoặc cơ delta. Thuốc cũng có thể phun vào mũi. *Sumatriptan không được tiêm tĩnh mạch vì có nguy cơ gây co thắt động mạch vành.*

Đối với tất cả các dạng thuốc:

Sumatriptan không được dùng để dự phòng.

Nên dùng sumatriptan đơn độc để điều trị cơn đau nửa đầu.

Không khuyến cáo dùng cho người cao tuổi (trên 65 tuổi) vì chưa có nghiên cứu đầy đủ.

Liều lượng

Viên: Người lớn: Liều khuyến cáo uống 1 viên 50 mg, nên uống càng sớm càng tốt ngay sau khi cơn đau bắt đầu, mặc dù hiệu quả của thuốc có tác dụng ở bất cứ giai đoạn nào của cơn đau. Nếu không đỡ, không nên uống thêm liều thứ 2 trong cùng một cơn. Có thể dùng paracetamol, aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác. Sumatriptan có thể dùng cho những cơn sau tiếp theo. Nếu sau khi uống viên đầu tiên đã đỡ nhưng các triệu chứng lại tái lại, có thể dùng một viên thứ hai trong 24 giờ sau, với điều kiện phải bao gồm khoảng cách ít nhất 2 giờ giữa 2 lần uống. Liều 100 mg có thể cần cho một số người bệnh khi liều 50 mg không hiệu quả. Không được vượt quá 300 mg/24 giờ, giữ một khoảng cách tối thiểu 2 giờ giữa 2 lần uống.

Trẻ em dưới 18 tuổi: Không khuyến cáo dùng vì chưa nghiên cứu đầy đủ về tính an toàn và hiệu quả.

Dung dịch phun mũi: Người lớn và thiếu niên trên 12 tuổi: Liều khuyến cáo: 1 xịt vào 1 lỗ mũi. Liều 10 mg đã có hiệu quả và nên dùng đầu tiên. Liều 20 mg có hiệu quả nhất. Nếu không đỡ với liều 10 mg, cơn sau có thể dùng liều 20 mg. Không khuyến cáo dùng liều thứ hai trong cùng một cơn. Tuy vậy, cơn này có thể điều trị bằng paracetamol, aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác. Nếu đã đỡ với liều đầu tiên nhưng các triệu chứng lại xuất hiện lại, có thể dùng một liều thứ hai trong 24 giờ sau, với điều

kiện phải bao đàm một khoảng cách tối thiểu 2 giờ giữa 2 lần dùng thuốc. Không dùng quá 2 lần xịt trong 24 giờ.

Dung dịch tiêm: Dành cho người lớn trên 18 tuổi và dưới 65 tuổi: Con đau nửa đầu: 6 mg tiêm dưới da càng sớm càng tốt. Nếu không đỡ sau mũi tiêm đầu, không khuyến cáo tiêm mũi thứ hai trong cùng một cơn. Tuy vậy, cơn này có thể điều trị bằng paracetamol, aspirin, hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác. Sumatriptan có thể dùng cho con sau. Nếu đã đỡ sau mũi tiêm đầu, nhưng triệu chứng trở lại, có thể tiêm mũi thứ hai trong 24 giờ sau, với điều kiện bao đàm một khoảng cách tối thiểu 2 giờ giữa 2 lần tiêm.

Con đau nửa đầu ác tính mãn tính (cơn đau mạch máu ở mặt, cluster headache): Tiêm dưới da 6 mg/lần cho mỗi cơn.

Tương tác thuốc

Tránh dùng phối hợp sumatriptan với bất cứ thuốc nào sau đây: Dẫn chất ergot (cựa lúa mạch), chất ức chế MAO, sibutramin.

Làm tăng tác dụng/độc tính: Sumatriptan có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của dẫn chất cựa lúa mạch; thuốc điều hòa serotonin.

Nồng độ/tác dụng của sumatriptan có thể tăng do dẫn chất của cựa lúa mạch, thuốc ức chế MAO, sibutramin.

Làm giảm tác dụng: Chưa biết có tương tác quan trọng nào làm giảm hiệu lực của sumatriptan.

Độ ổn định và bảo quản

Tất cả các dạng thuốc: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30 °C trong bao bì kín.

Dung dịch tiêm và dung dịch phun mũi: Bảo quản tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Liều duy nhất tới 200 mg (đường trực tràng), 40 mg (đường mũi), trên 16 mg tiêm dưới da và uống 400 mg không gây ADR nào ngoài các ADR thông báo. Trong trường hợp quá liều, phải theo dõi người bệnh ít nhất 10 giờ và điều trị triệu chứng, nếu cần. Chưa biết tác dụng của thrombin máu và màng bụng đối với nồng độ sumatriptan trong huyết tương.

Đối với quá liều mãn tính, các dữ liệu hiện có từ theo dõi sau khi đưa ra thị trường và điều trị lâu dài cho thấy sumatriptan tiêm dưới da hoặc uống không phải tăng dần liều hoặc có hội chứng cai thuốc. Phải tránh dùng sumatriptan để dự phòng.

Thông tin quy chế

Sumatriptan có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Inta-TS 100; Migranol; Sumamigren 50; Sumig.

SUXAMETHONIUM CLORID (Succinylcholin clorid)

Tên chung quốc tế: Suxamethonium chloride.

Mã ATC: M03AB01.

Loại thuốc: Thuốc chẹn thần kinh - cơ khử cực.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: 20 mg; 50 mg; 100 mg/ml.

Lọ thuốc bột pha tiêm: 50 mg; 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Suxamethonium là thuốc chẹn thần kinh - cơ khử cực được sử dụng để làm giãn cơ. Các thuốc chẹn thần kinh - cơ khử cực cạnh tranh với acetylcholin ở thụ thể cholinergic tại bàn vận động và cũng như acetylcholin, chúng gắn vào các thụ thể đó gây nên khử cực. Tuy nhiên, do ái lực cao với thụ thể cholinergic và tính kháng acetylcholinesterase, thuốc gây khử cực kéo dài hơn acetylcholin.

Tác dụng này lúc đầu gây ra co cơ thoáng qua, thường thấy như giật bó cơ, sau đó ức chế dẫn truyền thần kinh - cơ. Khi chẹn thần kinh - cơ này không bị đối kháng, thậm chí có thể được tăng cường, bởi các thuốc kháng cholinesterase.

Dùng kéo dài hoặc nhắc lại các thuốc chẹn thần kinh - cơ khử cực có thể gây ra chẹn thần kinh - cơ giống như chẹn thần kinh - cơ không khử cực, dẫn đến suy hô hấp kéo dài hoặc ngừng thở.

Suxamethonium được dùng chủ yếu để gây giãn cơ trong các thủ thuật ngắn như đặt nội khí quản, nội soi, tiểu phẫu, liệu pháp gây sốc bằng điện hoặc bằng thuốc sau khi đã gây mê toàn thân. Suxamethonium là thuốc được chọn để giãn cơ xương trong thủ thuật chỉnh hình. Do thời gian tác dụng ngắn, suxamethonium thường là thuốc chẹn thần kinh - cơ khử cực được chọn cho thủ thuật kéo dài dưới 3 phút. Ngoài ra do thuốc bắt đầu tác dụng nhanh nên thích hợp cho tình trạng cấp cứu khi cần đặt nội khí quản nhanh. Thời gian tác dụng của suxamethonium có thể kéo dài bằng cách truyền tĩnh mạch liên tục hoặc chia thành liều nhỏ để tiêm.

Dược động học

Suxamethonium có khởi đầu tác dụng nhanh và thời gian tác dụng ngắn. Sau khi tiêm tĩnh mạch 10 - 30 mg suxamethonium clorid, ở người lớn khoẻ mạnh, tác dụng giãn cơ xuất hiện trong vòng 0,5 - 1 phút, kéo dài 2 - 6 phút và mất đi từ từ trong vòng 10 phút.

Thời gian tác dụng sau khi tiêm tĩnh mạch một liều đơn được xác định bởi sự khuếch tán thuốc ra khỏi bản vận động hơn là sự đào thải của thuốc do bị enzym thùy phân. Tuy nhiên, sau khi đạt được nồng độ tương đối ổn định trong máu, nếu tiếp tục truyền tĩnh mạch hoặc tiêm nhiều liều, thời gian tác dụng ngắn của thuốc là do bị thùy phân nhanh. Sau tiêm bắp, tác dụng xuất hiện trong 2 - 3 phút và kéo dài 10 - 30 phút. Thời gian tác dụng kéo dài ở những người bệnh có nồng độ cholinesterase giả trong huyết tương thấp. Sau khi tiêm suxamethonium nhanh chóng bị thùy phân bởi cholinesterase trong huyết tương thành succinylmonocholin. Succinylmonocholin chỉ có hoạt tính bằng 1/20 hoạt tính của suxamethonium và gây ra chẹn thần kinh - cơ không khử cực hơn là khử cực. Succinylcholin sau đó bị thùy phân chậm thành cholin và acid succinic. Khoảng 10% suxamethonium đào thải ở dạng không đổi qua nước tiểu. Một lượng nhỏ thuốc qua hàng rào nhau thai. Gen quyết định sự biểu hiện của cholinesterase rất đa dạng và hoạt tính enzym thay đổi giữa các cá thể.

Chỉ định

Hỗ trợ gây mê toàn thân, tạo thuận lợi cho đặt nội khí quản, giãn cơ trong phẫu thuật hoặc thông khí cơ học (thở máy), giúp mềm cơ trong nắn xương gãy.

Chống chỉ định

Bản thân hoặc gia đình có tiền sử sốt cao ác tính, bệnh cơ kèm tăng creatinkinase huyết thanh (CK hoặc CPK), glôcôm góc đóng, chấn thương xuyên thấu mắt, người bị rối loạn di truyền cholinesterase huyết tương, người mẫn cảm với thuốc. Người bệnh mới bị bỏng nặng, đa chấn thương, cắt nhiều dây thần kinh cơ xương hoặc chấn thương noron vận động ở vỏ não (noron vỏ não), tăng kali huyết, suy gan.

Thận trọng

Phải rất thận trọng và giảm liều hoặc không dùng nếu người bệnh có nồng độ cholinesterase thấp bất thường, kể cả những người bệnh di truyền đồng hợp từ sản sinh cholinesterase không điển hình. Nếu nghi ngờ hoạt tính cholinesterase thấp, có thể dùng một liều nhỏ (5 - 10 mg) để thử hoặc có thể truyền tĩnh mạch thận trọng dung dịch 0,1% để gây giãn cơ. Ngừng thở hoặc liệt cơ kéo dài được điều trị bằng hô hấp chỉ huy. Dùng máu tươi toàn phần hoặc huyết tương có tác dụng phục hồi nồng độ cholinesterase.

Cũng cần thận trọng với những người bệnh mất cân bằng điện giải, người bệnh dùng quinidin hoặc glycosid tim hoặc nghi bị ngộ độc glycosid tim vì suxamethonium có thể gây loạn nhịp tim nặng hoặc ngừng tim ở các người bệnh này. Cần hết sức thận trọng hoặc không dùng đối với những người bệnh phẫu thuật mắt hoặc bị glôcôm. Thận trọng với những người bệnh vốn có tăng kali huyết hoặc liệt 2 chi dưới, người bị nhiễm khuẩn vùng bụng mạn tính, xuất huyết dưới màng nhện, thoái hóa hoặc loạn dưỡng thần kinh - cơ hoặc tình trạng gây ra thoái hóa hệ TKTW và ngoại vi, vì có thể xảy ra tăng kali huyết nặng. Phải thận trọng đối với người bệnh gãy xương hoặc co cơ, vì giật bó co ban đầu có thể làm chấn thương nặng thêm.

Suxamethonium chỉ được sử dụng bởi người có kinh nghiệm trong xử trí hô hấp nhân tạo và khi có sẵn đầy đủ phương tiện hồi sức ngừng thở.

Thời kỳ mang thai

Nồng độ cholinesterase giảm trong khi mang thai và một vài ngày sau đẻ và phần lớn người mang thai nhạy cảm với suxamethonium. Suxamethonium có thể dùng để giãn cơ trong mổ đẻ. Mặc dù thuốc thường qua nhau thai với số lượng nhỏ nhưng tác dụng chẹn thần kinh cơ còn sót lại (ngừng thở, nhão cơ) có thể xảy ra cho trẻ sơ sinh khi người mẹ dùng thuốc nhiều lần với liều cao hoặc khi người mẹ có hoạt tính enzym cholinesterase không điển hình. Vì vậy, suxamethonium chỉ dùng cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có tiết vào sữa mẹ hay không. Cần thận trọng khi sử dụng cho phụ nữ trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR chủ yếu là tác dụng dược lý quá mức của thuốc. Tác dụng chẹn thần kinh - cơ kết thúc do hoạt tính của cholinesterase và ngừng thở kéo dài có thể xảy ra ở những người bệnh có enzym này không điển hình hoặc có hoạt tính enzym thấp. Ngừng thở cũng có thể xảy ra do phát sinh giai đoạn chẹn II sau khi dùng liều cao hoặc nhắc lại. Suxamethonium có thể gây chậm nhịp tim thoáng qua kèm theo hạ huyết áp, loạn nhịp tim và có thể bị ngừng tim thời gian ngắn do tăng kích thích dây thần kinh phế vị, đặc biệt khi dùng thuốc nhắc lại và ở trẻ em. Các tác dụng tiếp theo như nhịp nhanh, tăng huyết áp có thể xảy ra do kích thích nhẹ hạch giao cảm.

Thường gặp, ADR > 1/100

Cơ xương: Đau và cứng cơ hậu phẫu, có thể do giật bó cơ xảy ra ngay lập tức sau khi tiêm.

Mắt: Tăng nhãn áp.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tuần hoàn: Loạn nhịp tim, nhịp chậm, nhịp nhanh.

Tiêu hóa: Phì đại tuyến nước bọt, tăng tiết nước bọt, tăng áp lực dạ dày.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, giống phản vệ, quá mẫn, phù, ban đỏ, cơn sốt cao ác tính.

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Da: Ban đỏ, ngứa, phát ban.

Tuần hoàn: Suy tuần hoàn, tăng hoặc giảm huyết áp, myoglobin huyết.

Sinh dục - tiết niệu: Myoglobin niệu

Chuyển hóa: Tăng kali huyết.

Thần kinh: Tăng áp lực nội sọ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nói chung, ở người lớn, tiêm một lần ≤ 30 mg suxamethonium clorid hoặc truyền tĩnh mạch 2,5 mg/phút gây ngừng thở thoáng

qua, nhưng không gây liệt hô hấp hoàn toàn hoặc kéo dài. Hô hấp thường tự hồi phục sau vài giây hoặc tối đa sau 4 phút. Nếu hô hấp không tự hồi phục nhanh, cần hô hấp hỗ trợ có kiểm soát bằng oxygen. Truyền máu tươi toàn phần, hoặc huyết tương đông lạnh hoặc các nguồn cholinesterase khác, giúp phân hủy suxamethonium. Cần tránh tăng thông khí phổi vì sẽ gây ngừng thở kéo dài.

Tác dụng kiềm muscarin của suxamethonium như làm chậm nhịp tim, tăng tiết nước bọt, có thể ngăn chặn bằng cách dùng chất đối kháng muscarin như atropin trước khi dùng suxamethonium. Một liều nhỏ của một chất giãn cơ có cạnh tranh (với acetylcholin) đã được dùng trước khi tiêm suxamethonium để giảm một vài tác dụng có hại của suxamethonium nhưng kết quả hạn chế. Phản ứng quá mẫn nặng cần được điều trị nhanh chóng bằng các biện pháp hỗ trợ và điều trị triệu chứng.

Nếu có sốt cao ác tính thì cần ngừng dùng tất cả các thuốc gây mê và tiến hành hạ nhiệt nhanh. Hô hấp bằng máy và các biện pháp hỗ trợ khác là cần thiết. Toan chuyển hóa cần phải được điều trị bằng cách tiêm tĩnh mạch nhanh dantrolen natri.

Liều lượng và cách dùng

Suxamethonium thường tiêm tĩnh mạch. Đối với trẻ em hoặc người bệnh khó tiêm tĩnh mạch, thuốc có thể tiêm bắp sâu. Liều lượng phải được điều chỉnh cẩn thận, tùy theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bệnh. Liều thử (test) đầu tiên tiêm tĩnh mạch 100 microgam/kg cân nặng hoặc 5 - 10 mg.

Người lớn:

Với phẫu thuật ngắn: Tiêm tĩnh mạch 0,6 mg (khoảng 0,3 - 1,1 mg)/kg, tiêm trong vòng 10 - 30 giây. Có thể tiêm nhắc lại, liều tùy thuộc đáp ứng của liều đầu tiên.

Hoặc tiêm bắp 3 - 4 mg/kg, không quá tổng liều 150 mg.

Với phẫu thuật kéo dài: Tiêm tĩnh mạch 0,6 - 1,1 mg/kg. Liều tiếp theo tùy thuộc từng người bệnh, nhằm duy trì mức độ giãn cơ cần thiết. Không nên chia nhỏ liều và tiêm làm nhiều lần, vì có thể gây giảm nhanh tác dụng thuốc và ngừng thở kéo dài. Truyền tĩnh mạch liên tục được sử dụng trong phẫu thuật kéo dài.

Truyền tĩnh mạch dung dịch 0,1 - 0,2% trong dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% hoặc các dung dịch tiêm truyền thích hợp khác, với tốc độ 500 microgam (0,5 mg) - 10 mg/phút; tùy theo đáp ứng của người bệnh và mức độ giãn cơ cần thiết, thời gian truyền có thể tới 1 giờ. Khi truyền tĩnh mạch, cần theo dõi mức giãn cơ bằng máy kích thích thần kinh ngoại vi để tránh quá liều và để phát hiện tác dụng chẹn thần kinh - cơ không khử cự.

Trẻ em:

Để đặt nội khí quản: Liều tiêm bắp lên tới 2,5 mg/kg, nhưng không vượt quá tổng liều 150 mg. Tiêm tĩnh mạch 1 - 2 mg/kg.

Có thể tiêm nhắc lại nếu cần thiết, liều nhắc lại dựa trên đáp ứng của người bệnh với liều tiêm đầu tiên. Truyền tĩnh mạch liên tục không an toàn cho trẻ sơ sinh và trẻ em vì nguy cơ sốt cao ác tính.

Nhận xét:

Để đánh giá khả năng chuyển hóa suxamethonium của người bệnh, có thể dùng liều thử 0,1 mg/kg với người bệnh thở tự nhiên sau khởi mè. Những người có chuyển hóa suxamethonium bình thường, hiếm khi xảy ra ức chế hô hấp và nếu có xảy ra thì thường ngắn và hết sau ít hơn 5 phút. Người bệnh không có khả năng chuyển hóa thuốc sẽ bị liệt, dù đã tiến hành đặt nội khí quản và thường hồi phục sau 30 - 60 phút.

Tương tác thuốc

Các chất ức chế cholinesterase, đặc biệt loại ức chế không hồi phục, phosphor hữu cơ, có thể làm giảm mạnh hoạt tính cholinesterase huyết tương.

Ngừng thở kéo dài và tử vong đã xảy ra khi dùng suxamethonium cho những người bệnh điều trị kéo dài bằng thuốc nhỏ mắt echothiophat iodid.

Khi có nồng độ cao trong máu, procain sẽ cạnh tranh với suxamethonium trong quá trình thủy phân bởi cholinesterase và không được dùng procain đồng thời với suxamethonium vì có thể gây ngừng thở kéo dài. Promazin, oxytocin, aprotinin, một số thuốc kháng khuẩn (loại trừ penicilin), cloroquin, quinin, terbutalin, thuốc chẹn beta, lidocain, procainamid, quinidin, trimethaphan, lithi carbonat, muối magnesi, metoclopramid và các thuốc gây mê đường hô hấp (như desfluran, ether, isofluran) làm tăng tác dụng chẹn thần kinh - cơ của suxamethonium.

Các thuốc như cyclophosphamid, thuốc tránh thai uống, corticosteroid, một số chất ức chế monoamin oxidase (thí dụ phenelzin), pancuronium, neostigmin, các phenothiazin làm giảm nồng độ cholinesterase và có thể tăng cường tác dụng của suxamethonium. Phải thận trọng khi dùng các thuốc đó đồng thời với suxamethonium.

Sử dụng đồng thời các thuốc giảm đau gây nghiện với suxamethonium có thể làm tăng tác dụng ức chế trung tâm hô hấp.

Suxamethonium làm tăng chứng loạn nhịp tim khi dùng cùng với glycosid tim, làm tăng độc tính của thuốc gây mê, gây tê của halothan.

Độ ổn định và bảo quản

Suxamethonium bị phân hủy trong dung dịch có pH > 4,5. Suxamethonium clorid bị thủy phân trong dung dịch nước. Cần bảo quản thuốc tiêm ở nhiệt độ 2 - 8 °C để hạn chế mất tác dụng, và khi để lạnh, hạn dùng là 12 - 24 tháng kể từ ngày sản xuất. Sau khi hòa tan bột pha tiêm và pha loãng trong dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%, để có dung dịch 1 - 2 mg/ml, dung dịch này sẽ giữ ổn định được 4 tuần ở nhiệt độ 5 °C và 1 tuần ở 25 °C. Tuy nhiên vì thuốc không chứa chất bảo quản nên nhà sản xuất khuyên chỉ dùng trong vòng 24 giờ sau khi pha và bỏ phần thuốc thừa không dùng đến.

Tương kỵ

Suxamethonium nhanh chóng bị thủy phân, mất tác dụng nhanh và có thể kết tủa khi trộn với các dung dịch kiềm hoặc các thuốc khác. Vì vậy, suxamethonium không được trộn trong cùng bom tiêm hoặc dùng cùng kim tiêm với các barbiturat tác dụng ngắn như thiopental natri hoặc các thuốc khác có tính kiềm.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Kéo dài tác dụng chẹn thần kinh - cơ, yếu cơ xương, giảm dự trữ hô hấp, giảm thể tích thông khí, ngừng thở quá thời gian phẫu thuật hoặc gây mê.

Xử trí: Duy trì hô hấp đầy đủ và làm hô hấp nhân tạo hoặc cho thở máy cho đến khi bão đảm hồi phục hô hấp bình thường. Tác dụng chẹn thần kinh - cơ không khử cực do suxamethonium không bị các thuốc kháng cholinesterase đối kháng. Tuy nhiên nếu chẹn thần kinh - cơ không khử cực chuyển dần sang chẹn thần kinh - cơ khử cực, thì có thể trung hòa bằng các liều nhỏ thuốc kháng cholinesterase. Atropin được dùng trước hoặc đồng thời với chất đối kháng để làm mất tác dụng phụ cholinergic của nó. Người bệnh cần được theo dõi sát ít nhất 1 giờ sau khi tác dụng chẹn thần kinh - cơ không khử cực đã hết để tránh giãn cơ thứ phát.

Thông tin qui chế

Suxamethonium clorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Succalox; Suxal.

TACROLIMUS

Tên chung quốc tế: Tacrolimus.

Mã ATC: D11AH01, L04AD02.

Lọai thuốc: Thuốc ức chế miễn dịch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 0,5 mg; 1 mg; 5 mg.

Thuốc tiêm: 5 mg/5 ml.

Thuốc mỡ: 0,03%; 0,1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tacrolimus là một macrolid (macrolactam) chiết xuất từ *Streptomyces tsukubaensis*, có tác dụng ức chế mạnh miễn dịch giống như cyclosporin về mặt dược lý nhưng không liên quan đến cấu trúc; thuốc cũng có hoạt tính kháng khuẩn nhưng rất hạn chế. Cơ chế chính xác tác dụng ức chế miễn dịch của tacrolimus chưa được biết rõ.

Tacrolimus có tác dụng ức chế tế bào lympho T thông qua ức chế sự sản sinh interleukin-2. Tacrolimus ức chế miễn dịch mạnh gấp 100 lần so với cyclosporin cùng liều lượng. Đã chứng minh rằng tacrolimus ức chế sự hoạt hóa các tế bào lympho T bằng cách gắn kết với một protein nội bào là FKBP-12. Phức hợp tacrolimus-FKBP-12, ion calci, calmodulin và calcineurin được tạo thành và ức chế hoạt tính phosphatase của calcineurin và do đó có khả năng ngăn chặn sự khử phosphoryl hóa và chuyển đoạn yếu tố nhân tế bào của tế bào T (NF-AT) được hoạt hóa, một thành phần của nhân tế bào thông qua sự khởi động quá trình phiên mã để tạo thành các lymphokin (ví dụ, interleukin -2, gama interferon). Tacrolimus cũng ức chế quá trình phiên mã các gen có ký hiệu IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF và TNF- α , tất cả các gen này đều tham gia vào quá trình hoạt hóa ở giai đoạn ban đầu các tế bào T. Thêm nữa, người ta cũng đã chứng minh rằng tacrolimus có khả năng ức chế sự giải phóng các chất trung gian đã được tạo thành trước từ các dưỡng bào của da, các bạch cầu ái kiềm và làm giảm biểu hiện của các thụ thể có ái lực cao đối với IgE (Fc ϵ RI) trên các tế bào Langerhans. Tuy tacrolimus không gây độc cho gen và không tương tác trực tiếp với DNA, thuốc có thể gây tổn hại đến giám sát miễn dịch tại chỗ. Tacrolimus được sử dụng để phòng ngừa thải tủy chúc ghép trong ghép thận, tim, gan khác gen cùng loài. Cần sử dụng phối hợp với corticosteroid.

Tacrolimus cũng được sử dụng để điều trị bệnh Crohn có lỗ dò và điều trị tại chỗ eczema dị ứng.

Dược động học

Hấp thu:

Hấp thu không hoàn toàn và rất dao động khi uống; thức ăn trong vòng 15 phút sau khi uống thuốc làm giảm hấp thu (27%), đặc biệt sau bữa ăn nhiều mỡ.

Sinh khả dụng sau khi uống: Người lớn: 7 - 28%. Trẻ em: 10 - 52%. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong máu: 0,5 - 4 giờ.

Dùng ngoài: Nồng độ trong huyết tương dao động từ mức không phát hiện được đến dưới 20 nanogam/ml (ở người lớn, đa số dưới 5 nanogam/ml). Nhưng ở trẻ nhỏ bôi tại chỗ thuốc mỡ 0,1% một lần duy nhất để điều trị eczema mạn tính, nồng độ thuốc trong huyết thanh tăng cao (24 nanogam/ml). Sinh khả dụng dưới 0,5%.

Phân bố: Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc phân bố rộng khắp các mô. Thuốc gắn mạnh vào hồng cầu trong máu, điều này giải thích sự khác nhau của thể tích phân bố khi đo ở máu toàn phần và huyết tương. Khoảng 99% tacrolimus liên kết với protein trong huyết tương. Tacrolimus liên kết chủ yếu với albumin và alpha-1-glycoprotein acid.

Chuyển hóa: Tacrolimus chuyển hóa rất mạnh ở gan và đường tiêu hóa qua hệ thống enzym oxidase, trước hết là hệ thống cytochrom

P-450 (CYP3A4) tạo thành 8 chất chuyển hóa (chất chuyển hóa chủ yếu là 31-demethyl tacrolimus, có tác dụng giống tacrolimus *in vitro*).

Thái trù: Độ thanh thải trung bình sau khi tiêm truyền tĩnh mạch tacrolimus lần lượt là 0,040, 0,083 và 0,053 lít/giờ/kg đối với người tình nguyện khỏe mạnh, người lớn ghép thận và người lớn ghép gan. Dưới 1% liều dùng được thái trù nguyên vẹn qua nước tiểu. Đường thái trù chủ yếu là vào màng dưới dạng hydroxy hóa.

Nửa đời thái trù từ 21 - 61 giờ trên người tình nguyện khỏe mạnh.

Chỉ định

Thuốc tiêm và thuốc uống: Phòng ngừa thái loại tổ chức ghép trong ghép tạng cùng loài khác gen (gan, thận, tim).

Ghép gan

Nhà sản xuất khuyên sử dụng tacrolimus phối hợp với liệu pháp corticoid. Người bệnh được sử dụng liệu trình ức chế miễn dịch gồm corticoid và tacrolimus hoặc cyclosporin. Tacrolimus và cyclosporin có tác dụng tương tự nhau ở những bệnh nhân sống được 1 năm sau khi ghép.

Ghép thận

Nhà sản xuất khuyên sử dụng tacrolimus phối hợp với liệu pháp corticoid. Tacrolimus còn được dùng làm thuốc dự phòng hàng thứ hai trong trường hợp có sự đào thải tổ chức ghép cấp tính hoặc mạn tính khi ghép thận hoặc do độc tính của cyclosporin. Tỷ lệ sống sót của người bệnh theo liệu pháp này lên đến 59 - 86%.

Một số nghiên cứu đã chứng minh độ an toàn và hiệu quả của tacrolimus như là một thuốc lựa chọn hàng đầu trong việc kéo dài thời gian sống của người bệnh ghép thận; liệu pháp tacrolimus được kết hợp với corticoid và/hoặc azathioprin.

Ghép tim

Nhà sản xuất khuyên sử dụng tacrolimus phối hợp với liệu pháp corticoid và hoặc với azathioprin hoặc với mycophenolate mofetil. Không khuyến cáo dùng tacrolimus phối hợp với sirolimus vì tăng nguy cơ biến chứng lâu liền vết thương, tổn thương thận, rái thảo đường sau ghép phụ thuộc insulin.

Bệnh Crohn

Điều trị bệnh Crohn có lỗ dò. Sử dụng tacrolimus bằng đường uống có tác dụng cải thiện lỗ dò một cách có hiệu quả nhưng không có tác dụng với bệnh nhân Crohn có lỗ dò trực tràng. Tuy nhiên bệnh nhân Crohn bao phủ không đáp ứng với liệu pháp corticoid, có thể đáp ứng với tacrolimus tiêm tĩnh mạch.

Eczema dị ứng

Thuốc lựa chọn hàng hai để điều trị ngắn hạn hoặc điều trị cách quãng eczema dị ứng thể vừa hoặc thể nặng ở những người bệnh không có nguy cơ tiềm tàng về miễn dịch không đáp ứng với các điều trị thông thường, hoặc khi các phương pháp điều trị này không thích hợp (thuốc mỡ 0,03%: để điều trị trẻ em từ 2 - 15 tuổi, thuốc mỡ 0,1% để điều trị trẻ em từ 16 tuổi trở lên và người lớn).

Chống chỉ định

Nhạy cảm với tacrolimus và bất cứ thành phần nào có trong công thức thuốc.

Chống chỉ định dùng thuốc tiêm đậm đặc tacrolimus cho người bệnh mẫn cảm với dầu thầu dầu polyoxyl 60 hydrogen hóa (HCO60).

Phụ nữ đang cho con bú.

Thận trọng

Tacrolimus chỉ nên dùng dưới sự giám sát của thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm trong điều trị ức chế miễn dịch cho người ghép cơ quan. Cơ sở phải có phương tiện xét nghiệm điều trị hỗ trợ. Người bệnh cần được thông báo về sự cần thiết phải làm các xét nghiệm thường quy (như urê huyết, creatinin huyết thanh, bilirubin, enzym gan) để đánh giá chức năng thận, gan.

Tacrolimus ức chế miễn dịch nên dễ gây nhiễm khuẩn và có khả năng phát triển lymphoma và các u khác. Do đó, phải cẩn thận khi phối hợp các thuốc gây ức chế miễn dịch.

Tacrolimus làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn cơ hội, bao gồm cả tái hoạt hóa nhiễm vi khuẩn tiềm tàng, như gây bệnh thận do virus BK. Phải giám sát người bệnh để phát hiện các dấu hiệu của bệnh thận do virus BK (BKVN), gồm có suy giảm chức năng thận khi điều trị bằng tacrolimus; một số nhà lâm sàng khuyến cáo nên làm thử nghiệm sàng lọc sao chép polyoma virus. Điều tối quan trọng là phải can thiệp sớm; giảm liều pháp ức chế miễn dịch. Ngoài ra cần nghiên cứu thêm liệu pháp kháng virus như cidofovir, leflunomid, immunoglobulin tĩnh mạch, kháng sinh fluoroquinolon.

Sau khi thuốc được đưa ra thị trường, đã có báo cáo về bệnh não tráng tiền triển nhiều ô (PML), một nhiễm virus cơ hội ở não quan sát được khi điều trị bằng tacrolimus. PML do virus JC gây ra và xảy ra điển hình ở những người suy giảm miễn dịch. Phải nghĩ đến bệnh này khi thấy xuất hiện tuần tiến các dấu hiệu thần kinh ở người suy giảm miễn dịch hoặc dùng nhiều thuốc ức chế miễn dịch.

Tacrolimus có thể gây độc cho thận, đặc biệt khi dùng liều cao. Phải giám sát creatinin huyết thanh đều đặn ở người dùng tacrolimus. Trong thời gian ngay sau ghép gan, nhiễm độc thận thường rõ hơn, có đặc điểm tăng creatinin huyết thanh và giảm lưu lượng nước tiểu. Đối với người có urê huyết và nồng độ creatinin huyết cao dai dẳng không đáp ứng với điều chỉnh liều tacrolimus thì chuyển sang liệu pháp ức chế miễn dịch khác (như cyclosporin và corticoid).

Phải rất thận trọng khi dùng phối hợp tacrolimus với các thuốc độc cho thận như aminoglycosid, amphotericin B, cisplatin. Để tránh nhiễm độc thận nặng, không nên dùng tacrolimus cùng với cyclosporin. Nếu đang dùng cyclosporin hoặc tacrolimus mà ngừng lại, phải ít nhất 24 giờ sau mới dùng thuốc kia. Ở người ghép tim khác gen cùng loài, cũng không nên phối hợp tacrolimus với sirolimus vì tăng nguy cơ độc.

Do có nguy cơ phì đại cơ tim khi dùng tacrolimus ở người bị suy thận hoặc có biểu hiện lâm sàng rối loạn chức năng thất, phải siêu âm tim. Nếu có phì đại cơ tim, phải giảm liều hoặc ngừng tacrolimus.

Người bệnh ghép gan dùng tacrolimus có thể phát triển tổn thương gan sau ghép và có nguy cơ cao bị suy thận kèm theo nồng độ thuốc cao trong máu toàn phần. Phải giám sát kỹ các bệnh nhân này và phải điều chỉnh liều. Có một vài chứng cứ cho thấy phải dùng liều thấp nhất có thể đối với người bệnh này.

Do nguy cơ phản ứng phản vệ, chỉ tiêm tĩnh mạch cho người không thể dùng đường uống được.

Đối với trẻ em tới 16 tuổi, theo nhà sản xuất, tacrolimus đã được sử dụng thành công trong ghép gan, nhưng kinh nghiệm sử dụng trong ghép thận, tim còn hạn chế. Với người cao tuổi, cho đến nay chưa được nghiên cứu.

Tránh để thuốc mỡ tacrolimus tiếp xúc với mắt và niêm mạc. Nếu thuốc dính vào mắt và niêm mạc, cần lau và rửa sạch với nước. Không sử dụng thuốc mỡ tacrolimus trên những bệnh nhân mà hàng rào bảo vệ da đã bị tổn thương: hội chứng Netherton, bệnh vẩy nến tróc vẩy, ban đỏ toàn thân hoặc bệnh tổ chức ghép - người nhận. Trong những bệnh này, các thương tổn ở da làm tăng sự hấp thu tacrolimus vào cơ thể. Không cho uống tacrolimus để điều trị bệnh về da.

Thời kỳ mang thai

Tacrolimus có thể di vào nhau thai và đạt nồng độ trong nhau thai cao gấp 4 lần nồng độ trong huyết tương. Đã có báo cáo về kali huyết cao và suy thận ở trẻ sơ sinh. Thầy thuốc cần cân nhắc khi chỉ định thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Tacrolimus có thể vào sữa mẹ. Chống chỉ định cho con bú khi sử dụng tacrolimus.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tacrolimus dùng toàn thân:

Các ADR phổ biến nhất thường được báo cáo với trên 10% người bệnh là run, bất thường chức năng thận, tăng glucose huyết, tăng kali huyết, nhiễm khuẩn, tăng huyết áp và mất ngủ.

Rất thường gặp, ADR >10%

Tim: Bệnh mạch vành thiếu máu cục bộ, tim đập nhanh

Huyết học, bạch huyết: Thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm/tăng bạch cầu, hồng cầu bất thường.

Thần kinh: Nhức đầu, run, co giật, rối loạn ý thức, viêm dây thần kinh, chóng mặt, dị cảm và loạn cảm, thay đổi cách viết.

Mắt: Rối loạn thị giác, sợ ánh sáng.

Tai: Ù tai.

Hô hấp: Tồn thương nhu mô phổi, khó thở, tràn dịch màng phổi, ho, viêm họng, viêm và sung huyết mũi.

Tiêu hóa: Īa chảy, buồn nôn; rối loạn tiêu hóa, đau bụng, viêm đường tiêu hóa, chảy máu đường tiêu hóa, loét và thủng đường tiêu hóa, viêm miệng, táo bón, đầy bụng, trướng bụng, phân nát.

Thận, tiết niệu: Chức năng thận bất thường, suy thận cấp, nhiễm độc; hoại tử ống thận, đái ít, triệu chứng bàng quang và niệu đạo.

Da và mô dưới da: Phát ban, ngứa, rụng tóc, trứng cá, tăng ra mồ hôi.

Cơ - Xương: Đau khớp, đau lưng, chuột rút, đau ở các chi.

Chuyển hóa: Đái tháo đường, tăng glucose huyết, tăng kali huyết.

Chán ăn, nhiễm toan chuyển hóa, rối loạn điện giải, giảm natri huyết, ứ nước, tăng acid uric huyết, giảm phospho huyết.

Nhiễm khuẩn và virus: Dễ nhiễm khuẩn, virus, nấm, ký sinh trùng.

Bệnh thận do virus BK, bệnh não tráng tiến triển nhiều ở (PML) do virus JC.

Tồn thương, nhiễm độc và biến chứng liên quan đến cách dùng:

Nhảm lỗ trong dùng thuốc, thay thuốc không chú ý đến thuốc giải phóng nhanh hay chậm, một số trường hợp đào thải cơ quan ghép đã xảy ra (không thống kê được). Rối loạn chức năng tiên phát cơ quan ghép.

U lành tính, ác tính: Tăng nguy cơ phát triển u ác tính và lành tính, bao gồm cả hội chứng tăng sinh lympho do EBV và ung thư da.

Thành mạch: Tăng huyết áp, tai biến huyết khối tắc mạch, thiếu máu cục bộ, hạ huyết áp, xuất huyết, bệnh mạch máu ngoại biên.

Toàn thân: Sốt, khó chịu, mệt mỏi, phù, thay đổi nhận thức và thân nhiệt, lên cân, tăng photphatase kiềm huyết.

Gan, mật: Test chức năng gan bất thường, rối loạn ống dẫn mật, viêm gan, ứ mật.

Tâm thần: mất ngủ, lú lẫn, trầm cảm, lo âu, áo giác, rối loạn tâm thần, ác mộng.

Thường gặp, 10/100 >ADR >1/100

Tim: Suy tim, loạn nhịp thất, ngừng tim, bệnh cơ tim, điện tâm đồ bất thường, phì đại thất trái, đánh trống ngực, tàn số tim mạch thay đổi.

Huyết học: Rối loạn đông máu; giảm toàn bộ huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính, bất thường đông máu, thời gian chảy máu.

Thần kinh: Bệnh não, xuất huyết não, hôn mê, rối loạn nói, liệt, quên.

Mắt: Đục thủy tinh thể.

Tai: Giảm thính giác.

Hô hấp: Suy thở, bệnh đường hô hấp.

Tiêu hóa: Viêm tụy cấp, mạn, viêm màng bụng, tăng amylase huyết, liệt ruột, trào ngược dạ dày - thực quản, thời gian thức ăn trong dạ dày thay đổi.

Thận: Hội chứng huyết tán tăng urê huyết, vô niệu.

Da: Viêm da, mẩn cảm ánh sáng.

Cơ - Xương: Rối loạn về khớp.

Chuyển hóa: Mất nước, giảm glucose huyết, giảm protein huyết, tăng phosphat huyết.

Mạch máu: Huyết khối tĩnh mạch sâu ở chi, tăng lactat dehydrogenase huyết, cảm giác nóng tính.

Sinh dục: Thông kinh, rong kinh.

Tâm thần: Rối loạn tâm thần.

Ít gặp: 1/1 000 <ADR <1/100

Tim: Tràn dịch màng tim, bất thường về điện tâm đồ.

Huyết học: Tử ban giảm tiểu cầu vô căn, giảm prothrombin huyết.

Thần kinh: Tăng trương lực cơ, nhược cơ.

Mắt: Mù.

Tai: Điếc, rối loạn thính giác.

Hô hấp: Hội chứng suy hô hấp cấp.

Tiêu hóa: Giảu nang tụy, vàng da nhẹ.

Da: Hội chứng Lyel, hội chứng Stevens-Johnson.

Nội tiết: Rậm lông.

Hệ thống miễn dịch: Phản ứng dị ứng, phản vệ.

Gan mật: Bệnh tắc tĩnh mạch gan, huyết khối động mạch gan, suy gan.

Tacrolimus dùng tại chỗ:

Kích ứng tại chỗ, ngứa, cảm giác rát bỏng.

Trứng cá, hay bị *Herpes simplex* và *Zona*, viêm nang lông.

Viêm hạch bạch mạch.

Nhức đầu, bừng đỏ mặt, cần tránh ra nắng nhiều.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải giám sát nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần, có thể có ích để đánh giá đào thải cơ quan ghép và nhiễm độc nhằm điều chỉnh liều. Giám sát chức năng thận và gan, sinh thiết mô. Tuy không có mối tương quan trực tiếp giữa nồng độ tacrolimus máu và hiệu quả, nguy cơ nhiễm độc thuốc (nhiễm độc thận, đái tháo đường sau ghép) tỏ ra tăng lên khi nồng độ đáy thuốc cao hơn. Do đó, giám sát nồng độ đáy máu toàn phần được khuyến cáo để đánh giá lâm sàng về nhiễm độc. Khi tiêm tĩnh mạch tacrolimus cần phải chuẩn bị sẵn sàng phương tiện cấp cứu vì có thể xảy ra sốc phản vệ. Ở đa số người ghép gan, tình trạng ổn định khi nồng độ đáy tacrolimus trong máu toàn phần được duy trì ở mức giữa 5 - 20 nanogram/ml. Nếu điều trị lâu dài, nên duy trì ở mức thấp nhất. Khi ghép thận, nồng độ đáy máu toàn phần dao động nhiều trong tuần điều chỉnh liều. Trong 3 tháng đầu, 80% người bệnh duy trì nồng độ đáy trong khoảng 7 - 20 nanogram/ml và trong khoảng 5 - 15 nanogram/ml trong suốt một năm. Khi ghép tim, nồng độ đáy tacrolimus trong máu toàn phần thay đổi nhiều nhất trong tuần đầu điều trị. Trong 3 tháng đầu, khoảng 80% người bệnh duy trì nồng độ đáy trong khoảng 8 - 20 nanogram/ml và trong khoảng 6 - 18 nanogram/ml trong suốt 18 tháng.

Hai phương pháp đã dùng để định lượng tacrolimus: Phương pháp định lượng miễn dịch vi hạt enzym (MEIA: microparticle enzyme immunoassay) và phương pháp ELISA.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Tacrolimus được uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Do nguy cơ sốc phản vệ, tiêm truyền tĩnh mạch chỉ dành cho những người bệnh không thể uống thuốc. Thực ăn có thể làm giảm mạnh tốc độ và mức độ hấp thu tacrolimus qua đường tiêu hóa. Nên uống tacrolimus khi đói hoặc ít nhất 1 giờ trước khi ăn hoặc 2 - 3 giờ sau khi ăn để hấp thu thuốc tối đa.

Do nước ép bưởi (grapefruit) ảnh hưởng lên quá trình chuyển hóa qua trung gian của CYP3A, làm tăng nồng độ đáy của tacrolimus

trong máu của người bệnh ghép gan, vì vậy không uống thuốc cùng với nước ép bưởi.

Nhìn chung, liệu pháp tacrolimus cần được bắt đầu 6 giờ sau khi ghép gan hoặc ghép tim và 24 giờ sau khi ghép thận. Tuy nhiên, việc khởi động liều trình tacrolimus ở bệnh nhân ghép thận phải trì hoãn cho đến khi chức năng thận được phục hồi (nghĩa là nồng độ creatinin trong huyết tương $\leq 4 \text{ mg/dl}$). Nên cho người bệnh bắt đầu uống thuốc dưới dạng viên nang, nếu có thể.

Dung dịch tiêm truyền đậm đặc tacrolimus cần được pha loãng với dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5% để thu được dung dịch có nồng độ 4 - 20 microgam/ml trước khi truyền. Sau khi pha loãng, dung dịch có thể bảo quản trong chai polyethylen hoặc chai thủy tinh trong 24 giờ. Sau đó, dung dịch không dùng phải hủy bỏ. Do tính không ổn định đối với môi trường kiềm, không trộn dung dịch tiêm truyền tacrolimus với các dung dịch khác có pH ≥ 9 (ví dụ ganciclovir hoặc acyclovir).

Dung dịch tiêm truyền tacrolimus cần được quan sát bằng mắt thường để phát hiện các tiêu phân hoặc sự thay đổi màu sắc trước khi truyền cho bệnh nhân.

Liều dùng:

Đối với bệnh nhân ghép tạng:

Liều uống người lớn khởi đầu hàng ngày được chia thành 2 lần, sử dụng dạng bào chế giải phóng hoạt chất tức thời:

Ghép gan: 100 - 200 microgam/kg, bắt đầu uống 12 giờ sau khi hoàn thành phẫu thuật ghép gan;

Ghép thận: 200 - 300 microgam/kg bắt đầu 24 giờ sau khi hoàn thành phẫu thuật ghép thận;

Ghép tim: 75 microgam/kg, sau khi dùng liệu pháp kháng thể để cầm ứng và trong vòng 5 ngày sau khi hoàn thành phẫu thuật và khi người bệnh ổn định. Một lựa chọn khác là sử dụng tacrolimus 12 giờ sau phẫu thuật ở những người bệnh không bị suy giảm chức năng các tang, với liều khởi đầu từ 2 - 4 mg/ngày kèm với mycophenolat mofetil và corticosteroid hoặc sirolimus và corticosteroid, nhưng hiện nay không khuyến cáo phối hợp với sirolimus vì thấy nhiều tai biến.

Nếu người bệnh không thể uống, cho truyền tĩnh mạch bằng cách truyền liên tục trong 24 giờ, liều hàng ngày được khuyến cáo như sau đối với người lớn:

Ghép gan: 10 - 15 microgam/kg;

Ghép thận: 50 - 100 microgam/kg;

Ghép tim: 10 - 20 microgam/kg.

Điều trị thải loại tổ chức ghép:

Cần tăng liều tacrolimus, bổ sung corticosteroid và sử dụng kháng thể đơn dòng hoặc đa dòng trong một thời gian ngắn. Để chuyển sang sử dụng tacrolimus thay cho các thuốc ức chế miễn dịch khác trong ghép gan và ghép thận, cần phải bắt đầu sử dụng tacrolimus theo đường uống với liều khởi đầu được khuyến cáo cho lần ức chế miễn dịch đầu tiên. Đối với các người bệnh ghép tim chuyển sang dùng tacrolimus liều uống khởi đầu hàng ngày là 150 microgam/kg, chia làm 2 lần.

Ở Cộng đồng Châu Âu, liều khuyến cáo sử dụng hàng ngày theo đường uống để điều trị thải loại tổ chức ghép khác cùng loài khác gen dựa trên dữ liệu hạn chế như sau:

Ghép phổi: 100 - 150 microgam/kg;

Ghép tụy: 200 microgam/kg;

Ghép ruột: 300 microgam/kg.

Ở Hoa Kỳ, liều ban đầu khuyến cáo hàng ngày, theo đường uống và được chia thành 2 lần như sau đối với người lớn:

Ghép gan: 100 - 150 microgam/kg bắt đầu không sớm hơn 6 giờ sau phẫu thuật ghép;

Ghép thận: 200 microgam/kg khi sử dụng cùng với azathioprin, hoặc 100 microgam/kg khi sử dụng cùng với mycophenolat mofetil

và một thuốc đối kháng thụ thể interleukin-2, bắt đầu trong vòng 24 giờ sau phẫu thuật ghép thận, nhưng phải trì hoãn khi cần thiết cho đến lúc chức năng thận được phục hồi;

Ghép tim: 75 microgam/kg bắt đầu không sớm hơn 6 giờ sau khi ghép.

Nếu cần thiết phải điều trị bằng đường tiêm truyền, liều khởi đầu hàng ngày bằng cách tiêm truyền liên tục và không sớm hơn 6 giờ sau phẫu thuật ghép, như sau:

Ghép gan: 30 - 50 microgam/kg;

Ghép thận: 30 - 50 microgam/kg;

Ghép tim: 10 microgam/kg.

Thường giám liều tacrolimus trong giai đoạn hậu phẫu; trong một số trường hợp có thể ngừng sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch (phối hợp) khác, để điều trị duy nhất với tacrolimus hoặc tacrolimus kết hợp với chỉ một thuốc khác. Liều điều trị duy trì được xác định dựa trên nồng độ đáy trong máu toàn phần ở từng bệnh nhân: Người ta cho rằng đa số bệnh nhân cần đáp ứng được nồng độ đáy tacrolimus trong máu toàn phần dưới 20 nanogam/ml.

Điều trị eczema dị ứng khi điều trị thông thường không hiệu quả hoặc không thích hợp:

Dùng thuốc mỡ tacrolimus 0,03% (cho trẻ em từ 2 - 15 tuổi) hoặc 0,1% (cho trẻ em ≥ 16 tuổi và người lớn), bôi 2 lần/ngày. Nếu có thể, cố gắng sử dụng thuốc mỡ có hàm lượng thấp hơn hoặc giảm tần suất sử dụng. Cần tiếp tục điều trị cho đến khi hết các dấu hiệu hoặc triệu chứng bệnh.

Nếu không thấy triệu chứng cải thiện sau 2 tuần điều trị (ở Mỹ cho phép sau 6 tuần điều trị), cần phải khám lại để xác định chẩn đoán. Thuốc mỡ 0,03%, bôi 2 - 3 lần/tuần có hiệu quả ngăn chặn eczema nặng ở trẻ em đến 12 tháng tuổi.

Nói chung, không nên kéo dài thời gian điều trị tacrolimus tại chỗ do nguy cơ gây ung thư.

Ở Anh, tacrolimus được dùng điều trị duy trì. Người bệnh đã đáp ứng tới 6 tuần điều trị bôi 2 lần/ngày, có thể bôi thuốc mỡ 0,1%, 2 lần/tuần, mỗi lần bôi cách nhau 2 - 3 ngày cho tới 12 tháng. Khi bệnh chấm痼 phát có thể bắt đầu lại bôi ngày 2 lần.

Sử dụng tacrolimus cho trẻ em:

Ở Anh, đối với trẻ em ghép tạng, liều uống khởi đầu hàng ngày, chia làm 2 lần, như sau:

Ghép gan: 300 microgam/kg, bắt đầu khoảng 12 giờ sau khi hoàn thành phẫu thuật;

Ghép thận: 300 microgam/kg, bắt đầu trong vòng 24 giờ sau khi hoàn thành phẫu thuật, dùng liều thấp hơn ở thiếu niên để phòng hàm lượng tối thiểu của tacrolimus rất cao trong máu;

Ghép tim: Sau khi sử dụng liệu pháp kháng thể cầm ứng: 100 - 300 microgam/kg.

Nếu bệnh nhân không thể uống thuốc, có thể truyền tĩnh mạch bằng cách truyền liên tục trong 24 giờ; tiêm truyền tĩnh mạch có thể đến 7 ngày nhưng cần chuyển sang dùng thuốc bằng đường uống sớm nhất có thể. Liều khuyến cáo hàng ngày như sau:

Ghép gan: 50 microgam/kg;

Ghép thận: 75 - 100 microgam/kg.

Trường hợp ghép tim không sử dụng liệu pháp kháng thể cầm ứng, có thể bắt đầu tiêm truyền liên tục trong 24 giờ với liều hàng ngày 30 - 50 microgam/kg. Trong vòng 8 - 12 giờ sau khi ngừng tiêm truyền, cần cho uống thuốc với liều 300 microgam/kg/ngày, chia 2 lần.

Để điều trị thải loại tổ chức ghép ở trẻ em ghép gan và ghép thận, sử dụng tacrolimus như ở người lớn. Đối với trẻ em ghép tim, chuyển sang sử dụng tacrolimus, liều uống khởi đầu là 200 - 300 microgam/ngày, chia 2 lần.

Ở Hoa Kỳ, liều hàng ngày chia làm 2 lần, được khuyến cáo dùng cho trẻ em như sau:

Ghép gan: 150 - 200 microgam/kg, bắt đầu khoảng 6 giờ sau phẫu thuật.

Liều tiêm truyền tĩnh mạch giống như liều dùng ở người lớn. Liều sử dụng cần được điều chỉnh theo nồng độ đáy của tacrolimus trong máu; ở trẻ em đòi hỏi liều tính theo kg thể trọng phải cao gấp 1,5 - 2 lần liều cho người lớn mới đạt được nồng độ đáy trong máu tương đương.

Tương tác thuốc

Các thuốc ảnh hưởng đến các enzym tiêu thải của gan

Do tacrolimus chủ yếu được chuyển hóa bằng isoenzym CYP3A4 của cytochrom P₄₅₀, nên sử dụng đồng thời tacrolimus với các thuốc nêu trên đòi hỏi phải giám sát nồng độ của tacrolimus trong máu toàn phần nhằm điều chỉnh liều dùng tacrolimus cho phù hợp. Các thuốc sau đây đã được báo cáo là có thể tăng hoặc giảm nồng độ tacrolimus trong máu.

Các thuốc có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong máu:

Nhóm hydroxyd-magnesi hydroxyd: bromocriptin; cloramphenicol; cimetidin; Cisaprid; clarithromycin; lotrimazol; itraconazol; cyclosporin; danazol; erythromycin; ethinyl oestradiol; fluconazol; ketoconazol; lanzoprazol; methylprednisolon; metoclopramide; nefazodon; nicardipin; nifedipin; omeprazol; troleandomycin; verapamil; voriconazol; các chất ức chế enzym protease của HIV.

Các thuốc có thể làm giảm nồng độ tacrolimus trong máu:

Carbamazepin; caspofungin; phenobarbital; phenytoin; rifabutin; rifampin; sirolimus; cây Nữ lang (cỏ St. John's: *Hypericum perforatum*).

Cần sử dụng tacrolimus một cách thận trọng trên những người bệnh có dùng các thuốc kháng retrovirus có thể chuyển hóa bởi enzym CYP3A (ví dụ nelfinavir, ritonavir).

Các thuốc được chuyển hóa bởi các enzym tiêu thải của gan: Sử dụng đồng thời tacrolimus với phenytoin có thể làm tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương.

Các thuốc ức chế miễn dịch: Rất thận trọng khi sử dụng liệu pháp ức chế miễn dịch kết hợp. Nhà sản xuất khuyến cáo không được kết hợp sử dụng tacrolimus và sirolimus.

Các thuốc độc với thận (như kháng sinh aminoglycosid, amphotericin B, cisplatin, ganciclovir, cyclosporin): Do khả năng công lực làm suy yếu chức năng thận, cần thận trọng khi phối hợp.

Các thuốc lợi tiểu giữ kali: Có thể làm tăng kali huyết nghiêm trọng, vì vậy cần phải tránh phối hợp.

Các vắc xin: Cần lưu ý đến khả năng hệ thống miễn dịch của cơ thể người bệnh sử dụng tacrolimus giảm đáp ứng với tiêm chủng vắc xin. Nhà sản xuất khuyến cáo cần tránh tiêm chủng các vắc xin sống như vắc xin sởi, quai bị, rubella, vắc xin polio uống, BCG, sốt vàng, thương hàn TY 21a.

Ibuprofen khi phối hợp với tacrolimus đã gây suy thận ở 2 người ghép gan.

Metronidazol có thể tăng gấp 2 lần nồng độ trong máu của cyclosporin và tacrolimus nên làm tăng nồng độ creatinin huyết trong cả 2 trường hợp.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nang, thuốc mỡ: Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 25 °C, nơi khô.

Dung dịch tiêm tacrolimus trước khi pha loãng phải bảo quản ở nhiệt độ từ 5 - 25 °C.

Không được sử dụng chai, túi chất dẻo polyvinyl clorid (PVC) để đựng dịch truyền tacrolimus vì độ ổn định của dung dịch bị suy giảm do chất HCO-60 (polyoxyl 60 hydrogenat của dầu thầu dầu) chứa trong công thức tiêm có thể chiết các hợp chất phthalat từ chai PVC vào dịch truyền.

Tương kỵ

Tacrolimus không ổn định trong môi trường kiềm, không được trộn dung dịch tiêm truyền tacrolimus với các dung dịch khác có pH ≥ 9 (ví dụ ganciclovir hoặc acyclovir).

Quá liều và xử trí

Quá liều cấp tính tacrolimus thường chỉ gây độc vừa phải hoặc không độc. Từ dữ liệu thu thập được trên 16 người bệnh sử dụng liều gấp 30 lần liều dự kiến không gây ra triệu chứng ở 7 bệnh nhân và ở 8 người bệnh khác có sự tăng lên thuận nghịch nồng độ creatinin trong máu hoặc hoạt tính transaminase, buồn nôn, run nhẹ. Những người bệnh này được khử độc thông qua đường dạ dày và điều trị duy trì. Một bệnh nhân tiếp tục điều trị có triệu chứng suy thận, bệnh nấm *Histoplasma* (*Histoplasmosis*) và nhiễm khuẩn trong hai ngày sử dụng thuốc quá liều. Lọc máu tích cực liên tục làm tăng tốc độ thải trừ tacrolimus ở hai bệnh nhân khác suy thận và suy gan cấp do có nồng độ cao tacrolimus trong huyết tương. Đã dùng do vô ý liều cao gấp 25 lần liều dự kiến cho một trẻ nhỏ 22 tháng tuổi, nhưng chỉ gây triệu chứng tối thiểu, làm tăng gấp 5 lần hoạt tính amylase huyết thanh nhưng sau đó hồi phục.

Thông tin quy chế

Tacrolimus có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Imutac; Prograf; Protopic; Rocimus; Tacroz Forte; Tagraf 0.5; Talimus.

TAMOXIFEN

Tên chung quốc tế: Tamoxifen.

Mã ATC: L02BA01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 10 mg, 20 mg tamoxifen (dưới dạng muối citrat).

Thuốc nước để uống: tamoxifen (dưới dạng muối citrat) 10 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tamoxifen là chất kháng estrogen không steroid.

Ở người, tamoxifen tác dụng chủ yếu như thuốc kháng estrogen, ức chế tác dụng của estrogen nội sinh, có lẽ bằng cách gắn với thụ thể estrogen. Tuy nhiên, kết quả lâm sàng cho thấy thuốc này có hiệu quả ở những khối u không có liên quan với thụ thể estrogen, điều đó cho thấy còn có một số cơ chế tác dụng khác. Người ta thừa nhận rằng, tamoxifen cũng có một số tác dụng giống oestrogen trên một số bộ phận cơ thể, bao gồm màng trong tử cung, xương và lipid máu.

Tamoxifen được hấp thu nhanh sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết thanh khi dùng liều duy nhất đạt được sau 4 - 7 giờ. Nồng độ tamoxifen trong huyết thanh ở trạng thái ổn định đạt được sau 4 - 6 tuần dùng thuốc liên tục (40 mg hàng ngày). Có sự thay đổi rất nhiều giữa những người dùng thuốc về nồng độ tamoxifen trong huyết thanh sau khi dùng liều duy nhất và về trạng thái ổn định sau khi dùng liên tục. Thuốc liên kết nhiều với albumin huyết thanh (> 99%).

Tamoxifen được chuyển hóa bởi các isoenzym CYP3A4, CYP2C9 và CYP2D6 của cytochrom P₄₅₀. Thuốc chuyển hóa chủ yếu thành N-desmethyltamoxifen và thành chất chuyển hóa ít hơn, 4-hydroxytamoxifen. Cả hai chất chuyển hóa này có thể chuyển hóa tiếp thành 4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen, vẫn giữ được ái lực cao với thụ thể estrogen. Thuốc mẹ có nửa đời cuối cùng là 7 ngày, trong khi nửa đời của N-desmethyl-tamoxifen là 14 ngày.

Sau chu trình gan - ruột, glucuronid và những chất chuyển hóa khác bài tiết qua phân; thuốc bài tiết qua nước tiểu rất ít.

Chỉ định

Điều trị nội tiết ung thư vú phụ thuộc estrogen ở phụ nữ.

Điều trị hỗ trợ ung thư vú phụ thuộc estrogen ở phụ nữ và được bổ sung thêm hóa trị liệu ở một số trường hợp chọn lọc. Thuốc đã được dùng để điều trị hỗ trợ cho phụ nữ có nguy cơ cao tái phát sau khi đã được điều trị ung thư vú tiên phát. Tamoxifen còn được dùng để kích thích phóng noãn ở phụ nữ vô sinh do không phóng noãn.

Chống chỉ định

Đang mang thai.

Quá mẫn với tamoxifen. Loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng

Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Tăng lipoprotein huyết đã có từ trước. Bệnh gan.

Bệnh nhi (do tính an toàn và hiệu quả của tamoxifen chưa được xác định ở lứa tuổi này).

Khi dùng cho phụ nữ tiền mãn kinh cần theo dõi thận trọng vì thuốc gây phóng noãn.

Tamoxifen gây tăng biến đổi ở nội mạc tử cung (quá sản, polyp, ung thư) và sarcoma tử cung. Cần theo dõi và khám nếu có chảy máu ở âm đạo, kinh nguyệt bất thường, đau căng vùng bụng dưới ở người dùng tamoxifen.

Thời kỳ mang thai

Đã có thông báo về hiện tượng sảy thai tự phát, khuyết tật khi sinh, bào thai bị chét và chảy máu âm đạo khi sử dụng tamoxifen trong thời gian mang thai, vì vậy không được sử dụng tamoxifen cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết tamoxifen có tiết vào sữa người hay không, vì vậy không được sử dụng cho người cho con bú. Cần quyết định hoặc ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, có cân nhắc đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nói chung tamoxifen được dung nạp tốt, tác dụng không mong muốn ít hơn nhiều so với estrogen và androgen. Thường gặp nhất là nóng đỏ bừng, buồn nôn và nôn, có thể chiếm tỉ lệ tới 25% người dùng thuốc và hiếm khi nặng đến mức phải ngừng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tăng cân, con bốc hỏa. Kinh nguyệt không đều, chảy máu âm đạo, phù hoặc tiết dịch âm đạo, ngứa âm hộ, mẩn đỏ và khô da. Đau tăng và tái phát đau ở khối u hay xương có thể là dấu hiệu của đáp ứng thuốc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tăng calci huyết, đôi khi nặng, ở người bệnh có di căn xương, chóng mặt, nhức đầu, trầm cảm, lú lẫn, mệt và co cơ. Giảm tiêu cầu, giảm bạch cầu, chán ăn, rung tóc, viêm da, tắc mạch huyết khối, tắc mạch phổi, ứ dịch.

Hiem gặp, ADR < 1/1 000

Nhin mờ và mất thị lực, viêm giác mạc, bệnh lý võng mạc và đục giác mạc. Thay đổi lipid huyết, thay đổi nồng độ enzym gan, ứ mật, viêm gan, hoại tử gan, lạc chỗ nội mạc tử cung, u xơ tử cung. Ở đàn ông dùng tamoxifen: Nhức đầu, buồn nôn, nôn, nổi mẩn da, khô da, đau nhức xương, giảm ham muốn tình dục, rung tóc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi điều trị bằng tamoxifen cho người bệnh, cần định kỳ:

Đếm công thức máu. Thủ chúc năng gan.

Theo dõi triglycerid và cholesterol huyết thanh ở người bệnh có tăng lipoprotein huyết từ trước.

Khi dùng tamoxifen, phụ nữ cần báo cáo cho thầy thuốc biết bất kỳ biểu hiện nào như kinh nguyệt không đều, chảy máu âm đạo không bình thường hoặc đau/tức khung chậu. Cần kiểm tra ngay nguyên nhân của những tác dụng này.

Nếu người bệnh phản nản về thị lực không bình thường trong khi điều trị bằng tamoxifen thì cần kiểm tra kỹ về đặc tính có thể có đối với mắt.

Liều lượng và cách dùng

Tamoxifen được uống ở dạng citrat. Liều lượng thuốc sau đây được tính theo tamoxifen base.

Điều trị ung thư vú:

Thông thường là 20 mg mỗi ngày, uống làm 1 hoặc 2 lần. Có thể dùng tới 40 mg mỗi ngày, nhưng không thấy có thêm lợi ích.

Điều trị vô sinh do không phóng noãn:

Ở phụ nữ có kinh nguyệt đều nhưng không phóng noãn: đợt điều trị đầu tiên là 20 mg/ngày, uống vào các ngày thứ 2, 3, 4 và 5 của vòng kinh. Nếu không kết quả (dựa vào theo dõi nhiệt độ cơ bản hoặc ít chất nhày cổ tử cung trước khi phóng noãn) có thể sử dụng tới 40 mg rồi 80 mg/ngày trong các đợt điều trị sau đó.

Ở phụ nữ có kinh không đều, đợt điều trị đầu tiên có thể bắt đầu vào bất kỳ ngày nào. Nếu không có dấu hiệu phóng noãn thì tiếp tục điều trị đợt thứ hai, bắt đầu 45 ngày sau đó, với liều tăng lên như trên. Nếu có đáp ứng, đợt điều trị tiếp theo bắt đầu vào ngày thứ 2 của vòng kinh.

Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời tamoxifen với chất chống đông loại coumarin vì gây tăng tác dụng chống đông đáng kể.

Bromocriptin làm tăng nồng độ tamoxifen trong huyết thanh.

Thuốc loại estrogen có thể làm giảm tác dụng điều trị của tamoxifen.

Alopurinol làm tăng độc tính lên gan của tamoxifen.

Rifampicin, aminoglutethimid làm giảm nồng độ tamoxifen trong huyết thanh.

Tamoxifen làm giảm nồng độ letrozol trong huyết thanh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong bao bì kín, ở nơi mát (20 - 25 °C), khô và tránh ánh sáng mạnh.

Quá liều và xử trí

Những triệu chứng quá liều là độc tính thần kinh cấp với các biểu hiện như run, tăng phản xạ, loạn choạng, mệt, chóng mặt. Những triệu chứng này xảy ra trong vòng 3 - 5 ngày khi bắt đầu dùng thuốc và hết trong vòng 2 - 5 ngày sau khi ngừng thuốc. Điều đó xảy ra ở người bệnh dùng liều tấn công lớn hơn 400 mg/m² và sau đó dùng liều duy trì 150 mg/m² mỗi lần, uống 2 lần/ngày.

Chưa có điều trị đặc hiệu khi quá liều, chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Tamoxifen citrat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Nolvadex; Novofen; Tamifine; Tazet 10; Temorax; Zitazonium.

TEICOPLANIN

Tên chung quốc tế: Teicoplanin.

Mã ATC: J01XA02.

Loại thuốc: Kháng sinh glycopeptid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: Lọ chứa 200 mg hoặc 400 mg teicoplanin đông khô và không chứa chất bảo quản. Mỗi lọ kèm theo một ống dung môi (nước cất pha tiêm).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Teicoplanin là một kháng sinh glycopeptid, có thể thay thế vancomycin trong điều trị hoặc/và phòng các nhiễm khuẩn Gram dương hiếu khí và kỵ khí nặng, khi các thuốc khác không còn tác dụng. Thuốc là hỗn hợp của 5 thành phần có cấu trúc tương tự nhau do *Actinoplanes teicomyceticus* sản sinh ra. Teicoplanin có cấu trúc hóa học, cơ chế tác dụng, phô tác dụng và đường thải trừ (thải trừ chủ yếu qua thận) tương tự vancomycin.

Teicoplanin ức chế tổng hợp thành tế bào và chỉ có tác dụng chống vi khuẩn Gram dương; teicoplanin là một kháng sinh dự trữ nên phải được dùng hạn chế. Thuốc chỉ được dùng để chữa những bệnh nhiễm khuẩn nặng và tại bệnh viện chuyên khoa. Teicoplanin là thuốc diệt khuẩn mạnh đối với các chủng nhạy cảm, trừ cầu khuẩn đường ruột. Thuốc có tác dụng đối với tụ cầu nhạy cảm và kháng methicillin với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) < 4 microgam/ml. MIC đối với *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium spp.*, *Clostridium spp.* và cầu khuẩn kỵ khí Gram dương từ 0,25 - 2 microgam/ml. *Streptococcus non- viridans* và *viridans*, *S. pneumoniae*, cầu khuẩn đường ruột bị ức chế bởi teicoplanin ở khoảng nồng độ từ 0,01 - 1 microgam/ml. Chỉ dùng teicoplanin để điều trị nhiễm khuẩn do các vi khuẩn đó gây ra trong những trường hợp vi khuẩn đó đã kháng nhiều thuốc và gây bệnh toàn thân trầm trọng.

Tuy nhiên, một số *Staphylococci* coagulase - âm tính kém nhạy cảm với teicoplanin hơn vancomycin. Cầu khuẩn đường ruột và một số vi khuẩn khác tự thân đã kháng vancomycin (ví dụ: *Lactobacillus spp.* và *Leuconostoc spp.*) thì cũng hoàn toàn kháng với teicoplanin.

Cơ chế kháng teicoplanin của các chủng *Staphylococcus* chưa rõ. Quá trình kháng của *Staphylococci* với teicoplanin đã phát triển trong quá trình điều trị. Sự kháng chéo với vancomycin đã xảy ra với *Staphylococci* và *Enterococci*. Cầu khuẩn đường ruột (*Enterococcus*) kháng vancomycin (Van) theo 6 kiểu (bao gồm van A, B, C, D, E, F), trong đó van A cũng kháng cả teicoplanin, van B kháng vancomycin nhưng nhạy cảm với teicoplanin, còn van C chỉ kháng một phần vancomycin và nhạy cảm với teicoplanin.

Hiệu lực của teicoplanin chống lại *S. aureus* được tăng cường khi phối hợp với một aminoglycosid có tác dụng hiệp đồng (ví dụ: gentamicin 1 mg/kg, cách 8 giờ, dùng 1 lần với những người bệnh có chức năng thận bình thường).

Dược động học

Teicoplanin được hấp thu kém qua đường tiêu hóa. Sau khi tiêm tĩnh mạch 400 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương sau 1 giờ khoảng 20 - 50 microgam/ml. Teicoplanin được hấp thu tốt qua tiêm bắp với sinh khả dụng đạt 90%; tiêm bắp một liều 3 mg/kg, nồng độ đỉnh trong máu đạt được khoảng 5 - 7 microgam/ml sau 2 - 4 giờ.

Teicoplanin vào trong dịch não tuy chậm và ít, nhưng vào hoạt dịch, dịch phổi và mô mềm tương đối nhanh và hiệu quả. Thuốc vào được bạch cầu và vào khoảng 90 - 95% thuốc liên kết với protein huyết tương.

Dược động học của teicoplanin trải qua 3 pha, 2 pha phân bố và 1 pha thải trừ kéo dài.

Phản lớn thuốc được thải trừ ở dạng không đổi qua lọc cầu thận vào nước tiểu. Nửa đời cuối cùng kéo dài khoảng 30 - 190 giờ hoặc dài hơn phụ thuộc vào thời gian lấy mẫu, nửa đời có hiệu quả lâm sàng khoảng 60 giờ. Nửa đời tăng lên theo mức độ tăng của suy thận. Teicoplanin không loại được bằng thẩm tích máu.

Chỉ định

Teicoplanin phải được dùng hạn chế, như một kháng sinh dự trữ, chỉ dành cho những trường hợp bị nhiễm khuẩn nặng đã bị kháng nhiều thuốc.

Teicoplanin có thể được dùng thay thế vancomycin trong điều trị và phòng nhiễm khuẩn Gram dương nặng khi các thuốc khác không thể sử dụng. Teicoplanin được chỉ định trong các trường hợp nhiễm khuẩn Gram dương trầm trọng bao gồm viêm tủy xương; viêm màng trong tim do *Staphylococcus aureus* nhạy cảm và kháng methicillin, nhiễm *Streptococcus*, cầu khuẩn đường ruột (*Enterococcus*); viêm màng bụng liên quan đến thẩm tách phúc mạc và nhiễm khuẩn nặng do *S. aureus*; trong dự phòng viêm màng trong tim và phẫu thuật chỉnh hình có nguy cơ nhiễm các vi khuẩn Gram dương; trong trường hợp nghi ngờ nhiễm khuẩn ở những người bệnh có giảm bạch cầu trung tính hoặc bị bệnh suy giảm miễn dịch.

Chống chỉ định

Quá mẫn với teicoplanin hoặc với bất cứ thành phần nào trong chế phẩm.

Thận trọng

Nên dùng thận trọng teicoplanin với người bệnh quá mẫn với vancomycin vì quá mẫn chéo có thể xảy ra. Đã gặp giảm tiểu cầu khi dùng teicoplanin, đặc biệt với liều cao hơn liều thường dùng. Nên định kỳ kiểm tra huyết học, gan, thận trong quá trình điều trị. Cần kiểm tra chức năng tai, thận khi điều trị lâu dài cho người bệnh suy thận và chính liều nếu cần.

Thời kỳ mang thai

Kinh nghiệm lâm sàng trong điều trị cho người mang thai còn ít. Nghiên cứu trên động vật không thấy những biểu hiện về quái thai. Tuy nhiên, do kinh nghiệm lâm sàng hạn chế, teicoplanin chỉ được dùng cho người mang thai trong những trường hợp thật cần thiết theo chỉ định của bác sĩ. Do tính chất độc đối với thính giác của teicoplanin, cần đánh giá chức năng nghe của trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có tài liệu về nồng độ teicoplanin trong sữa mẹ. Do đó trong khi điều trị, người mẹ nên ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR chủ yếu đã được biết khi sử dụng teicoplanin là ban da, gặp nhiều hơn khi dùng liều cao. Phản ứng quá mẫn, sốt do thuốc và giảm bạch cầu trung tính cũng đã được ghi nhận; cũng có khi gây điếc nhưng hiếm.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Sốt.

Da: Ban da, ngứa

Khác: Đau ở nơi tiêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ura acid, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng tiểu cầu.

Tuần hoàn: Viêm tĩnh mạch huyết khối.

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

TKTW: Đau đầu, chóng mặt.

Da: Ngứa, mày đay.

Gan: Tăng transaminase và phosphatase kiềm.

Niệu - sinh dục: Tăng creatinin huyết thanh.

Cơ quan khác: Mắt khả năng nghe.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính.

Da: Hội chứng Lyell, tróc vảy.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ở những trường hợp vừa và nặng, cần bô sung dịch, chất điện giải và protein.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Teicoplanin dùng đường tiêm tĩnh mạch nhanh, cả liều trong một phút hoặc truyền tĩnh mạch chậm trong 30 phút hoặc tiêm bắp.

Teicoplanin có thể uống, dùng thay thế vancomycin hoặc metronidazol trong viêm đại tràng do kháng sinh.

Cách pha: Đỗ từ từ dung dịch pha vào lọ bột, xoay nhẹ lọ để bột tan hoàn toàn. Nếu có bọt phải đẻ bọt tan. Dung dịch pha như vậy giữ được hoạt tính trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng và 7 ngày ở 4 °C. Dung dịch này có thể tiêm thẳng hoặc pha loãng với: Dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch Ringer (phải bỏ nếu đẻ ở nhiệt độ phòng trên 24 giờ); dung dịch glucose 5%, dung dịch natri clorid 0,18% và dextran 4% (phải dùng trong 24 giờ); dung dịch glucose 1,36% hoặc 3,86% đẻ thẩm phân màng bụng (dung dịch ổn định tới 28 ngày ở 4 °C).

Liều lượng:

Người lớn:

Nhiễm khuẩn *Clostridium difficile*: Uống 200 mg, ngày 2 lần, trong 10 ngày.

Tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch: Người lớn: Cân nặng dưới 70 kg, bắt đầu 400 mg cách 12 giờ/lần, cho 3 liều, sau đó 400 mg/lần, ngày 1 lần (các liều sau có thể tiêm bắp); cân nặng cơ thể trên 70 kg, bắt đầu 6 mg/kg cách 12 giờ/lần, cho 3 liều, sau đó 6 mg/kg, ngày 1 lần; có thể cần dùng liều cao hơn nếu nhiễm khuẩn nặng (bóng, nhiễm khuẩn huyết, viêm khớp nhiễm khuẩn, cốt tủy viêm).

Viêm màng trong tim do *Streptococcus* hoặc *Enterococcus* (phối hợp với kháng sinh khác): Ban đầu 10 mg/kg cách nhau 12 giờ/lần, cho 3 liều; sau đó 10 mg/kg, ngày 1 lần.

Dự phòng ngoại khoa: Tiêm tĩnh mạch 400 mg, 30 phút trước phẫu thuật. Nếu gãy xương hở: Truyền tĩnh mạch 800 mg cho tới 30 phút trước khi cố định xương và khâu xong mô mềm.

Trẻ em:

Nhiễm khuẩn Gram dương nặng bao gồm viêm màng trong tim và nhiễm khuẩn nặng do *S. aureus*. Tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch trong 30 phút.

Sơ sinh: Ban đầu 16 mg/kg, cho 1 liều; 24 giờ sau: 8 mg/kg, 1 lần mỗi ngày (chỉ truyền tĩnh mạch).

Trẻ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: Ban đầu 10 mg/kg (tối đa 400 mg) cách 12 giờ/lần, cho 3 liều; sau đó 6 mg/kg (tối đa 400 mg), 1 lần mỗi ngày (sau 3 lần đầu tiên, các liều sau có thể tiêm bắp, nếu cần, tuy nhiên nên tiêm tĩnh mạch). Nhiễm khuẩn nặng (bóng, nhiễm khuẩn huyết, viêm khớp nhiễm khuẩn và cốt tủy xương) ban đầu 10 mg/kg, cách nhau 12 giờ, cho 3 liều đầu, sau đó 10 mg/kg, ngày 1 lần.

Ghi chú: Không cần định lượng thường xuyên nồng độ huyết tương teicoplanin vì chưa xác định được mối liên quan giữa nồng độ huyết tương và độc tính của thuốc, nhưng định lượng có thể có ích để điều trị tối ưu một số bệnh. Nồng độ đáy phải lớn hơn 10 mg/lít (lớn hơn 20 mg/lít trong viêm màng trong tim hoặc nhiễm khuẩn sâu như xương và khớp) nhưng dưới 60 mg/lít.

Người bệnh suy thận: Liều dùng cần được điều chỉnh trong người suy thận. Tuy nhiên, việc điều chỉnh bắt đầu từ ngày thứ 4. Chế độ điều trị như bình thường trong 3 ngày đầu, sau đó điều chỉnh liều theo độ thanh thải creatinin, khuyến cáo như sau:

Cl_{cr} từ 40 - 60 ml/phút: Dùng 1/2 liều bình thường/ngày hoặc dùng liều bình thường, cách 2 ngày/lần.

$Cl_{cr} < 40$ ml/phút: 1/3 liều bình thường/ngày hoặc dùng liều bình thường, cách 3 ngày/lần.

Tương tác thuốc

Khi phối hợp teicoplanin với các kháng sinh nhóm aminoglycosid, không làm tăng độc với thính giác hoặc thận. Vì vậy, teicoplanin phối hợp với gentamicin được dùng thay thế vancomycin và gentamicin trong dự phòng bệnh viêm màng trong tim.

Độ ổn định và bảo quản

Cần bảo quản những lọ teicoplanin đông khô ở nhiệt độ dưới 25 °C, tránh nóng và ánh sáng. Thuốc đã pha nên dùng ngay và loại bỏ phần còn thừa.

Tương kỵ

Các dung dịch teicoplanin và aminoglycosid tương kỵ khi trộn trực tiếp, vì vậy không được trộn lẫn trước khi tiêm.

Quá liều và xử trí

Teicoplanin không loại được bằng lọc máu. Điều trị triệu chứng khi quá liều. Không thấy có các triệu chứng hay xét nghiệm bất thường nào, mặc dù nồng độ cao của teicoplanin trong huyết tương lên tới 300 mg/lít.

Thông tin qui chế

Teicoplanin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Fyranco; Lycoplan; Tagocin; Targocid; Teconin; Teicon; Teikilin; Telanin; Tilatep; Tocopin; Tronasel.

TELMISARTAN

Tên chung quốc tế: Telmisartan.

Mã ATC: C09CA07.

Loại thuốc: Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II. Thuốc tim mạch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 20 mg, 40 mg, 80 mg.

Viên nén phối hợp 40 mg telmisartan và 12,5 mg hydrochlorothiazid; hoặc 80 mg telmisartan và 12,5 mg hydrochlorothiazid; hoặc 80 mg telmisartan và 25 mg hydrochlorothiazid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cấu trúc hóa học của telmisartan thuộc dẫn chất benzimidazol, không peptid. Telmisartan là một chất đối kháng đặc hiệu của thụ thể angiotensin II (typ AT₁) ở cơ trơn thành mạch và tuyến thượng thận.

Trong hệ thống renin-angiotensin, angiotensin II được tạo thành từ angiotensin I nhờ xúc tác của enzym chuyển angiotensin (ACE). Angiotensin II là chất gây co mạch, kích thích vỏ thượng thận tổng hợp và giải phóng aldosterone, kích thích tim. Aldosterone làm giảm bài tiết natri và tăng bài tiết kali ở thận.

Telmisartan chủ yếu ngăn cản gắn angiotensin II vào thụ thể AT₁ ở cơ trơn mạch máu và tuyến thượng thận, gây giãn mạch và giảm tác dụng của aldosterone.

Thụ thể AT₂ cũng tìm thấy ở nhiều mô, nhưng không rõ thụ thể này có liên quan gì đến sự ổn định tim mạch hay không. Telmisartan có ái lực mạnh với thụ thể AT₁, gấp 3 000 lần so với thụ thể AT₂.

Không giống như các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin - nhóm thuốc được dùng rộng rãi để điều trị tăng huyết áp, các chất đối kháng thụ thể angiotensin II không ức chế giáng hóa bradykinin, do đó không gây ho khan dai dẳng - một tác dụng không mong muốn thường gặp khi điều trị bằng các thuốc ức chế ACE. Vì vậy các chất đối kháng thụ thể angiotensin II được dùng cho những người phải ngừng sử dụng thuốc ức chế ACE vì ho dai dẳng.

Ở người, liều 80 mg telmisartan ức chế hầu như hoàn toàn tác dụng gây tăng huyết áp của angiotensin II. Liều telmisartan trên 80 mg/ngày (đến 160 mg/ngày) không làm tăng hiệu quả điều trị của telmisartan. Tác dụng ức chế (hạ huyết áp) được duy trì trong 24 giờ và vẫn còn đó được 48 giờ sau khi uống. Sau khi uống liều đầu tiên, tác dụng giảm huyết áp biểu hiện từ từ trong vòng 3 giờ đầu. Thông thường, huyết áp động mạch giảm tối đa đạt được 4 - 8 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Tác dụng kéo dài khi điều trị lâu dài. Ở người tăng huyết áp, telmisartan làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương mà không thay đổi tần số tim. Tác dụng chống tăng huyết áp của telmisartan cũng tương đương với các thuốc chống tăng huyết áp loại khác.

Cũng như các thuốc chẹn thụ thể angiotensin, telmisartan cho thấy có hiệu quả làm giảm tỉ lệ tiến triển của bệnh thận hoặc microalbumin niệu trên bệnh nhân đái tháo đường và được khuyến cáo sử dụng trên nhóm bệnh nhân này.

Telmisartan cũng được sử dụng trong điều trị suy tim sung huyết. Tuy nhiên cũng như các thuốc chẹn thụ thể angiotensin II, telmisartan chỉ nên dùng cho các bệnh nhân được chỉ định thuốc ức chế men chuyển nhưng không thể dung nạp với thuốc (ví dụ như trên bệnh nhân bị ho hoặc phù mạch).

Dược động học:

Telmisartan được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống phụ thuộc liều dùng: Khoảng 42% sau khi uống liều 40 mg và 58% sau khi uống liều 160 mg. Sự có mặt của thức ăn làm giảm nhẹ sinh khả dụng của telmisartan (giảm khoảng 6% khi dùng liều 40 mg). Sau khi uống, nồng độ thuốc cao nhất trong huyết tương đạt được sau 0,5 - 1 giờ.

Hơn 99% telmisartan gắn vào protein huyết tương, chủ yếu vào albumin và α_1 -acid glycoprotein. Sự gắn vào protein là hàng định, không bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi liều. V_d khoảng 500 lít.

Sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc uống telmisartan được chuyển hóa thành dạng liên hợp acylglucuronid không hoạt tính. Hầu hết liều đã cho (hơn 97%) được thải trừ dưới dạng không đổi theo đường mật vào phân, chỉ lượng rất ít (dưới 1%) thải qua nước tiểu. Thời gian bán thải của telmisartan khoảng 24 giờ, tỷ lệ đáy định của telmisartan vào khoảng 15 - 20%.

Dược động học của telmisartan ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được nghiên cứu. Không có sự khác nhau về dược động học ở người cao tuổi và người dưới 65 tuổi.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp: Có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác.

Được dùng để thay thế với các thuốc ức chế ACE trong điều trị suy tim hoặc bệnh thận do đái tháo đường.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc.

Phụ nữ mang thai. Người cho con bú.

Suy thận nặng. Suy thận có nồng độ creatinin huyết ≥ 250 micromol/lít hoặc kali huyết ≥ 5 mmol/lít hoặc $Cl_{cr} \leq 30$ ml/phút.

Suy gan nặng. Tắc mật.

Thận trọng

Theo dõi nồng độ kali huyết, đặc biệt ở người cao tuổi và người suy thận. Giảm liều khởi đầu ở những người bệnh này.

Người hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá.

Bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Suy tim sung huyết nặng (có thể nhạy cảm đặc biệt với thay đổi trong hệ renin - angiotensin - aldosteron, đi kèm với giảm tiêu, tăng urê huyết, suy thận cấp có thể gây chết).

Mắt nước (giảm thể tích và natri huyết do nôn, ỉa lỏng, dùng thuốc lợi niệu kéo dài, thâm tách, chè độ ăn hạn chế muối) làm tăng nguy

cơ hạ huyết áp quá mức. Phải điều chỉnh rối loạn này trước khi dùng telmisartan hoặc giảm liều thuốc và theo dõi chặt chẽ khi bắt đầu điều trị. Không chống chỉ định tăng liều telmisartan khi có hạ huyết áp thoáng qua, nhưng phải theo dõi chặt chẽ liều pháp điều trị sau khi huyết áp đã ổn định (như tăng thể tích dịch).

Loét dạ dày - tá tràng tiến triển hoặc bệnh dạ dày - ruột khác (tăng nguy cơ chảy máu dạ dày - ruột).

Suy gan mức độ nhẹ và trung bình. Thận trọng ở bệnh nhân bị tắc mật do thuốc được bài tiết qua mật và giảm độ thanh thải qua gan. Hẹp động mạch thận.

Suy chức năng thận nhẹ và trung bình.

Theo dõi nồng độ kali huyết đặc biệt ở người già, bệnh nhân suy thận, nên dùng liều khởi đầu thấp hơn các bệnh nhân khác.

Thận trọng khi sử dụng cho các bệnh nhân có tiền sử phù mạch có hoặc không liên quan đến thuốc ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể angiotensin II.

Telmisartan có thể gây rối loạn chuyển hóa porphyrin nên chỉ dùng khi không có các thuốc khác an toàn hơn để thay thế và thận trọng ở bệnh nhân nặng.

Thận trọng khi lái xe, sử dụng máy móc hoặc làm các việc tập trung khác: Có thể gây nguy hiểm vì chóng mặt, choáng váng do hạ huyết áp.

Thời kỳ mang thai

Thận trọng, không nên dùng telmisartan trong 3 tháng đầu mang thai. Nếu có ý định mang thai, nên thay thế thuốc khác trước khi có thai. Chống chỉ định dùng telmisartan từ sau tháng thứ 3 của thai kỳ vì thuốc tác dụng trực tiếp lên hệ thống renin - angiotensin, có thể gây tổn hại cho thai: Hạ huyết áp, suy thận có hồi phục hoặc không hồi phục, vô niệu, giảm sản xương sọ ở trẻ sơ sinh, gây chết thai hoặc trẻ sơ sinh. Ít nước ối ở người mẹ (có thể do giảm chức năng thận của thai) kết hợp với co cứng chi, biến dạng sọ mặt và phổi giảm sản đã được thông báo. Khi phát hiện có thai, phải ngừng telmisartan càng sớm càng tốt.

Thời kỳ cho con bú

Chống chỉ định dùng telmisartan trong thời kỳ cho con bú vì không biết telmisartan có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Để đảm bảo an toàn cho trẻ bú mẹ, phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường nhẹ và thoáng qua, hiếm khi phải ngừng thuốc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100.

Toàn thân: Mệt mỏi, đau đầu, hạ huyết áp quá mức, chóng mặt đặc biệt trên các bệnh nhân mệt mỏi (như bệnh nhân dùng liều cao thuốc lợi tiểu), phù chân tay, phù mạch, tiết nhiều mồ hôi, nhìn mờ. Thần kinh trung ương: Tình trạng kích động, lo lắng, chóng mặt.

Tiêu hóa: Khô miệng, buồn nôn, đau bụng, trào ngược acid, khó tiêu, đầy hơi, chán ăn, ỉa chảy.

Tiết niệu: Giảm chức năng thận, tăng creatinin và urê huyết, nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Hô hấp: Viêm họng, viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, có các triệu chứng giống cúm (hó, sung huyết hoặc đau tai, sốt, sung huyết mũi, chảy nước mũi, hắt hơi, đau họng).

Xương - khớp: Đau lưng, đau và co thắt cơ. Có các triệu chứng giống viêm gân.

Chuyển hóa: Tăng kali huyết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phù mạch.

Mắt: Rối loạn thị giác.

Tim mạch: Nhịp tim nhanh, giảm huyết áp quá mức hoặc ngất (thường gặp ở người bị giảm thể tích máu hoặc giảm muối, điều trị bằng thuốc lợi tiểu, đặc biệt trong tư thế đứng).

Tiêu hóa: Chảy máu dạ dày - ruột.

Da: Ban da, mày đay, ngứa.

Gan: Tăng enzym gan.

Máu: Giảm hemoglobin, giảm bạch cầu trung tính.

Chuyển hóa: Tăng acid uric huyết, tăng cholesterol huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị hạ huyết áp quá mức: Đặt người bệnh nằm ngửa, nếu hạ huyết áp nặng cần thiết phải truyền tĩnh mạch dung dịch nước muối sinh lý để làm tăng thể tích dịch.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Uống ngày 1 lần. Uống thuốc không phụ thuộc bữa ăn vì thức ăn chỉ làm giảm nhẹ sinh khả dụng của thuốc.

Liều dùng:

Điều trị tăng huyết áp: Khi bắt đầu điều trị bằng một thuốc, thường chinh liều sau 1 tháng (hoặc ngắn hơn ở các bệnh nhân có nguy cơ cao như tăng huyết áp độ 2). Khi không kiểm soát được huyết áp ở liều ban đầu cần đến nhiều tháng để có thể kiểm soát được huyết áp đồng thời tránh tác dụng phụ của thuốc.

Đơn trị liệu: Người lớn: 40 mg/lần/ngày. Đối với 1 số người bệnh, chỉ cần liều 20 mg/lần/ngày. Nếu cần, sau mỗi 4 tuần có thể tăng tối đa 80 mg/lần/ngày. Khoảng liều là từ 20 - 80 mg/ngày.

Phối hợp: Ở các bệnh nhân không đáp ứng với đơn trị liệu, telmisartan, có thể kết hợp với thuốc lợi tiểu thiazid. Dạng kết hợp hàm lượng 80 mg telmisartan và 12,5 mg hydrochlorothiazid có thể được khởi đầu ở bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp khi đã điều trị đơn trị liệu bằng 80 mg telmisartan hoặc 25 mg hydrochlorothiazid hoặc ở các bệnh nhân huyết áp ổn định với liều 25 mg hydrochlorothiazid nhưng có hạ kali máu ở liều này. Nếu cần có thể tăng liều dạng phối hợp lên đến 160 mg telmisartan và 25 mg hydrochlorothiazid. Trước khi tăng liều, cần chú ý là tác dụng điều trị tăng huyết áp tối đa đạt được giữa tuần thứ 4 và thứ 8 kể từ khi bắt đầu điều trị.

Suy thận: Liều khởi đầu 20 mg ở bệnh nhân suy thận nặng. Chống chỉ định dạng phối hợp với thuốc lợi tiểu thiazid khi mức lọc cầu thận < 30 ml/phút.

Suy gan: Nếu suy gan nhẹ hoặc vừa hoặc bệnh nhân tắc mật, liều hàng ngày không được vượt quá 40 mg/lần/ngày đơn trị liệu và cả dạng phối hợp với hydrochlorothiazid. Chống chỉ định dạng phối hợp với thuốc lợi tiểu thiazid ở bệnh nhân suy gan nặng.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều.

Trẻ em dưới 18 tuổi: Độ an toàn và hiệu quả chưa xác định được.

Tương tác thuốc

Chưa đủ số liệu đánh giá độ an toàn và hiệu lực khi dùng đồng thời telmisartan với các thuốc ức chế ACE hoặc các thuốc chẹn beta-adrenergic. Telmisartan có thể làm tăng tác dụng giảm huyết áp của các thuốc này. Không được dùng phối hợp aliskiren với telmisartan ở bệnh nhân đái tháo đường ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 60 \text{ ml/phút}$).

Sử dụng telmisartan cùng với các thuốc NSAID, nhất là COX-2 có thể gây rối loạn hoặc suy chức năng thận, nếu cần theo dõi chức năng thận ở những bệnh nhân này.

Các thuốc ức chế hoặc cảm ứng cytochrome P₄₅₀ (CYP), gần như không có tương tác về được động học. Telmisartan không chuyển hóa qua cytochrome P₄₅₀. Telmisartan không gây ức chế các iso enzym CYP ngoại trừ CYP2C19.

Digoxin: Dùng đồng thời với telmisartan làm tăng nồng độ của digoxin trong huyết thanh, do đó phải theo dõi nồng độ digoxin trong máu khi bắt đầu điều trị, điều chỉnh và ngừng telmisartan để tránh khả năng quá liều digoxin.

Warfarin: Dùng đồng thời với telmisartan trong 10 ngày làm giảm nhẹ nồng độ warfarin trong máu nhưng không làm thay đổi INR.

Các thuốc lợi tiểu: Làm tăng tác dụng hạ huyết áp của telmisartan. Các thuốc lợi tiểu giữ kali: Chế độ bồi sung nhiều kali hoặc dùng cùng các thuốc gây tăng kali huyết khác có thể làm tăng thêm tác dụng tăng kali huyết của telmisartan.

Acetaminophen, amlodipin, glyburid, ibuprofen, simvastatin: Gần như không có tương tác về được động học.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ẩm. Viên nén telmisartan phải uống ngay lập tức sau khi lấy ra khỏi vỉ thuốc.

Quá liều và xử trí

Số liệu liên quan đến quá liều ở người còn hạn chế.

Triệu chứng: Nhịp tim chậm (do kích thích phó giao cảm) hoặc nhịp tim nhanh, chóng mặt, choáng váng, hạ huyết áp quá mức.

Xử trí: Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Telmisartan có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Angitel 20; Bio-Car 80; Cilzec 20; Lowlip-40; Micardis; Miratel 40; Safetelmi 80; Telart; Telcardis 80; Telfar 40; Telma-40; Telmilife 40; Telmimarksans 80; Telmisartan 40; Telroto 40; Telsar; Telvasil 40; Tesartan 80; Timizet 40; Tisartan.

TEMOZOLOMID

Tên chung quốc tế: Temozolomide.

Mã ATC: L01AX03.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg.

Lọ thuốc tiêm: 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Temozolomid là thuốc chống ung thư, dẫn xuất từ imidazotetrazin. Temozolomid là một tiền thuốc không có tác dụng được lý cho tới khi bị thủy phân *in vivo* thành chất chuyển hóa có hoạt tính của temozolomid là 5-(3-methyltriazen-1-yl) imidazol-4-carboxamid (MTIC) tác dụng lên nhiều pha của chu kỳ tế bào. MTIC gây độc tế bào theo cơ chế của tác nhân alkyl hóa, tại vị trí O⁶ và N⁷ của guanin trong ADN.

Dược động học

Hấp thu: Temozolomid hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng theo đường uống xấp xỉ 100%. Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 1 giờ sau khi uống. Thức ăn làm giảm tốc độ và mức độ hấp thu.

Phân bố: Thể tích phân bố của thuốc mẹ là 0,4 lít/kg, tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương khoảng 15%. Thuốc xâm nhập tốt qua hàng rào máu não nhưng chưa rõ có phân bố vào sữa mẹ hay không.

Chuyển hóa: Temozolomid là tiền thuốc, được biến đổi nhanh nhờ quá trình thủy phân không thông qua enzym tại pH sinh lý thành MTIC. Sau đó, MTIC được thủy phân tiếp thành 5-amino-imidazol-4-carboxamid (AIC) và chuyển thành methyl hydrazin. Cytocrom P₄₅₀ có vai trò không đáng kể trong quá trình chuyển hóa của temozolomid và MTIC.

Thải trừ: Sau 7 ngày, khoảng 38% liều dùng được thải trừ, chủ yếu qua nước tiểu và khoảng dưới 1% qua phân. Nửa đời của temozolomid khoảng 1,8 giờ; nửa đời biểu kiến của các chất chuyển hóa MTIC và AIC lần lượt là 2,1 và 2,6 giờ.

Dược động học của thuốc trên người suy gan mức độ nhẹ và vừa tương tự như người có chức năng gan bình thường. Độ thanh thải

của temozolomid không bị thay đổi trên những người có Cl_{cr} trong khoảng 36 - 130 ml/phút/m². Chưa có nghiên cứu được động học của temozolomid trên người suy thận nặng ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 36 \text{ ml/phút/m}^2$) và trên bệnh nhân thâm tách.

Chỉ định

U nguyên bào thần kinh đêm đa hình (glioblastoma multiforme): Temozolomid được dùng kết hợp với xạ trị để điều trị cho người lớn mới được chẩn đoán u nguyên bào đêm đa hình. Thuốc cũng được dùng để điều trị duy trì.

U tế bào hình sao mắt biệt hóa (anaplastic astrocytoma): Temozolomid được dùng để điều trị u tế bào hình sao mắt biệt hóa kháng thuốc ở người lớn, giai đoạn bệnh tiến triển sau điều trị khỏi đầu bằng nitrosoure và procarbazin.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với temozolomid và bất kì thành phần nào của thuốc. Mẫn cảm với dacarbazin (vì cả hai thuốc đều bị chuyển hóa thành MTIC).

Thận trọng

Do độc tính của thuốc nên phải thận trọng khi tiếp xúc với thuốc và chất thải từ thuốc (bơm kim tiêm, lọ đựng...). Sử dụng găng tay, mặt nạ hoặc kính bảo hộ khi tiếp xúc với thuốc.

Để giảm thiểu nguy cơ dùng thuốc không đúng liều, bệnh nhân cần được dùng dạng bào chế phù hợp với mức liều hàng ngày và được hướng dẫn chi tiết về chế độ liều dùng.

Trên tất cả bệnh nhân sử dụng temozolomid, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính là các độc tính phụ thuộc liều. Giảm toàn thể huyết cầu kéo dài có thể gây ra thiếu máu bất sản, đã có báo cáo về một số trường hợp độc tính ở mức độ nguy hiểm đến tính mạng. Trên những bệnh nhân dùng temozolomid để điều trị u nguyên bào đêm thần kinh đa hình mới được chẩn đoán, bắt thường về tiêu cầu ở cấp độ 3 hoặc 4, kể cả giảm tiểu cầu xảy ra ở 14% bệnh nhân và bắt thường về bạch cầu trung tính ở cấp độ 3 hoặc 4, kể cả giảm bạch cầu trung tính xảy ra ở 8% bệnh nhân. Trên những bệnh nhân dùng temozolomid để điều trị u tế bào hình sao mắt biệt hóa, nguy cơ giảm tiểu cầu và/hoặc giảm bạch cầu trung tính cấp độ 4 xảy ra cao hơn đối với người cao tuổi và phụ nữ. Độc tính thường xảy ra vào cuối chu trình, bắt thường số lượng tiểu cầu thường xuất hiện sau 26 ngày và bắt thường bạch cầu trung tính sau 28 ngày của chu trình điều trị. Các độc tính này thường xuất hiện ở những chu trình đầu tiên, phục hồi trong vòng 14 ngày và không tích lũy. Có thể phải nhập viện, truyền máu hoặc ngừng thuốc để giải quyết nguy cơ suy tụy. Cân định kiềm tra công thức máu, điều chỉnh liều, tạm ngừng hoặc ngừng trị liệu để giảm độc tính của thuốc.

Đã có báo cáo về một số trường hợp hiếm gặp hội chứng loạn sản tụy và u ác tính thứ phát, bao gồm cả bạch cầu cấp dòng tụy.

Có thể gặp viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis carinii*), nguy cơ gia tăng khi chế độ điều trị có chứa corticoid hoặc khi dùng thuốc dài ngày. Giảm sát chặt chẽ khả năng viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis carinii*) trên tất cả bệnh nhân. Cần phải điều trị dự phòng viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* ở những bệnh nhân xạ trị kết hợp với phác đồ dùng temozolomid 42 ngày; tiếp tục dự phòng trên những bệnh nhân bị giảm lympho bào cho đến khi cải thiện (cấp độ 1 hoặc hơn).

Đã có báo cáo về khả năng tái hoạt động của viêm gan virus B gây tử vong trên người dùng temozolomid để điều trị u nguyên bào thần kinh đêm. Cần sàng lọc viêm gan và dùng thuốc kháng virus điều trị dự phòng cho bệnh nhân dùng temozolomid.

Sử dụng thận trọng trên những người suy gan và suy thận nặng. Hiệu lực và tính an toàn của temozolomid đối với trẻ em chưa được thiết lập.

Thời kỳ mang thai

Thuốc có thể gây độc cho bào thai. Trên động vật thí nghiệm, thuốc gây dị tật thai và độc phôi ở mức liều thấp hơn liều dùng trên người. Không nên mang thai trong thời gian điều trị. Nếu dùng thuốc trong thời kì mang thai, phải cảnh báo nguy cơ tồn tại đến thai nhi.

Đối với nam giới, tránh có con ít nhất 6 tháng sau khi điều trị bằng temozolomid.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ temozolomid có phân bố vào sữa mẹ hay không. Nên ngừng nuôi con bằng sữa mẹ trong thời gian dùng thuốc vì khả năng nguy cơ trên nhũ nhi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trên bệnh nhân u não, rất khó phân biệt ADR của thuốc trên TKTW với triệu chứng của bệnh tiến triển.

Trên những người dùng temozolomid để điều trị u nguyên bào đêm đa hình mới được chẩn đoán, các ADR thường gặp nhất bao gồm rụng tóc, mệt mỏi, buồn nôn, nôn, chán ăn, đau đầu, táo bón. Khoảng một nửa (49%) số người dùng thuốc trải qua ít nhất một tác dụng không mong muốn nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng, phổ biến nhất là mệt mỏi (13%), co giật (6%), đau đầu (5%), giảm tiểu cầu (5%).

Trên những người dùng temozolomid để điều trị u tế bào hình sao mắt biệt hóa, các ADR thường gặp nhất bao gồm buồn nôn, nôn, đau đầu, mệt mỏi. ADR thường ở mức độ nhẹ và vừa. Triệu chứng buồn nôn và nôn mức độ nặng gặp với tỷ lệ tương ứng là 10% và 6% số người dùng thuốc.

Những người dùng temozolomid theo đường tiêm truyền có thể gặp một số ADR không có ở người dùng thuốc theo đường uống như đau, kích ứng, ngứa, nóng rát, sưng, ban da tại chỗ tiêm, xuất huyết và tụ máu.

Tỷ lệ gặp ADR đã được báo cáo như sau:

Tim mạch: Phù ngoại vi (11%).

TKTW: Mệt mỏi (34 - 61%), đau đầu (23 - 41%), động kinh (6 - 23%), liệt nửa người (18%), sốt (13%), chóng mặt (5 - 12%), mất điệp vận (11%), mất trí nhớ (10%), mất ngủ (4 - 10%), ngủ gà (9%), mất điệp hòa (8%), liệt nhẹ (8%), lo âu (7%), suy giảm trí nhớ (7%), trầm cảm (6%), lẩn (5%).

Da liễu: Rụng tóc (55%), đỏ da (8 - 13%), ngứa (5 - 8%), khô da (5%), ban đỏ (1%).

Tiêu hóa: Buồn nôn (49 - 53%, cấp độ 3/4: 1 - 10%), nôn (29 - 42%, cấp độ 3/4: 2 - 6%), táo bón (22 - 33%), chán ăn (9 - 27%), tiêu chảy (10 - 16%), viêm miệng (9%), đau bụng (5 - 9%), khó nuốt (7%), rối loạn vị giác (5%), tăng cân (5%).

Hệ tạo máu: Giảm lympho bào (cấp độ 3/4: 55%), giảm tiểu cầu (cấp độ 3/4: Người lớn: 4 - 19%; trẻ em: 25%), giảm bạch cầu trung tính (cấp độ 3/4: Người lớn: 8 - 14%; trẻ em: 20%), giảm bạch cầu (cấp độ 3/4: 11%), thiếu máu (cấp độ 3/4: 4%).

Thần kinh cơ và xương: Yếu cơ (7 - 13%), dị cảm (9%), đau lưng (8%), đi khập khiễng (6%), đau khớp (6%), đau cơ (5%).

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng năng vô tuyến thượng thận (8%), đau ngực (ở phụ nữ: 6%).

Tiết niệu: Mất chủ động (8%), nhiễm khuẩn tiết niệu (8%), tiểu rắt (6%).

Mắt: Nhìn mờ (5 - 8%), song thị (5%), giảm thị lực (5%).

Hô hấp: Viêm họng (8%), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (8%), ho (5 - 8%), viêm xoang (6%), khó thở (5%).

Khác: Nhiễm virus (11%), phản ứng dị ứng (đến 3%).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có khả năng gặp nhiễm khuẩn cơ hội như viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis carinii*) trên bệnh nhân điều

trị bằng temozolomid. Nguy cơ càng cao khi thời gian điều trị càng kéo dài. Cần điều trị dự phòng (ví dụ dùng pentamidin dạng hít hoặc co-trimoxazol theo đường uống) cho tất cả bệnh nhân dùng phác đồ temozolomid 42 ngày kết hợp với xạ trị. Trên những bệnh nhân có hiện tượng giảm lympho bào trong giai đoạn điều trị phổi hợp, cần phải điều trị dự phòng cho đến khi phục hồi. Phải giám sát chặt chẽ nguy cơ viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis carni*) đối với tất cả bệnh nhân dùng temozolomid, đặc biệt là những người có dùng kết hợp corticoid.

Có thể dùng thuốc chống nôn để giảm bớt triệu chứng buồn nôn, nôn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Temozolomid được dùng theo đường uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch.

Liều tiêm truyền tĩnh mạch trong vòng 90 phút bằng với liều dùng theo đường uống. Đã thiết lập được tương đương sinh học của chế phẩm dùng theo đường uống và đường tiêm truyền tĩnh mạch trong vòng 90 phút. Thời gian tiêm truyền ngắn hơn hoặc dài hơn có thể không tối ưu hoặc làm tăng tác dụng không mong muốn.

Khi dùng theo đường uống, temozolomid được dùng ngày một lần, nuốt nguyên viên với một cốc nước đầy. Nếu nang thuốc vô tinh bị mờ, cần hết sức thận trọng để không hít phải thuốc hoặc tiếp xúc trực tiếp với da và niêm mạc. Trong trường hợp nang thuốc bị vỡ, dùng găng tay và kính bảo hộ để tránh tiếp xúc với thuốc. Nên uống vào lúc đói để hạn chế buồn nôn và nôn. Thời điểm phù hợp để uống thuốc là trước khi đi ngủ. Có thể uống thuốc chống nôn trước hoặc ngay sau khi uống temozolomid.

Bác sĩ nên xác định ngay số lượng viên nang theo từng loại hàm lượng mà bệnh nhân sẽ phải dùng dựa trên liều thuốc đã được kê đơn (ví dụ liều 275 mg/ngày, dùng 5 ngày sẽ được chia thành năm viên 250 mg, năm viên 20 mg và năm viên 5 mg). Mỗi loại viên được chia vào từng hộp riêng và dán nhãn phù hợp. Bệnh nhân được chỉ dẫn chi tiết về số lượng và loại viên phải uống trong từng hộp để có liều dùng đúng cho một ngày.

Temozolomid dùng theo đường tiêm phải được pha ngay trước khi dùng. Nếu lọ thuốc không may bị mờ, cần hết sức thận trọng để không hít phải thuốc hoặc tiếp xúc trực tiếp với da và niêm mạc. Trong trường hợp lọ thuốc bị vỡ, dùng găng tay và kính bảo hộ để tránh tiếp xúc với thuốc.

Trước khi pha, phải đưa lọ thuốc về nhiệt độ phòng. Cho 41 ml nước cất pha tiêm vào lọ thuốc chứa 100 mg temozolomid để được dung dịch thuốc có nồng độ 2,5 mg/ml, xoay nhẹ lọ thuốc cho tan hết, không lắc. Dung dịch đã pha có thể bảo quản ở nhiệt độ phòng (25 °C) tới 14 giờ (bao gồm cả thời gian truyền). Dung dịch đã pha phải được kiểm tra cảm quan trước khi tiêm, nếu thấy lọ thuốc có vẫn phải bỏ. Không nên pha loãng tiếp dung dịch đã pha trước khi dùng. Sử dụng kỹ thuật vô khuẩn để lấy một lần một thể tích thuốc đã được tính toán liều dùng trong số 40 ml dung dịch thuốc đã pha trong lọ chuyển vào túi truyền rỗng bằng chất liệu polyvinylchlorid (PVC), dung tích 250 ml. Chưa có nghiên cứu về tương hợp giữa dung dịch thuốc với túi truyền không phải PVC. Temozolomid được dùng theo đường tiêm truyền tĩnh mạch trong vòng 90 phút bằng bơm truyền. Dây truyền tĩnh mạch cần được làm sạch trước và sau mỗi lần truyền temozolomid. Không đưa các thuốc khác vào cùng dây truyền tĩnh mạch với temozolomid.

Liều lượng:

U nguyên bào thâm kinh đệm đa hình:

Giai đoạn phối hợp: Để phối hợp với xạ trị, liều điều trị khởi đầu theo đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch của temozolomid là 75 mg/m² bề mặt da/ngày, trong 42 ngày, phối hợp với xạ trị tại chỗ (60 Gy cho làm 30 phân đoạn). Không khuyến cáo giảm liều trong giai

đoạn phối hợp nhưng có thể phải tạm ngừng hoặc ngưng hẳn việc dùng thuốc nếu xuất hiện độc tính.

Nên làm xét nghiệm công thức máu trước và trong quá trình điều trị (hàng tuần) bằng temozolomid. Tiêu chí quyết định tiếp tục dùng thuốc bao gồm: Bạch cầu đa nhân trung tính tuyệt đối (ANC) ≥ 1 500/mm³, số lượng tiểu cầu ≥ 100 000/mm³ và xuất hiện độc tính không phải trên hệ tạo máu cấp độ 1 hoặc không nặng (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn). Nếu đạt, nên thực hiện trị liệu bằng temozolomid liên tục hàng ngày trong 42 ngày (có thể lên tới 49 ngày).

Nên tạm ngừng điều trị bằng temozolomid nếu ANC trong khoảng 500 - 1 499/mm³, hoặc số lượng tiểu cầu trong khoảng 10 000 - 99 000/mm³, hoặc xuất hiện độc tính không phải trên hệ tạo máu ở cấp độ 2 (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn). Có thể dùng thuốc trở lại khi tất cả các tiêu chí trên đều đạt yêu cầu.

Ngừng hẳn việc dùng thuốc khi ANC < 500/mm³, số lượng tiểu cầu < 10 000/mm³, hoặc xuất hiện độc tính không phải trên hệ tạo máu ở cấp độ 3 và 4 (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn). Những bệnh nhân có bất kỳ biểu hiện độc tính nào mô tả ở trên sẽ không được dùng các chế độ trị liệu phối hợp có chứa temozolomid và không được phép áp dụng trị liệu duy trì.

Giai đoạn duy trì: 4 tuần sau khi bệnh nhân hoàn thành trị liệu phối hợp, bắt đầu tiến hành điều trị duy trì, gồm tới 6 chu trình nếu dung nạp được. Trong thời kỳ điều trị duy trì, liều temozolomid cho ngày 1 lần trong 5 ngày, tiếp theo là thời gian nghỉ thuốc 23 ngày trong 1 chu trình 28 ngày.

Chu trình 1 dùng liều khởi đầu uống hoặc tiêm tĩnh mạch 150 mg/m² bề mặt da/ngày một lần, 5 ngày liên tục, tiếp theo là thời gian nghỉ thuốc 23 ngày.

Liều của chu trình tiếp theo được xác định dựa trên độc tính của thuốc. Xét nghiệm công thức máu trước khi điều trị vào ngày 1 và vào ngày 22 (21 ngày sau khi dùng liều temozolomid đầu tiên) và sau đó theo dõi hàng tuần. Không dùng thuốc tiếp nếu không đạt tiêu chí: ANC ≥ 1 500/mm³, số lượng tiểu cầu ≥ 100 000/mm³ và xuất hiện độc tính không phải trên hệ tạo máu cấp độ 1 hoặc không nặng (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn).

Đối với người đạt được các tiêu chí sau chu trình 1, có thể tăng liều lên 200 mg/m² bề mặt da/ngày một lần, dùng 5 ngày liên tục cho chu trình 2 và duy trì mức liều này cho các chu trình tiếp theo nếu đạt tiêu chí dùng thuốc.

Đối với những bệnh nhân xuất hiện độc tính của thuốc trong chu trình 1, không nên tăng liều ở chu trình 2 cũng như các chu trình tiếp theo. Nếu có bất kì độc tính nào sau đây, nên giảm 50 mg/m² cho mức liều temozolomid hàng ngày (ví dụ từ 150 mg/m² xuống 100 mg/m², hoặc từ 200 mg/m² xuống 150 mg/m²) đối với chu trình tiếp theo: ANC < 1 000/mm³, số lượng tiểu cầu < 50 000/mm³, hoặc hoặc xuất hiện độc tính không phải trên hệ tạo máu ở cấp độ 3 (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn). Cần phải dựa trên mức thấp nhất của công thức máu và độc tính nặng nhất không phải trên hệ tạo máu của chu trình trước để giảm liều cho chu trình tiếp theo.

Nên ngừng hẳn điều trị bằng temozolomid khi có bất kì tiêu chí nào sau đây: Liều giảm xuống dưới 100 mg/m² do độc tính của thuốc ở chu trình trước, sau khi giảm liều tái xuất hiện độc tính không phải trên hệ tạo máu ở cấp độ 3 (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn) hoặc xuất hiện độc tính không phải trên hệ tạo máu ở cấp độ 4 (ngoại trừ rụng tóc, buồn nôn và nôn).

U tế bào hình sao mắt biệt hóa:

Liều khởi đầu: 150 mg/m²/ngày trong 5 ngày, lặp lại liều cách nhau 28 ngày.

Các liều tiếp theo: 100 - 200 mg/m²/ngày trong 5 ngày cho mỗi chu trình điều trị, dựa dung nạp huyết học.

ANC < 1 000/mm³ hoặc tiêu cầu < 50 000/mm³ vào ngày 22 hoặc ngày 29 (ngày 1 của chu trình sau): Hoãn điều trị cho tới khi

ANC > 1 500/mm³ và tiểu cầu > 100 000/mm³; giảm liều khoảng 50 mg/m²/ngày cho chu trình sau.

ANC từ 1 000 - 1 500/mm³ hoặc tiểu cầu 50 000 - 100 000/mm³ vào ngày 22 hoặc ngày 29 (ngày 1 của chu trình sau): Hoãn điều trị cho tới khi ANC > 1 500/mm³ và tiểu cầu > 100 000; duy trì liều khởi đầu.

ANC > 1 500/mm³ và tiểu cầu > 100 000/mm³ vào ngày 22 hoặc ngày 29 (ngày 1 của chu trình sau): Tăng liều tối hoặc duy trì liều 200 mg/m²/ngày cho chu trình sau.

Có thể tiếp tục điều trị bằng temozolomid đến khi bệnh tiến triển. Đã thiết lập được chế độ điều trị bằng temozolomid lên tới 2 năm.

Người suy gan và suy thận:

Sử dụng thận trọng đối với người suy gan và suy thận nặng. Đối với người suy gan nhẹ và vừa, được động học của thuốc tương tự như người bình thường. Độ thanh thải của thuốc cũng không thay đổi trên những người có Cl_{cr} trong khoảng 36 - 130 ml/phút/m².

Người cao tuổi và phụ nữ:

Đối với những bệnh nhân dùng temozolomid để điều trị u tế bào hình sao mắt biệt hóa, người cao tuổi và phụ nữ có nguy cơ xảy ra suy tủy cao hơn. Tuy nhiên, chưa có hướng dẫn điều chỉnh liều nào khác ngoài việc điều chỉnh liều dựa trên ANC và số lượng tiểu cầu.

Tương tác thuốc

Temozolomid có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của natalizumab, vắc xin sống. Tránh phối hợp temozolomid với natalizumab, vắc xin sống. Tránh phối hợp các thuốc gây độc tế bào (trong đó có temozolomid) với clozapin do gia tăng nguy cơ mất bạch cầu hạt. Valproat làm tăng nồng độ huyết tương của temozolomid. Trastuzumab cũng có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của temozolomid.

Temozolomid có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của vắc xin bất hoạt. Echinacea làm giảm nồng độ/tác dụng của temozolomid. Temozolomid và chất chuyển hóa MTIC chỉ chuyển hóa tối thiểu qua isoenzym gan. Chưa rõ khả năng tương tác được động học của các thuốc có tác động đến enzym chuyển hóa ở gan với temozolomid. Chưa rõ ảnh hưởng của carbamazepin và co-trimoxazol đến độ thanh thải của temozolomid, tuy nhiên nên lưu ý khả năng tăng độc tính huyết học (ví dụ thiếu máu bất sản).

Độ ổn định và bảo quản

Viên nang được bảo quản ở nhiệt độ phòng (15 - 30 °C).

Lọ thuốc tiêm được bảo quản ở 2 - 8 °C. Dung dịch đã pha có thể bảo quản ở nhiệt độ phòng (25 °C) tới 14 giờ (bao gồm cả thời gian truyền).

Thông tin qui chế

Temozolomid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Temobela; Temodal; Temoside 100; Venutel.

TENIPOSID

Tên chung quốc tế: Teniposide.

Mã ATC: L01CB02.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ông tiêm 50 mg/5 ml (để truyền tĩnh mạch sau khi đã pha loãng).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Teniposid là thuốc chống ung thư dẫn chất của podophylotoxin bán tổng hợp, có cấu trúc và tác dụng dược lý giống etoposid.

Teniposid là thuốc độc tế bào, đặc hiệu theo giai đoạn, tác động ở cuối giai đoạn S hoặc đầu giai đoạn G₂ của chu trình tế bào, do vậy ngăn tế bào đi vào gián phân. Teniposid, tùy theo liều dùng, phá vỡ sợi kép và đơn trong DNA và trong liên kết chéo DNA-protein. Cơ chế tác dụng chính xác của teniposid vẫn chưa được biết, có thể do ức chế hoạt tính của topoisomerase II vì teniposid không xen vào giữa DNA hoặc không liên kết mạnh với DNA. Tác dụng độc tế bào của teniposid liên quan đến số lượng tương đối của sợi đôi DNA bị phá vỡ trong tế bào. Điều đó phản ánh sự ổn định của chất trung gian topoisomerase II-DNA.

Teniposid có phổ tác dụng rộng kháng u *in vivo* bao gồm bệnh bạch cầu và các u đặc khác nhau. Đáng chú ý là teniposid có tác dụng đối với dòng phụ của một vài bệnh bạch cầu kháng cisplatin, doxorubicin, amsacrin, daunorubicin, mitoxantron hoặc vincristin. Khi sử dụng teniposid, nồng độ phosphatase kiềm hoặc gamma - glutamyl transpeptidase trong huyết thanh tăng và độ thanh thải teniposid trong huyết tương giảm. Do đó, nên thận trọng khi dùng teniposid cho người suy giảm chức năng gan.

Teniposid dùng tiêm truyền tĩnh mạch. Thuốc liên kết mạnh với protein huyết tương, khoảng trên 99%. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình là khoảng 8 - 44 lít/m² đối với người lớn và 3 - 11 lít/m² đối với trẻ em. Độ tính tăng lên ở người bệnh giảm albumin huyết thanh, do tỷ lệ thuốc gắn vào protein bị giảm. Teniposid phân bố vào não rất ít do bị giới hạn bởi hàng rào máu - não (ít hơn 1%) mặc dù nồng độ của teniposid trong dịch não tủy ở người bệnh có u não cao hơn so với ở người không có u não. Ở người lớn, với liều 100 - 300 mg/m²/ngày, nồng độ thuốc trong huyết tương tăng tuyến tính với liều. Ở người lớn, thuốc không tích tụ sau khi điều trị hàng ngày trong 3 ngày. Ở bệnh nhi, nồng độ tối đa trong huyết tương của teniposid, sau khi tiêm truyền 137 - 203 mg/m² trong 1 - 2 giờ lớn hơn 40 microgam/ml; khoảng 20 - 24 giờ sau khi tiêm truyền, nồng độ trong huyết tương, nói chung, nhỏ hơn 2 microgam/ml.

Gần 45% thuốc bài tiết qua nước tiểu, trong đó 80% ở dạng chuyển hóa, nhỏ hơn 10% thải trừ qua đường hô hấp.

Chỉ định

Teniposid dùng đơn trị hoặc dùng kết hợp với các thuốc chống ung thư khác trong điều trị bệnh u lympho và bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, kể cả trường hợp kháng thuốc ở trẻ em, các trường hợp kháng hoặc tái phát với các trị liệu khác.

Chống chỉ định

Quá mẫn với teniposid hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc, người mang thai.

Thận trọng

Nên sử dụng thuốc thận trọng và cần giảm liều ở người suy chức năng thận hoặc gan; người có giảm albumin huyết; người có hội chứng Down.

Phải kiểm tra chức năng gan thường xuyên trong và sau điều trị teniposid. Nên kiểm tra chức năng thận trước, trong và sau điều trị teniposid.

Thời kỳ mang thai

Teniposid có thể gây hại cho bào thai khi điều trị cho người mang thai; thuốc gây quái thai và độc tính với phôi thai ở động vật thí nghiệm, bởi vậy không được dùng teniposid cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Vẫn chưa biết teniposid có tiết vào sữa người hay không; vì có khả năng xảy ra tác dụng có hại nghiêm trọng của thuốc đối với trẻ em, cho nên phải quyết định hoặc ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, có xét đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Teniposid là thuốc độc, có chỉ số điều trị thấp. Đáp ứng điều trị thường đi kèm với độc tính. Thầy thuốc phải biết có khả năng xảy ra phản ứng quá mẫn với nhiều biểu hiện khác nhau, đặc biệt là thay đổi huyết áp (tăng hoặc giảm huyết áp). Phản ứng này có thể xảy ra ở 5% số bệnh nhi và có thể đe dọa tính mạng nếu không được điều trị nhanh chóng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Huyết học: Suy tụy nặng biểu hiện bằng: Giảm bạch cầu ($< 3\,000/\text{mm}^3$), giảm bạch cầu trung tính ($< 2\,000/\text{mm}^3$), giảm tiểu cầu ($< 100\,000/\text{mm}^3$), thiếu máu, chảy máu.

Tiêu hóa: Viêm niêm mạc, ỉa chảy, buồn nôn, nôn.

Tim mạch: Giảm huyết áp (sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh).

Quá mẫn: Dấu hiệu dạng phản vệ (rét run, sốt, nhịp tim nhanh, mặt đỏ, co thắt phế quản, khó thở, huyết áp thay đổi), phát ban, sốt.

Da: Rụng tóc tái hồi đầu toàn bộ, phát ban.

Khác: Nhiễm khuẩn, chảy máu.

Ít gặp, 1/1\,000 < ADR < 1/100

Thân kinh: Buồn ngủ và ngủ li bì kết hợp với hạ huyết áp, toan máu chuyển hóa.

Loạn chức năng gan, thận, bất thường về chuyển hóa.

Khác: Suy thận cấp kèm hoại tử ống thận.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Bệnh nhân dùng teniposid phải được theo dõi chặt chẽ ít nhất 60 phút sau khi bắt đầu tiêm truyền và sau đó đều đặn theo dõi để phát hiện phản ứng quá mẫn hoặc giảm huyết áp có thể xảy ra. Mỗi khi tiêm teniposid, phải luôn sẵn có trang thiết bị thích hợp để duy trì đường thở và thuốc hỗ trợ. Nếu trong khi truyền, huyết áp giảm nặng, phải ngừng truyền thuốc và cho truyền dịch tĩnh mạch và liệu pháp hỗ trợ khi cần. Chỉ bắt đầu truyền lại sau khi xử lý thích hợp các phản ứng, khi đó nên truyền chậm hơn và giám sát chặt bệnh nhân. Có thể tránh giảm huyết áp bằng cách truyền teniposid tĩnh mạch chậm, ít nhất trong 30 - 60 phút.

Chức năng huyết học (làm huyết đồ, đếm số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu, hemoglobin) phải được theo dõi thường xuyên và cẩn thận trước, trong và sau liệu pháp teniposid. Điều trị nhiễm độc máu nặng có thể bao gồm liệu pháp hỗ trợ, dùng kháng sinh chống biến chứng nhiễm khuẩn, và truyền các sản phẩm máu.

Phải dùng teniposid thận trọng cho người bệnh trước đó đã dùng thuốc chống nôn và teniposid liều cao, để tránh ức chế cấp tính hệ TKTW.

Buồn nôn và nôn do teniposid thường nhẹ tái vừa, nhưng khoảng 5% bệnh nhi đã phải ngừng thuốc.

Rụng tóc do teniposid thường có hồi phục.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Trước khi tiêm truyền tĩnh mạch, phải pha loãng thuốc tiêm teniposid đậm đặc bằng dung dịch tiêm dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để có nồng độ teniposid cuối cùng là 0,1; 0,2; 0,4 hoặc 1 mg/ml.

Phải đặt ống thông tĩnh mạch hoặc kim tiêm truyền tĩnh mạch cẩn thận để tránh thuốc thoát ra ngoài thành mạch, có thể gây hoại tử mô tại chỗ và/hoặc viêm tĩnh mạch huyết khối. Người bệnh phải được theo dõi cẩn thận, vì có thể tắc ở chỗ tiêm truyền tĩnh mạch, kể cả tắc ống thông tĩnh mạch, đặc biệt khi truyền lâu (thí dụ 24 giờ) với nồng độ 0,1 hoặc 0,2 mg/ml. Dung dịch teniposid nồng độ 1,0 mg/ml phải dùng trong vòng 4 giờ để giảm khả năng kết tủa.

Liều lượng:

Đơn hóa trị liệu:

Liều thay đổi nhiều: Có thể 30 mg/m²/ngày trong 10 ngày, hoặc 30 mg/m² cứ 5 ngày 1 lần, hoặc 50 - 100 mg/m² tuần 1 lần. Thời gian điều trị tùy theo kết quả xét nghiệm huyết học.

Đơn hóa trị liệu:

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho đã kháng các thuốc khác, dùng teniposid 165 mg/m² và cytarabin 300 mg/m² (tiêm truyền tĩnh mạch) 2 lần/tuần, cho 8 hoặc 9 liều như vậy.

Cách phối hợp khác: Teniposid 250 mg/m² và vincristin 1,5 mg/m² (tiêm truyền tĩnh mạch) tuần 1 lần, trong 4 - 8 tuần và uống prednison 40 mg/m²/ngày trong 28 ngày.

Người bệnh bạch cầu có hội chứng Down phải giảm liều.

Người bệnh rối loạn chức năng thận hoặc gan: Có thể cần phải điều chỉnh liều.

Liều cho trẻ em:

Một nghiên cứu cho thấy hiệu quả của teniposid kết hợp với cytarabin ở những bệnh nhân bạch cầu cấp kháng với các phác đồ có cytarabin khác: Teniposid 165 mg/m² và cytarabin 300 mg/m² tiêm truyền tĩnh mạch 2 lần/tuần trong 8 - 9 tuần.

Nghiên cứu khác chứng minh hiệu quả của teniposid kết hợp với vincristin và prednisolon khi đã kháng với phác đồ có vincristin/prednisolon khác: Teniposid 250 mg/m² và vincristin 1,5 mg/m² tĩnh mạch hàng tuần trong 4 - 8 tuần; prednisolon 40 mg/m² uống trong 28 ngày.

Tương tác thuốc

Nên thận trọng khi dùng teniposid đồng thời với những thuốc đẩy teniposid ra khỏi liên kết protein như tolbutamid, natri salicylat và sulfamethizol: Vì teniposid liên kết rất nhiều với protein huyết tương, nên giảm nhẹ tỷ lệ liên kết đó cũng có thể làm tăng nồng độ thuốc tự do trong huyết tương, dẫn đến tăng độc tính của teniposid. Không có sự thay đổi về được động học trong huyết tương của teniposid khi dùng đồng thời với methotrexat. Tuy nhiên, độ thanh thải huyết tương của methotrexat tăng nhẹ và có sự tăng nồng độ của methotrexat trong tế bào.

Thuốc chống nôn cùng với teniposid liều cao có thể gây ức chế cấp TKTW và hạ huyết áp.

Thuốc chống co giật như phenytoin, carbamazepin và phenobarbital làm tăng chuyển hóa teniposid ở gan và làm giảm nồng độ thuốc trong cơ thể.

Ciclosporin làm giảm độ thanh thải của teniposid, kéo dài nữa đời thải trừ, tăng nồng độ huyết tương và độc tính của teniposid.

Độ ổn định và bảo quản

Teniposid, ở nồng độ cuối cùng là 0,1; 0,2; 0,4 mg/ml, ổn định ở nhiệt độ phòng trong vòng 24 giờ. Dung dịch nồng độ 1,0 mg/ml phải dùng trong vòng 4 giờ sau khi pha chế để giảm khả năng kết tủa thuốc. Tuy nhiên, đã thấy trường hợp tủa xuất hiện khi pha dung dịch tiêm truyền chứa 0,2 mg/ml teniposid trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Pha dung dịch tiêm truyền teniposid nồng độ thấp hơn 0,1 mg/ml làm giảm hiện tượng này. Heparin natri có thể gây tủa teniposid. Do vậy, cần tráng kỹ bộ lọc truyền với dextrose 5% hoặc natri clorid 0,9% trước và sau khi truyền teniposid.

Teniposid đựng trong ống tiêm hàn kín (chế phẩm của nhà sản xuất trong bao gói ban đầu) ổn định cho đến ngày hết hạn ghi trên bao gói khi thuốc được bảo quản lạnh (2 - 8 °C) trong bao gói và tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Để tránh chất hóa dẻo DEHP [di (2-ethylhexyl) phthalat] từ đồ đựng bằng chất dẻo có thể tan vào trong thuốc, phải dùng đồ đựng bằng chất liệu không chứa DEHP như thủy tinh hoặc những đồ đựng, bao gói bằng chất dẻo tráng polyolefin khi pha loãng dung

dịch tiêm đậm đặc và những bộ dây tiêm truyền tĩnh mạch không có DEHP, khi tiêm truyền.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Biến chứng quá liều là hậu quả của sự ức chế tuy xương.

Xử trí: Điều trị hỗ trợ với các sản phẩm máu và thuốc kháng sinh.

TENOFOVIR

Tên chung quốc tế: Tenofovir.

Mã ATC: J05AF07.

Loại thuốc: Thuốc kháng retrovirus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 300 mg tenofovir disoproxil fumarat.

Viên nén kết hợp 2 loại thuốc kháng retrovirus: Mỗi viên chứa 300 mg tenofovir disoproxil fumarat và 200 mg emtricitabin.

Viên nén kết hợp 3 loại thuốc kháng retrovirus: Mỗi viên chứa 300 mg tenofovir disoproxil fumarat, 200 mg emtricitabin và 600 mg efavirenz.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tenofovir là một nucleotid ức chế enzym phiên mã ngược, được dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác (ít nhất là 1 thuốc khác) trong điều trị nhiễm HIV typ I ở người trưởng thành. Thuốc được dùng theo đường uống dưới dạng disoproxil fumarat ester.

300 mg tenofovir disoproxil fumarat tương đương với khoảng 245 mg tenofovir disoproxil hay khoảng 136 mg tenofovir.

Tenofovir disoproxil fumarat là một muối của tiền dược tenofovir disoproxil được hấp thu nhanh và chuyển thành tenofovir rồi thành tenofovir diphosphat do được phosphoryl hóa trong tế bào. Chất này ức chế enzym phiên mã ngược của virus HIV-1 và ức chế enzym polymerase của ADN virus viêm gan B, do tranh chấp với cơ chất tự nhiên là deoxyadenosin 5'-triphosphat và sau khi gắn vào ADN sẽ châm dứt kéo dài thêm chuỗi ADN.

Đối với HIV *in vitro*, nồng độ tenofovir cần thiết để ức chế 50% (CE50) các chủng hoang dã trong phòng thí nghiệm HIV-1 là từ 1 - 6 micromol/lít trong dòng tế bào lympho. Tenofovir cũng có tác dụng đối với HIV-2 *in vitro*, với nồng độ ức chế 50% là 4,9 micromol/lít trong các tế bào MT4. Các chủng HIV-1 nhạy cảm giảm đối với tenofovir disoproxil fumarat có thể tạo ra *in vitro*, và cũng đã tìm thấy trong lâm sàng khi điều trị bằng thuốc này. Các chủng này đều có một đột biến K65R. Có thể có kháng chéo tenofovir với các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược khác.

Đối với virus viêm gan B, hoạt tính kháng virus *in vitro* của tenofovir đã được đánh giá trong dòng tế bào HepG 222.15. Nồng độ tenofovir cần thiết để ức chế 50% là 0,14 - 1,5 micromol/lít, nồng độ gây độc tế bào 50% là > 100 microgam/lít.

Chưa thấy có virus viêm gan B nào kháng thuốc tenofovir disoproxil fumarat.

Ở động vật tenofovir diphosphat là chất ức chế yếu ADN polymerase alpha, beta và ADN gamma của ty thể.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi cho người bị HIV uống tenofovir disoproxil fumarat, thuốc được hấp thu nhanh chóng và chuyển thành tenofovir. Nồng độ đỉnh tenofovir trong huyết tương là 296 ± 90 nanogam/ml sau khi uống 300 mg được 1 - 2 giờ. Sinh khả dụng ở người đối là khoảng 25%, nhưng tăng cao nếu uống tenofovir disoproxil fumarat cùng với bữa ăn nhiều mỡ. Tenofovir được phân bố ở khắp các mô, nhất là ở gan và ở thận. Tỷ lệ thuốc gắn vào

protein huyết tương là dưới 1%, gắn với protein huyết thanh là khoảng 7%. Nửa đời thải trừ là 12 - 18 giờ. Tenofovir được đào thải chủ yếu qua nước tiểu nhờ quá trình lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Thảm phân máu loại bỏ thuốc ra khỏi máu được.

Chỉ định

Nhiễm HIV-1 ở người lớn trên 18 tuổi: Phải phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Dự phòng cho các cán bộ y tế phải tiếp xúc với các bệnh phẩm (máu, dịch cơ thể...) có nguy cơ lây nhiễm HIV: Phải phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Viêm gan B mạn tính ở người lớn trên 18 tuổi có chức năng gan còn bù, có chứng cứ virus tích cực nhân lên, tăng ALT kéo dài, viêm gan hoạt động và/hoặc có mô xơ gan được chứng minh bằng tổ chức học.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với tenofovir disoproxil fumarat hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Phải ngừng tenofovir disoproxil fumarat khi thấy nồng độ aminotransferase tăng nhanh, gan to dần hoặc gan nhiễm mỡ, hoặc bị nhiễm toan chuyển hoá hoặc do acid lactic không rõ nguyên nhân. Phải rất thận trọng khi dùng tenofovir cho người có bệnh gan to, hoặc có các nguy cơ khác về bệnh gan. Đặc biệt phải hết sức thận trọng đối với người bệnh có kèm thêm viêm gan C đang dùng interferon alpha và ribavirin. Nếu người bệnh có thêm viêm gan B, khi ngừng tenofovir, có thể có nguy cơ bệnh viêm gan nặng lên. Phải theo dõi sát chức năng gan ít nhất vài tháng ở người bệnh này. Phải dùng tenofovir thận trọng ở người có tổn thương thận và phải giám liều. Chức năng thận và phosphat huyết thanh phải được giám sát trước khi bắt đầu điều trị, cách 4 tuần 1 lần làm xét nghiệm trong năm đầu điều trị, và sau đó cứ 3 tháng 1 lần đối với người có bệnh sỏi có tổn thương thận. Nếu nồng độ phosphat huyết thanh giảm nhiều hoặc thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút, chức năng thận phải đánh giá trong vòng 1 tuần, và phải điều chỉnh khoảng cách cho các liều, hoặc phải ngừng thuốc.

Phải theo dõi các bất thường về xương, vì tenofovir có thể làm giảm mật độ xương, phải theo dõi xương ở người có bệnh sỏi bị gãy xương, hoặc có nguy cơ loãng xương (giảm khối xương).

Khi dùng chế phẩm có chứa tenofovir và emtricitabin phải chú ý đến các tác dụng phụ của từng thành phần riêng rẽ.

Khi dùng chế phẩm có chứa tenofovir, emtricitabin và efavirenz phải chú ý đến các tác dụng phụ của từng thành phần riêng rẽ.

Thời kỳ mang thai

Không dùng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ tenofovir có vào sữa không. Tuy nhiên, người mẹ dùng tenofovir để điều trị HIV không được cho con bú để phòng lây nhiễm sang con.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mọi cơ, nhức đầu.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, chướng hơi, mất cảm giác thèm ăn, buồn nôn, nôn, đau bụng, khó tiêu.

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính, giảm phosphat huyết.

Hóa sinh: Làm tăng kết quả xét nghiệm ALT, AST, glucose niệu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Đau bụng, gan bị nhiễm độc, thận bị nhiễm độc (nhất là khi dùng liều cao).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Gan bị nhiễm độc, nhiễm toan lactic (đau bụng, chán ăn, ỉa chảy, thở nhanh yếu, khó chịu toàn thân, đau cơ hoặc chuột rút, buồn nôn, buồn ngủ). Suy thận cấp, protein niệu, hội chứng Fanconi, hoại tử ống thận.

Viêm tụy.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng thuốc nếu có các biểu hiện của tổn thương gan, thận, nhiễm toan.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Viên tenofovir disoproxil fumarat hoặc viên kết hợp tenofovir và emtricitabin được uống ngày một lần. Cả hai loại viên nén đều có thể uống vào lúc no hay lúc đói.

Viên nén kết hợp ba loại thuốc tenofovir, emtricitabin, efavirenz được uống xa bữa ăn, tốt nhất vào lúc tối trước khi đi ngủ để đỡ chịu tác dụng phụ của efavirenz lên hệ thần kinh trung ương. Nếu dùng viên tenofovir đơn thuần thì không được dùng các loại viên kết hợp có chứa tenofovir.

Nếu dùng đồng thời tenofovir với viên nang didanosin giải phóng chậm thì phải uống các thuốc vào lúc đói hoặc sau bữa ăn nhẹ (không quá 400 kcal, không quá 20% mõ); ngoài ra phải giảm liều didanosin.

Thuốc phải được uống đúng giờ, các lần uống thuốc cách đều nhau. Nếu quên uống thì phải uống ngay. Nhưng nếu đã đến gần lúc phải uống thuốc thì thôi, không uống gấp 2 liều một lúc hoặc uống thêm liều.

Liều lượng:

Điều trị nhiễm HIV: Liều tenofovir disoproxil fumarat dùng cho người lớn là 300 mg, ngày 1 lần. Phải dùng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Phòng nhiễm HIV cho người lớn bị phơi nhiễm với HIV-1: Phải dùng tenofovir kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Phải dùng thật sớm, trong vòng vài giờ sau khi bị phơi nhiễm. Liều tenofovir disoproxil fumarat là 300 mg/ngày và trong 4 tuần nếu được dung nạp tốt.

Ghi chú: Xem các phác đồ điều trị nhiễm HIV. Chưa có số liệu về liều, độ an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em dưới 18 tuổi và ở người cao tuổi trên 65 tuổi.

Viêm gan B mạn tính: Liều khuyến cáo: Uống tenofovir disoproxil fumarat viên 300 mg, ngày uống 1 viên. Thời gian ngừng thuốc tối ưu hiện nay chưa rõ. Có thể ngừng:

Ở người bệnh có AgHBe (+), không xơ gan: Điều trị ít nhất 6 - 12 tháng sau khi xác định có huyết thanh chuyển đổi HBe [AgHBe (-)], không phát hiện được ADN của virus viêm gan B và có kháng - HBe] hoặc tới khi có huyết thanh chuyển đổi HBs hoặc khi thấy thuốc mất tác dụng. Tỷ lệ ALT huyết thanh và ADN của virus viêm gan B phải được kiểm tra đều đặn sau khi ngừng điều trị để phát hiện bất cứ một tái phát nào muộn.

Ở người bệnh có AgHBe (-), không xơ gan: Điều trị phải kéo dài cho tới khi huyết thanh chuyển đổi HBs hoặc cho tới khi thấy thuốc không còn tác dụng. Trong trường hợp điều trị kéo dài trên 2 năm nên được đánh giá lại đều đặn để xác định xem theo đuổi điều trị như vậy có phù hợp với người bệnh không.

Nếu ngừng tenofovir disoproxil fumarat ở người bệnh bị viêm gan B mạn tính đồng thời có nhiễm HIV, phải theo dõi người bệnh chặt chẽ để phát hiện tất cả những dấu hiệu nặng lên của viêm gan. Điều trị phải do thầy thuốc có kinh nghiệm. Nên làm một test phát hiện kháng thể kháng HIV cho các người bệnh bị nhiễm virus viêm gan B trước khi bắt đầu điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat. Thuốc chưa được nghiên cứu cho trẻ em dưới 18 tuổi và người cao tuổi trên 65 tuổi.

Tương tác thuốc

Tenofovir không được dùng cùng với adefovir dipivoxil.

Tenofovir làm giảm nồng độ atazanavir sulfat trong huyết tương. Tenofovir làm tăng nồng độ didanosin trong huyết tương. Nếu dùng đồng thời với didanosin thì phải uống tenofovir trước khi uống didanosin 2 giờ hoặc sau khi uống didanosin 1 giờ.

Tenofovir làm giảm nồng độ lamivudin trong huyết tương. Indinavir dùng đồng thời với tenofovir: Làm tăng nồng độ tenofovir và làm giảm nồng độ indinavir trong huyết tương.

Tenofovir dùng đồng thời với lopinavir và ritonavir: Tăng nồng độ tenofovir trong huyết tương, giảm nồng độ lopinavir và nồng độ đỉnh ritonavir trong huyết tương.

Tenofovir dùng đồng thời với thuốc được thải chủ yếu qua thận (aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valacyclovir, valganciclovir): Có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của tenofovir hoặc của thuốc kia do tranh chấp đường đào thải.

Các thuốc làm giảm chức năng thận có thể làm tăng nồng độ tenofovir trong huyết thanh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Chưa có số liệu đầy đủ về quá liều. Nếu nghi ngờ quá liều cần đến trung tâm chống độc. Xét theo tính chất dược động học của thuốc thì thẩm phân màng bụng hoặc thẩm phân máu có thể làm tăng tốc độ đào thải tenofovir. Chưa rõ phương pháp này có làm thay đổi bệnh cảnh lâm sàng của quá liều thuốc hay không.

Điều trị ngộ độc, quá liều tenofovir là điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Chú ý trợ giúp về tâm lý cho bệnh nhân toan tự sát bằng thuốc.

Thông tin qui chế

Tenofovir disoproxil fumarate có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tenofovir có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Agifovir; Batigan; Dark; Divara; Edar; Fovipoxil; Fudtено; Getino-B; Hepatymo; Hepazol; Lazifovir 300; Madotevir 300; Mibeproxil; Minovir; Orihepa; Phudstad; Planovir; Protevir; Ricovir; Synfoviro; Tanavir; Tefostad 300; Tefovex; Tenfovix; Tenifo; Tesrax; Tevir 300; Truefoviro; Unicavir; Viread; Virkil; Visteno.

TENOXICAM

Tên chung quốc tế: Tenoxicam.

Mã ATC: M01AC02.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 20 mg.

Thuốc bột pha tiêm, lọ 20 mg.

Thuốc đặt trực tràng 20 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tenoxicam là thuốc chống viêm không steroid có tác dụng chống viêm và giảm đau đáng kể và phần nào có tác dụng hạ nhiệt. Cũng như các thuốc chống viêm không steroid khác, hiện nay chưa biết chính xác cơ chế tác dụng của tenoxicam, mặc dù có nhiều giả thiết cho rằng thuốc ức chế cyclooxygenase đóng vai trò quan trọng

trong sinh tổng hợp prostaglandin, giảm tập trung bạch cầu ở chỗ viêm. Tenoxicam dùng để điều trị triệu chứng trong bệnh thoái hóa khớp và viêm khớp dạng thấp, tổn thương mô mềm (dùng trong thời gian ngắn). Tenoxicam không tác động đến quá trình tiến triển bệnh viêm khớp dạng thấp.

Giống như các thuốc chống viêm không steroid khác, tenoxicam gây hại đường tiêu hóa do giảm tổng hợp prostaglandin dẫn đến ức chế tạo mucin (chất có tác dụng bảo vệ đường tiêu hóa). Prostaglandin có vai trò duy trì tưới máu thận. Các thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp prostaglandin, nên có thể gây viêm thận kẽ, viêm cầu thận, hoại tử nhú và hội chứng thận hư đặc biệt ở những người bị bệnh thận hoặc suy tim mạn tính. Với những người bệnh này, các thuốc chống viêm không steroid có thể làm tăng suy thận cấp và suy tim cấp.

Thuốc được dùng theo đường uống, tiêm hoặc đặt trực tràng. Tác dụng và tính dung nạp của tenoxicam tương tự như naproxen và piroxicam. Tác dụng kéo dài cho phép dùng ngày 1 lần.

Dược động học

Tenoxicam được hấp thu tốt sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống khoảng 2 giờ khi đó và có thể chậm tới 6 giờ khi no. Thức ăn chỉ làm chậm hấp thu chứ không làm giảm sinh khả dụng. Nồng độ trong huyết tương có tương quan tuyến tính với liều dùng. Thuốc liên kết cao với protein (99%) và thấm một lượng đáng kể vào hoạt dịch. Nửa đời thải trừ huyết tương từ 42 đến 81 giờ. Nếu dùng thuốc hàng ngày, nồng độ ổn định đạt được trong vòng 10 - 15 ngày. Tenoxicam chuyển hóa hoàn toàn thành dạng không hoạt tính và bài tiết chủ yếu qua nước tiểu, một lượng nhỏ bài tiết qua mật ở dạng liên hợp glucuronic.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng viêm khớp dạng thấp và thoái hóa xương khớp. Điều trị ngắn ngày trong rối loạn cơ xương khớp như căng cơ quá mức, bong gân và các vết thương phần mềm khác.

Chống chỉ định

Viêm loét tiêu hóa tiến triển hoặc tiền sử có viêm loét tiêu hóa, chảy máu đường tiêu hóa (đại tiện ra máu, nôn ra máu).

Hen, trường hợp dễ có nguy cơ chảy máu như xơ gan, suy tim, suy thận ($Cl_{cr} < 30 \text{ ml/phút}$).

Quá mẫn với tenoxicam hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc. Người bệnh có tiền sử quá mẫn (hen, viêm mũi, phù mạch hoặc nổi mày đay) với aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác.

Thận trọng

Cần theo dõi cẩn thận người bệnh dùng tenoxicam khi có bệnh đường tiêu hóa.

Cần theo dõi cẩn thận chức năng tim, gan, thận ở người bệnh trước đây đã bị bệnh thận (kể cả người đãi tháo đường có giảm chức năng thận), hội chứng thận hư, mắt đỏ, bệnh gan, suy tim sung huyết và khi những người bệnh ấy đang điều trị đồng thời với các thuốc lợi tiểu hoặc thuốc có khả năng độc với thận.

Với các người bệnh cao tuổi cần theo dõi thường xuyên để phát hiện các tương tác khi điều trị đồng thời với thuốc khác và theo dõi chức năng thận, gan và tim mạch vì có thể bị ảnh hưởng đáng kể bởi các thuốc chống viêm không steroid. Nguy cơ tăng kali huyết có thể tăng ở người cao tuổi.

Thận trọng với người bệnh có phẫu thuật lớn (như thay khớp) vì tenoxicam làm giảm ngưng kết tiểu cầu, do vậy có thể kéo dài thời gian chảy máu.

Thời kỳ mang thai

Độ an toàn của tenoxicam với phụ nữ mang thai vẫn chưa được xác định. Đã biết các thuốc chống viêm không steroid gây động đòng

mạch ở trẻ sơ sinh. Do vậy, không nên dùng thuốc này cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có tiết vào sữa mẹ không, do vậy không nên dùng thuốc này cho phụ nữ đang cho con bú, hoặc cần cân nhắc giữa việc dùng thuốc hay ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỷ lệ mắc ADR đối với hệ tiêu hóa là 11,4%, hệ thần kinh là 2,8% và trên da là 2,5%. Các triệu chứng bao gồm nôn, buồn nôn (14,7%), khó tiêu (2,3%), chảy máu tại vị trí phẫu thuật (4,3%), nhiễm khuẩn vết thương (92,7%), chóng mặt (5,7%), đau đầu (10,7%).

Thường gặp, $ADR > 1/100$

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: Đau thượng vị, buồn nôn, khó tiêu.

Da: Ngoại ban, mày đay, ngứa.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Toàn thân: Mệt mỏi, phù, chán ăn, khô miệng.

Tuần hoàn: Đánh trống ngực.

Tiêu hóa: Nôn, táo bón dai dẳng, ỉa chảy, viêm miệng, chảy máu đường tiêu hóa, loét tá tràng và dạ dày, viêm dạ dày, đại tiện máu đen.

Tâm thần: Rối loạn giấc ngủ.

Tiết niệu - sinh dục: Phù.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Toàn thân: Phản ứng quá mẫn (hen, phản vệ, phù mạch).

Máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, chảy máu do ức chế ngưng kết tiểu cầu.

Tuần hoàn: Tăng huyết áp.

Thần kinh: Nhìn mờ.

Da: Nhạy cảm với ánh sáng, hội chứng Stevens - Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell).

Tiết niệu - sinh dục: Khó tiểu tiện.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu có loét đường tiêu hóa hoặc chảy máu đường tiêu hóa, phải ngừng thuốc ngay.

Dùng các thuốc kháng acid hoặc kháng thụ thể H_2 có thể có hiệu quả. Nếu các xét nghiệm chức năng gan không bình thường hoặc xấu đi, nếu thấy các dấu hiệu lâm sàng và các triệu chứng của bệnh gan hoặc nếu có phản ứng toàn thân khác xảy ra (như tăng bạch cầu ái toan, nổi ban), cần phải dừng thuốc ngay.

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ nếu cần. Một số ADR của NSAID như hội chứng thận hư, viêm thận, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu, phản ứng da nặng hoặc các phản ứng quá mẫn khác, có thể có đáp ứng với các glucocorticoid.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Không nên dùng liều cao vì thường không đạt được tác dụng cao hơn đáng kể nhưng lại tăng nguy cơ xảy ra ADR.

Trong điều trị triệu chứng các bệnh lý cơ xương khớp cấp, thường không cần phải dùng thuốc quá 7 ngày, nhưng trường hợp nặng có thể dùng tối đa tới 14 ngày.

Uống thuốc lúc no với một cốc nước đầy 150 ml. Tránh các đồ uống có rượu.

Liều lượng:

Uống: Liều người lớn trên 18 tuổi (bao gồm cả người cao tuổi), liều đơn 20 mg, uống vào cùng thời điểm mỗi ngày. Đối với một số người bệnh chỉ cần uống 10 mg, một lần trong ngày là đủ. Phải dùng liều thấp nhất có hiệu quả. Liều kê đơn thường giới hạn 20 mg/ngày.

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch: Liều người lớn trên 18 tuổi: Đầu tiên dùng liều đơn 20 mg/ngày, trong 1 hoặc 2 ngày (nếu không thể dùng đường uống), sau đó dùng tiếp dạng thuốc uống. Thuốc tiêm pha xong phải dùng ngay.

Tenoxicam cũng được dùng theo đường đặt trực tràng.

Lieu trong suy thận:

$\text{Cl}_{\text{er}} > 25 \text{ ml/phút}$: Dùng liều thông thường nhưng phải theo dõi cẩn thận.

$\text{Cl}_{\text{er}} < 25 \text{ ml/phút}$: Chưa có số liệu đủ để khuyến cáo liều dùng.

Tương tác thuốc

Các thuốc kháng acid có thể làm giảm tốc độ hấp thu nhưng không ảnh hưởng tới mức độ hấp thu của tenoxicam.

Các salicylat có thể đẩy tenoxicam khỏi liên kết với protein, do làm tăng độ thanh thải và thể tích phân bố của tenoxicam. Cần tránh điều trị đồng thời với các salicylat, aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác hoặc glucocorticoid vì tăng nguy cơ các phản ứng phụ (đặc biệt ở đường tiêu hóa).

Đã có thông báo các thuốc chống viêm không steroid gây giữ lithi, nếu dùng tenoxicam cho người bệnh đang dùng liệu pháp lithi, cần phải tăng cường theo dõi nồng độ lithi và báo cho người bệnh biết cần duy trì lượng nước đưa vào cơ thể và các triệu chứng ngộ độc để phát hiện kịp thời ngộ độc lithi.

Các thuốc chống viêm không steroid có thể gây giữ nước, natri, kali và có thể ảnh hưởng tới tác dụng bài xuất natri của các thuốc lợi tiểu nên cần điều chỉnh liều. Cần lưu ý các tính chất này khi điều trị cho người bệnh giảm chức năng tim hoặc tăng huyết áp do có thể làm bệnh nặng thêm.

Cholestyramin dùng phối hợp với tenoxicam tiêm tĩnh mạch làm giảm nửa đời của tenoxicam và tăng thanh thải tenoxicam.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, để nơi khô, tránh ánh sáng, nhiệt độ 15 - 30°C.

Quá liều và xử trí

Chưa thấy thông báo kinh nghiệm xử lý các trường hợp nặng quá liều tenoxicam. Cần cho rửa dạ dày càng sớm càng tốt sau khi uống quá liều và theo dõi chặt chẽ người bệnh, điều trị hỗ trợ nếu cần. Có thể cho gây nôn để loại bỏ thuốc nhưng không nên dùng sirô ipecac vì có thể gây các triệu chứng tương tự như ngộ độc thuốc chống viêm không steroid, gây phức tạp thêm cho chẩn đoán.

Có thể cho dùng than hoạt, nhưng tác dụng của than hoạt làm giảm hấp thu các thuốc chống viêm không steroid chưa được xác định rõ nếu cho uống sau hai giờ.

Thông tin qui chế

Tenoxicam có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh được quỹ bảo hiểm y tế thanh toán, ban hành năm 2011.

Tên thương mại

Aginxicam; Cotixil; Dotenox; Katecid; Prosake-F; Pycityl; Tenitol; Tilcotil; Tincocam; Tobitil; Vinocam.

TERAZOSIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Terazosin hydrochloride.

Mã ATC: G04CA03.

Loại thuốc: Thuốc chẹn thụ thể alpha₁-adrenergic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 1mg, 2mg, 5mg, 10mg.

Viên nén: 2mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Terazosin hydrochlorid là một dẫn xuất của quinazolin có tác dụng chẹn thụ thể alpha₁-adrenergic sau synap. Terazosin làm giảm sức kháng của mạch máu ngoại biên và huyết áp do tác dụng giãn mạch; thuốc gây giãn cả động mạch và tĩnh mạch. Terazosin làm giảm huyết áp của bệnh nhân cả ở tư thế nằm ngửa và tư thế đứng; tác dụng rõ rệt nhất trên huyết áp ở tư thế đứng và hạ huyết áp tư thế có thể xảy ra. Terazosin thường không làm thay đổi tần số tim hoặc hiệu suất của tim ở tư thế nằm ngửa. Các tác dụng của terazosin trên hệ tim mạch là do hoạt tính của thuốc trên các thụ thể alpha₁ ở cơ trơn mạch máu.

Các thụ thể alpha₁-adrenergic cũng có ở cơ trơn không phải của mạch máu (như cơ tam giác và cơ thắt bàng quang, u tuyến tiền liệt, bao tuyến tiền liệt, niệu quản), terazosin làm giãn cơ trơn cổ bàng quang, do đó làm giảm sự tắc cổ bàng quang.

Dược động học

Terazosin được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa sau khi uống. Thuốc bắt đầu có tác dụng sau 1 - 2 giờ, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng 1 giờ. Sinh khả dụng khoảng 90%. Terazosin gắn với protein 90 - 94%. Thuốc được chuyển hóa ở gan, sự chuyển hóa bước đầu rất ít, một trong các chất chuyển hóa có tác dụng chống tăng huyết áp. Nửa đời trong huyết tương khoảng 12 giờ. Khoảng 60% terazosin được bài tiết qua phân (khoảng 20% ở dạng không biến đổi) và khoảng 40% qua nước tiểu (khoảng 10% ở dạng không biến đổi).

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp từ nhẹ đến vừa, dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc khác như thuốc lợi tiểu hoặc thuốc chẹn beta.

Điều trị làm giảm triệu chứng bí tiểu tiện ở bệnh nhân có u phì đại lành tính tuyến tiền liệt.

Chống chỉ định

Quá mẫn với terazosin hoặc với bất cứ dẫn xuất của quinazolin nào khác (như doxazosin, prazosin) hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Terazosin có thể gây hạ huyết áp tư thế và gây cảm giác choáng váng ở tư thế đứng. Trong trường hợp đó, cần hướng dẫn bệnh nhân cẩn thận trong sinh hoạt, đặc biệt tránh thay đổi tư thế đột ngột. Khi thấy choáng váng, bệnh nhân hãy ngồi hoặc nằm xuống. Terazosin có thể gây hạ huyết áp tư thế đứng đáng kể và ngất, đặc biệt trong vòng 30 - 90 phút sau liều đầu tiên. Tác dụng tương tự xảy ra nếu ngừng điều trị trong vài ngày và sau đó tiếp tục điều trị lại, nếu tăng liều nhanh, hoặc nếu dùng terazosin phối hợp với một thuốc chống tăng huyết áp khác (đặc biệt thuốc giãn mạch). Một số trường hợp có thể thấy xuất hiện hoặc diễn biến nặng hơn của cơn đau thắt ngực.

Bệnh nhân cần tránh tăng liều trong vòng 12 giờ sau khi dùng liều đầu tiên và tránh làm công việc nguy hiểm. Cần phải loại trừ ung thư tuyến tiền liệt trước khi bắt đầu điều trị bệnh tăng sản lành tính tuyến tiền liệt. Đã quan sát thấy hội chứng móng mỉm mềm trong khi phẫu thuật ở bệnh nhân phẫu thuật đục thủy tinh thể được điều trị hoặc đã được điều trị trước đây với terazosin. Đã không xác định được nguyên nhân gây bệnh là do terazosin nên có thể không cần phải ngừng điều trị với terazosin trước khi phẫu thuật.

Đã xảy ra cương đau dương vật ở bệnh nhân dùng terazosin.

Phải đặc biệt thận trọng khi dùng đồng thời terazosin và verapamil vì có thể có tác dụng cộng hợp về dược động học (verapamil gây tăng nồng độ terazosin trong huyết tương).

Tác dụng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc: Terazosin có thể gây buồn ngủ hoặc chóng mặt, bệnh nhân dùng terazosin phải thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu và được kiểm chứng đầy đủ ở phụ nữ mang thai và sự an toàn của terazosin trong thời kỳ mang thai chưa được xác định. Chỉ dùng thuốc này trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích thu được vượt trội so với nguy cơ có thể xảy ra cho mẹ và thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Vì không biết terazosin có được phân bố trong sữa người hay không nên phải sử dụng thuốc một cách thận trọng cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tần suất của ADR trong thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân dùng terazosin để điều trị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính thường thấp hơn so với bệnh nhân dùng thuốc này để điều trị tăng huyết áp; tuy nhiên, liều lượng thuốc dùng để điều trị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính cũng thường thấp hơn liều dùng để điều trị tăng huyết áp. Phần lớn các ADR đều từ nhẹ đến vừa và chỉ phải ngừng thuốc do các tác dụng này ở 9% bệnh nhân tăng sản tuyến tiền liệt lành tính và ở 13 - 21% bệnh nhân tăng huyết áp trong các thử nghiệm lâm sàng.

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Choáng váng, chóng mặt, ngủ gà, nhức đầu, suy nhược, yếu ớt, mệt mỏi, tình trạng kích động.

Tim mạch: Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp thê đứng, phù ngoại biên.

Hô hấp: Sung huyết mũi, viêm mũi, khó thở, viêm xoang.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Cơ - xương: Đau lưng, đau các chi, hội chứng giông cúm, dị cảm.

Sinh dục - tiết niệu: Liệt dương.

Mắt: Nhìn mờ, giảm thị lực.

ADR khác: Tăng cân, giảm tình dục.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

TKTW: Trầm cảm.

Tim mạch: Ngất, hạ huyết áp.

Tiêu hóa: Đau bụng.

Sinh dục - tiết niệu: Giảm tình dục.

ADR khác: Tăng cân.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Rung nhĩ.

Da: Phản ứng dị ứng, phản vệ.

Sinh dục - tiết niệu: Cương đau dương vật kéo dài.

Tần suất không xác định

Sinh dục - tiết niệu: Đái dầm.

Huyết học: Giảm nhẹ nồng độ hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, giảm lượng tiểu cầu.

ADR khác: Giảm nồng độ protein toàn phần và albumin, đau ngực.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu bệnh nhân bị ngất, hãy đặt bệnh nhân ở tư thế đặt nằm và tiến hành điều trị hỗ trợ. Cương đau dương vật là một trường hợp bệnh cấp cứu có thể dẫn đến tổn hại mô dương vật và mất vĩnh viễn khả năng giao cấu nếu không điều trị ngay, do đó, khuyên người bệnh phải nhanh chóng báo cáo cho bác sĩ nếu xảy ra cương dương vật kéo dài hơn vài giờ (4 - 6 giờ) hoặc nếu xảy ra cương đau dương vật. Hãy ngừng điều trị nếu các triệu chứng đau thắt ngực xảy ra hoặc xuất hiện.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Terazosin hydrochlorid được dùng uống. Thức ăn ít ảnh hưởng đến mức độ hấp thu terazosin, nhưng có thể làm chậm thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 1 giờ.

Liều lượng:

Liều lượng terazosin hydrochlorid được biểu thị dưới dạng terazosin. 1,2 mg terazosin hydrochlorid tương đương với khoảng 1 mg terazosin.

Liều lượng thuốc được xác định theo đáp ứng và sự dung nạp của từng bệnh nhân. Để tránh nguy cơ bị ngất có thể xảy ra ở một số bệnh nhân, không bắt đầu điều trị với liều cao.

Hạ huyết áp: Sau khi uống terazosin, tác dụng hạ huyết áp xuất hiện trong vòng 15 phút và có thể kéo dài tới 24 giờ, điều này cho phép uống thuốc ngày một lần.

Người lớn: Liều thường dùng ban đầu là 1 mg, ngày một lần vào giờ đi ngủ. Nếu huyết áp không được kiểm soát đầy đủ với liều này, có thể tăng dần liều lên 5 mg, ngày một lần, cách 7 ngày tăng 1 lần, tùy theo đáp ứng của bệnh nhân, nhưng chỉ tăng khi huyết áp đã ổn định sau liều uống trước. Một số bệnh nhân có thể có tác dụng tốt khi tăng dần liều tới 20 mg mỗi ngày. Liều terazosin thường dùng cho người lớn để điều trị tăng huyết áp là 1 - 20 mg mỗi ngày, uống một lần hoặc chia 2 lần. Có thể dùng các liều duy trì vào buổi sáng thay vì vào giờ đi ngủ. Nếu ngừng dùng thuốc quá vài ngày hoặc lâu hơn thì khi tiếp tục điều trị lại, dùng liều ban đầu 1 mg mỗi ngày vào giờ đi ngủ và tăng dần liều như thường lệ. Cần cân nhắc phối hợp với các thuốc điều trị hạ huyết áp để đạt được huyết áp mục tiêu.

Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt: Để điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, liều terazosin thường dùng ban đầu cho người lớn là 1 mg, ngày một lần vào giờ đi ngủ. Để đạt sự cải thiện các triệu chứng và/hoặc tốc độ dòng nước tiểu, có thể tăng dần các liều tiếp sau tới 2, 5 và 10 mg mỗi ngày nếu cần. Sự tăng dần liều tới 10 mg, ngày một lần, nói chung là cần thiết để có đáp ứng lâm sàng đầy đủ. Có thể cần tối thiểu 4 - 6 tuần để đánh giá đầy đủ đáp ứng với liều lượng này.

Liều lượng ở bệnh nhân suy thận và suy gan: Không có thay đổi đáng kể về дược động học của terazosin ở bệnh nhân suy thận và nói chung không cần phải thay đổi liều lượng ở các bệnh nhân này. Không biết rõ ảnh hưởng của suy gan trên дược động học của terazosin, nên không có khuyến cáo riêng về thay đổi liều lượng của terazosin ở bệnh nhân suy gan.

Liều lượng ở bệnh nhân cao tuổi: Bệnh nhân cao tuổi thường dung nạp kém nên cần phải thận trọng. Sự tăng dần liều ở người cao tuổi thường phải chậm hơn so với ở người trẻ tuổi. Thêm vào đó, nửa đời thải trừ có thể dài hơn và sự thanh thải của thuốc trong huyết tương có thể giảm ở bệnh nhân 70 tuổi trở lên.

Tương tác thuốc

Tránh dùng đồng thời

Không dùng đồng thời terazosin với bất cứ thuốc chẹn thụ thể alpha₁-adrenergic nào khác.

Tăng tác dụng/độc tính

Terazosin có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của thuốc chẹn alpha₁, amifostin, các thuốc chống tăng huyết áp, thuốc chẹn kênh calci, thuốc hạ huyết áp.

Nồng độ/tác dụng của terazosin có thể tăng lên khi dùng đồng thời với thuốc chẹn thụ thể beta, diazoxid, được thảo có tác dụng hạ huyết áp, thuốc ức chế monoamin oxydase, pentoxifylin, thuốc ức chế phosphodiesterase-5, thuốc tương tự prostacyclin.

Giảm tác dụng

Nồng độ/tác dụng của terazosin có thể giảm khi dùng đồng thời với các dược thảo có tác dụng tăng huyết áp, methylphenidat, yohimbin.

Dinh dưỡng/dược thảo: Tránh dùng đồng thời với Ephedra (ma hoàng), với nhân sâm (có thể làm tăng huyết áp) và với tỏi (có thể làm tăng tác dụng chống tăng huyết áp).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nơi khô, mát, nhiệt độ dưới 30 °C. Tránh ánh sáng.

Quá liêu và xử trí

Có một báo cáo về nhịp tim chậm xoang và hạ huyết áp xảy ra ở một bệnh nhân uống 300 mg terazosin với ý định tự sát. Bệnh nhân hồi phục không có di chứng sau khi được điều trị hỗ trợ với atropin và truyền dịch tĩnh mạch.

Tên thương mại

Teranex.

TERBINAFIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Terbinafine hydrochloride.

Mã ATC: D01AE15; D01BA02.

Loại thuốc: Thuốc chống nấm, dẫn chất allylamin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc cồn: Gói 125 mg, gói 187,5 mg.

Viên nén: 250 mg.

Kem, gel, dung dịch (thuốc xịt) dùng tại chỗ: 1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Terbinafin là một dẫn xuất tổng hợp của allylamin có hoạt tính chống nấm phổ rộng. Thuốc ngăn cản sinh tổng hợp ergosterol (thành phần chủ yếu của màng tế bào nấm) do ức chế enzym squalen monooxygenase (squalen 2,3-epoxidase). Điều này dẫn đến sự tích lũy squalen (là cơ chất của enzym) trong tế bào nấm và sự thiếu hụt sterol, đặc biệt ergosterol trong màng tế bào nấm, là những yếu tố gây chết tế bào nấm.

Terbinafin có tác dụng diệt nấm hoặc kìm nấm tùy theo nồng độ thuốc và chủng nấm thực nghiệm. Thuốc có hoạt tính diệt nấm đối với nhiều loại nấm, gồm các nấm da như *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. verrucosum*, *Microsporum gypseum*, *M. nanum*, *Epidermophyton floccosum*; nấm sợi như *Aspergillus*; nấm lưỡng hình như *Blastomyces*; mốc và men như *Candida albicans*, *C. parapsilosis* và *Scopulariopsis brevicaulis*.

Dược động học

Terbinafin hydrochlorid hấp thu tốt qua đường tiêu hóa (> 70%). Sinh khả dụng đường uống khoảng 40% ở người lớn, 36 - 64% ở trẻ em do sự chuyển hóa ban đầu ở gan. Sinh khả dụng dạng dùng ngoài khoảng 5%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình khoảng 1 microgam/ml đạt được trong vòng 2 giờ sau khi uống một liều đơn 250 mg. Nồng độ ở trạng thái ổn định cao hơn khoảng 25% so với nồng độ sau khi uống một liều đơn và đạt được sau 10 - 14 ngày dùng thuốc.

Terbinafin gắn tỷ lệ cao vào protein huyết tương (> 99%). Thể tích phân bố là 1 000 lít. Thuốc được phân bố chủ yếu vào lớp sừng của da, lớp bã nhòn, móng chân, móng tay, tóc, ở đó thuốc đạt nồng độ cao hơn đáng kể so với nồng độ trong huyết tương. Thuốc được bài tiết vào sữa mẹ. Terbinafin chuyển hóa ở gan thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính rồi được thải trừ chủ yếu trong nước tiểu (70 - 75%).

Nửa đời thải trừ trong huyết tương là 17 - 36 giờ ở người lớn, 27 - 31 giờ ở trẻ em. Nửa đời thải trừ tận cùng tối đa là 400 giờ ở người bệnh điều trị kéo dài, có thể là do sự thải trừ từ da và mô mỡ. Nồng độ diệt nấm trong móng chân, móng tay được duy trì trong vài tuần sau khi ngừng điều trị. Tốc độ thải trừ có thể thay đổi ở người có bệnh gan hoặc thận. Dưới 5% liều terbinafin hydrochlorid dùng tại chỗ được hấp thu.

Chỉ định

Terbinafin hydrochlorid được dùng uống để điều trị bệnh nhiễm nấm da ở da và móng tay, móng chân.

Terbinafin hydrochlorid cũng được dùng ngoài da để điều trị bệnh nấm da, lang ben và bệnh nấm *Candida* da.

Chống chỉ định

Quá mẫn với terbinafin hoặc với bất cứ thành phần nào của chế phẩm.

Thận trọng

Nhiễm độc gan và viêm gan ứ mật nặng đã xảy ra ở người bệnh uống terbinafin. Suy gan, đôi khi dẫn đến tử vong hoặc ghép gan, đã xảy ra tuy rất hiếm ở người bệnh đã có hoặc không có bệnh gan uống terbinafin để điều trị nấm móng tay chân. Không dùng terbinafin cho người bệnh có bệnh gan hoạt động hoắc mạn tính và cần làm xét nghiệm chức năng gan cho tất cả người bệnh trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc uống. Phải ngừng terbinafin nếu các dấu hiệu và/hoặc triệu chứng lâm sàng hoặc các kết quả xét nghiệm hóa sinh chứng tỏ sự nhiễm độc gan gồm loạn năng gan mật và viêm gan ứ mật phát triển.

Cũng phải ngừng terbinafin nếu ban da tiến triển xảy ra. Sử dụng thuốc thận trọng đối với người bệnh có bệnh vẩy nến và người bệnh nhạy cảm với thuốc chống nấm allylamin.

Không dùng terbinafin cho người bệnh suy thận ($\text{Cl}_{\text{cr}} \leq 50 \text{ ml/phút}$). Phải theo dõi huyết học. Có thể giảm số lượng tuyệt đối tế bào lymphô, giảm năng lực cầu đa nhân trung tính, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, giảm huyết cầu, thiếu máu. Ở người suy giảm miễn dịch, phải theo dõi huyết đồ, nếu uống terbinafin trên 6 tháng. Phải theo dõi các biểu hiện ở da khi dùng terbinafin. Phải ngừng thuốc khi thấy biểu hiện của hội chứng Stevens-Johnson hoặc hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN).

Các dạng thuốc chứa terbinafin dùng tại chỗ chỉ được dùng ngoài da. Không được để thuốc tiếp xúc với mắt cũng như không dùng trong âm đạo hoặc uống. Ngoài ra, nên tránh tiếp xúc với mũi, miệng và các mảng nhầy khác. Nên khuyên người bệnh tránh mặc quần áo chất hoặc băng bí kín. Nếu thuốc bất thường tiếp xúc với mắt thì cần lau mắt sạch và rửa mắt cẩn thận bằng nước chảy. Đối với nhiễm nấm *Candida*: Không nên dùng xà phòng có pH acid (pH acid tạo thuận lợi cho nấm *Candida* phát triển ở da).

Thời kỳ mang thai

Không dùng terbinafin uống trong thời kỳ mang thai, nên hoàn việc điều trị bệnh nấm da và nấm móng đến sau khi sinh con.

Thời kỳ cho con bú

Terbinafin được phân bố trong sữa mẹ nên không dùng trong thời kỳ cho con bú (kể cả dạng bôi ngoài).

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Terbinafin dùng uống:

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Đau đầu, sốt.

Da: Ban, ngứa, mày đay.

Hô hấp: Viêm mũi họng, ho, sung huyết mũi, đau họng, sổ mũi.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn, nôn, đau bụng, mất hoặc rối loạn vị giác (đôi khi nặng dẫn đến chán ăn và sút cân), đau răng.

Gan: Bất thường về enzym gan.

Cơ - xương: Đau cơ, đau khớp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

TKTW: Dị cảm, giảm cảm giác, chóng mặt, khó chịu, mệt nhọc, trầm cảm, lo âu.

Da: Phản ứng da nặng gồm phù mạch, nhạy cảm ánh sáng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử tiêu biểu bì nhiễm độc, lupus ban đỏ da và toàn thân.

Gan: Ứ mật, viêm gan, vàng da, suy gan.

Khác: Rụng tóc, lông.

Tần suất không xác định:

Da: Ban dạng vẩy nén, bệnh vẩy nén, bệnh mụn mủ ngoại ban.

Cơ - xương: Tiêu cơ vân.

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính, giảm lượng tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu.

Miễn dịch: Phản ứng dị ứng, phản vệ.

Mắt: Thay đổi ở thủy tinh thể và võng mạc, giảm thị trường.

Mũi: Mất khứu giác.

Tuyến tụy: Viêm tụy.

Tim mạch: Viêm mạch.

Terbinafin dùng tại chỗ:

Thuốc có thể gây mẩn đỏ, ngứa, đau nhói chỗ bôi. Trong một số trường hợp hiếm, có thể gây dị ứng, phát ban da, sưng đau.

Hướng dẫn cách sử trí ADR

Đối với terbinafin uống, phải ngừng việc dùng thuốc khi có các dấu hiệu và/hoặc triệu chứng của ADR sau đây: Các thay đổi ở thủy tinh thể và võng mạc, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng hoại tử biểu bì nhiễm độc, lupus ban đỏ da hoặc toàn thân.

Đối với terbinafin dùng ngoài da, phải ngừng dùng thuốc khi xảy ra các phản ứng dị ứng.

Liều lượng và cách dùng

Terbinafin uống

Cách dùng

Viên nén được dùng uống, không cần chú ý đến bữa ăn. Thuốc cốm được rắc trên một thìa thức ăn không chua và nuốt mà không nhai. Liều lượng được tính theo terbinafin. 1,13 g terbinafin hydrochlorid tương đương với khoảng 1g terbinafin.

Liều lượng

Người lớn:

Điều trị bệnh nấm ben: Uống 250 mg/lần, 1 lần/ngày, trong 2 - 4 tuần. Dùng liều hàng ngày như trên trong 4 tuần để điều trị bệnh nấm da thân và trong tối đa 6 tuần để điều trị bệnh nấm da chân và nấm da đầu.

Điều trị bệnh nấm móng (móng tay, móng chân): Uống 250 mg/lần, 1 lần/ngày, trong 6 - 12 tuần, nhưng có thể điều trị trong thời gian dài hơn đối với bệnh nấm móng chân.

Trẻ em: Không khuyến cáo dùng cho trẻ em.

Nếu dùng: Trẻ em trên 1 năm tuổi, cân nặng 10 - 20 kg: 62,5 mg, ngày uống một lần. Trẻ em nặng 20 - 40 kg: 125 mg, ngày uống một lần. Trẻ em nặng trên 40 kg: 250 mg, ngày uống một lần.

Ghi chú: Điều trị thường kéo dài 4 tuần cho nấm da đầu; 2 - 6 tuần cho nấm bàn chân; 2 - 4 tuần cho nấm ben; 4 tuần cho nấm thân; 6 tuần - 3 tháng cho nấm móng (đôi khi lâu hơn cho nấm móng chân).

Điều chỉnh liều trong suy thận: Không dùng terbinafin uống cho người bệnh có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 50 \text{ ml/phút}$.

Điều chỉnh liều trong suy gan: Không dùng terbinafin khi người bệnh đã bị bệnh gan (như xơ gan).

Terbinafin dùng tại chỗ

Kem, gel, dung dịch (thuốc xịt) chứa 1% terbinafin hydrochlorid:

Người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi:

Bệnh nấm da chân: Bôi thuốc hoặc xịt dung dịch vào vùng bị bệnh, ngày 1 lần, trong ít nhất 1 tuần, không được quá 4 tuần.

Bệnh nấm candida da: Bôi thuốc hoặc xịt dung dịch vào vùng bị bệnh, ngày 1 - 2 lần, trong 7 - 14 ngày.

Bệnh nấm da thân và nấm da đầu: Bôi kem vào vùng bị bệnh, ngày 1 lần, trong ít nhất 1 tuần, không được quá 4 tuần; bôi gel hoặc xịt dung dịch vào vùng bị bệnh, ngày 1 lần, trong 7 ngày.

Lang ben (người lớn): Bôi kem hoặc xịt dung dịch vào vùng bị bệnh, ngày 1 - 2 lần, trong 2 tuần.

Tương tác thuốc

Các thuốc ức chế chuyển hóa terbinafin qua enzym cytochrom P₄₅₀ như cimetidin, có thể làm tăng nồng độ huyết tương của terbinafin và các thuốc gây cảm ứng enzym cytochrom P₄₅₀, như rifampicin, có thể làm giảm nồng độ huyết tương của terbinafin. Các rối

loạn kinh nguyệt, kê cả xuất huyết, đã xảy ra ở người bệnh dùng thuốc tránh thai uống và terbinafin.

Terbinafin ức chế chuyển hóa thông qua isoenzym CYP2D6 của cytochrom P₄₅₀. Do đó, thuốc này có thể ảnh hưởng đến nồng độ huyết tương của các thuốc bị chuyển hóa chủ yếu bởi enzym này như các thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống loạn nhịp (như flecainid và propafenon), thuốc chẹn beta, các thuốc ức chế sự hấp thu lại serotonin chọn lọc (SSRI), các thuốc ức chế monoamin oxydase loại B. Khi terbinafin uống được dùng đồng thời với các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6, phải theo dõi người bệnh cẩn thận và cần phải giảm liều lượng các thuốc này.

Terbinafin làm giảm sự thanh thải của cafein 19%.

Việc sử dụng đồng thời terbinafin uống và cyclosporin làm tăng sự thanh thải của cyclosporin 15%.

Dùng đồng thời terbinafin uống và rifampin làm tăng sự thanh thải của terbinafin 100%.

Dùng đồng thời terbinafin uống và warfarin làm tăng hoặc giảm thời gian prothrombin.

Tránh dùng đồng thời terbinafin uống với bất cứ thuốc nào trong các thuốc sau đây: Pimozid, tamoxifen, thioridazin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc cốm: Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, ở nơi khô ráo. Tránh ánh sáng.

Viên nén: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 25 °C, nơi khô ráo. Tránh ánh sáng. Kem, gel, dung dịch dùng tại chỗ: Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Quá liều và xử trí

Kinh nghiệm lâm sàng về quá liều terbinafin còn hạn chế, có trường hợp sử dụng liều trên 5 g (gấp 20 lần liều điều trị hàng ngày) đã gây các tác dụng có hại, gồm buồn nôn, nôn, đau bụng, chóng mặt, phát ban, tiêu tiện nhiều, đau đầu.

Xử trí: Điều trị triệu chứng.

Thông tin quy chế

Terbinafin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Binter; Difung; Exifine; Fitmeal; Infud; Kuptrisone; Lamisol; Letspo; Lomifin; Mudis; Nafisil; Onchofin 250; Philtenafin; Terbinazol; Terbisil; Tri-Genol.

TERBUTALIN SULFAT

Tên chung quốc tế: Terbutaline sulfate.

Mã ATC: R03AC03, R03CC03.

Loại thuốc: Thuốc giãn phế quản, giảm co cơ tử cung, chủ vận chọn lọc beta₂.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 2,5 mg và 5 mg.

Sirô: 1,5 mg/5 ml.

Óng tiêm: 0,5 mg/ml; 1 mg/ml.

Borm xịt đơn liều: 5 mg.

Borm xịt định liều: 0,25 mg/liều.

Khí dung đơn liều: 5 mg/2 ml.

Khí dung đa liều: 10 mg/ml (50 ml).

Lọ bột hít chia liều: 0,5 mg (turbuhaler).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Terbutalin sulfat là một amin tổng hợp giống thần kinh giao cảm, một chất chủ vận beta₂-adrenergic, có tác dụng kích thích thụ thể beta của hệ thần kinh giao cảm, không có tác dụng trên thụ thể

alpha. Tác dụng chính của terbutalin là làm giãn cơ trơn phế quản, tử cung và mạch ngoại vi. Thuốc làm giảm sức cản đường hô hấp, nên làm tăng thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây (FEV₁; Forced expiratory volume in one second). Terbutalin không trực tiếp làm thay đổi phân áp oxygen động mạch. Thuốc kích thích sản xuất adenosin-3',5'-monophosphat vòng (AMPc) do hoạt hóa enzym adenyl cyclase.

Giống metaproterenol và albuterol, terbutalin có tác dụng kích thích mạnh trên thụ thể beta₂ của phế quản, cơ trơn tử cung, mạch máu và tác dụng rất ít trên thụ thể beta₁ của tim. Tuy nhiên, ở liều cao, terbutalin có thể gây kích thích tim và hệ thần kinh trung ương. Terbutalin đôi khi làm tăng nhịp tim, nhưng còn chưa rõ, đó là do terbutalin kích thích thụ thể beta₁, hoặc do đáp ứng phản xạ với thay đổi huyết áp do giãn mạch ngoại vi.

Dược động học

Hấp thu: Khoảng 30 - 50% liều uống terbutalin sulfat được hấp thu qua đường tiêu hóa. Sau khi uống (viên nén, sirô), tác dụng dễ thở xuất hiện trong vòng 30 phút, chức năng phổi được cải thiện thực chất trên lâm sàng sau 1 - 2 giờ, đạt mức tối đa trong vòng 2 - 3 giờ và thời gian tác dụng kéo dài được 4 - 8 giờ. Loại viên tác dụng kéo dài, tác dụng xuất hiện chậm hơn, thuốc đạt tới nồng độ tối đa trong huyết tương sau 4 - 6 giờ và tác dụng giãn phế quản kéo dài đến 12 giờ. Nửa đời của thuốc khoảng 3 - 4 giờ.

Terbutalin hấp thu tốt khi tiêm dưới da. Sau khi tiêm, tác dụng xuất hiện trong vòng 5 - 15 phút, đạt tới tác dụng đỉnh sau 30 - 60 phút và tác dụng kéo dài từ 1,5 - 4 giờ.

Terbutalin dạng hít hoặc khí dung, dưới 10% liều hít được hấp thu qua đường thở, còn lại thuốc được nuốt vào và hấp thu qua đường tiêu hóa, tác dụng xuất hiện nhanh chỉ sau vài phút, đạt mức tối đa trong vòng 1 giờ và kéo dài được 4 - 6 giờ.

Phân bố: Terbutalin phân bố vào sữa mẹ với nồng độ ít nhất bằng nồng độ trong huyết tương ở cùng thời điểm. Tuy nhiên, lượng thuốc vào sữa không bằng 1% liều uống của người mẹ.

Chuyển hóa và thải trừ: Terbutalin bị chuyển hóa một phần ở gan, chủ yếu thành các chất liên hợp với acid sulfuric không còn hoạt tính. Sau khi tiêm, 90% liều dùng được thải trừ trong nước tiểu, trong đó 30% dưới dạng các chất chuyển hóa và 60% dưới dạng thuốc không bị biến đổi; tới 3% liều dùng qua mật và được thải trừ qua phân.

Tuy nhiên, khi uống, phần lớn liều dùng được thải trừ dưới dạng chất liên hợp. Điều này chỉ ra rằng, thuốc có thể bị chuyển hóa ở đường tiêu hóa, hoặc bị chuyển hóa bước đầu qua gan.

Sự thải trừ thuốc và các chất chuyển hóa hoàn tất trong vòng 72 - 96 giờ sau khi dùng một liều tiêm hoặc uống.

Sau khi tiêm dưới da, nửa đời cuối cùng trung bình là 5,7 giờ. Sau khi uống liều đơn ở người bệnh hen, nửa đời thải trừ khoảng 3,4 giờ.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng cơn hen phế quản và đợt kịch phát của viêm phế quản mạn tính, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, khí phế thũng khi co thắt phế quản còn hồi phục được.

Xử trí dọa đẻ non trong một số trường hợp được chọn lọc (giữa 24 và 33 tuần tuổi thai).

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với terbutalin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc và các amin giống thần kinh giao cảm khác.

Dạng tiêm: Liên quan đến tác dụng tim mạch của terbutalin: Suy tim nặng; nhiễm độc giáp trạng; tăng huyết áp nặng hoặc chưa kiểm soát được (kể cả tăng huyết áp do nhiễm độc thai nghén); sản giật, tiền sản giật.

Dạng xịt: Không dung nạp thuốc, khi bơm xịt thuốc xuất hiện con co thắt phế quản hoặc ho nhiều.

Trong xử trí dọa đẻ non: Nhiễm khuẩn nước ối, chảy máu tử cung, kéo dài giữ thai nếu có nguy hiểm cho mẹ hoặc con (đặc biệt khi đã vỡ ối, cổ tử cung giãn trên 4 cm...).

Terbutalin sulfat dạng tiêm không dùng kéo dài (quá 48 - 72 giờ) để ức chế con co tử cung trong chuyển dạ đẻ non.

Terbutalin sulfat uống không dùng trong phòng và xử trí chuyển dạ đẻ non, đặc biệt khi dùng ngoài bệnh viện hoặc ở nhà.

Thận trọng

Bệnh đường hô hấp:

Liệu pháp hít qua miệng các thuốc chủ vận beta₂, tác dụng nhanh dùng để điều trị cơn co thắt phế quản còn hồi phục trong hen, bệnh tắc đường thở mạn tính và không được dùng để điều trị thường xuyên (nghĩa là 4 lần/ngày) trong hen để điều trị duy trì.

Nếu cơn hen không hết hoàn toàn sau khi tiêm dưới da terbutalin, hoặc nếu các triệu chứng lại xuất hiện lại vài giờ sau, nguy cơ tiến triển thành hen nặng, cần phải chuyển bệnh viện.

Terbutalin sulfat tiêm phải dùng thận trọng cho người bệnh bị đái tháo đường, tăng huyết áp, cường giáp, tiền sử co giật hoặc bệnh tim (bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, suy động mạch vành hoặc kết hợp loạn nhịp tim). Các ADR về tim mạch đòi hỏi phải ngừng thuốc. Liều cao tĩnh mạch đã làm bệnh đái tháo đường nặng lên và gây nhiễm toan ceton.

Các thuốc chủ vận beta₂ liều cao, chủ yếu dùng đường tiêm, có thể gây giảm kali huyết. Phải theo dõi kali huyết, đặc biệt khi dùng phối hợp với các thuốc làm giảm kali huyết, trong trường hợp giảm oxy huyết, hoặc có nguy cơ xoắn đỉnh (QT kéo dài).

Các thuốc chẹn beta (kể cả thuốc nhỏ mắt) có thể ức chế một phần hoặc toàn bộ tác dụng của thuốc kích thích beta₂.

Sản khoa:

Dùng các thuốc chủ vận beta₂ theo đường toàn thân không bao giờ là vô hại và có thể làm lộ một bệnh lý tim mạch có từ trước mà chưa biết.

Nhiều tai biến nghiêm trọng, bao gồm cả tử vong sau khi dùng terbutalin sulfat cho người mang thai đã được báo cáo: Tim nhanh, tăng glucose huyết nhất thời, giảm kali huyết, loạn nhịp tim, phù phổi, thiếu máu cục bộ cơ tim. Ngoài ra, thai nhi có tim đập nhanh, giảm glucose huyết.

Nguy cơ tai biến nghiêm trọng vượt bất cứ lợi ích tiềm năng nào khi dùng terbutalin để ức chế con co tử cung kéo dài (quá 48 - 72 giờ) hoặc cấp tính bằng tiêm hay uống. Nhà sản xuất cũng cảnh báo terbutalin sulfat uống không được dùng để ức chế con co tử cung cấp hoặc duy trì và chống chỉ định dùng như vậy.

Nhà sản xuất cho rằng terbutalin phải dùng thận trọng cho người mang thai khi cần điều trị cơn co thắt phế quản trong khi chuyển dạ và chỉ khi lợi ích vượt rõ tác hại.

Thể thao: Cần lưu ý thuốc này có thể làm phản ứng dương tính khi làm test chống doping.

Thời kỳ mang thai

Các ADR nặng, thậm chí tử vong, khi người mẹ dùng thuốc trong thời kỳ mang thai đã được ghi nhận. Các ADR cho người mẹ bao gồm tăng nhịp tim, tăng glucose huyết thoáng qua, hạ kali huyết, loạn nhịp tim, phù phổi, thiếu máu cơ tim. Nhịp tim thai tăng và hạ glucose huyết trẻ sơ sinh có thể thấy. Nên dùng thuốc thận trọng cho phụ nữ mang thai khi chuyển dạ để làm giảm cơn co thắt phế quản và chỉ khi lợi ích vượt hẳn nguy cơ. Nhà sản xuất cũng khuyên dùng thuốc thận trọng cho phụ nữ mang thai và cân nhắc lợi ích vượt hẳn nguy cơ có hại cho thai.

Để làm giảm cơn co tử cung trong xử trí đẻ non, phải chỉ định đúng cho một số sản phụ vì có nhiều tai biến nguy hiểm và chú ý là nhà sản xuất khuyến cáo không dùng.

Thời kỳ cho con bú

Terbutalin tiết vào được sữa mẹ, nhưng thường với lượng ít, không đủ gây hại cho trẻ bú mẹ. Tuy nhiên, vẫn cần dùng thận trọng và cân nhắc giữa lợi ích cho mẹ và tác hại cho con. Muốn dùng thuốc mà không ảnh hưởng đến con, thì nên ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi tiêm tĩnh mạch, terbutalin có thể gây ra nhiều tai biến. Cần theo dõi thường xuyên và ngừng thuốc ngay khi có tai biến nặng. Sau đây là tai biến khi uống, hít hoặc tiêm dưới da.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Tăng nhịp tim, thay đổi huyết áp, đánh trống ngực.

Thần kinh: Kích động thần kinh, run cơ, chóng mặt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Nhức đầu, bồn chồn, khó ngủ, hoặc ngủ lịm, ngủ gà; người yếu; nóng bừng mặt, ra mồ hôi, tức ngực, co cơ, ù tai.

Da: Đau ở chỗ tiêm dưới da, nổi mày đay, ban da.

Phổi: Phù phổi.

Chuyển hóa: Không dung nạp glucose, tăng glucose huyết, giảm kali huyết.

Tiêu hóa: Khô môi, nôn, buồn nôn, vị khó chịu trong miệng.

Cơ xương: Chuột rút, yếu cơ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Cơn co giật, quá mẫn.

Tim mạch: Viêm mạch, nhồi máu cơ tim.

Gan: Tăng enzym gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tai biến khi dùng terbutalin uống, hít hoặc tiêm dưới da thường thoáng qua và không cần điều trị. Tuy nhiên, nhịp tim tăng thường kéo dài tương đối lâu.

Cần định lượng glucose huyết (terbutalin làm tăng glucose huyết), kali huyết (terbutalin làm hạ kali huyết), ghi điện tim, trước và trong quá trình điều trị. Nếu có thay đổi nhiều, phải ngừng thuốc.

Liệu lượng và cách dùng

Cách dùng

Terbutalin là một thuốc chủ vận beta₂, tác dụng nhanh và ngắn, nên chỉ dùng dạng hít khi có yêu cầu (để cắt con hen), không dùng thường xuyên. Nếu cần phải hít thuốc thường xuyên (mỗi ngày từ 2 lần trở lên) thì phải dùng thêm thuốc chống viêm (corticoid dạng hít).

Xem thêm trong phác đồ điều trị hen phế quản trong chuyên luận “Sử dụng hợp lý các thuốc điều trị bệnh hen phế quản”.

Liệu lượng

Điều trị co thắt phế quản:

Dạng hít:

Hít bột (turbohaler): Người lớn và trẻ em trên 5 tuổi: 500 microgam (1 lần hít), nếu triệu chứng dai dẳng có thể cho hít tới 4 lần/ngày.

Khí dung: Người lớn 5 - 10 mg, 2 - 4 lần/ngày, có thể dùng thêm nếu hen cấp nặng. Trẻ em: Dưới 3 tuổi: 2 mg, 2 - 4 lần/ngày; 3 - 5 tuổi, cân nặng trung bình 15 kg: 3 mg, 2 - 4 lần/ngày; 6 - 7 tuổi, cân nặng trung bình 20 kg: 4 mg, 2 - 4 lần/ngày; trên 8 tuổi, cân nặng trung bình ≥ 25 kg: 5 mg, 2 - 4 lần/ngày.

Bình xịt định liều: Người lớn và trẻ em: 250 - 500 microgam (1 - 2 xịt). Đối với triệu chứng dai dẳng, tối đa 3 - 4 lần/ngày.

Uống (khi hít không hiệu quả):

Người lớn: 2,5 - 3 mg/lần, 3 lần/ngày; tăng lên 5 mg/lần, 3 lần/ngày nếu cần. Tổng liều không quá 15 mg/ngày.

Trẻ em: Mặc dù liều uống cho trẻ em dưới 12 tuổi không được khuyến cáo ở Mỹ, nhưng ở Anh (BNF) có hướng dẫn liều dùng như

sau: 1 tháng - 7 tuổi: 75 microgam/kg, 3 lần/ngày; 7 - 15 tuổi: 2,5 mg, 2 - 3 lần/ngày. Tổng liều không quá 7,5 mg/ngày.

Dạng tiêm:

Để điều trị co thắt phế quản nặng, có thể tiêm dưới da, tiêm bắp, hoặc tiêm tĩnh mạch chậm với liều người lớn 250 - 500 microgam, tối đa 4 lần/ngày; trẻ em 2 - 15 tuổi (tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch) 10 microgam/kg (tối đa 300 microgam), tối đa 4 lần/ngày.

Tiêm truyền tĩnh mạch: Dùng dung dịch chứa 3 - 5 microgam/ml, truyền với tốc độ 0,5 - 1 ml/phút đối với người lớn (1,5 - 5 microgam/phút, trong 8 - 10 giờ). Trẻ em 1 tháng - 18 tuổi: Liều nạp đầu tiên 2 - 4 microgam/kg, sau đó 1 - 10 microgam/kg/giờ phụ thuộc vào đáp ứng của người bệnh và nhịp tim (tối đa 300 microgam/giờ).

Xử trí đẻ non (mục đích để trì hoãn chuyển dạ ít nhất trong 48 giờ để áp dụng liệu pháp corticosteroid hoặc để chuyển sân phụ đến một đơn vị tăng cường):

Đường tĩnh mạch: Terbutalin được truyền nhỏ giọt tĩnh mạch trong dung dịch glucose 5%, nên dùng bơm tiêm tự động khi nồng độ là 100 microgam/ml. Nếu không có bơm tiêm tự động, phải dùng nồng độ 10 microgam/ml. Tốc độ ban đầu được khuyến cáo là 5 microgam/phút, cách 20 phút tăng lên khoảng 2,5 microgam/phút, cho tới khi hết cơn co tử cung. Thông thường, tốc độ tới 10 microgam/phút là đủ; không được truyền với tốc độ vượt quá 20 microgam/phút. Nếu tốc độ tối đa này không làm trì hoãn chuyển dạ thì phải ngừng truyền. Trong suốt thời gian truyền, phải theo dõi mạch của mẹ để tránh tần số tim vượt quá 135 - 140 nhịp đậm/phút. Phải theo dõi chặt tình trạng bồi phụ nước cho người mẹ, vì đưa dịch nhiều được coi là một nguy cơ chính gây phù phổi cấp. Một khi hết cơn co tử cung và truyền thuốc đã được 1 giờ, cách 20 phút lại giảm liều khoảng 2,5 microgam/phút cho tới khi đạt được liều duy trì thấp nhất mà không còn co. Sau 12 giờ, có thể bắt đầu duy trì bằng đường uống, 5 mg/lần, 3 lần/ngày. Tuy nhiên, cách dùng này không được khuyến cáo, vì nguy cơ đối với mẹ tăng sau 48 giờ. Hơn nữa, không có lợi thêm khi điều trị thêm. Cũng có thể sau khi tiêm truyền, cho tiêm dưới da 250 microgam/lần, 4 lần/ngày trong một ít ngày trước khi bắt đầu cho uống.

Tiêm dưới da: Trường hợp giảm cơn co tử cung cấp, cứ 20 phút đến 3 giờ tiêm 0,25 mg. Nếu nhịp tim quá 120 nhịp/phút thì ngừng thuốc tạm thời.

Không được tiêm kéo dài terbutalin để ức chế cơn co tử cung quá 48 - 72 giờ.

Tương tác thuốc

Với thuốc kích thích giao cảm: Không được dùng đồng thời vì khả năng làm tăng tai biến trên hệ tim mạch. Tuy nhiên, khi dung thuốc kích thích giao cảm để làm giãn phế quản, có thể dùng ở người bệnh vẫn đang dùng terbutalin uống kéo dài.

Với dẫn chất của theophyllin: Trên động vật, dùng đồng thời thuốc có tác dụng giống thần kinh giao cảm (kẽm terbutalin) và dẫn chất của theophyllin như aminophyllin, có thể làm tăng độc tính trên tim, như gây loạn nhịp tim.

Thuốc ức chế MAO hoặc thuốc chống trầm cảm 3 vòng: Làm tăng tác hại trên hệ tim mạch khi phối hợp với terbutalin. Do đó, khi cần phối hợp, phải hết sức thận trọng.

Halothan: Trong các can thiệp ngoại khoa, khi phối hợp, có thể gây đờ tử cung với nguy cơ xuất huyết; ngoài ra, có thể gây nguy cơ rối loạn nhịp thất nặng.

Thuốc lợi tiểu quai hoặc thiazid: Thay đổi điện tim đờ và/hoặc hạ kali huyết khi dùng phối hợp.

Thuốc chẹn beta-adrenergic (propranolol): Không nên phối hợp.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén terbutalin được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, thuốc tiêm bảo quản ở 20 - 25 °C, tránh ánh sáng. Thuốc viên hoặc sirô phải để trong đồ bao gói kín. Dung dịch thuốc tiêm không được dùng nếu thấy biến màu và không để đông lạnh.

Tương kỵ

Không được pha loãng dung dịch terbutalin sulfat trong các dung dịch kiềm. Thuốc ổn định trong các dung dịch có pH dưới 7.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Dùng quá liều terbutalin sẽ gây ra các biểu hiện của tai biến như phản tác dụng không mong muốn, nhưng mức độ nặng hơn.

Xử trí: Điều trị quá liều cấp tính bao gồm chửa triệu chứng, liệu pháp hỗ trợ tim và hô hấp. Cần gây nôn, sau đó rửa dạ dày, nếu mới được dùng thuốc và người bệnh còn tỉnh. Nếu người bệnh không nôn được (như người bệnh không còn nhận thức), thì rửa dạ dày sau khi đã đặt ống nội khí quản. Cho một ống nội khí quản, bom phòng lên để ngăn hít phải các chất trong dạ dày. Dùng than hoạt có thể có ích. Phải theo dõi liên tục người bệnh cho đến khi hồi phục.

Thông tin quy chế

Terbutalin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Nairet; Brocamyst; Vinterlin; Bricanyl; Brinoce; Nairet; Novibutil; Relivan.

TESTOSTERON

Tên chung quốc tế: Testosterone.

Mã ATC: G03BA03.

Loại thuốc: Hormon sinh dục nam (androgen).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5; 10; 25; 50 mg;

Viên nang: 40, 200 mg;

Viên ngậm dưới lưỡi: 10 mg;

Ông tiêm: 10, 25, 50, 100, 250 mg/ml;

Gel: 1%,

Kem: 2,5%, 5%;

Miếng dán: 12,5 mg/37 cm² và 24,4 mg/44 cm²;

Miếng cấy dưới da: 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Testosteron là hormon sinh dục nam nội sinh chính do các tế bào kẽ của tinh hoàn sản xuất dưới sự điều hòa của các hormon hướng sinh dục của thùy trước tuyến yên và dưới tác động của hệ thống điều khiển ngược âm tính lên trực vùng dưới đồi - tuyến yên - tinh hoàn. Testosteron làm phát triển cơ quan sinh dục nam, làm xuất hiện và bảo tồn đặc tính sinh dục phụ ở nam giới. Vô thượng thận và buồng trứng cũng bài tiết một lượng hormon sinh dục nam kém mạnh hơn và sau khi chuyển hóa sẽ cho một lượng nhỏ testosteron lưu hành.

Các androgen như testosteron và các ester của nó, được dùng để điều trị thay thế cho nam giới bị giảm năng sinh dục do rối loạn chức năng của tuyến yên hoặc tinh hoàn, hoặc do cắt bỏ tinh hoàn (hoạn). Ở người bệnh bị giảm năng tuyến yên, các androgen có thể làm phát triển bình thường chức năng sinh dục, song không chữa được chứng vô sinh ở nam giới.

Testosteron còn được dùng cho thiếu niên nam chậm dậy thì hoặc chậm lớn, song phải thận trọng vì có thể làm xương không phát

triển theo chiều dài được nữa (gây lùn) do làm cốt hóa sớm các đầu xương.

Testosteron cũng giống như các hormon sinh dục đồng hóa khác, làm tăng giữ lại nitơ, kali, natri và phospho, tăng đồng hóa protein, làm giảm dị hóa amino acid và nồng độ calci của nước tiểu. Cân bằng nitơ chỉ được cải thiện khi cơ thể được cung cấp đầy đủ calo và protein. Testosteron làm tăng giữ nước và tăng trưởng xương. Da được tươi máu nhiều hơn và ít mờ, tăng tạo hồng cầu.

Nồng độ trong huyết thanh của testosterone nội sinh thay đổi từng giờ. Đôi khi testosterone ở người khỏe mạnh giảm theo chu kỳ dưới mức bình thường. Nồng độ trong huyết thanh của testosterone thay đổi ban ngày, có nồng độ cao nhất vào buổi sáng sớm. Để định lượng được kết quả tin cậy, dùng 3 mẫu testosterone huyết thanh buổi sáng có thể giảm thiểu sai số do thay đổi nồng độ testosterone. Testosterone lưu hành trong máu chủ yếu dưới dạng liên kết, chủ yếu với SHBG (sex hormone binding globulin); TEBG (Testosterone - Estradiol binding globulin) và albumin. Testosterone gắn mạnh vào SHBG nên không có hoạt tính sinh học, trong khi đó phần gắn vào albumin yếu và có thể phân ly trở thành hormon có hoạt tính. Chỉ có khoảng 2% testosterone nội sinh lưu hành không gắn, trong khi có 30 - 40% lưu hành gắn vào SHBG, còn lại gắn vào albumin và các protein khác.

Dược động học:

Sự hấp thu testosterone phụ thuộc vào đường dùng, nguồn gốc tự nhiên hay tổng hợp hoặc dạng đã ester hóa hay chưa bị ester hóa hoặc dạng bào chế. Sinh khả dụng đường uống của testosterone thấp vì bị chuyển hóa ở niêm mạc ruột và chuyển hóa lần đầu qua gan mạnh. Do vậy, testosterone thường được dùng dưới dạng tiêm bắp, dưới da hoặc qua da. Tuy nhiên, một vài dạng uống như testosterone undecanoat được hấp thu nhanh chóng ở ruột cùng với lipid và theo đường bạch huyết đổ vào hệ tuần hoàn, do đó không bị gan chuyển hóa nên sinh khả dụng cao hơn. Testosterone đã bị ester hóa sẽ tan mạnh trong lipid hơn dạng chưa bị ester hóa, khi vào cơ thể sẽ bị thủy phân giải phóng ra testosterone. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống từ 4 - 5 giờ, sau khi tiêm bắp 72 giờ. Khi dùng dạng gel hoặc kem hoặc miếng dán, testosterone cũng được hấp thu nhanh, sau 30 phút bôi, hoặc dán 10% testosterone đã được hấp thu và sau 4 giờ đã đạt được nồng độ sinh lý ở trong huyết tương. Trong máu, testosterone chỉ có 2% ở dạng tự do, 30 - 40% gắn vào globulin còn lại gắn vào albumin và các protein khác.

Testosterone và các steroid đồng hóa bị gan chuyển hóa. Chất chuyển hóa có hoạt tính của testosterone là estradiol và dihydrotestosterone. Ở nhiều tổ chức hoạt tính của testosterone phụ thuộc vào sự tạo thành dihydrotestosterone dưới sự xúc tác của 5 alpha-reductase. Testosterone và các chất chuyển hóa được đào thải qua nước tiểu và phân. Khoảng 90% liều tiêm bắp được thải qua nước tiểu dưới dạng liên hợp và 6% thải qua phân dưới dạng chưa liên hợp. Nửa đời thải trừ của testosterone dao động từ 10 - 100 phút. Tuy nhiên, nửa đời thải trừ của testosterone có thể thay đổi bởi dạng ester và đường dùng, ví dụ testosterone cypionate sau khi tiêm bắp có nửa đời thải trừ khoảng 8 ngày, dạng dùng tại chỗ Androderm có nửa đời thải trừ khoảng 70 phút.

Chỉ định

Giảm năng tuyến sinh dục ở nam giới do tuyến yên hay tinh hoàn hay do cắt bỏ 2 tinh hoàn.

Đây thi muộn ở con trai.

Điều trị ung thư vú ở phụ nữ mãn kinh có di căn xương (carcinoma vú rái rác).

Chống chỉ định

Phụ nữ đang mang thai hay đang cho con bú.

Nam giới bị ung thư biểu mô (carcinoma) vú hay ung thư tuyến tiền liệt.

Trẻ em dưới 15 tuổi (có thể dùng cho trẻ nam trên 12 tuổi để phát triển cơ quan sinh dục nam, làm xuất hiện và bảo tồn đặc tính sinh dục).

Một số rối loạn tâm thần, đặc biệt là hung hăng.

Ung thư gan nguyên phát.

Tình trạng hạ calci huyết.

Bệnh thận hư.

Mẫn cảm với thuốc hoặc với các thành phần khác của thuốc.

Thận trọng

Người bị bệnh tim mạch, suy thận hay suy gan, động kinh, đau nửa đầu, đái tháo đường, hay các bệnh có thể bị nặng lên do ứ nước hoặc do phì.

Người bị tăng calci huyết hay tăng calci niệu.

Người bị rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Tránh dùng cùng các dẫn chất 17 alpha-alkyl cho người có tổn thương gan.

Hết sức thận trọng khi dùng steroid đồng hóa cho trẻ em vì tác dụng nam hóa và đóng sớm các sụn nối đầu xương.

Thời kỳ mang thai

Không được dùng các steroid gây nam hóa và tăng đồng hóa cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai do có nguy cơ bào thai bị nam tính hóa.

Thời kỳ cho con bú

Tránh dùng các steroid gây nam tính hóa và tăng đồng hóa trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các thuốc nam tính hóa tự nhiên và tổng hợp (các androgen) có thể gây ra ADR có liên quan đến tác dụng nam tính hóa hay đồng hóa của thuốc.

Thường gặp, ADR >1/100

Rối loạn nước, điện giải: Giữ nitrogen, giữ natri và nước, gây phù. Nội tiết: Cương dương vật, tính dục thay đổi.

Cơ - xương: Phát triển xương nhanh và đóng sớm các sụn nối đầu xương (ở thiếu niên).

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn.

Da: Ngứa, mụn nước, phát ban, bong rộp.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Trứng cá, rậm lông, hói đầu.

Nội tiết: Ít tình trùng, phì đại và ung thư tuyến tiền liệt, vú to ở nam giới, mất kinh nguyệt ở nữ.

Tim: Tim to, suy tim.

Tăng calci huyết, đặc biệt là ở người bệnh phải nằm một chỗ.

Dung nạp glucose kém.

Tăng lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL), giảm lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) nên làm tăng nguy cơ mắc bệnh mạch vành.

Tăng hematocrit, tăng hoạt tính phân giải fibrin.

Thay đổi giọng nói ở phụ nữ và trẻ em.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Gan: Vàng da, ứ mật, ung thư biểu mô.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi xuất hiện các triệu chứng và dấu hiệu của ADR thì phải ngừng thuốc.

Liệu lượng và cách dùng

Cách dùng:

Testosteron có thể tiêm bắp, qua da (bôi tại chỗ), qua niêm mạc miệng. Phải đọc kỹ hướng dẫn sử dụng các phương pháp dùng thuốc do nhà sản xuất cung cấp.

Liệu lượng:

Liệu testosteron thay đổi, tùy theo từng người bệnh, phụ thuộc vào bệnh, mức độ nặng của bệnh, tuổi, giới tính và bệnh sử liệu pháp androgen dùng trước, chế phẩm đặc hiệu của testosteron.

Nhiều phác đồ điều trị đã được dùng để gây các thay đổi dậy thì ở nam giảm năng tuyến sinh dục. Có người khuyến cáo dùng liều thấp ban đầu, rồi tăng dần theo dậy thì phát triển, sau đó giảm dần cho tới liều duy trì. Một số nhà lâm sàng khác lại cho liều cao ban đầu để gây các thay đổi về dậy thì và dùng liều thấp để duy trì sau dậy thì. Phải xem xét tuổi xương theo thời gian để quyết định liều khởi đầu và điều chỉnh liều về sau.

Giảm năng tuyến sinh dục: Người lớn:

Tiêm bắp: (Testosteron enantat hoặc testosterone cypionate): 50 - 400 mg, cách 2 - 4 tuần; 75 - 100 mg/tuần hoặc 150 - 200 mg, cách nhau 2 tuần.

Viên (pellet) để cấy dưới da: 150 - 450 mg, cách nhau 3 - 6 tháng.

Giảm năng tuyến sinh dục hoặc giảm năng tuyến sinh dục do giảm năng gonadotropin tuyến yên (nam):

Nang uống (Andriol): Ban đầu: 120 - 160 mg/ngày, chia làm 2 liều trong 2 - 3 tuần; điều chỉnh theo đáp ứng của người bệnh; liều duy trì thông thường: 40 - 120 mg/ngày (chia thành liều nhỏ).

Tại chỗ: Miệng: 30 mg, ngày 2 lần (cách nhau 12 giờ) đặt vào vùng lợi phía trên răng cửa.

Phương pháp qua da (Androderm): Ban đầu: Dán 5 mg/ngày/1 lần vào buổi tối, vào vùng da khô, sạch ở lưng, bụng, cánh tay trên hoặc đùi (không dán vào bìu bộ phận sinh dục). Phạm vi liều lượng: 2,5 - 7,5 mg/ngày; ở nam chưa trưởng thành, liều có thể bắt đầu 2,5 mg/ngày.

Gel (Androgel, Testim): 5 g (cung cấp 50 mg testosterone cùng 5 mg hấp thu toàn thân) bôi ngày 1 lần (nên bôi vào buổi sáng) vào vùng da sạch, khô, lành lặn ở vai, cánh tay trên hoặc bụng. Liều có thể tăng tối đa 10 g (100 mg testosterone). Không bôi vào bộ phận sinh dục.

Dậy thì muộn:

Liều tiêm bắp thông thường (testosterone enantat): 50 - 200 mg, cách nhau 2 - 4 tuần trong 1 thời gian ngắn (như 4 - 6 tháng)

Ung thư vú di căn không thể phẫu thuật (Nữ):

Tiêm bắp (testosterone enantat): 200 - 400 mg cách nhau 2 - 4 tuần.

Điều chỉnh liều dựa theo nồng độ testosterone:

Dưới nồng độ bình thường: Tăng liều từ 5 g đến 7,5 g - 10 g.

Trên nồng độ bình thường: Giảm liều. Ngừng thuốc nếu nồng độ luôn trên mức bình thường với liều 5 g/ngày.

Tổn thương gan: Giảm liều.

Tổn thương thận: Chưa có thông tin.

Tương tác thuốc

Testosteron, steroid đồng hóa và các thuốc chống đông: Dùng đồng thời sẽ làm tăng nguy cơ chảy máu.

Testosteron, steroid đồng hóa và các thuốc hạ đường huyết: Cần phải giảm liều thuốc hạ đường huyết ở người bệnh đái tháo đường nếu dùng testosteron và các steroid đồng hóa.

Testosteron và các thuốc phong bế thần kinh - co: Dùng testosterone dài ngày có thể kháng lại tác dụng của suxamethonium và vecuronium.

Testosteron, steroid đồng hóa có thể làm sai lệch nhiều kết quả xét nghiệm (các xét nghiệm dung nạp glucose và thăm dò chức năng tuyến giáp).

Các thuốc gây cảm ứng hệ enzym chuyển hóa thuốc của gan có thể làm giảm tác dụng của testosteron và của các steroid đồng hóa.

Testosteron khi dùng cùng với ACTH, corticoid gây tăng giữ nước trong cơ thể.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Tránh dùng thuốc với bơm tiêm nhựa vì gây tương kỵ hóa học.

Quá liều và xử trí

Khi xuất hiện triệu chứng của ADR thì phải ngừng dùng thuốc. Không có thuốc kháng đặc hiệu.

Thông tin qui chế

Testosteron enantat hoặc undecanoat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Testosteron có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Anbido; Andriol Testocaps; Androgel; Nebido; Pomenviol; Tesmon Injection "Tai Yu".

TETRACAIN**Tên chung quốc tế:** Tetracaine.

Mã ATC: C05AD02, D04AB06, N01BA03, S01HA03.

Loại thuốc: Gây tê.**Dạng thuốc và hàm lượng**

Dung dịch dùng tại chỗ: 0,25%; 0,5%, 2%.

Dung dịch nhỏ mắt: 0,25%; 0,5%.

Kem: 1%.

Gel: 4%

Thuốc mỡ: 0,5% (đơn thành phần hoặc dạng phối hợp)

Dung dịch tiêm: 1% (có chứa aceton natri bisulfit).

Bột pha tiêm: 20 mg.

Viên ngậm: 0,2 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tetracain là một ester của acid para-aminobenzoic có tác dụng gây tê rất mạnh, chậm, kéo dài và độc hơn procain. Thuốc ngăn chặn xung động thần kinh hình thành và dẫn truyền dọc theo các sợi thần kinh do làm giảm tính thẩm ion natri qua màng tế bào thần kinh. Tác dụng này có tính chất hồi phục, làm ổn định màng và ức chế sự khử cực, làm giảm lan truyền điện thế hoạt động và sau đó thì ức chế dẫn truyền xung động thần kinh.

Khi một lượng lớn được hấp thu qua niêm mạc, thuốc gây kích thích hoặc ức chế hệ TKTW. Tác dụng trên hệ tim mạch có thể gây giảm tính dẫn truyền và tính kích thích cơ tim, gây giãn mạch ngoại vi hơn thuốc tê dòng amid.

Dược động học

Thuốc rất dễ hấp thu qua niêm mạc vào hệ tuần hoàn, không được dùng thuốc ở vùng da bị tổn thương hoặc có tổn thương mạch máu. Tốc độ hấp thu phụ thuộc vào hệ mạch và lưu lượng máu ở vị trí tiếp xúc, nồng độ thuốc và thời gian tiếp xúc. Hấp thu từ niêm mạc họng hoặc đường hô hấp đặc biệt nhanh, nên không được dùng tetracain gây tê để nội soi phế quản hoặc bằng quang, nên dùng lidocain vì an toàn hơn. Thêm một thuốc co mạch vào thuốc tê cũng không đủ để làm giảm hoặc làm chậm hấp thu thuốc tê để bảo vệ chống lại các tác dụng toàn thân.

Sinh khả dụng của tetracain sau khi bôi gel 4% lên da lành nguyên vẹn khoảng 15% và nửa đời trung bình hấp thu và thải trừ khoảng 75 phút.

Dùng dung dịch 0,5% ở mắt, tác dụng gây tê tại chỗ đạt được trong vòng 25 giây và kéo dài đến 15 phút hoặc hơn. Khi dùng tại chỗ trên bề mặt niêm mạc, tác dụng gây tê tại chỗ bắt đầu sau khoảng 5 - 10 phút và có thể kéo dài khoảng 30 phút. Khi gây tê tuy sống, thời gian bắt đầu tác dụng chậm, tới 15 phút, kéo dài khoảng 1,5 - 3 giờ. Tác dụng gây tê tuy sống kéo dài cho tới khi thuốc được hấp thu vào tuần hoàn máu, vì có ít esterase trong dịch não tuy. Tetracain bị

thủy phân thành acid para aminobenzoic do pseudocholinesterase huyết tương. Các chất chuyển hóa chủ yếu bài tiết qua thận.

Chỉ định

Gây tê tại chỗ ở mắt khi do nhăn áp, thực hiện các thủ thuật nhanh ở giác mạc hoặc kết mạc như cắt bỏ dị vật, cắt hoặc khâu giác mạc, kết mạc, trích tiền phòng, rửa vết thương.

Gây tê ở mũi, họng, thanh quản để làm một số thủ thuật chẩn đoán. Bôi ngoài da để gây tê: Giảm đau trước khi tiêm tĩnh mạch hoặc đặt ống cathete tĩnh mạch, đau hậu môn, trực tràng.

Gây tê tuy sống.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với tetracain hoặc các thuốc gây tê loại ester khác, acid para aminobenzoic hoặc dẫn chất.

Không được gây tê ở mắt cho trẻ sơ sinh để thiếu tháng do hệ enzym chuyển hóa chưa đầy đủ.

Thận trọng

Tetracain có độc tính rất cao đối với toàn thân. Tetracain hấp thu nhanh từ niêm mạc và các ADR có thể xảy ra đột ngột mà không có dấu hiệu báo trước hoặc co giật. Từ vong đã xảy ra khi dùng thuốc. Phải luôn luôn sẵn sàng phرương tiện cấp cứu hồi sức.

Phải dùng thuốc rất thận trọng đối với người cao tuổi, người suy nhược, trẻ em, người bị động kinh, bệnh tim hoặc rối loạn chức năng hô hấp, sốc, bị nhược cơ.

Không gây tê tuy sống đối với người bị các bệnh ở màng não (tủy não), sốc do tim hoặc do giảm thể tích máu hoặc rối loạn đông máu. Không được tiêm vào các vùng bị viêm, nhiễm khuẩn hoặc tránh tiêm do bất cẩn vào một mạch máu.

Do thuốc hấp thu nhanh qua niêm mạc nên không được bôi thuốc vào vùng bị viêm, chấn thương hoặc nơi có mạch máu lớn.

Khi gây tê ở miệng, họng, thuốc tê có thể làm nuốt khó và tăng nguy cơ hít phải thức ăn, chất nôn vào phổi, cho nên khi làm thủ thuật như soi thanh quản hoặc soi khí quản, người bệnh không được ăn hoặc uống ít nhất trong 3 - 4 giờ sau khi gây tê.

Không nên dùng tetracain để gây tê khi nội soi phế quản hoặc bằng quang (nên dùng lidocain an toàn hơn).

Giác mạc có thể bị tổn thương khi dùng thuốc tê kéo dài. Người bệnh không được dụi mắt hoặc đụng vào mắt khi vẫn còn tác dụng gây tê và mắt gây tê phải được bảo vệ tránh bụi và lây nhiễm khuẩn. Không dùng thuốc trên vùng da rộng hoặc kéo dài.

Thời kỳ mang thai

Chưa có thông tin về ảnh hưởng khi dùng thuốc cho phụ nữ mang thai. Tuy nhiên cần sử dụng thận trọng dưới sự giám sát của thầy thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin về thuốc có bài tiết qua sữa mẹ không. Tuy nhiên cần sử dụng thận trọng cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR phần lớn là do dùng quá liều hoặc do thuốc hấp thu nhanh, làm nồng độ thuốc trong huyết tương tăng cao có thể gây ngừng tim và tử vong nếu không được điều trị kịp thời và thích hợp. Thuốc cũng có thể gây phản ứng quá mẫn. Tetracain độc hơn và có nhiều khả năng gây mẫn cảm do tiếp xúc hơn các loại thuốc gây tê khác. Gây tê tuy sống có nhiều ADR hơn gây tê bằng nhổ thuốc hoặc bôi thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Gây tê tuy sống: Hạ huyết áp, nhức đầu sau gây tê, đau lưng.

Nhô mắt: Buốt, xót ở mắt.

Bôi thuốc: Da đỏ ở vùng bôi thuốc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Phù nhẹ hoặc ngứa ở vùng bôi thuốc.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da bị phồng rộp. Sốc phản vệ, ngừng tim (tuy rất hiếm nhưng đã xảy ra).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR tuy ít xảy ra nhưng thường không có dấu hiệu báo trước, từ vong đã xảy ra, nên các phương tiện cấp cứu phải luôn sẵn sàng. Ngay cả khi làm test da cũng có thể gây phản ứng phản vệ rất nặng.

Khi có dấu hiệu đầu tiên nhiễm độc thuốc gây tê dùng đường tiêm, phải ngừng thuốc ngay. Trong một số trường hợp, nếu có thể, tìm cách ứn mạch hoặc buộc dây thắt để ngăn thuốc hấp thu thêm vào cơ thể. Dù tiêm hay bôi thuốc tại chỗ, phải điều trị hỗ trợ. Phải duy trì được tuần hoàn và hô hấp và phải khống chế được co giật (hô hấp hỗ trợ, oxygen, truyền dịch tĩnh mạch, diazepam, phenobarbital...). Nên dùng ephedrin khi có hạ huyết áp do gây tê tùy sống, đặc biệt khi người bệnh mang thai.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn:

Gây tê ở mắt:

Thời gian ngắn (không phẫu thuật): Nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch nhô mắt 0,5%.

Phẫu thuật: Nhỏ 1-2 giọt dung dịch nhô mắt 0,5%, cứ 5 - 10 phút một lần, dùng tới 3 - 5 lần phụ thuốc vào thời gian phẫu thuật.

Để gây tê ở mũi và họng hoặc làm mắt phản xạ ho và nôn trước khi thăm khám: Bôi trực tiếp dung dịch 0,25% hoặc 0,5% hoặc hít qua miệng thuốc phun mù 0,5%. Dùng dạng khí dung tốt hơn để tránh hấp thu toàn thân.

Gây tê thực quản, khí quản, thanh quản: Tổng liều thường không được quá 20 mg (8 ml dung dịch 0,25% hoặc 4 ml dung dịch 0,5%). Nhà sản xuất khuyến cáo nên thêm 0,06 ml dung dịch epinephrin (adrenalin) 0,1% vào mỗi ml dung dịch thuốc gây tê để làm thuốc gây tê chậm hấp thu.

Gây tê tùy sống: Liều lượng thay đổi tùy theo cách gây tê, mức độ cảm tê và đáp ứng của mỗi người bệnh. Người cao tuổi, suy nhược, bị bệnh nặng, sản phụ và người có tăng áp lực trong ổ bụng, thường phải dùng liều thấp nhất mà có hiệu quả mong muốn và phải theo dõi huyết áp trong khi gây tê tùy sống. Phải sẵn sàng các phương tiện cấp cứu.

Gây tê tùy sống (gây tê dưới màng nhện): Pha loãng dung dịch 1% tetracain hydrochlorid vào dịch não tuy ngay trước khi tiêm với một thể tích bằng nhau. Một cách khác, cứ 5 mg bột tetracain hydrochlorid pha vào 1 ml dịch não tuy. Sau đó, dung dịch này được tiêm chậm với tốc độ khoảng 1 ml/5 giây. Khi thêm dịch não tuy vào bột hoặc dung dịch 1%, có thể có vẫn đục, phụ thuộc vào pH của dịch não tuy, số lượng thuốc, chất hòa tan, và nhiệt độ của dung dịch. Sự vẫn đục này là do giải phóng base tự do và quá trình này (được hoàn tất trong dịch não tuy) là cần thiết cho hoạt tính của thuốc gây tê.

Gây tê vùng đáy châu: Liều thông thường tetracain hydrochlorid cho người lớn là 5 mg. Để gây tê vùng đáy châu và các chi dưới, liều thông thường cho người lớn là 10 mg. Đối với gây tê tùy sống vùng tê lan tới bờ sườn, liều thông thường người lớn là 15 - 20 mg. Đối với gây tê tùy sống thấp (gây tê khoang cùng, phong bế hình yên) trong đẻ qua âm đạo, dùng dung dịch đậm đặc 2 - 5 mg tetracain hydrochlorid. Các liều cao hơn 15 mg rất ít khi phải cần đến và chỉ được dùng trong những trường hợp đặc biệt.

Gây tê vùng trước tiêm tĩnh mạch hoặc đặt ống tĩnh mạch: Bôi gel 4% lên vùng cần gây tê, băng vải kín; người lớn và trẻ ≥ 5 tuổi dùng tối đa một lần 5 tuýp (khoảng 5 g) (bôi 1 hoặc nhiều vị trí); trẻ em < 5 tuổi và > 1 tháng tuổi dùng tối đa một lần 1 tuýp. Loại bỏ gel và vải băng sau 30 phút với gây tê vùng tiêm tĩnh mạch và

45 phút với gây tê vùng đặt ống tĩnh mạch. Mỗi lần bôi tác dụng gây tê kéo dài khoảng 4 - 6 giờ.

Gây tê trực tràng: Bôi kem hoặc thuốc mỡ vào trực tràng khi cần, ngày bôi tối đa 6 lần, với tổng liều không quá 20 g kem 1% hoặc thuốc mỡ 0,5%.

Gây tê khu trú, giảm đau, ngừa trên da: Bôi kem hoặc thuốc mỡ vào vùng da cần điều trị, ngày có thể dùng 3 - 4 lần.

Dau họng: Người lớn, trẻ trên 6 tuổi: Dùng viên ngậm 0,2 mg, ngày 6 - 8 viên, cách nhau ít nhất 1 giờ. Không nhai, không nuốt viên.

Liều dùng cho trẻ em chưa có thông báo. Riêng loại kem và thuốc mỡ bôi ngoài da có thể dùng cho trẻ em trên 2 tuổi nhưng cần thận trọng.

Tương tác thuốc

Chất chuyển hóa của tetracain là acid aminobenzoic có thể đối kháng tác dụng với acid aminosalicylic và các sulfonamid, do vậy, không nên dùng tetracain cho những người bệnh đang dùng những thuốc nói trên.

Các chất ức chế cholinesterase có thể ức chế chuyển hóa của tetracain, dẫn đến tăng nguy cơ gây ngộ độc toàn thân.

Quá liều và xử trí

(xem thêm mục Hướng dẫn cách xử trí ADR)

Triệu chứng: Tetracain có độc tính toàn thân khá cao. Khi dùng liều cao gây tê tại chỗ, thuốc có thể hấp thu, gây tác dụng toàn thân và ngộ độc do quá liều.

Các triệu chứng chủ yếu là suy giảm tuần hoàn: Ra mồ hôi, hạ huyết áp, tái nhợt, nhịp tim chậm hoặc loạn nhịp, có thể gây ngừng tim dẫn đến tử vong. Đối với TKTW biểu hiện các triệu chứng như: Nhìn mờ, nhìn đôi, lú lẫn, co giật, chóng mặt, ngủ gật, cảm giác nóng lạnh, tê cứng, ù tai, rét run, bất tỉnh hoặc hung phấn, sợ hãi. Đầu tiên thường gây phản ứng kích thích sau đó suy giảm, nhưng các biểu hiện kích thích có thể thoảng qua hoặc không thấy nên chỉ có biểu hiện suy giảm là bất tỉnh sau đó ngừng thở.

Methemoglobin huyết: Khó thở, chóng mặt, đau đầu, mệt mỏi.

Xử trí: Tiêm tĩnh mạch các thuốc tăng tuần hoàn.

Điều trị co giật: Có thể dùng benzodiazepin, nhưng lưu ý rằng thuốc này có thể làm giảm hô hấp, giảm tuần hoàn đặc biệt khi dùng nhanh. Do vậy, phải sẵn có các thiết bị hồi sức cấp cứu kịp thời.

Điều trị methemoglobin huyết: Tiêm tĩnh mạch xanh methylen 1 - 2 mg/kg và/hoặc cho uống vitamin C 100 - 200 mg.

Bổ trợ: Duy trì hô hấp, cho thở 100% oxygen, nếu cần đặt nội khí quản.

Độ ổn định và bảo quản

Tránh ánh sáng, bảo quản ở 2 - 8 °C, không để đông lạnh.

Dung dịch tetracain hydrochlorid thủy phân chậm tạo thành acid parabutylaminobenzoic kết tinh. Do vậy, cần kiểm tra các dung dịch thuốc trước khi dùng. Không sử dụng nếu thấy vẫn đục hoặc có tinh thể không tan.

Tương kỵ

Dung dịch tetracain hydrochlorid với các hydroxyd kiềm hoặc muối carbonat sẽ gây kết tủa tetracain base.

Thông tin qui chế

Tetracain hydrochlorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tetracain có trong Danh mục thuốc có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

TETRACOSACTID

Tên chung quốc tế: Tetracosactide.

Mã ATC: H01AA02.

Loại thuốc: Thuốc chẩn đoán suy vỏ tuyến thượng thận.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc bột đóng khép, lọ 0,25 mg, kèm ống 1 ml dung môi, thường là dung dịch tiêm natri clorid 0,9% để pha tiêm.

0,25 mg tetracosactid tương ứng với 25 đơn vị corticotropin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tetracosactid là một polypeptid tổng hợp gồm có 24 acid amin đầu tiên trong số 39 acid amin của corticotropin. Tetracosactid có tác dụng dược lý tương tự như corticotropin, nhưng tính kháng nguyên (gây dị ứng) ít hơn, vì hoạt tính kháng nguyên của corticotropin là do các acid amin 25 - 39, không có trong tetracosactid. Ở người có chức năng tuyến vỏ thượng thận bình thường, tetracosactid kết hợp với một thụ thể đặc hiệu trên màng bào tương của tế bào tuyến vỏ thượng thận, kích thích tổng hợp các steroid tuyến vỏ thượng thận (như cortisol, cortison, các androgen, và một lượng nhỏ aldosteron) từ cholesterol, do làm tăng hàm lượng cholesterol trong ty thể. Tăng liều tetracosactid khi tiêm bắp hoặc tĩnh mạch sẽ làm tăng thời gian tiết cortisol. Tiêm truyền tĩnh mạch trong thời gian dài (4 - 8 giờ) vào những ngày sau khi đã tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, sẽ làm tăng đáp ứng của tuyến vỏ thượng thận với tetracosactid. Tetracosactid không làm tăng có ý nghĩa nồng độ cortisol trong huyết tương ở người bị suy tuyến vỏ thượng thận tiền phát hoặc thứ phát.

Dược động học

Khi uống, tetracosactid bị các enzym thủy phân protein ở đường tiêu hóa làm mất hoạt tính. Tetracosactid hấp thu nhanh khi tiêm bắp. Sau khi tiêm bắp hoặc tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch (thời gian tiêm khoảng 2 phút), nồng độ cortisol trong huyết tương bắt đầu tăng lên sau 5 phút và tăng lên gấp đôi sau 15 - 30 phút. Nồng độ đỉnh cortisol trong huyết tương đạt được sau 1 giờ và bắt đầu giảm sau 2 - 4 giờ.

Tetracosactid phân bố rất nhanh vào tuyến thượng thận và thận. Sự chuyển hóa của tetracosactid xảy ra trong huyết tương bởi endopeptidase tạo thành oligopeptid không có hoạt tính và thành các acid amin dưới sự xúc tác của aminopeptidase. Tetracosactid không qua được hàng rào nhau thai. Thuốc được thải trừ gần như hoàn toàn qua nước tiểu trong vòng 24 giờ. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 3 giờ.

Chỉ định

Tetracosactid được dùng để chẩn đoán suy vỏ tuyến thượng thận. Thuốc dùng tốt hơn ACTH, vì ít gây dị ứng hơn và dung nạp tốt hơn. Nhiều người bệnh dị ứng với ACTH, hoặc đã có tiền sử dị ứng với ACTH, lại có thể dung nạp được tetracosactid.

Tetracosactid dạng tác dụng chậm có thể được tiêm bắp nhằm hỗ trợ chức năng tuyến thượng thận ở những bệnh nhân dùng glucocorticoid kéo dài. Tuy nhiên, chỉ định này hiện nay ít dùng.

Chống chỉ định

Không dùng tetracosactid để điều trị theo kiểu corticosteroid.

Người dị ứng với tetracosactid hoặc các thành phần khác có trong thuốc.

Các trạng thái nhiễm khuẩn, nhiễm virus, tiêm chủng vắc xin sống. Trạng thái tâm thần chưa kiểm soát được bằng điều trị.

Người có rối loạn đông máu không dùng đường tiêm bắp.

Người đang dùng các thuốc có thể gây xoắn đinh.

Tiền sử dị ứng dạng hen.

Thận trọng

Hầu hết người bệnh dị ứng với corticotropin lại không dị ứng với tetracosactid. Tuy nhiên, đã thấy có phản ứng chéo giữa corticotropin và tetracosactid. Vì vậy, những trường hợp đã dị ứng với corticotropin, khi dùng tetracosactid phải rất thận trọng.

Chưa có đủ số liệu về những tai biến đặc biệt khi dùng cho trẻ em. Khi điều trị lâu dài đối với trẻ, cần phải theo dõi siêu âm tim đều

đặn vì có thể xảy ra (tuy ít) phì đại cơ tim có khả năng hồi phục, cần phải theo dõi phát triển thể lực của trẻ. Trong khi điều trị cần tránh tiếp xúc với người bị thủy đậu, sởi và những bệnh khác do virus.

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ số liệu nghiên cứu tetracosactid ở người mang thai; vì vậy không nên sử dụng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa xác định được thuốc có tiết vào sữa hay không, nên không dùng cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nếu dùng tetracosactid để điều trị, thuốc có thể gây ra ADR giống như trong liệu pháp corticosteroid, cùng một số phản ứng dị ứng đặc thù. Nếu dùng để chẩn đoán, các ADR có thể như sau:

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Dị ứng: Mẩn đỏ và đau ở chỗ tiêm, sờn nhẹ, ngứa.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản ứng phản vệ: Hoa mắt, chóng mặt, bứt rứt, trằn trọc, cơn co giật, mạch đập yếu, thở khó khè, rối loạn hô hấp, sốc phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải chuẩn bị sẵn các thuốc và các trang thiết bị hồi sức cấp cứu, hô hấp nhân tạo như epinephrin, corticosteroid, dịch truyền, oxygen... để xử trí kịp thời khi xảy ra phản ứng quá mẫn.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng: Người lớn và trẻ em trên 2 tuổi dùng 0,25 mg. Trẻ em dưới 2 tuổi dùng 0,125 mg. Trong một nghiên cứu ở trẻ sơ sinh đã dùng đến liều 0,015 mg/kg, tiêm bắp.

Cách dùng:

Cách pha chế: Để tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch trực tiếp, lấy 1 ml nước muối sinh lý 0,9% cho vào lọ có 0,25 mg thuốc bột, lắc nhẹ cho đến tan hoàn toàn, rồi tiêm. Để tiêm truyền tĩnh mạch, sau khi pha thành dung dịch 0,25 mg thuốc trong 1 ml dung môi, cho thuốc vào dung dịch tiêm glucose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9%.

Đường dùng: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch trực tiếp. Nếu tiêm tĩnh mạch, phải tiêm chậm trong thời gian 2 phút.

Truyền tĩnh mạch trong thời gian 4 - 8 giờ. Cách làm thông thường là truyền 0,04 mg trong 1 giờ, và khoảng 6 giờ thì truyền xong.

Các thông số về nồng độ cortisol trong huyết tương người bình thường:

Nồng độ cortisol vào buổi sáng là trên 5 microgam/100 ml.

Nồng độ cortisol sau khi tiêm tetracosactid 30 phút tăng ít nhất 7 microgam/100 ml so với trước khi tiêm.

Nồng độ cortisol sau khi tiêm tetracosactid 30 phút là trên 18 microgam/100 ml.

Nồng độ cortisol sau khi tiêm tetracosactid 60 phút phải lớn hơn 2 lần và thường tăng 11 microgam/100 ml cao hơn trị số cortisol trước khi tiêm.

Dánh giá kết quả:

Để chẩn đoán nhanh suy vỏ tuyến thượng thận, định lượng nồng độ cortisol trong huyết tương trước và sau khi tiêm bắp hoặc tĩnh mạch tetracosactid 30 - 60 phút. Nếu nồng độ cortisol trong huyết tương sau khi tiêm tetracosactid tăng không có ý nghĩa so với trước khi tiêm, thì có thể kết luận người bệnh bị suy vỏ tuyến thượng thận (ví dụ, bệnh Addison).

Nếu còn nghi ngờ, nên tiến hành thêm cách chẩn đoán chậm suy vỏ tuyến thượng thận như sau: Định lượng cortisol trong huyết tương trước và sau khi truyền tĩnh mạch tetracosactid xong. Nếu nồng độ cortisol dưới mức bình thường, thì có thể kết luận là bị suy vỏ tuyến thượng thận.

Dánh giá bệnh căn của suy vỏ tuyến thượng thận (dánh giá suy vỏ tuyến thượng thận tiên phát hoặc thứ phát): Sau khi đã tiêm tetracosactid lần thứ nhất, thấy người bệnh bị suy vỏ tuyến thượng thận, tiến hành tiếp một trong 2 cách như sau:

Tiêm bắp 40 đv corticotropin cho người bệnh, ngày 2 lần, trong 4 ngày; hoặc 60 đv, ngày 2 lần, trong 3 ngày; sau đó, xác định lại nồng độ cortisol. Nếu nồng độ cortisol sau lần tiêm thứ 2 không tăng hoặc tăng ít, thì người bệnh bị suy vỏ tuyến thượng thận tiên phát; nếu nồng độ cortisol tăng cao hơn có ý nghĩa hoặc thậm chí trở về sinh lý bình thường, thì người bệnh bị suy vỏ tuyến thượng thận thứ phát.

Cách thứ hai là truyền tĩnh mạch liều corticotropin của một ngày trong 8 giờ, liên trong 4 - 5 ngày; sau đó, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch một liều tetracosactid thứ 2. Định lượng cortisol và đánh giá như trên.

Tương tác thuốc

Với corticosteroid, glucocorticoid (trừ dexamethason, betamethason, prednison) đặc biệt là cortison, hydrocortison thuốc sẽ gây tăng nồng độ cortisol làm sai kết quả xét nghiệm; vì vậy, không được dùng trong những ngày thử nghiệm.

Estrogen có thể làm tăng nồng độ cortisol trong huyết tương; do đó, không được dùng trong ngày thử nghiệm.

Chất chuyển hóa của spironolacton cũng có huỳnh quang. Vì vậy, nếu định lượng cortisol bằng phép đo huỳnh quang thì không được dùng spironolacton. Còn nếu định lượng cortisol bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ hoặc phương pháp gắn cạnh tranh trên protein thì dùng được.

Nếu nồng độ bilirubin trong huyết tương tăng hoặc có hemoglobin tự do, sẽ cho kết quả sai khi định lượng cortisol bằng phương pháp huỳnh quang.

Độ ổn định và bảo quản

Lọ thuốc bột chưa dùng được bảo quản ở 15 - 30 °C (có tài liệu ghi ở 2 - 8 °C), tránh ánh sáng, trừ khi có hướng dẫn thêm của nhà sản xuất.

Sau khi pha 0,25 mg với 1 ml dung môi kèm theo, dung dịch thuốc ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng hoặc trong 21 ngày ở tủ lạnh 2 - 8 °C, nếu pH 5,5 - 7,5. Trường hợp pha loãng hơn, dung dịch thuốc ổn định trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng, nếu pH 5,5 - 7,5.

Tương kỵ

Sự tương kỵ gây mất hoạt tính của thuốc phụ thuộc vào nồng độ dung dịch, dung môi, pH của dung dịch cũng như nhiệt độ và các enzym. Do đó người sử dụng thuốc cần hết sức lưu ý và xem hướng dẫn chi tiết trong các tờ hướng dẫn sử dụng. Vì trong máu và huyết tương có nhiều enzym làm mất hoạt tính nên không được cho thuốc vào dịch có thành phần trên để tiêm hoặc truyền.

Quá liều và xử trí

Khi quá liều, có thể có hiện tượng giữ nước và muối, kèm theo tăng natri huyết và giảm kali huyết.

Ngộ độc cấp không mấy khi xảy ra vì thuốc ở dạng tiêm. Nhưng nếu xảy ra, phải cho nhập viện ngay. Không có thuốc điều trị đặc hiệu. Điều trị theo triệu chứng.

TETRACYCLIN

Tên chung quốc tế: Tetracycline.

Mã ATC: A01AB13, D06AA04, J01AA07, S01AA09, S02AA08, S03AA02.

Loại thuốc: Kháng sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Liều của tetracyclin base và tetracyclin hydrochlorid được tính theo tetracyclin hydrochlorid.

Viên nén và nang 250 mg, 500 mg.

Bột pha tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch: Lọ 250 mg, 500 mg.

Thuốc mỡ: 1%, 3%.

Siro: 125 mg/5 ml.

Sợi tetracyclin dùng trong nha khoa: 12,7 mg/sợi.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng

Tetracyclin là một kháng sinh phổ rộng có tác dụng kìm khuẩn do ức chế quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn. Cơ chế tác dụng của tetracyclin là do khả năng gắn vào và ức chế chức năng ribosom của vi khuẩn. Khi vào trong tế bào vi khuẩn, tetracyclin gắn vào tiểu đơn vị 30S của ribosom, ngăn cản sự gắn kết aminoacyl t-RNA làm ức chế quá trình tổng hợp protein. Khi vi khuẩn kháng tetracyclin, vị trí gắn tetracyclin trên ribosom bị thay đổi. Do vậy, tetracyclin không gắn được vào ribosom của vi khuẩn và mất tác dụng.

Phổ tác dụng

Tetracyclin cơ bản có tác dụng trên nhiều vi khuẩn gây bệnh cả Gram âm và Gram dương, cả hiếu khí và kỵ khí; thuốc cũng có tác dụng trên *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Spirochaete*. Các loại nấm, nấm men, virus không nhạy cảm với tetracyclin.

In vitro, đã phát hiện một số vi khuẩn có trong các hốc răng của bệnh nha chu nhạy cảm với tetracyclin ở nồng độ tương đương nồng độ thuốc trong hốc răng khi đặt sợi tetracyclin. Một số vi khuẩn xác định trong bệnh này là *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivatis*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

Thực tế lâm sàng đã xác định tetracyclin làm giảm tỷ lệ viêm và phù nề, giảm chảy máu, độ sâu của các hốc quanh chân răng. Tác dụng này đạt được có thể do nồng độ tetracyclin tại chỗ khá cao nên đã có tác dụng diệt vi khuẩn và ngăn cản xâm nhập của vi khuẩn. Tetracyclin còn hấp thụ vào xương răng và được xem như một nơi tích lũy thuốc để phóng thích dần sau khi đã lấy sợi thuốc ra khỏi hốc.

Do vậy, sợi tetracyclin đã được dùng điều trị phụ trợ trong các bệnh nha chu ở người lớn để làm giảm làm sâu các hốc, chảy máu ở quanh răng. Sợi tetracyclin thông thường có khả năng phóng thích thuốc kéo dài trong 10 ngày.

Gần đây, sử dụng tetracyclin trong điều trị phụ trợ cho các trường hợp trứng cá viêm (trứng cá bọc, trứng cá đố) có hiệu quả khá quan. Quá trình điều trị cần được thay thuốc theo dõi chuyển biến lâm sàng và điều chỉnh kịp thời. Thời gian điều trị thường phải bắt đầu một vài tuần, sau đó điều chỉnh hoặc duy trì cho đến khi các tình trạng bệnh được cải thiện rõ ràng.

Kháng thuốc: Cho đến nay, rất nhiều chủng vi khuẩn đã kháng tetracyclin do việc lạm dụng thuốc và sử dụng thuốc không hợp lý, đặc biệt ở Việt Nam.

Đối với cầu khuẩn: Ước tính có trên 50% số chủng *Staphylococcus*, trên 50% số chủng *Streptococcus* (trên 60% với chủng *Streptococcus pneumoniae*) đã kháng tetracyclin.

Đối với trực khuẩn Gram âm: Ước tính có trên 40% chủng *Haemophilus influenzae*, trên 80% các chủng *Klebsiella*, *E.aerogenes*, *Shigella flexneri*, *E.coli* đều đã kháng tetracyclin. Tất cả các chủng *Pseudomonas*, *Proteus*, *Serratia* cũng đều đã kháng thuốc.

Theo số liệu của ASTS năm 1997: ở Việt Nam, 92,9 % *Salmonella typhi* kháng lại tetracyclin. 41,4 % *H. influenzae*; 87,9 % *K. pneumoniae*; 82,9 % *E. aerogenes*; 86,7 % *Shigella flexneri*; 57,1% *Staphylococcus aureus*; 82,3% *E. coli*; 50% *Streptococcus pyogenes*; 79,2 % *Streptococcus* nhóm D đã kháng doxycyclin,

có nghĩa là cũng đã kháng tetracyclin. Chính vì vậy mà hiện nay tetracyclin ít được sử dụng hoặc sử dụng nhưng kém hiệu quả.

Dược động học

Tetracyclin được hấp thu qua đường tiêu hóa. Khoảng 80% tetracyclin được hấp thu khi uống thuốc lúc đói. Hấp thu tetracyclin giảm khi có mặt ion kim loại hóa trị 2 và 3 do tạo phức không tan bền vững. Ngoài ra, sự hấp thu tetracyclin khi uống còn bị ảnh hưởng bởi sữa và thức ăn.

Thuốc đạt nồng độ điều trị trong huyết tương (trên 1 microgam/ml) khoảng 1 giờ sau khi uống liều đơn 250 mg, duy trì trong khoảng 6 giờ và đạt nồng độ tối đa khoảng 2 - 3 microgam/ml sau 2 - 3 giờ. Tetracyclin phân bố rộng khắp trong các mô và dịch cơ thể.

Nồng độ trong dịch não tuy tương đối thấp, nhưng có thể tăng trong trường hợp viêm màng não. Một lượng nhỏ xuất hiện trong nước bọt, nước mắt và dịch phổi. Tetracyclin còn tìm thấy trong sữa mẹ với nồng độ có thể đạt 60% hay hơn so với nồng độ thuốc trong máu người mẹ. Tetracyclin qua nhau thai và xuất hiện trong tuần hoàn của thai nhi với nồng độ khoảng 25 - 75% so với nồng độ thuốc trong máu người mẹ. Tetracyclin gắn vào xương trong quá trình tạo xương mới, quá trình calci hóa và ảnh hưởng đến quá trình hình thành xương và răng của trẻ.

Nửa đời thải trừ của tetracyclin khoảng 8 giờ; khoảng 60% liều tiêm tĩnh mạch hoặc 55% liều uống được thải qua nước tiểu ở dạng chưa biến đổi. Ngoài ra, thuốc còn được bài tiết qua mật vào ruột và một phần được tái hấp thu trở lại qua vòng tuần hoàn gan - ruột.

Chỉ định

Do mức độ kháng thuốc của vi khuẩn nghiêm trọng và hiện nay có nhiều loại thuốc kháng khuẩn khác nên hạn chế việc sử dụng tetracyclin trong điều trị. Tuy nhiên, thuốc vẫn còn được chỉ định trong một số nhiễm khuẩn khi xác định vi khuẩn còn nhạy cảm như sau:

Nhiễm khuẩn do Chlamydia: Bệnh Nicolas Favre; viêm phổi, viêm phế quản hoặc viêm xoang do *Chlamydia pneumoniae*; sốt vẹt (*Psittacosis*); bệnh mắt hột; viêm niệu đạo không đặc hiệu do *Chlamydia trachomatis*...

Trứng cá bọc, trứng cá đỏ.

Bệnh giang mai; bệnh Lyme.

Nhiễm khuẩn do Rickettsia.

Nhiễm khuẩn do Mycoplasma, đặc biệt các nhiễm khuẩn do *Mycoplasma pneumoniae*.

Nhiễm khuẩn do Brucella và Francisella tularensis.

Bệnh dịch hạch (do *Yersinia pestis*), bệnh dịch tả (do *Vibrio cholerae*).

Bệnh than do *Bacillus anthracis*.

Bệnh Leptospirose do *Leptospira*.

Bệnh do amip *Dientamoeba fragilis*.

Phối hợp trong một số phác đồ điều trị *H. pylori* trong bệnh loét dạ dày tá tràng.

Phối hợp với thuốc chống sốt rét như quinin để điều trị sốt rét do *Plasmodium falciparum* kháng thuốc.

Soi tetracyclin được dùng trong điều trị phụ trợ bệnh nha chu để giảm chảy máu và làm sâu thêm các hốc quanh chân răng khi lấy cao răng và làm sạch chân răng.

Chỉ nên dùng tetracyclin khi đã chứng minh được vi khuẩn gây bệnh còn nhạy cảm.

Chống chỉ định

Người mẫn cảm với bất kỳ một tetracyclin nào.

Không dùng tetracyclin cho phụ nữ mang thai và trẻ em dưới 8 tuổi, do việc sử dụng các thuốc nhóm tetracyclin trong quá trình phát triển của răng (nửa cuối thai kỳ và trẻ dưới 8 tuổi) có thể gây biến màu răng vĩnh viễn (vàng, xám, nâu) và thuốc có thể gắn vào và ảnh hưởng tới sự phát triển của xương.

Thận trọng

Như các kháng sinh khác, tetracyclin có thể gây phát triển quá mức các vi sinh vật không nhạy cảm, kể cả nấm. Nếu xảy ra bội nhiễm, cần ngừng thuốc và thay thế bằng một phác đồ khác thích hợp. Khi điều trị kéo dài, cần thực hiện các xét nghiệm định kỳ đánh giá chức năng gan, thận và tạo huyết.

Một vài trường hợp dùng tetracyclin thấy có phản ứng nhạy cảm với ánh sáng biểu hiện bằng bong nặng khi tiếp xúc với ánh nắng mặt trời. Những người bệnh dùng tetracyclin nếu phải tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng mặt trời hay tia tử ngoại cần được cảnh báo về nguy cơ này và cần ngừng thuốc ngay khi có những triệu chứng đầu tiên của ban đỏ.

Thời kỳ mang thai

Không dùng các kháng sinh nhóm tetracyclin cho phụ nữ mang thai, việc dùng tetracyclin trong và gần thai kỳ sẽ gây các hậu quả sau: Tác hại đến răng và xương thai nhi (xem chống chỉ định).

Viêm gan do tetracyclin ở phụ nữ có thai.

Gây dị tật bẩm sinh.

Thời kỳ cho con bú

Tetracyclin phân bố trong sữa mẹ. Mặc dù tetracyclin có thể tạo phức không tan với calci trong sữa mẹ nên không hấp thu được, nhưng vẫn không nên dùng tetracyclin trong thời kỳ cho con bú vì khả năng biến màu răng vĩnh viễn, giảm sản men răng, ức chế sự phát triển xương, phản ứng nhạy cảm ánh sáng, nấm *Candida* ở miệng và âm đạo trẻ nhỏ. Bà mẹ cần nhắc không nên dùng tetracyclin hoặc không cho con bú khi dùng thuốc này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỷ lệ ADR được ghi nhận là 7 - 20%, phụ thuộc vào liều và thời gian điều trị. ADR thường gặp nhất là về tiêu hóa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Chuyển hóa: Răng trẻ kém phát triển và biến màu khi sử dụng tetracyclin cho phụ nữ mang thai và trẻ dưới 8 tuổi.

ADR khác: Tăng phát triển vi khuẩn kháng sinh và nguy cơ phát triển vi khuẩn đường ruột kháng sinh. Gây loạn khuẩn đường ruột.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Loét và co hẹp thực quản.

Da: Phản ứng dị ứng da, mày đay, phù Quincke, tăng nhạy cảm với ánh sáng khi tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng mặt trời.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Các phản ứng quá mẫn phản vệ, ban xuất huyết phản vệ, viêm ngoại tâm mạc, lupus ban đỏ toàn thân trầm trọng thêm.

Máu: Thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính và tăng bạch cầu ura eosin.

Tiêu hóa: Viêm ruột kết mảng giả, viêm lưỡi, viêm miệng, viêm tụy.

Phụ khoa: Viêm cổ tử cung, viêm âm đạo, nhiễm nấm do rối loạn hệ vi khuẩn thường trú.

Gan: Độc với gan cùng với suy giảm chức năng thận.

Thần kinh: Tăng áp lực nội sọ lành tính.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng sử dụng tetracyclin. Với các ADR nhẹ, thường chỉ cần ngừng thuốc. Trường hợp mẫn cảm nặng hoặc phản ứng dị ứng, cần tiến hành điều trị hỗ trợ (giữ thoáng khí và dùng thuốc epinephrin, thở oxygen, dùng kháng histamin, corticoid...).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Tetracyclin thường được uống khi điều trị nhiễm khuẩn toàn thân. Trường hợp nhiễm khuẩn cấp tính nặng, có thể chỉ định tiêm truyền tĩnh mạch chậm hoặc tiêm bắp nhưng rất hiếm. Vì tiêm bắp tetracyclin gây đau, dung dịch tiêm thường có thêm procain

hydrochlorid. Nên chuyển sang uống thay cho tiêm ngay khi có thể. Do thức ăn và sữa ảnh hưởng đến hấp thu tetracyclin qua đường tiêu hóa, nên uống thuốc ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn hoặc khi uống sữa.

Để tránh kích ứng thực quản, nên uống tetracyclin với đủ lượng nước (một cốc to) ở tư thế thẳng, người bệnh không nên nằm ngay sau khi uống thuốc, không nên uống thuốc trước khi đi ngủ; không nên dùng cho bệnh nhân bị tắc nghẽn thực quản.

Liều lượng:

Liều tetracyclin base và tetracyclin hydrochlorid đều được tính theo muối hydrochlorid.

Người lớn: Liều thường dùng: 250 - 500 mg/lần, 2 - 4 lần/ngày, tùy theo mức độ nhiễm khuẩn.

Trường hợp nhiễm khuẩn nặng: Uống 500 mg/lần, 4 lần/ngày hoặc tiêm truyền tĩnh mạch chậm 0,5 - 1 g/lần (dung dịch chứa không quá 0,5% tetracyclin hydrochlorid), 2 lần/ngày (tuy nhiên, hiện nay rất hiếm có dạng thuốc tiêm).

Trẻ em trên 8 tuổi: Uống 25 - 50 mg/kg thể trọng/ngày, chia 2 - 4 lần.

Thuốc mỡ tra mắt 1%: Tra mắt 2 - 3 lần/ngày, tránh tiếp xúc với bụi sau khi tra thuốc.

Thuốc bôi ngoài da: Bôi trên da 2 - 3 lần/ngày dạng dung dịch hoặc thuốc mỡ dùng ngoài (1% và 3%). Tránh để vùng da bôi thuốc tiếp xúc với ánh sáng mặt trời.

Trứng cá bọc, trứng cá đỏ (điều trị phụ trợ): 500 mg - 1 g/ngày, chia làm 2 - 4 lần, dùng trong 1 - 2 tuần hoặc đến khi có dấu hiệu cải thiện triệu chứng lâm sàng. Sau đó giảm liều xuống 125 mg - 500 mg/ngày hoặc liều thấp nhất có thể làm giảm các tổn thương trên da. Điều trị nên tiếp tục cho đến khi triệu chứng lâm sàng hoàn toàn được cải thiện (điều trị duy trì kéo dài có thể cần thiết).

Nhiễm H. pylori trong viêm loét dạ dày - tá tràng (kết hợp): Tetracyclin được dùng phối hợp trong một số phác đồ điều trị nhiễm *H. pylori*, mức liều 500 mg, 4 lần/ngày, đợt bắt đầu điều trị là 14 ngày, sau đó điều chỉnh tùy theo tiến triển lâm sàng. Thuốc phối hợp thường là ít nhất 2 thuốc khác có tác dụng chống *H. pylori*, ví dụ phác đồ phối hợp metronidazol (250 mg), bismuth subsalicylat (525 mg).

Sợi tetracyclin dùng trong nha chu: Cho đủ số lượng sợi vào hốc nha chu, cố định với chất dính như cyanoacrylat và để lưu trong 10 ngày. Để tránh sợi thuốc bị bật ra khỏi hốc bệnh, trong thời gian đặt sợi thuốc, người bệnh không nên nhai mạnh, không nhai các chất dính như kẹo cao su; khi vệ sinh răng không chải hoặc cọ sát vào gần vùng răng lợi đặt thuốc. Khi thấy sợi thuốc bị lỏng hoặc có thể rơi, cần báo ngay cho thầy thuốc.

Vì cơ chế tác dụng của tetracyclin là kim khuẩn, nên thời gian điều trị với tetracyclin thường phải đủ dài để đảm bảo vi khuẩn sau thời gian không sản sinh được sẽ chết, tức là nhiễm khuẩn không tái phát. Với các trường hợp nhiễm khuẩn cấp thông thường, thời gian điều trị thường là 10 ngày, hoặc ít nhất 3 ngày sau khi hết các triệu chứng lâm sàng, 7 - 14 ngày sau khi hết sốt (sốt vẹt). Với các trường hợp mạn tính như trứng cá, thời gian điều trị có thể kéo dài 2 - 3 tháng, điều trị mắt hột từ 20 ngày - 2 tháng.

Cần thận trọng khi dùng tetracyclin cho người cao tuổi. Tránh dùng cho những trường hợp suy thận, nếu bắt buộc phải dùng thì phải giảm liều cho thích hợp.

Tương tác thuốc

Tetracyclin + penicillin: Tetracyclin làm giảm hoạt lực của penicillin trong điều trị viêm màng não do phế cầu khuẩn. Tương tác này không chắc chắn có xảy ra đối với các nhiễm khuẩn khác hay không. Có thể sự giảm hoạt lực này chỉ quan trọng đối với các trường hợp cần diệt khuẩn nhanh chóng.

Tetracyclin + thuốc chống acid: Nồng độ tetracyclin huyết tương giảm dần đến hoạt tính điều trị của kháng sinh giảm đi rõ rệt hay mất hẳn nếu dùng cùng với các thuốc chống acid chứa nhôm, bismuth, calci hay magnesi. Các antacid khác như natri bicarbonat làm tăng pH dịch vị cũng có thể làm giảm sinh khả dụng của một số chế phẩm có tetracyclin.

Tetracyclin + thuốc lợi tiểu: Đã có khuyến cáo không nên phối hợp các tetracyclin với các thuốc lợi tiểu vì tương tác này dẫn đến tăng urê huyết.

Tetracyclin + các chế phẩm chìa sắt: Phối hợp tetracyclin với các muối sắt làm giảm rõ rệt hấp thu cả hai loại thuốc này ở ruột, dẫn đến giảm nồng độ thuốc trong huyết thanh, hiệu lực điều trị giảm hay mất hẳn. Nếu bắt buộc phải dùng cả hai loại thuốc này, thời gian uống chúng phải cách xa càng lâu càng tốt để tránh sự trộn lẫn hai thuốc này ở ruột.

Tetracyclin + sữa và các sản phẩm từ sữa: Hấp thu các tetracyclin giảm đáng kể (đến 70 - 80%) nếu dùng cùng sữa và các sản phẩm từ sữa, dẫn đến giảm hay mất hẳn khả năng điều trị.

Độ ổn định và bảo quản

Nói chung, tetracyclin hydrochlorid ở dạng rắn tương đối ổn định khi bảo quản ở điều kiện độ ẩm và nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng. Hoạt lực giảm ở nhiệt độ cao, giảm khoảng 10% hoạt lực sau 2 tháng khi để ở 37 °C và độ ẩm 66%.

Trong dung dịch, tetracyclin dễ bị epime hóa thành 4-epitetracyclin tác dụng kém hơn. Mức độ epime hóa phụ thuộc pH dung dịch và mạnh nhất ở pH khoảng 3 với khoảng 55% ở dạng epime hóa khi đạt trạng thái cân bằng. Dung dịch tiêm tĩnh mạch tetracyclin hydrochlorid ở pH 3 - 5 có thể giữ ổn định trong 6 giờ, nhưng mất 8 - 12% hoạt lực sau 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Ngược lại với dạng dung dịch, dạng hỗn dịch tetracyclin hydrochlorid ổn định ít nhất 3 tháng ở pH 4 - 7.

Tương ky

Dung dịch tiêm tetracyclin có pH acid và tương ky có thể xảy ra với các chế phẩm có tính base hay các thuốc không ổn định ở pH thấp. Tương ky được khuyến cáo với nhiều thuốc như: Các penicilin, cloramphenicol natri succinat, các muối erythromycin, oxacilin natri, polymyxin B sulfat, sulfadiazin natri, sulphafurazol diethanolamin, amikacin sulfat, aminophylin, các barbiturat, máu, clorothiazid natri, clorpromazin, cyanocobalamin, dimenhydrinat, heparin natri, hydrocortison natri succinat, methyldopa, nitrofurantoin, các thuốc giảm đau opioid như morphin và pethidin, phenytoin natri, một số dung dịch nuôi dưỡng nhân tạo, các vitamin nhóm B và warfarin natri. Tetracyclin tạo tua với sữa và tạo phức không tan với các ion kim loại, do vậy không nên dùng đồng thời với các dung dịch có chứa calci, magnesi, mangan, nhôm, sắt.

Thông tin qui chế

Tetracyclin hydrochlorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược được thuỷ phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Codu-Tetra Cap; Nicsun; Tetracycline.

TETRAZEPAM

Tên chung quốc tế: Tetrazepam.

Mã ATC: M03BX07.

Loại thuốc: Thuốc giãn cơ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 50 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tetrazepam thuộc nhóm 1,4-benzodiazepin có tác dụng tương tự diazepam. Thuốc được dùng chủ yếu để điều trị co cứng cơ gây đau do chấn thương tại chỗ hoặc các bệnh về xương - khớp hoặc thần kinh - cơ.

Các benzodiazepin làm tăng tác dụng ức chế của chất dẫn truyền GABA (gama-aminobutyric acid), một chất dẫn truyền thần kinh ức chế ở hệ TKTW, tuy sống và cả nhiều vùng trong não. Thuốc có tác dụng này là do tương tác với một phức hợp màng phân tử lớn (thụ thể benzodiazepin), như vậy nối hoạt động với thụ thể GABA và một kênh ion clorid. Hiện tượng hợp lực xảy ra giữa GABA và benzodiazepin, dẫn đến tăng ái lực của thụ thể đối với thuốc, rất có thể là do sự gắn kết của GABA vào thụ thể của nó được tăng lên. Tương tác này kích thích mở kênh clorid và làm cho màng tế bào phân cực. Màng tăng phân cực do tích điện âm không còn có thể bị khử cực/kích thích bởi các dẫn truyền thần kinh kích thích. Đây là cơ chế làm trung gian tạo tính chất an thần, gây ngủ, chống co giật và giãn cơ.

Tetrazepam làm giảm tăng trương lực cơ có liên quan đến ức chế tiền synap trên cung phản xạ đơn hoặc đa synap và có liên quan đến tác dụng ức chế phần trên tuy sống. Tetrazepam làm giãn cơ không giống với các thuốc làm giãn cơ khác do chẹn thần kinh - cơ, được dùng trong gây mê. Ngoài tác dụng giãn cơ, an thần, gây ngủ, chống co giật, tetrazepam còn có tác dụng giải lo âu và làm giảm trí nhớ.

Dược động học

Tetrazepam hấp thu nhanh và hoàn toàn (90 - 100%) qua đường tiêu hóa, xuất hiện trong máu sau 14 phút. Sinh khả dụng cao. Tác dụng dược lý chủ yếu là do tetrazepam tồn tại trong máu dưới dạng không chuyển hóa.

Tetrazepam gắn mạnh với protein huyết thanh (70%), nhưng *in-vitro* không bị đẩy ra khỏi môi liên kết bởi các thuốc giảm đau hoặc kháng viêm. Nửa đời phân bố là 0,6 - 2,24 giờ và thể tích phân bố là 225 lít.

Chuyển hóa của tetrazepam chủ yếu ở gan. Thuốc được chuyển hóa bằng cách N-demethyl hóa ở vị trí 1 và hydroxyl hóa ở vị trí 3, sau đó được glucuronid hóa.

Thuốc bài tiết ở thận 57%. Thải trừ chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa glucuronid, thải trừ phần lớn qua nước tiểu (70%), phần còn lại qua đường phân (30%). Chất chuyển hóa chính là một dẫn chất liên hợp glucuronic, chất hydroxy-3-tetrazepam. Nửa đời thải trừ của thuốc là 13 - 45 giờ, nửa đời thải trừ của chất chuyển hóa nortetrazepam là 25 - 51 giờ. Các chất chuyển hóa có thể tích tụ do có nửa đời thải trừ kéo dài, đặc biệt ở người cao tuổi.

Sau sử dụng liều nhắc lại hàng ngày, các thông số dược động học không thay đổi.

Thực phẩm hầu như không làm thay đổi dược động học của tetrazepam.

Ở người cao tuổi, người suy thận, người suy gan, nửa đời thải trừ kéo dài, do vậy cần giảm liều khi sử dụng.

Các dẫn chất benzodiazepin đã được chứng minh là có đi qua nhau thai và sữa mẹ.

Chỉ định

Điều trị đau do cơ co cứng trong các bệnh thấp khớp (cơ xương khớp).

Chống chỉ định

Quá mẫn với benzodiazepin hoặc các thành phần khác của thuốc. Bệnh nhược cơ, suy hô hấp nặng, hội chứng ngừng thở trong khi ngủ.

Suy gan nặng, cấp hoặc mạn tính (có nguy cơ bị bệnh não bất ngờ), rối loạn chức năng gan nặng (ví dụ, vàng da út mật).

Mất điều hòa não và tuy sống. Glôcôm góc hẹp.

Ngộ độc cấp barbiturat, opiat hoặc rượu. Ngộ độc cấp thuốc hướng thần (thuốc an thần kinh, thuốc chống trầm cảm, lithi, thuốc an thần). Có vấn đề nghiện thuốc hoặc rượu.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin. Tăng galactose huyết bẩm sinh. Hội chứng kém hấp thu glucose và galactose. Thiếu hụt lactase. Trẻ em dưới 15 tuổi (do chưa được nghiên cứu).

Thận trọng

Phải dùng thuốc rất thận trọng vì nguy cơ nhòn thuốc hoặc nghiện thuốc khi dùng thuốc dài ngày, chỉ nên dùng thuốc ngắn ngày, càng ngắn càng tốt và liều thấp nhất có hiệu quả.

Dùng thuốc dài ngày trong khi mang thai có thể gây triệu chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh.

Cần thận trọng dùng thuốc cho người nghiện rượu hoặc có tiền sử nghiện một thuốc nào đó vì dễ gây nghiện.

Cần tránh ngừng thuốc đột ngột mà phải ngừng từ từ để tránh hội chứng cai thuốc hoặc bệnh quay trở lại (thường là nhất thời dưới dạng tăng lo âu).

Phải rất thận trọng khi dùng thuốc cho người bị trầm cảm hoặc có kết hợp lo âu, vì có thể làm người bệnh dễ đi đến tự sát.

Phải rất thận trọng khi dùng thuốc cho người nhược cơ và người suy hô hấp vì thuốc có thể làm bệnh nặng lên.

Phải cảnh báo cho người lái xe, vận hành máy, làm việc trên cao, nơi nguy hiểm vì thuốc có thể gây buồn ngủ và mất tinh túng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR thường có liên quan đến liều dùng và mức độ nhạy cảm với thuốc của từng người bệnh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Buồn ngủ, ngủ gà, cảm giác say rượu, mệt mỏi, mất tinh túng (đặc biệt ở người cao tuổi).

Ban toàn thân, ngoại ban cục bộ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Chóng mặt, nhức đầu.

Thần kinh: Khó tập trung tư tưởng. Mất trí nhớ (sau).

Cơ - xương: Mất điều hoà, yếu cơ, giảm trương lực cơ.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy và táo bón, các triệu chứng chống tiết cholin (như khô miệng).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Đỏ bừng mặt (nhất thời).

Phản ứng nghịch lý (đặc biệt ở người cao tuổi): Cú gắt, hung hăng, căng thẳng thần kinh, lo âu, vật vã, rối loạn hành vi, thay đổi ý thức, ý định tự sát, rối loạn giấc ngủ, ảo giác, co cứng cơ.

Phản ứng dị ứng (hồng ban, hồng ban đa dạng, ngứa, mày đay, phù Quincke), nặng nhất là hội chứng Stevens-Johnson và Lyell.

Da: Nhạy cảm với ánh sáng dưới dạng ban. Hoại tử bong biểu bì nhiễm độc.

Tiết niệu - sinh dục: Tiểu tiện và kinh nguyệt thất thường.

Nghiện thuốc hoặc nhòn thuốc: Hiện tượng bệnh quay trở lại nặng hơn thường nhất thời.

Rối loạn giới tính: Giảm ham muốn tình dục.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chóng mặt, buồn ngủ, khó tập trung tư tưởng thường ít khi đòi hỏi phải ngừng thuốc và thường chỉ cần giảm liều.

Phải ngừng thuốc ngay khi có các triệu chứng đầu tiên nghi là do hội chứng Stevens-Johnson và Lyell. Tránh phối hợp tetrazepam với các thuốc đã biết là gây ra hội chứng này.

Để tránh nghiện thuốc hoặc nhòn thuốc, phải dùng liều thấp nhất, ngắn ngày nhất và hạn chế chỉ định dùng thuốc. Cần giải thích rõ

cho người bệnh về hiện tượng bệnh nặng lại (tăng lo âu) để người bệnh được an tâm.

Thời kỳ mang thai

Trên thực nghiệm súc vật cũng như trên người: Trong 3 tháng đầu, thuốc có thể gây quái thai; trong 3 tháng cuối thuốc có thể qua nhau thai và ảnh hưởng trên trẻ sơ sinh, vì thế không nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Đã có bằng chứng cho thấy thuốc qua được sữa mẹ cho nên không dùng cho phụ nữ đang nuôi con bú, hoặc khi sử dụng thuốc này phải ngừng cho con bú.

Liều lượng và cách dùng

Nuốt viên thuốc với nước, không được nhai. Thuốc chỉ dành cho người lớn (trên 15 tuổi).

Người lớn:

Người bệnh ngoại trú: Khởi đầu, uống 50 mg trước khi đi ngủ. Sau đó có thể tăng dần liều bằng cách thêm 1/2 viên vào liều đang dùng cho đến khi đạt 100 mg/ngày, chia làm 2 lần, dùng phần liều cao hơn vào buổi tối hoặc cả 100 mg vào buổi tối trước khi đi ngủ. Người bệnh nội trú: Khởi đầu, uống 50 mg trước khi đi ngủ. Sau đó có thể tăng dần liều bằng cách thêm 1/2 viên vào liều đang dùng cho đến khi đạt 150 mg/ngày, chia làm 2 lần, dùng phần liều cao hơn (2 viên) vào buổi tối hoặc chia 3 lần.

Người cao tuổi hoặc người suy gan, suy thận: Liều dùng bằng nửa liều bình thường của người lớn.

Tương tác thuốc

Không nên dùng tetrazepam cùng với alcol. Tương tác với alcol có trong các loại rượu gây tăng tác dụng lên TKTW, làm cho người bệnh mất tinh túng, gây nguy hiểm cho việc lái xe và vận hành máy móc. Tương tác này có thể còn tiếp tục sau khi đã ngừng thuốc vài ngày, cho đến khi các sản phẩm chuyên hóa có hoạt tính của thuốc trong huyết thanh giảm đi.

Dùng kết hợp với các benzodiazepin khác gây tăng nguy cơ phụ thuộc thuốc.

Tương tác với các thuốc an thần như các dẫn xuất morphin (thuốc giảm đau, thuốc trị ho và các điều trị thay thế khác ngoài buprenorphin), thuốc an thần kinh, barbiturat, benzodiazepin, thuốc giải lo âu khác ngoài benzodiazepin (ví dụ meprobamat), thuốc ngủ, thuốc chống trầm cảm giảm đau (amitriptylin, doxepin, mianserin, mirtazapin, trimipramin), thuốc giảm đau kháng histamin H₁, thuốc chống tăng huyết áp tác động thần kinh trung ương, baclofen, thalidomid, pizotifen. Tương tác này làm tăng ức chế TKTW. Mất tinh túng có thể gây nguy hiểm cho việc lái xe và vận hành máy. Hơn nữa, đối với các dẫn xuất morphin (thuốc giảm đau, thuốc trị ho và các điều trị thay thế) và các barbiturat thì nguy cơ tăng suy giảm hô hấp có thể gây tử vong trong trường hợp dùng quá liều.

Tương tác với buprenorphin có nguy cơ tăng suy giảm hô hấp có thể gây tử vong. Cần cẩn nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ khi dùng kết hợp với các thuốc này. Báo cho người bệnh biết về sự cần thiết phải tuân thủ các liều đã kê đơn.

Tương tác với clozapin có nguy cơ tăng xẹp phổi có ngừng hô hấp và/hoặc trụy tim mạch.

Độ ổn định và bảo quản

Dạng viên nén bao phim đóng gói trong bao bì kín, bảo quản nhiệt độ từ 15 - 30 °C ở nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Tiền lượng có thể có nguy cơ sống còn, nhất là những trường hợp đã nhiễm độc bao gồm những chất ức chế TKTW khác (gồm cả rượu).

Triệu chứng: Có thể bao gồm yếu cơ và biến đổi trạng thái ý thức như ngủ lì bì, hôn mê, tụt huyết áp, suy hô hấp.

Khi dùng liều rất lớn, các triệu chứng chủ yếu là do ức chế TKTW bao gồm từ ngủ gà đến hôn mê tùy theo lượng thuốc sử dụng. Nếu nhẹ, có các biểu hiện như lú lẫn tâm thần, ngủ lịm. Trong trường hợp nặng hơn, có các biểu hiện mất điều hòa, giảm trương lực, hạ huyết áp, suy hô hấp, ngoại lệ có tử vong.

Xử trí: Nếu mới uống thuốc trong vòng một giờ, cho nôn nếu người bệnh còn tỉnh táo, hoặc nếu không được thì cho rửa dạ dày và bão dàm thông khí tốt. Quá giai đoạn này, có thể dùng than hoạt để làm giảm hấp thu của thuốc.

Người bệnh cần được chăm sóc đặc biệt về các chức năng tim hô hấp ở môi trường chuyên khoa.

Có thể dùng flumazenil để chẩn đoán và/hoặc điều trị quá liều benzodiazepin do chủ ý hoặc vô ý.

Flumazenil đối kháng với tác dụng của benzodiazepin nên có thể dễ xuất hiện các rối loạn thần kinh (cơn co giật), nhất là ở người bệnh động kinh.

Thảm phân ít có giá trị.

Thông tin qui chế

Thuốc hướng tâm thần.

THALIDOMID

Tên chung quốc tế: Thalidomide.

Mã ATC: L04AX02.

Loại thuốc: Thuốc điều hòa miễn dịch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vào cuối những năm 50 của thế kỷ 20, thalidomid được coi là một thuốc an thần hữu hiệu, được nhà sản xuất công bố là thuốc không có độc tính, an toàn cho phụ nữ có thai, đã được cấp phép lưu hành trên thị trường ở một số nước như Anh, Canada, Đức sử dụng như một thuốc giảm đau an thần và kết hợp với một số thuốc khác để điều trị một số bệnh như hen phế quản, tăng huyết áp, đau nửa đầu, một số triệu chứng nghén thông thường ở giai đoạn đầu thai kỳ. Riêng FDA Hoa Kỳ không cho phép lưu hành chính thức thalidomid mặc dù đã được sử dụng trong thử nghiệm lâm sàng tại Hoa Kỳ, do báo cáo từ các nước châu Âu cho thấy thalidomid gây ADR không hồi phục cho thần kinh ngoại biên và quan trọng là không có thông tin trả lời xác đáng về tính an toàn cho thai nhi. Sau đó, thalidomid được phát hiện gây sảy thai hoặc dị dạng thai nhi. Năm 1961, thalidomid bị rút khỏi thị trường trên toàn thế giới. Vài năm sau đó, thalidomid được phát hiện có tác dụng làm giảm tổn thương viêm ở những bệnh nhân phong thấp nốt ban đỏ. Ngay sau đó, có một số nghiên cứu phát hiện về tác dụng chống viêm và điều hòa miễn dịch của thalidomid, tác dụng chống tăng sinh mạch cũng như tác dụng trên một số bệnh lý ác tính. Tuy nhiên, đến thời điểm hiện nay, các nghiên cứu lâm sàng về tác dụng điều trị ở những bệnh lý này vẫn còn hạn chế.

Thalidomid là một thuốc có tác dụng điều hòa miễn dịch, chống viêm, chống tăng sinh mạch, ngoài ra còn có tác dụng giảm đau và gây ngủ. Cơ chế tác dụng điều hòa miễn dịch và chống viêm của thalidomid rất phức tạp và chưa được biết đầy đủ. Cơ chế được biết hiện nay là tác dụng điều hòa yếu tố hoại tử u alpha (tumor necrosis factor alpha: TNF-α), hiệu chỉnh tác dụng trên tế bào T làm tăng sinh tế bào T, tăng sản xuất interleukin 2 và interferon - γ và/hoặc điều hòa di tản và hóa ứng động bạch cầu. Tác dụng chống viêm và

điều hòa miễn dịch khác của thalidomid có thể là ức chế đại thực bào tham gia vào tổng hợp prostaglandin và điều hòa các bạch cầu đơn nhân máu ngoại biên sản xuất interleukin-10 và interleukin-12. Tác dụng chống viêm và điều hòa miễn dịch của thalidomid khác với các thuốc ức chế miễn dịch khác (như corticosteroid, cyclosporin), hoặc thuốc ức chế miễn dịch nhóm macrolid (tacrolimus), pentoxifylin, chất ức chế miễn dịch nhân purin (azathioprin), chất ức chế chuyên hóa purin (acid mycophenolic). Tác dụng chống viêm của thalidomid cũng khác so với các thuốc chống viêm không steroid. Thalidomid không làm giảm cơ chế kháng khuẩn của cơ thể, không gây ra tác dụng ức chế sinh bạch cầu, không làm rối loạn phản ứng quá mẫn muộn và sự hình thành u hạt.

Thalidomid không có tác dụng kháng khuẩn trực tiếp lên *M. leprae*. Nghiên cứu *in vitro* còn cho thấy thalidomid không có tác dụng trên các vi khuẩn.

Tác dụng chống ung thư của thalidomid thông qua ức chế tăng sinh mạch hoặc tác dụng trực tiếp lên khối tế bào khối u như kích thích tế bào chết theo chương trình (apoptosis), ức chế sản xuất yếu tố tăng trưởng, điều hòa tương tác giữa tế bào u và tế bào đệm, điều hòa miễn dịch khói u, điều hòa kết dính phân tử và ức chế cyclooxygenase typ II.

Tác dụng trên các bệnh lý da là do tác dụng điều hòa miễn dịch như ức chế hóa ứng động bạch cầu, giảm khả năng thực bào của bạch cầu đơn nhân và bạch cầu đa nhân, mất tín hiệu gây độc tế bào, giảm sản xuất TNF- α .

Tác dụng ức chế tăng sinh mạch có thể là nguyên nhân gây quái thai.

Ngoài ra, thalidomid còn có tác dụng giảm triệu chứng suy nhược ở những bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn (mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn).

Dược động học

Dược động học của thalidomid đã được nghiên cứu ở các đối tượng: Người lớn khỏe mạnh, người lớn bị phong, nam giới cao tuổi bị ung thư tiền liệt tuyến, người lớn bị nhiễm HIV. Sinh khả dụng của thalidomid khi uống (nồng độ đỉnh trong huyết tương, AUC) ở người lớn bị bệnh phong cao hơn so với người khỏe mạnh, ở người nhiễm HIV tương tự như người khỏe mạnh. Chưa thấy sự khác biệt về dược động học liên quan đến tuổi ở người khỏe mạnh, bệnh nhân phong 20 - 69 tuổi, bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến 55 - 80 tuổi. Cho đến nay, chưa có nghiên cứu nào về dược động học của thalidomid ở những người ít hơn 18 tuổi; bệnh nhân rối loạn chức năng thận và rối loạn chức năng gan; cũng như nghiên cứu so sánh xác định sự khác biệt về dược động học của thalidomid liên quan đến giới tính và chủng tộc, trong khi có một số dữ liệu hạn chế cho thấy dược động học của thalidomid tương tự nhau giữa nam và nữ.

Trên cơ sở nghiên cứu ở người khỏe mạnh và người nhiễm HIV, dược động học của thalidomid có thể được mô tả tốt nhất bằng mô hình động học một ngăn, hấp thu và thái trừ bậc 1.

Hấp thu: Thalidomid được hấp thu chậm qua đường tiêu hóa khi dùng đường uống và có sự giao động về hấp thu giữa các cá thể. Sinh khả dụng tương đối của thalidomid là 90% khi uống dạng viên nang. Ở người khỏe mạnh khi uống tăng liều thalidomid, chỉ số AUC tăng theo tỷ lệ thuận với liều uống, nhưng nồng độ đỉnh trong huyết tương tăng với tỷ lệ thấp hơn và thời gian đạt được nồng độ đỉnh huyết tương chậm hơn. Điều này cho thấy tính hòa tan kém của thalidomid ảnh hưởng đến tốc độ hấp thu qua đường uống.

Nồng độ cao nhất của thalidomid trong huyết tương đạt được sau khi uống khoảng 2,5 - 6 giờ. Ở nam giới khỏe mạnh 21 - 43 tuổi, uống liều đơn 200 mg thalidomid dạng viên nén, nồng độ cao nhất

trong huyết tương là 1,15 microgam/ml ở thời điểm 4,4 giờ sau khi uống. Ở những phụ nữ khỏe mạnh 21 - 45 tuổi, uống liều đơn 200 mg thalidomid dạng viên nang hàm lượng 50 mg, 100 mg nồng độ đỉnh trong huyết tương là 2,3 - 3,2 microgam/ml sau khi uống 6 giờ. Ở người lớn khỏe mạnh uống liều đơn 50 mg, 200 mg, 400 mg thalidomid dạng viên nang hàm lượng 50 mg, nồng độ cao nhất lần lượt là 0,62 microgam/ml, 1,76 microgam/ml, 2,82 microgam/ml ở các thời điểm sau khi uống lần lượt là 2,9 giờ, 3,5 giờ và 4,3 giờ. Bệnh nhân phong người lớn uống liều đơn 400 mg thalidomid viên nang hàm lượng 50 mg, nồng độ cao nhất là 3,44 microgam/ml ở 5,7 giờ sau khi uống. Người lớn nhiễm HIV uống liều đơn 100 mg hoặc 300 mg thalidomid, nồng độ đỉnh là 1,2 hoặc 3,5 microgam/ml sau khi uống 3,4 giờ.

Ở những bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến 55 - 80 tuổi, uống liều đơn 200 mg hoặc 800 mg thalidomid, nồng độ đỉnh trung vị lần lượt là 1,97 hoặc 4,42 microgam/ml sau khi uống lần lượt 3,32 hoặc 4,42 giờ. Những bệnh nhân này khi uống đa liều, nồng độ đỉnh trung bình ở trạng thái cân bằng là 1,8 microgam/ml với liều 200 mg/ngày, 7,57 microgam/ml với liều 800 mg/ngày.

Thức ăn có thể làm chậm hấp thu nhưng không làm giảm mức độ hấp thu thalidomid. Khi uống thalidomid cùng với bữa ăn nhiều mỡ, thời gian đạt nồng độ đỉnh có thể tăng lên đến khoảng 6 giờ, nhưng chỉ giảm 10% nồng độ đỉnh và AUC.

Phân bố: Chưa có thông tin về phân bố thalidomid ở người. Mặc dù tác dụng được lý và tác dụng không mong muốn biểu hiện ở một số cơ quan cụ thể. Nhưng những tác dụng đó không phù hợp với dữ liệu về phân bố được động học trên động vật. Một số nghiên cứu trên động vật cho thấy nồng độ thalidomid cao ở đường tiêu hóa, gan, thận; nồng độ ở cơ, não, mô mỡ có nồng độ thấp hơn, trong khi đó các nghiên cứu khác không cho thấy thuốc được tích lũy ở cơ quan nào đặc biệt. Thực nghiệm trên động vật bằng thalidomid gắn phóng xạ cho thấy có tăng nhẹ hoạt tính phóng xạ ở thận, gan, đường mật, chất trắng thận kinh trung ương, dây thần kinh ngoại biên. Trên thỏ, nồng độ thalidomid ở dịch não tủy bằng 50% nồng độ trong huyết tương ở cùng thời điểm.

Thalidomid qua được nhau thai ở người và động vật.

Thể tích phân bố của thalidomid ở bệnh nhân nhiễm HIV là 69,9 - 82,7 lít. Kết quả nghiên cứu *in vitro* cho thấy thalidomid có tỷ lệ gắn với protein huyết tương là 55% với đồng phân tâ tuyê và 66% với đồng phân hưu tuyê.

Chuyển hóa: Chuyển hóa thalidomid ở người chưa được biết chính xác, nhiều chất chuyển hóa được hình thành do kết quả của chuyển đổi quang, hydroxy hóa và thủy phân thalidomid. Thalidomid không làm tăng hoặc ức chế chất chuyển hóa chính nó. Ở những phụ nữ khỏe mạnh uống liều 200 mg/ngày trong 18 ngày, được động học ở ngày đầu tiên và ngày cuối cùng tương tự nhau. Chuyển hóa thalidomid qua gan rất ít. Chuyển hóa chính của thalidomid qua con đường thủy phân không enzym thalidomid trong huyết tương thành 10 chất chuyển hóa khác nhau. Các chất chuyển hóa của thalidomid hình thành qua con đường hydroxy hóa có thể gây tác dụng quái thai ở những cơ thể nhạy cảm.

Thái trừ: Con đường thái trừ của thalidomid ở người vẫn chưa được biết chính xác. Thalidomid bài tiết rất ít (<1%) qua thận, một phần được bài tiết qua mật. Tổng thanh thái thalidomid của cơ thể là 170 - 207 ml/phút, thalidomid đào thải qua thận ở dạng không chuyển hóa là 1,15 - 1,38 ml/phút, chỉ có < 0,7% được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng thalidomid không chuyển hóa.

Nửa đời thái trừ trung bình của thalidomid sau khi uống liều đơn 200 mg khoảng 3 - 6,7 giờ và tương tự như khi uống đa liều. Ở người lớn khỏe mạnh sau khi uống liều đơn 50 mg, 200 mg, 400 mg nửa đời thái trừ trung bình lần lượt là 5,5; 5,5; và 7,3 giờ. Bệnh nhân

phong uống liều 400 mg nửa đời thải trừ trung bình là 6,9 giờ; người nhiễm HIV nửa đời thải trừ trung bình là 4,6 - 6,5 giờ sau khi uống liều đơn 100 - 300 mg.

Sự thanh thải thalidomid không bị ảnh hưởng bởi tình trạng suy chức năng gan hoặc thận, nhưng ở bệnh nhân lọc máu ngoài thận, tốc độ thanh thải tăng lên gấp đôi.

Chỉ định

Điều trị bệnh phong thể nốt ban đỏ: Điều trị các biểu hiện ngoài da cấp tính mức độ trung bình và nặng ở bệnh nhân phong thể cục nốt ban đỏ, ngoài da còn dùng điều trị duy trì để dự phòng và úc chế biểu hiện ngoài da của thể phong này tái phát.

Điều trị bệnh đa u túy (phối hợp với dexamethason).

Điều trị một số bệnh lý viêm và bệnh lý da không đáp ứng với điều trị thông thường: Bệnh Behcet's, lupus ban đỏ hệ thống, sarcoidosis, lichen phẳng, hồng ban đa dạng nhiễm sắc,...

Điều trị một số tình trạng bệnh lý phối hợp ở bệnh nhân nhiễm HIV: Loét áp-tơ, ỉa chảy, Kaposi's sarcoma.

Điều trị Kaposi's sarcoma. Ngoài ra đối với một số bệnh ung thư: Ung thư vú giai đoạn muộn và có di căn, ung thư buồng trứng, u tế bào hắc tố, ung thư tụy, u não nguyên phát, ung thư tuyến tiền liệt phụ thuộc androgen, ung thư thận... cũng có bằng chứng cho thấy thalidomid có tác dụng điều trị. Tuy nhiên, những chỉ định này cần được nghiên cứu đầy đủ về tác dụng bất lợi và hiệu quả điều trị cũng như liều điều trị tối ưu.

Điều trị bệnh mảng ghép chống vật chủ mạn tính: Thalidomid là thuốc điều trị bước 2.

Điều trị bệnh loét áp - to tái phát liên quan AIDS.

Điều trị một số bệnh lý tiêu hóa: Bệnh Crohn, loét đại tràng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc, phụ nữ đang mang thai, phụ nữ có khả năng có thai (trừ khi các trị liệu thay thế khác không phù hợp và có biện pháp ngừa thai hữu hiệu trong quá trình điều trị).

Thận trọng

Thalidomid được biết là chất sinh quái thai, ngay cả khi chỉ uống liều đơn; thuốc độc với thai nhi gây khuyết tật ở chi (ngắn chi), nếu thai nhi tiếp xúc với thuốc trong khoảng thời gian ngày thứ 27 - 40 của thai kỳ. Ngoài ra, thai nhi có thể bị khuyết tật nặng về tim, dạ dày - ruột, xương, tai ngoài, đường tiết niệu, tử vong khi sinh hoặc sau sinh. Áp dụng biện pháp ngừa thai hữu hiệu 4 tuần trước điều trị, trong suốt quá trình điều trị và sau khi ngừng điều trị thalidomid 4 tuần ở những phụ nữ có thể mang thai, làm test thử thai cho kết quả âm tính trong vòng 24 giờ trước khi bắt đầu điều trị, mỗi tuần 1 lần trong 4 tuần điều trị đầu tiên, sau đó mỗi 4 tuần 1 lần (2 tuần 1 lần đối với phụ nữ có vòng kinh không đều). Nam giới (ngay cả những người đã thắt ống dẫn tinh) phải sử dụng bao cao su khi có quan hệ với phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Nếu phát hiện có thai trong quá trình điều trị, phải ngừng sử dụng thalidomid và chuyển bệnh nhân đến thầy thuốc chuyên khoa về đặc tính thai nhi.

Điều trị đa u túy bằng thalidomid có thể làm tăng nguy cơ biến cố nhồi máu như nhồi máu tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi. Nguy cơ nhồi máu tăng lên nếu điều trị phối hợp với phác đồ hóa trị liệu chuẩn, có cả dexamethason. Cần theo dõi các triệu chứng nhồi máu tắc mạch như khó thở đột ngột, đau ngực, phù mặt chân. Dự phòng nhồi máu (bằng thuốc chống đông máu hoặc trị liệu aspirin) đối với những trường hợp điều trị được ít nhất 5 tháng bằng thalidomid, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ nhồi máu.

Thường có tình trạng buồn ngủ, mơ màng khi điều trị bằng thalidomid. Do đó, bệnh nhân phải thật cẩn trọng trong khi thực

hiện những công việc cần tập trung tinh thần cao (như vận hành máy móc hoặc lái xe).

Bệnh lý thần kinh ngoại biên không hồi phục có thể hay gặp ở những người điều trị lâu dài, tuy nhiên có thể gặp ở những người điều trị ngắn hạn, không liên quan tới tình trạng tích lũy liều điều trị ở người lớn. Ở trẻ em, tình trạng này có liên quan đến tích lũy liều (> 20 gam) và thời gian điều trị (> 10 tháng). Cần theo dõi các triệu chứng cơ năng và thực thể của bệnh lý thần kinh ngoại biên, nếu có biểu hiện lâm sàng của bệnh lý thần kinh ngoại biên phải ngừng thuốc ngay.

Có thể gặp tình trạng chóng mặt và hạ huyết áp khi đứng khi điều trị bằng thalidomid. Có thể gây ra giảm bạch cầu trung tính, phải ngừng điều trị nếu số lượng bạch cầu trung tính $< 750/\text{mm}^3$. Tỷ lệ HIV trong máu có thể tăng lên (chưa rõ ý nghĩa lâm sàng) trong quá trình điều trị bằng thalidomid.

Phản ứng quá mẫn, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử da nhiễm độc nếu xuất hiện cần ngừng thuốc ngay và đánh giá tình trạng các nốt ban; ngừng hẳn thuốc nếu có tróc da, ban xuất huyết, phồng rộp da hoặc nghi ngờ có hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử da nhiễm độc.

Cần thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân có bệnh tim mạch, có thể bị chậm nhịp tim, có trường hợp phải can thiệp bằng thuốc. Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử co giật, điều trị đồng thời bằng các thuốc gây giảm ngưỡng co giật, hoặc những tình trạng có thể dẫn tới co giật.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định sử dụng thalidomid trong thời kỳ mang thai, do đã biết thalidomid dùng trong thời kỳ mang thai (ngay cả với liều đơn) có thể gây quái thai hoặc khuyết tật nghiêm trọng ở thai nhi, tử vong khi sinh. Phải cân nhắc thật kỹ giữa nguy cơ và lợi ích khi điều trị ở những phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ (xem phần Thận trọng và Chống chỉ định).

Thời kỳ cho con bú

Cho đến nay chưa biết thalidomid có phân bố vào sữa mẹ hay không. Do có rất nhiều thuốc phân bố vào trong sữa mẹ và do tiềm ẩn các phản ứng bất lợi nghiêm trọng liên quan đến thalidomid đối với trẻ bú mẹ, do đó cần cân nhắc giữa việc ngừng cho trẻ bú mẹ hoặc ngừng uống thuốc dựa trên mức độ quan trọng của việc dùng thalidomid đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp ADR $> 10/100$

Tim mạch: Phù (57%), nhồi máu/tắc mạch (23%), giảm huyết áp (16%).

TKTW: Mệt mỏi (79%), ngủ gà (38%), buồn ngủ (4 - 20%), rối loạn thần kinh cảm giác (54%), lẩn lộn (28%), lo âu/hội hộp (9 - 26%), sốt (19 - 23%), rối loạn thần kinh vận động (22%), đau đầu (13 - 19%).

Da: Ban đỏ/tróc da (21 - 30%), khô da (21%), trứng cá (3 - 11%).

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm calci huyết (72%).

Tiêu hóa: Táo bón (3 - 55%), buồn nôn (4 - 28%), chán ăn (3 - 38%), sút cân (23%), tăng cân (22%), ỉa chảy (4 - 19%).

Huyết học: Giảm bạch cầu (17 - 35%), giảm bạch cầu trung tính (31%), thiếu máu (6 - 13%), sưng hạch bạch huyết (6 - 13%).

Gan: Tăng AST (3 - 25%), tăng bilirubin (14%).

Thần kinh - cơ: Yếu cơ (40%), run tay (4 - 26%), đau cơ (17%), tê đau (6 - 16%), đau khớp (13%).

Thận: Đái máu (11%).

Hô hấp: Khó thở (42%).

Khác: Vã mồ hôi (13%).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Phù ngoại biên (3 - 8%).

TKTW: Mát ngứa (9%), lo lắng (3 - 9%), mệt mỏi (8%), chóng mặt (8%), đau (3 - 8%).

Da: Viêm da (nấm da 4 - 9%), ngứa (3 - 8%), bệnh lý móng (3 - 4%).

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm lipid máu (6 - 9%).

Tiêu hóa: Đầy hơi (8%), đau răng (4%).

Tiết niệu - sinh dục: Bất lực/liệt dương (3 - 8%).

Gan: Chức năng gan bất thường (9%).

Thần kinh - cơ: Đau dây thần kinh (8%), đau lưng (4 - 6%), đau cột (4%), cứng cổ (4%).

Thận: Albumin niệu (3 - 8%).

Hô hấp: Viêm thanh quản (4 - 8%), viêm mũi (4%), viêm xoang (4 - 8%).

Khác: Nhiễm trùng (6 - 8%).

Các báo cáo về ADR sau khi thalidomid được lưu hành trên thị trường:

Suy thận cấp, tăng phosphatase kiềm, tăng ALT, mắt kính, viêm loét áp - tơ, nhịp tim nhanh, rung nhĩ, tắc đường mật, nhịp tim chậm, tăng nitơ phi protein huyết, giảm thanh thải creatinin, trầm cảm; rối loạn calci, natri, kali huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Bạch cầu giảm < 750/mm³: Ngừng điều trị.

Khi điều trị bệnh đa u túy, nếu có tái bón, ngủ nhiều quá mức, cần giảm liều hoặc tạm ngừng thuốc cho đến khi hết triệu chứng.

Số lượng bạch cầu < 1 500/mm³: Ngừng melphalan và prednisolon 1 tuần, dừng lại khi bạch cầu > 1 500/mm³ được 1 tuần.

Rối loạn thần kinh ngoại biên nếu ở mức độ nhẹ, chừa ảnh hưởng đến chức năng hoạt động hàng ngày thì cần theo dõi cẩn thận các triệu chứng, nếu từ mức độ 2 trở lên (rối loạn chức năng, liệt thần kinh ngoại biên) phải ngừng điều trị thalidomid.

Các biến cố nhồi máu tắc mạch: Ngừng thalidomid và điều trị ban đầu thuốc chống đông máu. Sau khi đã giải quyết được biến cố nhồi máu và bệnh nhân ổn định có thể dùng lại liều thalidomid ban đầu, đồng thời duy trì điều trị thuốc chống đông trong thời gian dùng thalidomid.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Uống với nước 1 lần trong ngày vào buổi tối trước khi đi ngủ, sau bữa ăn tối ít nhất 1 giờ. Nếu liều chỉ định trên 400 mg/ngày nên chia thành 2 - 3 lần/ngày, sau bữa ăn ít nhất 1 giờ. Uống bổ sung nếu quên thuốc trong vòng 12 giờ, nếu quên quá 12 giờ, bỏ qua liều đã quên để uống liều tiếp theo.

Liều lượng ở người lớn:

Điều trị bệnh phong thấp nốt cục ban đỏ: Liều ban đầu 100 - 300 mg/lần/ngày trước khi đi ngủ (400 mg/ngày cho những bệnh nhân mức độ nặng). Bệnh nhân có thể trọng < 50 kg liều ban đầu 100 mg/ngày. Dùng tiếp tục liều ban đầu đến khi các triệu chứng giảm rõ rệt (thường ít nhất 2 tuần giảm liều dần, mức giảm 50 mg cho mỗi 2 - 4 tuần một lần cho đến khi ngừng thuốc). Bệnh nhân mức độ nặng hoặc có tiền sử điều trị liều cao, điều trị liều ban đầu 400 mg/ngày, chia làm 2 - 3 lần, uống sau bữa ăn 1 giờ. Bệnh nhân có triệu chứng trở lại trong giai đoạn giảm liều dần hoặc bệnh nhân có tiền sử phải điều trị duy trì dài ngày nên duy trì liều tối thiểu có thể kiểm soát được các triệu chứng. Cần 3 - 6 tháng mới giảm liều 1 lần.

Điều trị đa u túy: Liều thalidomid hàng ngày 200 mg uống 1 lần.

Phối hợp với dexamethason 40 mg/ngày vào các ngày 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20 của chu kỳ 28 ngày.

Điều trị bệnh Behcet's: 100 - 400 mg/ngày.

Bệnh Crohn: 50 - 100 mg/ngày, uống buổi tối trước khi đi ngủ
Bệnh lý mảnh ghép chống vật chủ: 100 - 1 600 mg/ngày, liều thông thường 200 mg/lần, 4 lần/ngày, có thể dùng kéo dài đến 700 ngày.
Bệnh loét áp - tơ liên quan AIDS: 200 mg/lần, 2 lần/ngày trong 5 ngày, sau đó 200 mg/ngày trong 8 tuần.

Lupus ban đỏ hệ thống: 100 - 400 mg/ngày, liều duy trì 25 - 50 mg/ngày.

Liều ở trẻ em:

Trẻ em ≥ 12 tuổi: Giống như người lớn.

Trẻ em ≥ 3 tuổi:

Bệnh mảnh ghép chống vật chủ: 3 mg/kg, 4 lần/ngày (liều cần hiệu chỉnh để đạt nồng độ thalidomid huyết tương ≥ 5 microgam/ml ở 2 giờ sau khi uống). Hoặc 3 - 6 mg/kg/ngày chia làm 2 - 4 lần, liều tăng dần đến 12 mg/kg/ngày, liều tối đa 800 mg/ngày.

Bệnh Crohn/viêm đại tràng loét: Trẻ em ≥ 2 tuổi liều thalidomid 1,5 - 2 mg/kg/ngày.

Bệnh viêm khớp tự phát khởi phát hệ thống ở thiếu niên: Liều ban đầu 2 mg/kg/ngày, nếu cần thiết có thể tăng liều dần lên đến 3 - 5 mg/kg/ngày trong khoảng 2 tuần.

Tương tác thuốc

Tránh sử dụng thalidomid với bất kỳ thuốc nào sau đây: Abatacept, anakinra, BCG, canakinumab, certolizumab pegol, clozapin, natalizumab, pimecrolimus, rilonacept, tacrolimus (bôi da), vắc xin sống.

Tăng tác dụng/độc tính: Thalidomid có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc sau: abatacept, ethyl alcohol, anakinra, canakinumab, certolizumab pegol, clozapin, các thuốc ức chế TKTW, leflunomid, methotriimeprazin, natalizumab, pamidronat, rilonacept, các thuốc ức chế serotonin chọn lọc, vắc xin sống, acid zoledronic.

Các thuốc sau có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của thalidomid: Denosumab, dexamethason, droperidol, hydroxyzin, methotriimeprazin, pimecrolimus, roflumilast, tacrolimus (bôi da), trastuzumab.

Cộng hợp độc tính của thalidomid với các thuốc khác liên quan rối loạn thần kinh ngoại biên, ví dụ như thuốc kháng virus (didanosin), thuốc chống ung thư loại paclitaxel, thuốc có chứa platinum (cisplatin), thuốc chứa alcaloid dừa cạn (vincristine).

Giảm tác dụng: Thalidomid có thể làm giảm tác dụng của BCG, test da coccidioidin, sipuleucel-T, vắc xin bất hoạt, vắc xin sống. Thalidomid có thể bị giảm tác dụng bởi thảo dược echinacea.

Tương tác rượu/thức ăn/thảo dược:

Rượu có thể làm tăng tác dụng ức chế TKTW, do đó cần theo dõi tác dụng này khi uống rượu trong thời gian dùng thuốc.

Tránh sử dụng thalidomid cùng với loại thảo dược vuốt mèo (cat's claw) và echinacea vì các loại thảo dược này có tác dụng kích thích miễn dịch nên làm thay đổi tác dụng của thalidomid.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C và tránh ánh sáng.

Do đến nay chưa có thông tin về việc phơi nhiễm với thalidomid qua da hoặc hít phải qua đường hô hấp ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản có ảnh hưởng đến thai nhi hay không, vì vậy cần hướng dẫn bệnh nhân bảo quản thuốc cẩn thận, không để bừa bãi, không mở viên nang chứa thalidomid; để viên nang ở trong vỉ cho đến khi uống.

Do tác dụng gây dị ứng thai nhi nếu uống thalidomid trong thời gian mang thai, vì vậy cần quy định việc bảo quản thuốc chặt chẽ để đảm bảo rằng thai nhi không bị phơi nhiễm với thalidomid.

Quá liều và xử trí

Quá liều thalidomid có thể gây giấc ngủ kéo dài do tác dụng an thần và gây ngủ của thuốc.

Xử trí: Chưa có thông tin.

Thông tin qui chế

Thalidomid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Thalidomde; Thalix-50.

THAN HOẠT

Tên chung quốc tế: Activated charcoal.

Mã ATC: A07BA01.

Loại thuốc: Thuốc giải độc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 250 mg; viên nén 250 mg, 500 mg.

Dạng lỏng: 12,5 g (60 ml); 25 g (120 ml) với dung môi là nước hoặc sorbitol hoặc propylene glycol.

Bột để pha hỗn dịch: 15 g, 30 g, 40 g, 120 g, 240 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Than hoạt có thể hấp thụ được nhiều hợp chất vô cơ và hữu cơ. Khi dùng đường uống, than hoạt làm giảm sự hấp thu của những chất này, do đó được dùng trong nhiều trường hợp ngộ độc cấp từ đường uống. Để có hiệu quả cao nhất, sau khi đã uống phải chất độc, cần uống than hoạt càng sớm càng tốt. Tuy nhiên, than hoạt vẫn có thể có hiệu lực vài giờ sau khi uống phải một số thuốc chậm hấp thu do nhu động của dạ dày giảm hoặc có chu kỳ gan - ruột hoặc ruột - ruột. Khi được uống làm nhiều lần, than hoạt tạo ra và duy trì chênh lệch nồng độ ở thành ống tiêu hóa, do đó tạo điều kiện thuận lợi cho các chất độc khuếch tán thụ động từ máu vào lòng ruột và được than hấp thụ. Bằng cách này, than hoạt ngăn chu kỳ ruột - gan, ruột - ruột và làm tăng tốc độ đào thải chất độc khỏi cơ thể (thẩm phân dạ dày - ruột). Dùng than hoạt nhắc lại nhiều lần làm tăng thải qua phân những thuốc như glycosid trợ tim, barbiturat, salicylat, theophyllin. Than hoạt không có giá trị trong điều trị ngộ độc acid và kiềm mạnh. Than hoạt cũng không dùng để giải độc muối sắt, cyanid, malathion, dicophan, lithi, một số dung môi hữu cơ như ethanol, methanol hoặc ethylen glycol, vì khả năng hấp thụ quá thấp.

Nghiên cứu lâm sàng cho thấy than hoạt không chống ỉa chảy, không làm thay đổi số lần đi ngoài, không làm thay đổi lượng phân hoặc rút ngắn thời gian ỉa chảy, do vậy không nên dùng than hoạt trong điều trị ỉa chảy cấp cho trẻ em.

Than hoạt không được hấp thu qua đường tiêu hóa và được thải nguyên dạng theo phân.

Chỉ định

Điều trị cấp ngộ độc do thuốc hoặc hóa chất, như paracetamol, aspirin, atropin, các barbiturat, dextropropoxyphen, digoxin, nám độc, acid oxalic, phenol, phenylpropanolamin, phenytoin, strychnine và thuốc chống trầm cảm nhân 3 vòng.

Hấp thụ các chất độc do vi khuẩn bài tiết ra ở đường tiêu hóa trong bệnh nhiễm khuẩn.

Than hoạt còn được dùng trong chẩn đoán rò đại tràng, tử cung.

Phối hợp với một số thuốc khác chữa đầy hơi, khó tiêu, trướng bụng.

Chống chỉ định

Khi đã dùng thuốc chống độc đặc hiệu, ví dụ như methionin.

Khi bị ngộ độc muối kim loại (sắt, lithi...), chất gây loét, rượu,

clofenotan (DDT, dicophan), malathion, các chế phẩm từ dầu mỏ. Người chuẩn bị được nội soi, người bị tắc ruột, người hay bị sặc.

Thận trọng

Than hoạt có thể hấp thụ và giữ lại các thuốc được dùng thêm cho những trường hợp trầm trọng.

Thức ăn có thể hạn chế khả năng hấp thụ của than.

Không dùng than hoạt phối hợp với sorbitol cho người bệnh không dung nạp fructose và cho trẻ em dưới 1 tuổi.

Tránh dùng khi có giảm nhu động ruột, có nguy cơ bị tắc, chảy máu, thủng ở đường tiêu hóa, bệnh nhân mót bị mồ.

Thận trọng với người có rối loạn điện giải hay mất nước, huyết áp thấp.

Thời kỳ mang thai

Thuốc an toàn khi dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Than hoạt không bài tiết qua sữa mẹ, có thể dùng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Than hoạt nói chung ít độc.

Thường gặp: Nôn, táo bón, phân đen.

Hiếm gặp: Hít hoặc trào ngược than hoạt vào phổi ở người nửa tĩnh nửa mê, đặc biệt khi rút ống thông hoặc khi dùng chất gây nôn, hoặc đặt nhầm ống thông. Trường hợp này gây biến chứng phổi nặng, có thể dẫn đến tử vong.

Tắc ruột chỉ xảy ra khi dùng nhiều liều.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hướng dẫn người bệnh uống thuốc chậm vì uống nhanh sẽ tăng gây nôn.

Khi có nôn, có thể cho dùng than hoạt bằng truyền nhỏ giọt liên tục vào ruột với liều 15 - 25 g/giờ.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị ngộ độc cấp: Phải dùng sau khi ngộ độc càng sớm càng tốt. Người lớn, trẻ trên 13 tuổi: Liều một lần trung bình khoảng 50 g (25 - 100 g), khuấy trong 250 ml nước, lắc kỹ trước khi uống. Có thể dùng ống thông vào dạ dày. Nếu nhiễm độc nặng (hoặc biết chậm), thì nhắc lại nhiều lần từ 25 - 50 g, cách nhau từ 4 - 6 giờ. Có thể phải kéo dài tới 48 giờ.

Trẻ em: Liều lượng căn cứ vào khả năng chứa của dạ dày. Trên thực tế, thường là 0,5 - 1 g/kg. Liều không được quá 3 g/kg. Trường hợp nặng hoặc biết chậm có thể lặp lại 4 - 6 giờ sau. Để dễ uống, có thể pha thêm saccarin, đường hoặc sorbitol. Trẻ nhỏ dùng than hoạt cần được bác sĩ theo dõi cân bằng nước và điện giải.

Tương tác thuốc

Than hoạt làm giảm hấp thu của nhiều thuốc từ đường tiêu hóa và do vậy tránh dùng đồng thời thuốc điều trị đường uống. Trong xử lý ngộ độc cấp, nên dùng các thuốc phối hợp theo đường tiêm. Than hoạt làm giảm tác dụng của các thuốc gây nôn. Nếu có chỉ định, phải gây nôn trước khi dùng than hoạt.

Độ ổn định và bảo quản

Than hoạt có thể hấp thụ không khí nên cần bảo quản trong bao bì thật kín.

Thông tin qui chế

Than hoạt có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại*Carbomint; Charcoal; Acticarbine***THEOPHYLIN****Tên chung quốc tế:** Theophylline.**Mã ATC:** R03DA04.**Loại thuốc:** Thuốc giãn phế quản.**Dạng thuốc và hàm lượng**

Nang: 100 mg, 200 mg.

Nang giải phóng kéo dài: 50 mg, 60 mg, 65 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 130 mg, 200 mg, 250 mg, 260 mg, 300 mg, 400 mg.

Viên nén: 100 mg, 125 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 100 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 600 mg.

Sirô: 50 mg/5 ml.

Dung dịch: 27 mg/5 ml, 50 mg/5 ml.

Theophylin (khan), đường trực tràng: Viên đạn đặt trực tràng 350 mg.

Thuốc truyền tĩnh mạch: 0,4 mg/ml (400 mg); 0,8 mg/ml (400 và 800 mg); 1,6 mg/ml (400 và 800 mg); 2 mg/ml (200 mg); 3,2 mg/ml (800 mg); 4 mg/ml (200 và 400 mg) (theophylin khan trong dextrose 5%).

Theophylin cũng được dùng để uống và tiêm, dưới dạng aminophylin, là hỗn hợp theophylin với ethylenediamin tan trong nước gấp 20 lần so với theophylin đơn độc.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Theophylin là một xanthin có tác dụng trực tiếp làm giãn cơ trơn phế quản, làm giảm co thắt phế quản và kích thích hô hấp, thuốc được dùng trong hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính còn hồi phục. Tác dụng giãn phế quản rất ít nếu co thắt phế quản không phải là nguyên nhân chính của suy hô hấp. Thuốc kích thích cơ tim và hệ TKTW, làm giảm sức cản ngoại vi và áp lực tĩnh mạch, gây lợi tiểu. Tác dụng lợi tiểu của theophylin mạnh hơn theobromin nhưng ngắn hơn.

Các cơ chế tác dụng được lý của theophylin được đề xuất bao gồm (1) ức chế phosphodiesterase, do đó làm tăng AMP vòng nội bào, (2) tác dụng trực tiếp trên nồng độ calci nội bào, (3) tác dụng gián tiếp trên nồng độ calci nội bào thông qua tăng phân cực màng tế bào, (4) đối kháng thụ thể adenosin, đối kháng prostaglandin.

Theophylin được dùng như là một thuốc giãn phế quản trong xử trí tắc nghẽn đường thở hồi phục được, như hen phế quản. Nhìn chung thuốc chủ vận beta₂ như salbutamol là thuốc lựa chọn hàng đầu trong giãn phế quản, theophylin thường được dùng hỗ trợ cùng thuốc chủ vận beta₂ và corticosteroid ở người bệnh cần thêm tác dụng giãn phế quản. Sự kết hợp này có thể làm tăng một số tác dụng không mong muốn như hạ kali huyết. Một vài bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính cũng đáp ứng tốt với theophylin.

Thuốc trước đây cũng được dùng hỗ trợ thêm trong điều trị suy tim khi bị tắc nghẽn đường thở. Theophylin cũng được dùng để điều trị con ngừng thở ở trẻ sơ sinh.

Theophylin là thuốc giãn phế quản có hiệu lực trong hen và trước đây đã được coi là liệu pháp hàng đầu. Nhưng nay thuốc này đã bị đẩy xuống vị trí kém hơn nhiều, chủ yếu do lợi ích khiêm tốn mà thuốc đem lại, phạm vi điều trị hẹp và phải theo dõi nồng độ thuốc. Hen ban đêm có thể được cải thiện bằng các chế phẩm theophylin giải phóng chậm, nhưng các cách can thiệp khác như glucocorticoid hoặc salmeterol hít có lẽ hiệu lực hơn.

Dược động học

Hấp thu: Theophylin hấp thu nhanh và hoàn toàn dưới dạng chế phẩm lỏng, viên nang, viên nén không bao; tốc độ hấp thu (không bao gồm mức độ hấp thu) giảm bởi thức ăn và thức ăn cũng ảnh hưởng đến độ thanh thải của theophylin.

Sau khi uống dạng lỏng, nang hoặc viên nén không bao, thường đạt nồng độ đỉnh huyết thanh trong 1 - 2 giờ. Sự hấp thu các chế phẩm giải phóng chậm khác nhau đáng kể. Khi thay đổi dạng chế phẩm thì liều dùng cũng cần xem lại, không thể hoán đổi lẫn nhau được. Hấp thu qua đường trực tràng nhanh khi thụt, nhưng có thể chậm và thay đổi khi dùng dạng viên đạn. Hấp thu qua tiêm bắp chậm và không hoàn toàn.

Phân bố: Theophylin phân bố nhanh vào các dịch ngoài tế bào và các mô cơ thể và đạt cân bằng phân bố 1 giờ sau một liều tiêm tĩnh mạch. Thuốc thẩm nhập một phần vào hồng cầu. Vd là 0,45 lít/kg (0,3 - 0,7 lít/kg), phụ thuộc vào cân nặng lý tưởng, Vd giảm ở người béo, tăng ở trẻ đẻ non, người xơ gan, người già. Thuốc qua được nhau thai và phân bố được vào sữa mẹ.

Thuốc liên kết protein huyết tương khoảng 40 - 60%, nhưng giảm ở trẻ sơ sinh hoặc người lớn bị bệnh gan. Nồng độ theophylin trong huyết thanh tốt nhất điều trị giãn phế quản khoảng 10 - 20 microgam/ml (55 - 110 micromol/lít), từ 7 - 14 microgam/ml cho điều trị chứng ngừng thở ở trẻ đẻ thiếu tháng, khoảng 10 microgam/ml cho đáp ứng lợi tiểu tạm thời, nồng độ trên 20 microgam/ml thường gây ADR.

Chuyển hóa: Theophylin chuyển hóa ở gan thành acid 1,3-dimethyluric, acid 1-methyluric và 3-methylxanthin. Khử methyl thành 3-methylxanthin (có thể thành 1-methylxanthin) được xúc tác bởi cytochrom P₄₅₀ isoenzym CYP1A2; hydroxyl hóa thành acid 1,3-dimethyluric được xúc tác bởi CYP2E1 và CYP3A3. Tốc độ chuyển hóa qua gan khác nhau sẽ dẫn đến sự khác nhau lớn về độ thanh thải, nồng độ trong huyết tương và nửa đời thải trừ. Chuyển hóa qua gan bị ảnh hưởng bởi các yếu tố tuổi, tình trạng hút thuốc, bệnh tật, chế độ ăn kiêng, tương tác thuốc. Nửa đời trong huyết thanh của theophylin ở người lớn bị hen nhưng mạnh khỏe, không hút thuốc là 7 - 9 giờ, ở trẻ em là 3 - 5 giờ, ở người hút thuốc lá là 4 - 5 giờ, ở trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non là 20 - 30 giờ và ở người già không hút thuốc là 10 giờ. Nửa đời trong huyết thanh của thuốc tăng ở người suy tim hoặc mắc bệnh gan. Trạng thái ổn định thường đạt được trong vòng 48 giờ khi dùng phác đồ điều trị thích hợp.

Thải trừ: Theophylin và các chất chuyển hóa thải trừ chủ yếu qua thận. Người lớn, khoảng 10% liều thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu, nhưng ở trẻ sơ sinh, khoảng 50% liều thải trừ dưới dạng không đổi. Lượng nhỏ theophylin không chuyển hóa được bài tiết trong phân.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng và tắc nghẽn đường thở còn hồi phục do hen mạn tính hoặc do các bệnh phổi mạn tính khác:

Theo Hướng dẫn điều trị hen toàn cầu (The Global initiative for Asthma Guidelines, 2009), không khuyến cáo dùng theophylin uống làm thuốc điều trị lâu dài bệnh hen phế quản ở trẻ em ≤ 5 tuổi; đã được sử dụng có hiệu quả khi thêm vào (nhưng không được uống) cho trẻ lớn hơn hoặc người lớn khi điều trị hen phế quản nặng cùng với thuốc hít hoặc uống glucocorticoid. Không khuyến cáo dùng theophylin điều trị hen tiến triển (đợt hen nặng).

Có ít chứng cứ cho thấy theophylin (aminophylin) tiêm tĩnh mạch có thể có tác dụng khi dùng thêm ở trẻ em nằm điều trị trong phòng điều trị tăng cường vì đợt hen nặng không kiểm soát được bằng các thuốc chủ vận beta₂ hít và tiêm tĩnh mạch, ipratropium bromid và

corticosteroid tiêm tĩnh mạch; tuy vậy, hiệu quả này chưa được xác định ở người lớn. Điều trị này không được khuyến cáo.

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD):

Theophylin (chế phẩm uống tác dụng kéo dài) có thể thêm hoặc thay thế liệu pháp các thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài (như tiotropium, hoặc chất chủ vận chọn lọc beta₂ hít) ở người bệnh bị COPD nặng cần điều trị thêm vì đáp ứng không thỏa đáng hoặc do có tác dụng phụ.

Vai trò của theophylin ở người bệnh bị các đợt nặng lên của COPD còn tranh cãi. Một số nhà lâm sàng cho là không có lợi, có khi còn có tác dụng xấu.

Liều cao chế phẩm theophylin giải phóng chậm tuy đã được chứng minh có tác dụng trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, nhưng không phải là thuốc được ưa dùng vì có tiềm năng độc tính.

Con ngừng thở ở trẻ thiếu tháng:

Aminophylin (tiêm tĩnh mạch hoặc uống) cũng được chỉ định để xử trí con ngừng thở tái diễn ở trẻ thiếu tháng (con ngừng thở lâu trên 15 giây, kèm theo tim đập chậm và xanh tím). Vì tính chất độc tiềm tàng, phải cân nhắc cẩn thận khi dùng thuốc cho trẻ dưới 1 tuổi. Cafein thường được ưa dùng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với các xanthin hoặc các thành phần của thuốc.

Bệnh loét dạ dày tá tràng đang hoạt động, co giật, động kinh không kiểm soát được.

Thận trọng

Không tiêm tĩnh mạch theophylin cho người bệnh đã dùng theophylin uống vì có thể xảy ra loạn nhịp tim gây tử vong. Bao giờ cũng phải bắt đầu điều trị hen với thuốc kích thích beta₂ và corticosteroid. Không dùng đồng thời theophylin với những thuốc xanthin khác.

Những người hút thuốc có thể cần liều lớn hơn hoặc nhiều lần hơn, vì độ thanh thải theophylin có thể tăng và nửa đời giảm ở người nghiện thuốc lá so với người không hút thuốc. Nửa đời cũng giảm ở người nghiện rượu. Nửa đời của theophylin tăng trong suy tim, xơ gan, nhiễm virus, suy gan và ở người cao tuổi. Nói chung phải giảm liều và theo dõi cẩn thận nồng độ theophylin huyết thanh ở những người bệnh này.

Dùng thận trọng theophylin ở người có loét dạ dày, tăng nồng tuyến giáp, tăng nhãn áp, đái tháo đường, giảm oxygen máu nặng, tăng huyết áp, động kinh.

Dùng thận trọng theophylin cho người có đau thắt ngực hoặc thương tổn cơ tim vì khi cơ tim bị kích thích có thể có hại. Vì theophylin có thể gây loạn nhịp và/hoặc làm xáo trộn loạn nhịp có sẵn, bất cứ một thay đổi đáng kể nào về tần số và/hoặc nhịp tim đều cần theo dõi điện tâm đồ và các thăm khám khác.

Do hấp thu và tích lũy thất thường và không thể tiên đoán, nên thuốc đạn trực tràng theophylin có khuynh hướng gây độc nhiều hơn những dạng thuốc khác và do đó thường không được sử dụng.

Thời kỳ mang thai

Theophylin dễ dàng vào nhau thai. Tuy chưa thấy có bằng chứng độc hại đối với thai khi mẹ dùng theophylin nhưng phải dùng theophylin thận trọng ở người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Theophylin phân bố trong sữa với nồng độ bằng 70% nồng độ trong huyết thanh và đôi khi có thể gây kích thích hoặc những dấu hiệu độc hại ở trẻ nhỏ bú sữa mẹ. Vì theophylin có thể gây ADR nghiêm trọng ở trẻ nhỏ bú sữa, phải cân nhắc xem nên ngừng cho con bú hay ngừng dùng thuốc, căn cứ tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Theophylin gây kích ứng dạ dày - ruột và kích thích hệ TKTW với bất kỳ đường dùng thuốc nào. ADR về TKTW thường nghiêm trọng hơn ở trẻ em so với người lớn. Tiêm tĩnh mạch aminophylin cho người bệnh đã dùng theophylin uống có thể gây loạn nhịp tim dẫn đến tử vong.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Nhịp tim nhanh.

TKTW: Tình trạng kích động, bồn chồn.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

TKTW: Mất ngủ, kích thích, động kinh.

Da: Ban da.

Tiêu hóa: Kích ứng dạ dày.

Thần kinh - cơ và xương: Run.

Khác: Phản ứng dị ứng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều lượng theophylin thường làm giảm tỷ lệ xảy ra và mức độ nghiêm trọng của các về dạ dày và TKTW, tuy vậy, nếu ADR này vẫn còn, hãy ngừng thuốc. Các ADR về tim mạch thường nhẹ và tự hết. Tiêm tĩnh mạch nhanh aminophylin có thể gây chóng mặt, ngất, ngừng tim. Phải tiêm rất chậm.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Uống: Thuốc có thể uống trước hoặc sau bữa ăn, với một cốc nước đầy, hoặc uống cùng thuốc kháng acid để giảm thiểu kích ứng tại chỗ. Thuốc giải phóng chậm không được nhai hoặc nghiền thuốc. **Tĩnh mạch:** Thuốc có thể tiêm tĩnh mạch rất chậm (trong vòng 20 - 30 phút, liều nạp trên 30 phút) dạng không pha loãng, hoặc tiêm truyền tĩnh mạch chậm sau khi đã pha thuốc vào một lượng lớn dịch truyền (tốc độ truyền không quá 25 mg/phút). Nếu trong quá trình truyền liều nạp có xảy ra các phản ứng phụ cấp tính, ngừng truyền 5 - 10 phút hoặc truyền với tốc độ chậm hơn.

Thuốc đạn theophylin bình thường không nên dùng vì hấp thu và tích lũy thất thường không dự đoán được.

Đối với người béo phì, liều lượng được tính theo cân nặng lý tưởng của người bình thường tương ứng.

Theophylin được dùng dưới dạng khan hoặc hydrat. Liều dùng của thuốc thường được tính theo dạng khan. 1,1 mg theophylin hydrat tương đương với 1 mg theophylin.

Liều lượng:

Liều theophylin phải tính theo từng người bệnh, dựa trên nồng độ thuốc ổn định trong huyết thanh và cân nặng lý tưởng.

Triệu chứng cấp:

Liều tấn công (liều nạp):

Trẻ em và người lớn:

Đợt cấp của hen phế quản: Tuy theophylin có thể dùng để làm đỡ các triệu chứng của hen, nhưng hiện nay không được dùng để điều trị đợt cấp của hen.

Điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính: Theophylin được coi là liệu pháp tiêm tĩnh mạch hàng hai trong khoa cấp cứu hoặc trong bệnh viện khi điều trị bằng các thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn ít kết quả.

Nếu người bệnh không dùng theophylin trong vòng 24 giờ trước đó: Liều nạp là 4,6 mg/kg (tương đương 5,8 mg aminophylin) tiêm tĩnh mạch hoặc 5 mg/kg uống. Liều nạp sao cho đạt nồng độ thuốc trong huyết thanh xấp xỉ 10 microgam/ml. Liều nạp phải cho trên tĩnh mạch (ra dùng) hoặc uống viên hấp thu nhanh (không dùng viên tác dụng kéo dài). Chú ý: Trung bình cứ mỗi liều 1 mg/kg làm nồng độ theophylin huyết tăng 2 microgam/ml.

Nếu người bệnh đã dùng theophylin trong vòng 24 giờ trước đó: Không khuyến cáo liều nạp nếu chưa xác định nồng độ theophylin huyết thanh. Liều nạp được tính theo công thức sau:

Liều = (Nồng độ theophylin huyết thanh mong muốn - Nồng độ theophylin huyết thanh đo được) × Vd.

Liều duy trì: Trẻ em và người lớn:

Sau khi dùng liều nạp, liều duy trì bằng cách truyền tĩnh mạch liên tục với tốc độ sau:

(Ghi chú: Truyền cho đến khi nồng độ đích theophylin huyết thanh cần có là 10 microgam/ml, trừ khi có chỉ dẫn khác. Liều đầu tiên giảm ở người có thanh thải theophylin giảm. Liều dùng được điều chỉnh theo nồng độ theophylin đo được trong huyết thanh trong khoảng 12 giờ đến 24 giờ đầu).

Trẻ nhỏ 6 - 52 tuần tuổi: Liều (mg/kg/giờ) = $0,008 \times \text{tuổi} (\text{tính theo tuần}) + 0,21$.

Trẻ 1 - 9 tuổi: 0,8 mg/kg/giờ.

Trẻ 9 - 12 tuổi: 0,7 mg/kg/giờ.

Trẻ 12 - 16 tuổi (hút thuốc hoặc hút cồn sa): 0,7 mg/kg/giờ

Trẻ 12 - 16 tuổi (không hút thuốc): 0,5 mg/kg/giờ, tối đa 900 mg/ngày, trừ khi nồng độ thuốc trong huyết thanh thấp cần dùng liều lớn hơn.

Người lớn 16 - 60 tuổi (khỏe mạnh, không hút thuốc): 0,4 mg/kg/giờ, tối đa 900 mg/ngày, trừ khi nồng độ thuốc trong huyết thanh thấp cần dùng liều lớn hơn.

Người lớn trên 60 tuổi: 0,3 mg/kg/giờ, tối đa 400 mg/ngày trừ khi nồng độ thuốc trong huyết thanh thấp cần dùng liều lớn hơn.

Bệnh mạn tính:

Hướng dẫn mới nhất cho rằng nên dùng liều theophylin thấp hơn, không dùng liều > 10 mg/kg/ngày cho trẻ ≥ 1 tuổi hoặc người lớn.

Dung dịch uống:

Trẻ < 1 tuổi: Liều được điều chỉnh theo nồng độ đỉnh ổn định theophylin huyết thanh. Thời gian đạt trạng thái ổn định phụ thuộc nhiều vào tuổi và các yếu tố ảnh hưởng đến thanh thải của thuốc:

Trẻ đẻ đủ tháng và < 26 tuần tuổi: Tổng liều hàng ngày (mg) = [(0,2 × số tuần tuổi) + 5] × thể trọng (kg); chia thành 3 liều, dùng cách nhau 8 giờ.

Trẻ đẻ đủ tháng và ≥ 26 tuần tuổi và < 52 tuần tuổi: Tổng liều hàng ngày (mg) = [(0,2 × số tuần tuổi) + 5] × thể trọng (kg); chia thành 4 liều, dùng cách nhau 6 giờ.

Trẻ ≥ 1 tuổi và < 45 kg: Liều đầu tiên: 10 - 14 mg/kg/ngày (tối đa 300 mg/ngày), chia thành nhiều liều, dùng cách nhau 4 - 6 giờ.

Liều duy trì: Tới 20 mg/kg/ngày (tối đa 600 mg/ngày).

Trẻ > 45 kg và người lớn: Liều đầu tiên 300 mg/ngày, chia thành nhiều liều, dùng cách nhau 6 - 8 giờ. Liều duy trì: 400 - 600 mg/ngày (tối đa 600 mg/ngày).

Uống viên giải phóng kéo dài:

Trẻ ≥ 1 tuổi và < 45 kg: Đầu tiên: 10 - 14 mg/kg, 1 lần/ngày (tối đa 300 mg/ngày); liều duy trì tới 20 mg/kg/ngày (tối đa 600 mg/ngày).

Trẻ em > 45 kg và người lớn: Liều đầu tiên: 300 - 400 mg, 1 lần/ngày; liều duy trì là 400 - 600 mg, 1 lần/ngày (tối đa 600 mg/ngày).

Điều chỉnh liều sau khi đo nồng độ theophylin huyết thanh:

Hen: Giới hạn bình thường: Trẻ em: 5 - 10 microgam/ml, người lớn: 5 - 15 microgam/ml; duy trì liều nếu đáp ứng tốt. Kiểm tra lại nồng độ theophylin huyết thanh cách 24 giờ (đối với liều tĩnh mạch cấp) hoặc 6 tới 12 tháng (liều uống). Nếu nồng độ theophylin huyết thanh ≥ 15 microgam/ml, điều chỉnh giảm khoảng 10% liều dùng.

Chú ý: Kiểm tra lại nồng độ theophylin huyết thanh sau uống thuốc 3 ngày hoặc sau tiêm tĩnh mạch 12 giờ (trẻ em), 24 giờ (người lớn).

Bệnh nhân duy trì liều uống có thể phải đánh giá lại cứ sau khoảng 6 - 10 tháng dùng thuốc.

Điều chỉnh liều ở người suy gan:

Độ thanh thải của thuốc có thể giảm 50% hoặc nhiều hơn ở những bệnh nhân xơ gan, viêm gan cấp, úm mật. Phải chú ý theo dõi nồng độ thuốc trong huyết thanh để giám liều thích hợp.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp theophylin với conivaptan, deferasirox, lobenguan I 123.

Theophylin làm tăng thải trừ lithi và có thể làm giảm hiệu lực điều trị của lithi. Khi dùng đồng thời với theophylin có thể phải dùng liều lithi cao hơn.

Theophylin có thể biểu lộ độc tính hiệp đồng với ephedrin và những thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm khác và khi dùng đồng thời, những thuốc này có thể làm cho người bệnh càng dễ có loạn nhịp tim.

Cimetidin, liều cao allopurinol, thuốc tránh thai uống, propranolol, ciprofloxacin, erythromycin, fluvoxamin và troleanomycin, disulfiram có thể làm tăng nồng độ theophylin huyết thanh do làm giảm độ thanh thải theophylin.

Rifampicin có thể làm giảm nồng độ theophylin huyết thanh do làm tăng độ thanh thải theophylin ở gan.

Việc dùng đồng thời theophylin với phenytoin, carbamazepin hoặc barbiturat có thể dẫn đến giảm nồng độ trong huyết thanh của một hoặc cả hai thuốc do làm tăng chuyển hóa ở gan.

Methotrexat có thể làm giảm độ thanh thải theophylin, cần theo dõi nồng độ theophylin huyết tương ở người bệnh dùng theophylin đồng thời với methotrexat.

Độ thanh thải của theophylin có thể giảm do tương tác với các thuốc như allopurinol, một vài thuốc chống loạn nhịp, cimetidin, disulfiram, fluvoxamin, interferon alpha, thuốc kháng khuẩn nhóm macrolid và quinolon, thuốc tránh thai uống, tiabendazol và viloxazin. Liều của theophylin có thể phải giảm.

Phenytoin và một vài thuốc chống động kinh khác, ritonavir, rifampicin và sulfipyrazon có thể làm tăng thanh thải theophylin, đòi hỏi điều chỉnh liều theophylin cho thích hợp.

Các xanthin có thể gây hạ kali huyết trầm trọng do hạ oxi huyết hoặc kết hợp với thuốc chủ vận beta₂, corticosteroid, thuốc lợi tiểu. Độc tính hiệp đồng khi dùng theophylin cùng halothan hoặc ketamin, và theophylin có thể đối kháng tác dụng với adenosin và cạnh tranh thuốc chẹn thần kinh cơ.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén theophylin khan được bảo quản trong đồ đựng kín, nơi khô ráo, ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Thuốc tiêm theophylin được bảo quản ở nhiệt độ 25 °C và tránh đông băng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngộ độc theophylin có nhiều khả năng xảy ra nhất khi nồng độ theophylin huyết thanh vượt quá 20 microgam/ml. Chán ăn, buồn nôn và thịnh thoảng nôn, tiêu chảy, mất ngủ, kích thích, bồn chồn và đau đầu thường xảy ra. Những triệu chứng phân biệt về ngộ độc theophylin có thể gồm hành vi hung cảm kích động, nôn thường xuyên, khát cực độ, sốt nhẹ, ủ tai, đánh trống ngực và loạn nhịp. Co giật có thể xảy ra mà không có những triệu chứng báo trước khác về ngộ độc và thường dẫn đến tử vong. Việc tiêm tĩnh mạch aminophylin cho người bệnh đã dùng theophylin uống có thể gây loạn nhịp chết người.

Xử trí: Nếu co giật không xảy ra khi bị quá liều cấp tính, phải loại thuốc khỏi dạ dày ngay bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày, sau đó cho uống than hoạt và thuốc tây. Khi người bệnh hôn mê, co giật, hoặc không có phản xạ hầu, có thể rửa dạ dày nếu người bệnh được đặt một ống nội khí quản để tránh hít sặc dịch dạ dày vào đường

hở hắp. Khi người bệnh đang trong cơn co giật, trước hết phải làm thông thoáng đường thở và cho thở oxygen, có thể điều trị cơn co giật bằng cách tiêm tĩnh mạch diazepam 0,1 - 0,3 mg/kg, tối đa đến 10 mg.

Cần phục hồi cân bằng nước và điện giải. Trong những tình huống đe dọa sự sống, có thể dùng phenothiazin đối với sốt cao khó chữa và propranolol đối với chứng tim đập quá nhanh. Nói chung, theophylin được chuyển hóa nhanh và không cần thẩm tách máu. Ở người có suy tim sung huyết hoặc bệnh gan, thẩm tách máu có thể làm tăng thanh thải theophylin gấp 2 lần.

Thông tin qui chế

Theophylin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Theophylin 200.

THIAMAZOL

Tên chung quốc tế: Thiamazole.

Mã ATC: H03BB02.

Loại thuốc: Thuốc kháng giáp, dẫn chất thioimidazol.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg, 10 mg và 20 mg.

Được lý và cơ chế tác dụng

Thiamazol là một thuốc kháng giáp tổng hợp, dẫn chất thioimidazol có tác dụng ức chế quá trình tổng hợp hormon tuyến giáp bằng cách làm thay đổi phản ứng kết hợp iodid đã được oxy hóa vào gốc tyrosin của phân tử thyroglobulin và phản ứng cặp đôi phân tử iodothyrosin thành iodothyronin. Ngoài ra, thiamazol còn ức chế enzym peroxidase của tuyến giáp dẫn đến ngăn cản sự oxy hóa iodid và iodothyrosin thành dạng có hoạt tính. Thiamazol không ức chế tác dụng của hormon tuyến giáp đã hình thành trong tuyến giáp hoặc có trong tuần hoàn, không ức chế giải phóng hormon tuyến giáp, cũng không ảnh hưởng đến hiệu quả của hormon tuyến giáp đưa từ ngoài vào. Do đó, thiamazol không có tác dụng trong điều trị nhiễm độc giáp do dùng quá liều hormon tuyến giáp.

Trong trường hợp tuyến giáp đã có một nồng độ iod tương đối cao (do dùng iod từ trước hoặc do dùng iod phóng xạ trong chẩn đoán) cơ thể sẽ đáp ứng chậm với thiamazol.

Thiamazol không chữa được nguyên nhân gây ra cường giáp và thường không được dùng kéo dài để điều trị cường giáp.

Nếu dùng thiamazol liều quá cao và thời gian dùng quá dài dễ gây thiểu năng giáp. Nồng độ hormon tuyến giáp giảm làm cho tuyến yên tăng tiết TSH (thyreo-stimulating hormone). TSH kích thích lại sự phát triển tuyến giáp, có thể gây ra bướu giáp. Để tránh hiện tượng này, khi chức năng tuyến giáp đã trở về bình thường, phải dùng liều thấp vừa phải, để chỉ ức chế sự sản xuất hormon tuyến giáp ở một mức độ nhất định, hoặc kết hợp dùng hormon tuyến giáp tổng hợp như levothyroxin, để tuyến yên không tăng tiết TSH. Khác với thuốc kháng giáp thuộc dẫn chất thiouracil (benzylthiouracil, propylthiouracil, methylthiouracil), thiamazol không ức chế sự khử iod ở ngoại vi của thyroxin thành triiodothyronin (tác dụng của triiodothyronin mạnh hơn nhiều so với thyroxin). Do đó, trong điều trị cơn nhiễm độc giáp, propylthiouracil thường được ưu dùng hơn.

Tính theo trọng lượng, thiamazol mạnh hơn benzylthiouracil và propylthiouracil (gấp 10 lần). Trong một nghiên cứu, nồng độ thyroxin và triiodothyronin trong máu giảm có ý nghĩa sau 5 ngày

dùng thiamazol 40 mg mỗi ngày. Tác dụng tối đa đạt được sau 4 - 7 tuần.

Dược động học

Thiamazol hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa sau khi uống. Nếu uống cùng với thức ăn, không tiên đoán được hấp thu. Sinh khả dụng đạt 93%. Đặt trực tràng, thuốc hấp thu như khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1 giờ sau khi uống. Cho người khỏe mạnh uống 60 mg thiamazol, nồng độ đỉnh đạt được là 1,18 microgam/ml.

Thiamazol tập trung nhiều vào tuyến giáp. Thể tích phân bố 0,6 lít/kg. Thuốc liên kết với protein trong huyết tương không đáng kể. Thiamazol qua được hàng rào nhau thai và tiết được vào sữa mẹ với nồng độ gần bằng nồng độ trong huyết tương của mẹ. Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan. Chưa phát hiện được các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Nửa đời thải trừ của thiamazol khoảng 3 - 6 giờ. Khi suy gan, nửa đời thải trừ có thể kéo dài. Thuốc được thải trừ trong nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa, chỉ có dưới 10% ở dạng thuốc không biến đổi.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng nhiễm độc giáp (kể cả bệnh Graves-Basedow). Điều trị trước khi phẫu thuật tuyến giáp do cường giáp để đề phòng cơn nhiễm độc giáp có thể xảy ra.

Điều trị bổ trợ trước và trong khi điều trị iod phóng xạ (¹³¹I).

Điều trị cơn nhiễm độc giáp (nhưng propylthiouracil thường được chỉ định hơn) trước khi dùng muối iod. Thường dùng đồng thời với một thuốc chẹn beta giao cảm như propranolol, đặc biệt khi có các triệu chứng tim mạch (ví dụ nhịp tim nhanh).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Suy gan nặng.

Người đang có các bệnh nặng về máu (suy tủy, mắt bạch cầu hạt). Phụ nữ đang cho con bú.

Thận trọng

Phải có bác sĩ chuyên khoa chỉ định điều trị. Trong quá trình điều trị, đặc biệt trong những tháng đầu, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận. Nếu người bệnh xuất hiện triệu chứng: Viêm họng, phát ban trên da, sốt, rét run, đau đầu hoặc mệt mỏi toàn thân cần theo dõi số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu vì có thể xảy ra thoái hóa bạch cầu hạt, suy tủy, nhất là người bệnh cao tuổi hoặc dùng liều từ 40 mg/ngày trở lên. Xét nghiệm này cần được thực hiện trước khi điều trị và hàng tuần trong 6 tháng đầu điều trị. Khi xuất hiện thoái hóa bạch cầu hạt, suy tủy, sốt, viêm da tróc vảy, suy giảm chức năng gan, cần phải ngừng thuốc và sử dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng cho bệnh nhân.

Theo dõi thời gian prothrombin trước và trong quá trình điều trị nếu thấy xuất huyết, đặc biệt là trước phẫu thuật.

Thời kỳ mang thai

Thiamazol đi qua nhau thai, nên có thể gây hại cho thai nhi (bướu cổ, giảm năng giáp, một số dị tật bẩm sinh), nhưng nguy cơ thực sự thường thấp, đặc biệt khi dùng liều thấp.

Cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ giữa điều trị và không điều trị. Trong trường hợp phải điều trị, propylthiouracil thường được chọn dùng hơn, vì thuốc qua nhau thai ít hơn thiamazol. Khi dùng thiamazol, phải dùng liều thấp nhất có hiệu lực để duy trì chức năng giáp của người mẹ ở mức cao trong giới hạn bình thường của người mang thai bình thường, đặc biệt trong 3 tháng cuối thai kỳ. Giảm năng giáp và bướu cổ ở thai nhi thường xảy ra khi dùng thuốc kháng giáp tới gần ngày sinh, vì tuyến giáp thai nhi chưa sản xuất hormon giáp cho tới tuần thứ 11 hoặc 12 thai kỳ. Tăng năng

giáp có thể giảm ở người mẹ khi thai tiến triển, nên ở một số người có thể giảm liều thiamazol, có khi ngừng điều trị trong 2 - 3 tuần trước khi đẻ.

Hormon giáp qua nhau thai rất ít, nên ít có khả năng bảo vệ cho thai nhi. Không nên dùng các hormon giáp trong khi mang thai, vì thuốc có thể che lấp các dấu hiệu thoái lui của cường giáp, và tránh được tăng liều thiamazol một cách vô ích, gây thêm tác hại cho mẹ và thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Thiamazol vào được sữa mẹ, gây tai biến cho trẻ. Nồng độ thuốc trong huyết tương và sữa mẹ gần bằng nhau; vì vậy, không cho con bú khi mẹ dùng thiamazol.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tai biến xảy ra phụ thuộc vào liều dùng, đa số các trường hợp là mất bạch cầu hạt, thường xảy ra trong 4 - 8 tuần đầu tiên và hiếm xảy ra sau 4 tháng điều trị.

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Giảm bạch cầu thường nhẹ ở 12% người lớn và 25% trẻ em. Nhưng khoảng 10% người bệnh cường giáp không điều trị, bạch cầu thường cũng giảm còn dưới 4 000/mm³.

Da: Ban da, ngứa, rụng tóc (3 - 5%).

Toàn thân: Nhức đầu, sốt vừa và thoáng qua.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Mất bạch cầu hạt (0,4%) biểu hiện là sốt nặng, ón lạnh, viêm họng hoặc nhiễm khuẩn khác, ho, đau miệng, giọng khàn. Thường xảy ra nhiều hơn nếu là người bệnh cao tuổi hoặc dùng liều từ 40 mg/ngày trở lên.

Tim mạch: Viêm mạch, nhịp tim nhanh.

Cơ khớp: Đau khớp, viêm khớp, đau cơ.

Thần kinh ngoại vi: Viêm dây thần kinh ngoại biên.

Tiêu hóa: Mất vị giác, buồn nôn, nôn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Suy tụy, mất bạch cầu hạt; giảm tiểu cầu, giảm prothrombin huyết, biểu hiện băng xuất huyết, bầm tím da, phân đen, có máu trong nước tiểu hoặc phân, các chấm đỏ trên da.

Gan: Vàng da ú mực, viêm gan, hoại tử gan.

Thận: Viêm thận.

Phổi: Viêm phổi kẽ.

Chuyển hóa: Dùng lâu có thể sinh ra giảm năng giáp, tăng thể tích bướu giáp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phát ban, ngứa, thường ở dạng dát sần, thường mất đi trong quá trình điều trị, hoặc ngừng thuốc nếu thấy phát ban nặng.

Khi người bệnh thấy đau họng, nhiễm khuẩn, ban da, sốt, ón lạnh, phải đến thầy thuốc kiểm tra huyết học. Nếu thấy mất bạch cầu hạt, suy tụy, phải ngừng điều trị, chăm sóc, điều trị triệu chứng và có thể phải truyền máu.

Nếu thấy các dấu hiệu độc với gan như vàng da ú mực, hoại tử gan, phải ngừng thuốc. Tuy rất hiếm, nhưng đã thấy có trường hợp tử vong. Vàng da có thể kéo dài trên 10 tuần sau khi ngừng thiamazol. Trong trường hợp các triệu chứng về tim mạch của nhiễm độc giáp nổi trội, đặc biệt là nhịp tim nhanh, cần phối hợp dùng thuốc chẹn beta như propranolol, atenolol.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc không chữa khỏi nguyên nhân gây cường giáp. Tùy theo mức độ nặng của bệnh cường giáp mà chọn liều dùng thích hợp. Đối với người lớn, liều uống hàng ngày 15 - 60 mg, được chia đều làm 3 lần, mỗi lần cách nhau 8 giờ. Thuốc có thể uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần, hiệu quả có thể kém, nhưng ở một số người, tác dụng phụ ít hơn và người bệnh dễ chấp nhận hơn.

Phải ngừng thiamazol 2 - 4 ngày trước khi dùng liệu pháp iod phóng xạ để tránh ảnh hưởng đến liệu pháp này. Nếu cần có thể tiếp tục cho lại thiamazol 3 - 7 ngày sau, cho tới khi liệu pháp iod phóng xạ phát huy tác dụng.

Thời gian dùng thuốc để đạt được bệnh thoái lui phải lâu dài, thường dao động từ 6 tháng đến 1 - 2 năm.

Liều lượng:

Người lớn và thiếu niên:

Cường giáp:

Liều ban đầu: Cường giáp nhẹ: Uống ngày 15 mg, chia đều làm 3 lần, cách nhau 8 giờ.

Cường giáp vừa: Uống ngày 30 - 40 mg, chia đều làm 3 lần, cách nhau 8 giờ.

Cường giáp nặng: Uống ngày 60 mg, chia đều làm 3 lần, cách nhau 8 giờ.

Liệu duy trì: Uống ngày 5 - 15 mg, chia làm 3 lần, cách nhau 8 giờ.

Triệu chứng cường giáp thường đỡ trong vòng 1 - 3 tuần và hết trong vòng 1 - 2 tháng khi dùng liều ban đầu. Khi đã đạt được tình trạng bình giáp, giảm liều dần tới liều duy trì (ngày 5 - 15 mg).

Do nguy cơ cao bị mất bạch cầu hạt với liều lớn 40 mg mỗi ngày, nên dùng liều thấp hơn 30 mg/ngày mỗi khi có thể.

Cơn nhiễm độc giáp: Uống 15 - 20 mg, cứ 4 giờ một lần trong ngày đầu, kèm theo các biện pháp điều trị khác. Liều được điều chỉnh tùy theo đáp ứng của người bệnh.

Trẻ em:

Cường giáp: Liều ban đầu: Uống ngày 0,4 mg/kg (400 microgam/kg), chia đều làm 3 lần.

Liệu duy trì: Uống ngày 0,2 mg/kg (200 microgam/kg) chia đều làm 3 lần, cách nhau 8 giờ.

Tương tác thuốc

Với aminophylin, oxtriphylin hoặc theophylin: Khi cường giáp, sự chuyển hóa các thuốc này tăng. Dùng thiamazol, nếu tuyến giáp trở về bình thường, cần giảm liều các thuốc này.

Với amiodaron, iodoglycerol, iod hoặc kali iodid: Các thuốc có iod làm giảm đáp ứng của cơ thể với thiamazol, vì vậy, phải dùng liều thiamazol tăng (amiodaron có 37% iod).

Với thuốc chống đông dẫn chất coumarin hoặc indandion: Thiamazol có thể làm giảm prothrombin huyết, nên tác dụng của các thuốc chống đông uống tăng lên. Do đó, cần điều chỉnh liều thuốc chống đông dựa vào thời gian prothrombin.

Với thuốc chẹn beta, glycosid tim: Cường giáp làm tăng chuyển hóa và thải trừ thuốc chẹn beta hoặc glycosid tim, cần giảm liều các thuốc này khi tuyến giáp người bệnh trở về bình thường do dùng thiamazol.

Với muối iod phóng xạ ¹³¹I: Thiamazol làm giảm thu nạp ¹³¹I vào tuyến giáp. Nếu ngừng thiamazol đột ngột, thì sau khoảng 5 ngày, sự thu nạp ¹³¹I sẽ tăng trở lại.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén thiamazol được để trong đồ bao gói kín, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Dùng quá liều thiamazol sẽ gây ra rất nhiều tai biến như phản tác dụng không mong muốn đã nêu, nhưng mức độ nặng hơn. Biểu hiện thường thấy là buồn nôn, nôn, đau thượng vị, nhức đầu, sốt, đau khớp, ngứa, phù, giảm các huyết cầu. Nhưng nghiêm trọng nhất là suy tụy, mất bạch cầu hạt. Trong một số trường hợp quá liều thiamizol có thể gặp: Viêm da tróc vảy, viêm gan, kích thích thần kinh hoặc trầm cảm.

Nếu vừa mới uống thuốc quá liều, phải gây nôn hoặc rửa dạ dày.

Nếu người bệnh hôn mê, lên cơn co giật hoặc không có phản xạ

nôn, có thể rửa dạ dày sau khi đã đặt ống nội khí quản có bóng căng để tránh hít phải các chất chứa trong dạ dày. Cần chăm sóc y tế, điều trị triệu chứng, có thể phải dùng kháng sinh hoặc corticoid, truyền máu nếu suy tủy và giảm bạch cầu nặng.

Thông tin quy chế

Thiamazol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Metizol; Onandis; Thyrozol.

THIAMIN (Vitamin B₁)

Tên chung quốc tế: Thiamine.

Mã ATC: A11DA01.

Loại thuốc: Vitamin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 300 mg.

Óng tiêm chứa thiamin dạng muối hydroclorid: 50 mg/1 ml, 100 mg/2 ml. Mỗi óng còn có natri clorid và nước cất tiêm, pH 3,5 - 4,2.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Thiamin là một vitamin tan trong nước, thuộc nhóm B.

Thiamin kết hợp với adenosin triphosphat (ATP) trong gan, thận và bạch cầu tạo thành dạng thiamin diphosphat (thiamin pyrophosphat) có hoạt tính sinh lý. Thiamin diphosphat là coenzym chuyển hóa carbohydrate làm nhiệm vụ khử carboxyl của các alpha-cetoacid như pyruvat và alpha-cetoglutarat và trong việc sử dụng pentose trong chu trình hexose monophosphate.

Thiamin thường được dùng dưới dạng muối hydroclorid hoặc nitrat, ngoài ra còn dùng dạng muối decamsylat, disulfid, monophosphate hoặc pyrophosphate (cocarboxylase). Những dạng kết hợp khác được coi như vitamin B₁ có hoạt tính cũng có thể được dùng thay thế thiamin như benfotiamin, cycotiamin, octotiamin...

Lượng thiamin ăn vào hàng ngày cần 0,9 - 1,5 mg cho nam và 0,8 - 1,1 mg cho nữ khỏe mạnh. Nhu cầu thiamin có liên quan trực tiếp với lượng dùng carbohydrate và tốc độ chuyển hóa. Điều này có ý nghĩa thực tiễn trong nuôi dưỡng người bệnh bằng đường tĩnh mạch và ở người bệnh có nguồn năng lượng calo lấy chủ yếu từ dextrose (glucose).

Khi thiếu hụt thiamin cũng như thiamin diphosphate, sự oxy hóa các alpha-cetoacid bị ảnh hưởng, do acid pyruvic không thể chuyển thành acetyl-CoA để tiếp tục vào con đường oxy hóa hiếu khí thông thường (chu trình Krebs), làm cho nồng độ acid pyruvic trong máu tăng lên và tiếp tục biến đổi thành acid lactic. Thêm vào đó, do giảm sự tạo thành NADH trong chu kỳ Krebs kích thích sự phân giải glucose ky khí và sinh ra acid lactic nhiều hơn. Vì vậy nhiễm độc acid lactic có thể xảy ra khi thiếu thiamin.

Thiếu hụt thiamin sẽ gây ra beriberi (bệnh tê phù). Thiếu hụt nhẹ biểu hiện trên hệ thần kinh (beriberi khô) như viêm dây thần kinh ngoại biên, rối loạn cảm giác các chi, có thể tăng hoặc mất cảm giác. Trong lực cơ giảm dần và có thể gây ra chứng bại chi hoặc liệt một chi nào đó. Thiếu hụt trầm trọng gây rối loạn nhân cách, trầm cảm, thiếu sáng kiến và trí nhớ kém như trong bệnh não Wernicke và nếu điều trị muộn gây loạn tâm thần Korsakoff.

Các triệu chứng tim mạch do thiếu hụt thiamin bao gồm khó thở khi gắng sức, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh và các rối loạn khác trên tim được biểu hiện bằng những thay đổi điện tâm đồ

(chủ yếu sóng R thấp, sóng T đảo ngược và kéo dài đoạn Q - T) và bằng suy tim có cung lượng tim cao. Sự suy tim như vậy được gọi là "beriberi ướt"; phù tăng mạnh là do hậu quả của giảm protein huyết nếu dùng không đủ protein, hoặc của bệnh gan kết hợp với suy chức năng tâm thất.

Thiếu hụt thiamin có thể xảy ra do nhiều nguyên nhân như sau: Tuy có sẵn trong thực phẩm nhưng do kém bền với nhiệt độ và ánh sáng nên quá trình bảo quản, chế biến không đúng sẽ làm giảm nhanh hàm lượng vitamin này.

Do nhu cầu tăng, nhưng cung cấp không đủ: Tuổi dậy thì, mang thai, cho con bú, óm nặng, nghiện rượu, nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch.

Do giảm hấp thu: Īa chảy kéo dài, người cao tuổi.

Do mất nhiều vitamin này khi thẩm phân phúc mạc, thẩm phân thận nhân tạo.

Dược động học

Sự hấp thu thiamin trong ăn uống hàng ngày qua đường tiêu hóa là do sự vận chuyển tích cực phụ thuộc Na⁺. Sau khi uống liều thấp, thiamin hydrochlorid được hấp thu nhanh. Tuy nhiên khi nồng độ thiamin trong đường tiêu hóa cao thì sự khuếch tán thụ động cũng quan trọng, và tổng lượng hấp thu thuốc khi uống liều cao được giới hạn là 4 - 8 mg. Hấp thu qua đường tiêu hóa giảm khi người bệnh bị bệnh gan mạn tính, giảm hấp thu. Tốc độ hấp thu qua đường tiêu hóa sẽ giảm khi uống thuốc trong bữa ăn. Sau khi tiêm bắp, thiamin cũng được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Phân bố vào đa số các mô và sữa.

Ở người lớn, kho chứa thiamin ước tính 30 mg và khoảng 1 mg thiamin bị giáng hóa hoàn toàn mỗi ngày trong các mô, đây chính là lượng tối thiểu cần hàng ngày. Khi hấp thu ở mức thấp này, có rất ít hoặc không thấy thiamin thải trừ qua nước tiểu. Khi hấp thu vượt quá nhu cầu tối thiểu, các kho chứa thiamin ở các mô được bão hòa, lượng thải trừ qua nước tiểu cả dưới dạng phân tử thiamin nguyên vẹn và dạng đã chuyển hóa. Khi hấp thu thiamin tăng lên hon nula, thải trừ dưới dạng thiamin chưa biến đổi sẽ tăng hơn.

Chỉ định

Điều trị và phòng bệnh thiếu thiamin. Hội chứng Wernicke và hội chứng Korsakoff, viêm dây thần kinh do rượu, beriberi, bệnh tim mạch có nguồn gốc do dinh dưỡng ở người nghiện rượu mạn tính, phụ nữ mang thai, người có rối loạn đường tiêu hóa và những người nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch, thẩm phân màng bụng và thận nhân tạo.

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với thiamin và các thành phần khác của chế phẩm.

Thời kỳ mang thai

Không có nguy cơ nào được biết.

Khẩu phần ăn uống cần cho người mang thai là 1,5 mg thiamin. Thiamin được vận chuyển tích cực vào thai. Cũng như các vitamin nhóm B khác, nồng độ thiamin trong thai và trẻ sơ sinh cao hơn ở mẹ. Một nghiên cứu cho thấy thai có hội chứng nhiễm rượu (do mẹ nghiện rượu) phát triển rất chậm trong tử cung là do thiếu thiamin do rượu gây ra.

Thời kỳ cho con bú

Mẹ dùng thiamin vẫn tiếp tục cho con bú được.

Khẩu phần thiamin hàng ngày trong thời gian cho con bú là 1,6 mg. Nếu chế độ ăn của người cho con bú được cung cấp đầy đủ, thì không cần phải bổ sung thêm thiamin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của thiamin rất hiếm và thường theo kiểu dị ứng. Các phản ứng quá mẫn xảy ra chủ yếu khi tiêm.

Sốc quá mẫn chỉ xảy ra khi tiêm, và chỉ khi tiêm thiamin đơn độc; nếu dùng phối hợp với các vitamin B khác thì phản ứng không xảy

ra. Bình thường do thiamin tăng cường tác dụng của acetylcholin nên một số phản ứng da có thể coi như phản ứng dị ứng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Ra nhiều mồ hôi, sốc quá mẫn.

Tuần hoàn: Tăng huyết áp cấp.

Da: Ban da, ngứa, mày đay.

Hô hấp: Khó thở.

Phản ứng khác: Kích thích tại chỗ tiêm.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thiamin thường được dùng theo đường uống. Nếu liều cao, nên chia thành các liều nhỏ dùng cùng với thức ăn để tăng hấp thu.

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch khi rối loạn tiêu hóa (nôn nhiều) hoặc thiếu hụt thiamin nặng (suy tim do beriberi, hội chứng Wernicke).

Nên hạn chế dùng đường tĩnh mạch vì có thể gặp sốc phản vệ; nếu dùng phải tiêm tĩnh mạch chậm trong 30 phút.

Liều dùng:

Người lớn:

Beriberi:

Nhẹ: liều có thể tới 30 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia làm 2 - 3 lần, uống hàng ngày

Nặng: liều có thể tới 100 mg/ngày, chia làm 3 lần, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Hội chứng Wernicke: Nên tiêm tĩnh mạch, liều đầu tiên: 100 mg. Thường các triệu chứng thần kinh đỡ trong vòng từ 1 - 6 giờ. Sau đó, hàng ngày tiêm 50 - 100 mg/ngày, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch cho đến khi bệnh nhân trở lại bình thường, được cân bằng bởi chế độ ăn. Đợt điều trị: 15 - 20 lần tiêm.

Nghiên rượu mạn kèm viêm dây thần kinh: Uống 40 mg/ngày.

Viêm dây thần kinh do thiếu thiamin ở người mang thai: 5 - 10 mg, uống hàng ngày, tiêm bắp nếu nôn nhiều.

Rối loạn chuyển hóa do thiếu enzym có tính di truyền có đáp ứng với thiamin: Uống 10 mg - 20 mg/ngày. Có thể tới 4 g/ngày chia thành nhiều lần.

Beriberi trẻ em:

Nhẹ: Liều có thể tới 50 mg, uống 1 lần hoặc chia làm 2 - 3 lần, uống hàng ngày trong 1 tháng.

Suy tim cấp hoặc trụy mạch cấp: 25 mg, tiêm bắp.

Thường các triệu chứng nhu viêm dây thần kinh, nhìn mờ, rối loạn vận động, phù nề, giảm nhịp tim sẽ đỡ nhanh trong vài giờ sau khi tiêm và mất hẳn sau vài ngày. Lú lẫn và rối loạn tâm thần sẽ đỡ chậm hơn hoặc không hồi phục nếu dây thần kinh bị tổn thương nặng.

Liệu pháp vitamin liều cao để điều trị các triệu chứng không do thiếu vitamin: Không có cơ sở khoa học.

Tương tác thuốc

Thiamin có thể tăng tác dụng của thuốc chẹn thần kinh cơ.

Độ ổn định và bảo quản

Tránh nóng và ánh sáng trực tiếp. Bảo quản ở nhiệt độ trong phòng, nơi khô mát.

Tương kỵ

Vitamin B₁ có thể trộn trong dung dịch tiêm cùng với vitamin B₆, và vitamin B₁₂, hoặc phối hợp trong viên nén, viên bao đường với các vitamin khác và các muối khoáng.

Thông tin qui chế

Thiamin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Agivitamin B1; Bvit 1; Codu-Vitamin B1 250; Cophavita B1; Franvit B1; NeuroBPlus-B1; pms-Bvit1; TabvitaminB1; Thiamin B1; Vinberi; Vitabon B1; Vitamin B1; Thiajects 100.

THIOGUANIN

Tên chung quốc tế: Thioguanine.

Mã ATC: L01BB03.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư loại chống chuyển hóa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 40 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Thioguanin là thuốc chống ung thư loại chống chuyển hóa có tác dụng và chỉ định tương tự mercaptopurin. Thioguanin được sử dụng như là một thành phần chính của phác đồ đa hóa trị liệu bệnh bạch cầu cấp dòng tùy ở người lớn và trẻ em.

Thioguanin trong tế bào nhanh chóng chuyển hóa thành ribonucleotid nội bào, dẫn tới ngăn chặn việc tổng hợp và sử dụng nucleotid nhân purin. Ribonucleotid được biến đổi từ thioguanin kết hợp chặt chẽ với DNA và RNA, gây độc tế bào. Có sự kháng chéo giữa thioguanin với mercaptopurin. Thioguanin còn có một số tác dụng ức chế miễn dịch.

Dược động học

Thioguanin được hấp thu không hoàn toàn qua đường tiêu hóa và thay đổi giữa các cá thể, lượng hấp thu khoảng 14 - 16%, trung bình khoảng 30% liều uống. Sau khi uống một liều đơn thioguanin ³⁵S gắn phóng xạ, tổng lượng hoạt tính phóng xạ trong huyết tương cao nhất đạt được 8 giờ sau khi uống và giảm đi chậm. Thioguanin ở dạng không đổi chỉ chiếm một phần nhỏ tổng lượng thuốc trong huyết tương. Do các chất đổi vận purin tham gia nhanh vào con đường đồng hóa và dị hóa, nồng độ thuốc đo được trong máu thực tế gồm nhiều hợp chất và tầm quan trọng của nồng độ đo được trong máu vẫn còn là câu hỏi.

Thioguanin vào trong tế bào kết hợp chặt chẽ với DNA và RNA của tế bào tuy xương. Sau khi tiêm tĩnh mạch thioguanin gắn phóng xạ liều đơn cho thấy lượng thioguanin kết hợp với DNA rất nhỏ, nhưng sau 5 ngày dùng liều hàng ngày, thioguanin thay thế guanin trong DNA khoảng 50 - 100%. Các nghiên cứu về phân bố thioguanin trong mô ở động vật và tính thẩm vào hệ TKTW của mercaptopurin thấp có thể dự đoán rằng nồng độ thioguanin trong dịch não tuy không đạt nồng độ điều trị. Thuốc qua được hàng rào nhau thai. Cho đến nay chưa được biết thioguanin và chất chuyên hóa có phân bố vào trong sữa hay không.

Thioguanin được chuyển hóa nhanh qua gan và các mô khác, phần lớn bị chuyển hóa thành dẫn chất methyl hóa 2-amino-6-methylthiopurin, là chất có tính kháng khối u và độc tính yếu hơn thioguanin. Có rất ít thioguanin ở dạng không đổi trong máu nhưng nửa đời thải trừ của nucleotid trong mô kéo dài. Thioguanin bị bắt buộc bởi phản ứng methyl hóa thành aminomethylthiopurin, một lượng nhỏ bị khử amin thành thioxanthin và oxy hóa bởi xanthin oxydase thành acid thiouric, nhưng sự oxy hóa không phụ thuộc vào tác dụng của xanthin oxydase. Sulfat vô cơ cũng được tạo thành do chuyển hóa của các dẫn chất methyl hóa.

Thioguanin được bài tiết vào trong nước tiểu gần như hoàn toàn dưới dạng chất chuyển hóa. Chỉ có một lượng không đáng kể được bài tiết vào nước tiểu ở dạng không đổi. Do thioguanin vào trong tế bào được biến đổi nhanh chóng thành ribonucleotid nội bào có hoạt tính độc tế bào với nửa đời thải trừ kéo dài nên không thể giảm độc tính của thuốc bằng lọc máu ngoài thận.

Chỉ định

Điều trị bệnh bạch cầu cấp tính dòng tủy: Thioguanin thường được phối hợp với daunorubicin và cytarabin trong phác đồ đa hóa trị liệu. Ngoài ra còn dùng điều trị một số bệnh ác tính khác như bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, bệnh bạch cầu mạn tính dòng lympho, bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy, u lympho Hodgkin, da u tủy.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử kháng thioguanin hoặc kháng mercaptopurin, quá mẫn với thioguanin và bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Thioguanin là chất độc, có khả năng sinh ung thư và dị tật thai nhi, do đó thận trọng trong sử dụng và bảo quản thuốc.

Không sử dụng điều trị duy trì hoặc dài hạn do nguy cơ cao có độc tính với gan phối hợp với tổn thương nội mạch, tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Nguy cơ cao ở trẻ em, đặc biệt là trẻ trai điều trị kéo dài. Nguy cơ ức chế gây giảm sản tủy thường liên quan đến liều.

Thời kỳ mang thai

Do thioguanin có khả năng gây đột biến gen và quái thai, thuốc có thể gây độc cho thai nhi nếu người mẹ uống trong thời kỳ mang thai. Không dùng thioguanin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Cho đến nay, chưa rõ thông tin thioguanin có phân bố vào sữa mẹ hay không. Do khả năng sinh ung thư của thioguanin, do đó cần cân nhắc việc ngừng cho con bú hay ngừng thuốc, tùy thuộc vào mức quan trọng của việc dùng thuốc cho người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chưa có thông tin về tỷ lệ ADR do thioguanin. ADR hay gặp nhất là ức chế tủy xương. Phác đồ điều trị tấn công bệnh bạch cầu cấp dòng tủy thường cần phải phối hợp hóa trị liệu với liều đủ làm giảm sản tủy. Do đó đến giai đoạn duy trì vẫn còn ảnh hưởng bởi phác đồ đa trị liệu và gây ra ức chế tủy, giảm các dòng tế bào máu thấy ở hầu hết các bệnh nhân.

Tăng acid uric máu cũng thường gặp khi điều trị thioguanin do hậu quả của ly giải tế bào nhanh thường đi kèm với tác dụng chống ung thư. Có thể hạn chế ADR này bằng cách tăng bù nước, kiềm hóa nước tiểu và dự phòng bằng thuốc ức chế xanthine oxydase như allopurinol. Khác với mercaptopurin và azathioprin, thioguanin có thể tiếp tục điều trị liều thông thường khi có dùng allopurinol phối hợp để ức chế hình thành acid uric.

Các ADR ít gặp hơn là nôn, buồn nôn, chán ăn, viêm miệng, tiêu chảy, đau đầu. Có trường hợp bị hoại tử ruột và loét thủng ruột khi dùng đa hóa trị liệu có thioguanin.

Độc tính với gan liên quan tới tổn thương nội mạch khi dùng thioguanin để điều trị duy trì hoặc điều trị kéo dài, có thể gặp trong điều trị ngắn hạn. Biểu hiện bằng nghẽn tĩnh mạch gan (tăng bilirubin máu, gan to đòn hồi, tăng cân do ứ dịch và cổ trướng) hoặc tăng áp lực tĩnh mạch cửa (lách to, giảm tiêu cầu, giãn tĩnh mạch thực quản). Có thể có tăng transaminase, phosphatase kiềm, gama glutamyl transferase, vàng da. Hình ảnh tổn thương mô học là xơ khoang cửa, nốt phì đại do tái tạo tế bào gan, xơ hóa ngoài khoang cửa.

Một số ít trường hợp có hoại tử trung tâm thùy gan khi điều trị thioguanin liều cao, phối hợp với các hóa chất khác, nghiện rượu hoặc uống thuốc tránh thai.

Biểu hiện ADR ở da: Đỏ da, nhạy cảm ánh sáng, vàng da hoặc mắt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Liều và khoảng cách các liều phải hiệu chỉnh nếu có biểu hiện giảm sản tủy.

Thioguanin có thể có tác dụng huyết học chậm và biểu hiện giảm các thành phần máu ngoại biên biểu hiện sau khi ngừng thuốc vài ngày, cần ngừng thuốc tạm thời nếu có biểu hiện giảm nhanh và nhiều về số lượng bạch cầu, tiểu cầu và hemoglobin máu hoặc biểu hiện ức chế tủy xương ở mức bất thường, trừ khi giảm sản tủy là mục đích điều trị lựa chọn. Khi bạch cầu hoặc tiểu cầu duy trì ở mức chấp nhận được trong 2 - 3 ngày hoặc tăng lên, có thể tiếp tục dùng thioguanin.

Nếu có biểu hiện độc tính với gan phải ngừng thuốc tạm thời hoặc hoàn toàn.

Cần theo dõi các chỉ số về chức năng gan hàng tuần trong thời gian đầu điều trị và hàng tháng trong thời kỳ sau. Tần xuất xét nghiệm chức năng gan cao hơn ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh gan hoặc những bệnh nhân điều trị thioguanin có phối hợp với các thuốc độc tính với gan khác.

Cần khuyên bệnh nhân ngừng thuốc ngay nếu thấy vàng da.

Liều lượng và cách dùng

Thioguanin được dùng đường uống, nên uống vào lúc đói, khoảng thời gian giữa hai bữa ăn.

Để thu được hiệu quả điều trị tối ưu và ADR ít nhất, liều lượng thioguanin cần dựa trên đáp ứng lâm sàng và huyết học cũng như sự dung nạp của bệnh nhân. Kiểm tra sự thiếu hụt thiopurin methyltransferase của bệnh nhân cần được làm trước khi bắt đầu điều trị bằng thioguanin, do những bệnh nhân thiếu hụt enzym này nhạy cảm với tác dụng ức chế tủy xương của thioguanin. Giảm liều nếu bệnh nhân có thiếu hụt thiopurin methyltransferase để tránh những độc tính trầm trọng về huyết học.

Không dùng liều thấp duy trì hoặc điều trị dài hạn, thay vào đó là dùng liều cao hơn và thời gian trị liệu ngắn. Nếu dùng dài ngày có nguy cơ cao độc với gan phối hợp tổn thương nội mạch.

Khuyến cáo chỉ những thầy thuốc có kiến thức về nguy cơ gây độc của thioguanin và hiểu biết về bệnh bạch cầu cấp dòng tủy mới chỉ định điều trị thioguanin cho bệnh nhân.

Trẻ nhỏ < 3 tuổi: Phối hợp với các thuốc khác điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, liều thioguanin 3,3 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần uống, thời gian điều trị 4 ngày.

Trẻ em và người lớn: Đơn trị liệu bệnh bạch cầu cấp dòng tủy 2 - 3 mg/kg/ngày, uống 1 lần/ngày, gần mức 20 mg nhất.

Điều trị tấn công ở bệnh nhân bệnh bạch cầu cấp: 75 - 200 mg/m²/ngày, chia làm 1 - 2 lần uống trong 5 - 7 ngày hoặc đến khi triệu chứng thuyên giảm.

Liều ở bệnh nhân suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều.

Ở bệnh nhân suy chức năng gan nên ngừng điều trị nếu có các biểu hiện sau: Tăng cao hơn transaminase, phosphatase kiềm, bilirubin; viêm gan nhiễm độc; ứ mật; vàng da; hội chứng nghẽn tĩnh mạch gan; biểu hiện tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp: Tránh sử dụng phối hợp thioguanin với BCG, clozapin, leuflunomid, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus dạng bôi da, vắc xin sống.

Thực nghiệm cho thấy các dẫn chất aminosalicylic (olsalazin, mesalazin, sulfasalazin) có thể ức chế thiopurin methyltransferase. Sự thiếu hụt hoặc ức chế thiopurin methyltransferase có thể làm tăng độc tính với gan do thioguanin. Khi uống đồng thời thioguanin và dẫn chất aminosalicylic có thể dẫn tới đợt kịch phát ức chế tủy xương.

Điều trị đồng thời thioguanin và busulfan kéo dài có thể làm tăng độc tính với gan (tăng nồng độ các enzym gan và phì đại dạng nốt tái tạo tế bào gan), giãn tĩnh mạch thực quản, giãn tĩnh mạch cửa.

Tăng tác dụng/độc tính: Thioguanin có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của clozapin, leuflunomid natalizumab, vắc xin sống. Nồng

độ/tác dụng của thioguanin có thể bị tăng lên nếu dùng phối hợp với các dẫn chất 5-ASA, denosumab, pimecrolimus, roflumilast, tacrolimus dạng bôi da, trastuzumab.

Giảm tác dụng: Thioguanin có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của vắc xin bất hoạt, BCG, Test da với coccidioidin, sipuleucel-T. Nồng độ/tác dụng của thioguanin có thể bị giảm đi nếu dùng phối hợp với *echinacea*.

Tương tác với thức ăn/rượu: Hấp thu thioguanin sẽ tăng lên nếu uống thuốc trong khoảng thời gian giữa các bữa ăn. Tránh uống rượu trong thời gian dùng thuốc vì có thể làm tăng độc tính với gan.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ 15 - 25 °C.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện quá liều thioguanin có thể ngay lập tức (buồn nôn, nôn, mệt mỏi, hạ huyết áp, vã mồ hôi) hoặc muộn hơn (úc chế tuy xương, tăng nito máu). Ngộ độc cấp có thể xảy ra trong trường hợp uống liều đơn thioguanin 2 - 3 mg/kg (liều điều trị).

Chura có phương pháp giải độc đặc hiệu quá liều thioguanin. Nếu có biểu hiện độc tính trong quá trình điều trị bằng thioguanin cần ngừng thuốc ngay. Các điều trị triệu chứng hỗ trợ trường hợp độc tính với hệ tạo máu bao gồm truyền tiểu cầu nếu có xuất huyết, truyền bạch cầu hạt và chống nhiễm trùng nếu nhiễm trùng máu. Nếu quá liều thioguanin cấp có thể gây nôn. Do thioguanin nhanh chóng kết hợp trong tế bào thành chất chuyển hóa có hoạt tính và nửa đời thải trừ kéo dài, nên lọc máu ngoài thận có rất ít hiệu quả.

THIOPENTAL

Tên chung quốc tế: Thiopental.

Mã ATC: N01AF03, N05CA19.

Loại thuốc: Thuốc mê đường tĩnh mạch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ hoặc chai chứa bột đông khô 0,5 g; 1 g; 2,5 g; 5 g kèm một ống hoặc chai nước cất vô khuẩn (20 ml, 40 ml, 100 ml hoặc 200 ml) để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Thiopental là một thiobarbiturat tiêm tĩnh mạch có tác dụng gây mê rất ngắn. Thuốc gây mê nhưng không có tác dụng giảm đau. Mê xảy ra sau khoảng 30 - 40 giây. Nếu dùng liều thấp một lần thì tỉnh lại sau 30 phút. Tiêm nhiều lần, thời gian mê dài hơn do thuốc tích lũy. Thuốc có tác dụng úc chế hô hấp và tuần hoàn, nên dễ gây thở kém và tụt huyết áp.

Dược động học

Mặc dù gắn nhiều với protein (85%), nhưng thiopental nhanh chóng qua được hàng rào máu - não. Sau một liều gây mê tĩnh mạch duy nhất, mê xảy ra sau 10 - 20 giây (đó là thời gian để thuốc di từ cánh tay lên đến não). Mức độ mê có thể còn tăng cho đến 40 giây, sau đó giảm dần và sau 20 - 30 phút thì tỉnh lại. Khi dùng liều quá lớn hoặc tiêm nhắc lại thì cần phải sau nhiều giờ mới tỉnh lại. Thể tích phân bố là 2,3 lít/kg.

Thiopental chuyển hóa chậm thành hydroxythiopental ở gan rồi sau đó xảy ra các phản ứng liên hợp. Chỉ 0,3% thải trừ dưới dạng không bị biến đổi qua nước tiểu. Mỗi giờ có khoảng 11 - 15% liều dùng bị chuyển hóa. Nửa đời trong huyết tương khoảng 9 giờ. Độ thanh thải là 3,9 ml/phút/kg.

Chỉ định

Để khởi mê hoặc gây mê thời gian ngắn có hoặc không dùng thêm thuốc giãn cơ.

Để làm giảm áp lực nội sọ trong phẫu thuật thần kinh (với điều kiện đảm bảo thông khí hô hấp tốt).

Để khống chế trạng thái co giật, có thể thụt vào hậu môn để khởi mê ở trẻ em.

Phụ trợ cho thôi miên (bệnh tâm thần).

Chống chỉ định

Có tiền sử rối loạn chuyển hóa porphyrin tiềm tàng hoặc rõ rệt, là chống chỉ định tuyệt đối với bất kỳ barbiturat nào.

Chống chỉ định tương đối: Không dùng thiopental cho các trường hợp như khó thở rõ rệt, hen, hạ huyết áp rõ rệt, suy tim, bệnh cơ tim, bệnh đường hô hấp, đau thắt ngực hoặc nhiễm khuẩn.

Quá mẫn cảm với các barbiturat.

Thận trọng

Cần hết sức chú ý đối với các người bệnh có các bệnh chứng sau: Giảm lưu lượng máu, mất nước, xuất huyết nặng, bong, thiếu máu nặng.

Các bệnh tim mạch, con hen, bệnh gan nặng.

Nhược cơ nặng, loạn dưỡng cơ.

Suy tuyến vò thượng thận, suy mòn.

Nhiễm độc huyết, tăng áp lực nội sọ, tăng urê huyết, tăng kali huyết.

Các rối loạn chuyển hóa (nhiễm độc giáp, đái tháo đường, béo phì, phù niêm).

Thương tổn viêm nhiễm ở miệng họng.

Người cao tuổi, trẻ em dưới 1 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Đã có những bằng chứng dịch tễ và lâm sàng về tính an toàn của các barbiturat ở phụ nữ mang thai kể cả thiopental, mặc dù thuốc qua nhau thai dễ dàng. Liều dùng cho phụ nữ mang thai không nên quá 250 mg.

Thời kỳ cho con bú

Thiopental xâm nhập được vào sữa mẹ, nhưng chưa thấy rõ nguy cơ tác hại cho trẻ bú khi dùng ở liều điều trị.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Viêm tĩnh mạch huyết khối có thể gặp khi dùng dung dịch 5%. Chú ý: Thuốc ra ngoài mạch thì có thể gây nhiều phản ứng tại chỗ, từ đau, cứng tới co thắt tĩnh mạch, lở loét, hoại tử ở mô bị ngâm thuốc. Nếu thuốc vào động mạch (do vô tình) sẽ gây co thắt động mạch, đau dữ dội dọc theo động mạch có thuốc dẫn đến hoại tử, hoại thư.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tại chỗ: Đau ở chỗ tiêm.

Tim mạch: Loạn nhịp tim, suy tim, hạ huyết áp.

TKTW: An thần và kéo dài thời gian phục hồi sau khi mê.

Hô hấp: Suy hô hấp, co thắt phế quản, co thắt thanh quản, ho.

Tác dụng khác: Hắt hơi, run rẩy.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản vệ, sốt, yếu mệt.

Da: Ban da.

Tim mạch: Phù, phù mạch, trụy tim, sốc.

Khớp: Đau khớp.

Nôn sau khi mê.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi dùng mới pha bằng nước cất tiêm thành dung dịch. Dung dịch nước của thiopental natri có tính kiềm mạnh; dung dịch 2,5% có pH khoảng 10,5. Dung dịch pha ra phải dùng trong vòng 24 giờ, nếu quá phải bỏ đi.

Đánh giá độ mê tốt nhất là qua mức độ thở sâu. Thuốc này không nên dùng để duy trì mê khi phải gây mê thời gian dài. Khi cần, phải phối hợp bằng cách chọn một thuốc mê đường hô hấp hay một thuốc khác.

Cần dùng liều thấp hơn ở người cao tuổi hoặc những người bệnh được tiền mê bằng thuốc giảm đau liều cao hoặc bằng thuốc ức chế thần kinh. Phải để người bệnh luôn luôn ở tư thế nằm để tránh thiếu máu não.

Khi dùng thuốc tiêm thiopental, phải luôn có sẵn các phương tiện để đặt ống nội khí quản và sử dụng oxygen.

Tiêm vào động mạch sẽ gây co thắt mạnh động mạch kèm theo đau và nóng bùng ở tay và ngón tay. Đôi khi người bệnh còn kịp báo cho người gây mê biết trước khi mất hết nhận thức. Để tránh tai biến tiêm vào động mạch, cần bắt mạch chọn vị trí tiêm cẩn thận và sau khi luồn kim hoặc đặt cathete vào mạch xong, cần rút một ít máu vào bơm tiêm để quan sát màu của máu. Nếu tai biến này xảy ra, cần đắp khăn thấm nước nóng và tiêm procain hydrochlorid 1% hoặc xylocain trực tiếp vào động mạch đó và tiến hành phong bế hạch sao. Nên có liệu pháp chống đông sớm.

Liều lượng và cách dùng

Để khởi mê và duy trì mê: Hòa tan lọ thuốc bột bằng cách thêm nước cất hoặc dung dịch nước muối sinh lý cho đến nồng độ 2,5 - 5%. Bản hướng dẫn chi tiết cách hòa tan và chuẩn bị tiêm thường có ở hộp đựng thuốc. Nên dùng dung dịch từ 1 - 2,5% cho tất cả các người bệnh cao tuổi và người bệnh có nguy cơ, nhưng đôi khi cũng dùng dung dịch 5%. Có thể tiêm vào bất kỳ tĩnh mạch nào ở nồng.

Không thể qui định liều nhất định cho mọi trường hợp. Phải quan sát đáp ứng của mỗi người bệnh và điều chỉnh liều dựa vào lúc bắt đầu mê.

Sau khi tiêm được 2 - 3 ml dung dịch 2,5% với tốc độ không quá 1 ml/10 giây, cần phải quan sát trước khi tiêm nốt số thuốc còn lại.

Trong khoảng 30 giây đến 1 phút, cần quan sát phản ứng của người bệnh. Nếu người bệnh còn phản ứng, nên tiếp tục tiêm thuốc với tốc độ bình thường, cho đến khi đạt được mức độ mê mong muốn thì ngừng thuốc.

Hầu hết người bệnh cần không quá 0,5 g. Nếu dùng liều cao hơn, thời gian thoát mê sẽ kéo dài và có thể gặp tai biến. Đa số các thầy thuốc có kinh nghiệm cho rằng bình thường liều không quá 1 g và liều tối đa là 2 g. Tuy nhiên trong những trường hợp rất hăng hếu có thể cần liều cao hơn mức bình thường. Người có thể tích máu tăng hoặc thể tích máu bình thường có khả năng chịu đựng liều cao hơn. Những trường hợp kháng thuốc thường là người nghiện rượu, người trước đây đã dùng hoặc đang dùng barbiturat hoặc người nghiện barbiturat. Thuốc tiêm thiopental dùng cho trẻ em cũng tương tự như người lớn. Liều thường dùng là 2 - 7 mg/kg, tiêm tĩnh mạch.

Trong mọi trường hợp, người bệnh nên được tiền mê bằng atropin và nếu cần bằng một thuốc giảm đau hoặc an thần, mặc dù dùng thuốc giảm đau hoặc an thần sẽ làm thời gian hồi phục kéo dài. Nếu tiền mê bằng clorpromazine hoặc promethazine, lượng thiopental cần gây mê sẽ giảm.

Nếu dùng thiopental cho nha khoa cần đặt dụng cụ mở miệng vào trước khi tiêm thuốc. Họng phải được nhét gạc vào để tránh đờm dãi, máu trào vào thanh quản, và liều dùng không nên quá 0,25 g. Liều khuyên dùng trong điều trị cơn động kinh: Liều người lớn là 75 - 125 mg tiêm tĩnh mạch trong 10 phút; tiêm sớm ngay khi cơn động kinh vừa xuất hiện; chú ý hỗ trợ hô hấp. Với động kinh có co giật, cứng cơ, kháng các thuốc chống co giật thông thường: Dùng thiopenthal kết hợp với hỗ trợ hô hấp. Liều khuyên dùng: Liều nạp là 5 mg/kg; sau đó 30 phút truyền tĩnh mạch 1 - 3 mg/kg mỗi giờ trong ít nhất là 12 giờ sau khi cơn động kinh đã giảm. Liều khuyên dùng ở trẻ em: liều nạp là 1 mg/kg; sau đó truyền tĩnh mạch 10 - 120 microgam/kg/phút.

Để làm giảm áp lực nội sọ trong phẫu thuật thần kinh có đặt nội khí quản và thở máy: Liều khuyên dùng ở người lớn là 1,5 - 3,5 mg/kg

truyền tĩnh mạch ngắt quãng. Nếu bệnh nhân có áp lực nội sọ cao kèm theo thương tổn nặng ở đầu: Truyền tĩnh mạch thiopental liều thấp (0,3 - 3 mg/kg/giờ) kèm theo các thuốc điều trị khác (dihydroergotamin, metoprolol, clonidin).

Để làm giảm áp lực nội sọ do chấn thương ở trẻ từ 3 tháng tuổi đến 15 tuổi: Liều ban đầu là 5 - 10 mg/kg tiêm tĩnh mạch; sau đó truyền tĩnh mạch 1 - 4 mg/kg/giờ. Có thể truyền tĩnh mạch nhanh liều 7 - 12 mg/kg/giờ trong 8 - 10 ngày.

Dùng trong điều trị rối loạn tâm thần: Phải cho bệnh nhân dùng một thuốc kháng cholinergic trước. Thiopental được tiêm tĩnh mạch với liều 100 mg/phút (4 ml dung dịch thiopental 2,5%/phút) trong lúc bệnh nhân đếm ngược từ 100. Ngừng tiêm ngay sau khi bệnh nhân bắt đầu đếm nhầm, trước khi ngủ.

Tương tác thuốc

Thiopental cũng giống như các barbiturat khác là một chất gây cảm ứng cho sự chuyển hóa của nhiều thuốc như clorpromazine, doxorubicin, estradiol và phenytoin.

Các barbiturat kể cả thiopental cũng như hút thuốc lá có thể làm tăng chuyển hóa ở gan của các thuốc chống trầm cảm vì thuốc gây cảm ứng hệ enzym ở microsom gan.

Các sulfonamid làm tăng tác dụng của thiopental vì làm giảm mức gắn thiopental với protein huyết tương.

Sufentanil làm giảm liều barbiturat cần để gây mê. Liều sufentanil càng cao thì liều barbiturat cần càng giảm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở dưới 30 °C. Tránh ánh sáng và chống ẩm.

Tương ky

Dung dịch thiopental tương ky với các acid, các muối acid và các chất oxy hóa.

Các dung dịch thiopental bị phân hủy khi để lâu, trở thành đặc, có kết tủa hoặc kết tinh. Không được dùng các dung dịch như vậy.

Quá liều và xử trí

Suy hô hấp trong khi gây mê bằng thiopental phải được điều trị bằng hô hấp nhân tạo có oxygen, vì thiếu oxygen mô hoặc tăng carbon dioxyd huyết sẽ gây ra loạn nhịp tim.

Ngừng thở hoặc suy hô hấp nặng phải được điều trị bằng hô hấp có điều khiển với oxygen.

Hạ huyết áp thường xảy ra lúc ban đầu, còn khi quá liều sẽ dẫn đến suy tuần hoàn.

Trụ tim mạch cần phải ngay lập tức để nắn đầu thấp. Nếu huyết áp tiếp tục giảm, phải dùng thuốc tăng huyết áp như dopamin, mephentermin, hoặc truyền dịch thay thế huyết tương (dextran, polyvidon...). Nếu ngừng tim, cần tiến hành ép tim ngoài lồng ngực ngay lập tức.

Thông tin qui chế

Thiopental natri có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Fipencolin.

THIORIDAZIN

Tên chung quốc tế: Thioridazine.

Mã ATC: N05AC02.

Loại thuốc: Thuốc an thần kinh/thuốc chống loạn thần điển hình.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 10 mg, 15 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg và 200 mg. Dung dịch uống chứa 30 mg/ml và 100 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Thioridazin là một thuốc chống loạn thần điển hình thuộc thế hệ thứ nhất và là một dẫn chất của piperidin phenothiazin. Thioridazin có khả năng gây loạn nhịp tim nặng (xoắn đinh), có thể gây tử vong đột ngột, do đó thioridazin chỉ được sử dụng cho các bệnh nhân tâm thần phân liệt không đáp ứng hoặc không dung nạp với các thuốc an thần kinh khác. Các tác dụng dược lý chính của thioridazin tương tự như clorpromazin.

Thuốc ức chế thụ thể D₂ sau synap của dopamin ở não, đặc biệt ở vùng viền và vùng trung tâm với hiệu lực tương đương với clorpromazin. Thuốc có tác dụng an thần gây ngủ trung bình và kháng cholinergic mạnh, nhưng tác dụng ngoại tháp yếu và ít có tác dụng chống nôn.

Thioridazin còn có tác dụng đối kháng hoạt tính của ion calci. Điều này có thể liên quan đến một số ADR của thuốc trên tim và trên hoạt động tình dục.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, thioridazin hấp thu nhanh và hoàn toàn. Thời gian đạt nồng độ cực đại trong huyết tương khoảng 1 giờ sau khi dùng thuốc. Dùng cùng thuốc antacid làm giảm hấp thu của thioridazin.

Phân bố: Thioridazin phân bố nhiều vào các mô trong đó có thần kinh trung ương. Thể tích phân bố của thuốc khoảng 17,8 lít/kg. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của thioridazin và dẫn chất chuyển hóa có hoạt tính khoảng 95%. Thioridazin qua được nhau thai và được bài xuất vào sữa mẹ.

Chuyển hóa: Thioridazin được chuyển hóa ở gan trước khi胎出 chủ yếu thông qua CYP2D6. Hai dẫn chất chuyển hóa chính là mesoridazin còn giữ được hoạt tính và sulforidazin còn giữ được một phần hoạt tính của thioridazin. Chuyển hóa của thioridazin bị ảnh hưởng bởi hiện tượng đa hình di truyền của CYP2D6. Nhóm bệnh nhân hydroxyl - hóa chậm có tốc độ tạo thành dẫn chất chuyển hóa mesoridazin chậm hơn, nồng độ chất mẹ thioridazin trong huyết tương cao hơn và để bù lại tốc độ tạo thành sulforidazin nhanh hơn so với nhóm bệnh nhân hydroxyl - hóa nhanh.

Thải trừ: Sau khi uống, nửa đời thải trừ trong huyết tương của thioridazin khoảng 21 - 24 giờ. Thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận dưới dạng các dẫn chất chuyển hóa.

Chỉ định

Điều trị tâm thần phân liệt cho bệnh nhân đã kháng lại hoặc không dung nạp với các thuốc chống loạn thần khác.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thioridazin (cần chú ý quá mẫn chéo với các dẫn chất phenothiazin khác có thể xảy ra).

Hệ TKTW bị ức chế nặng, hôn mê hoặc đang dùng các thuốc ức chế TKTW khác.

Suy hô hấp.

Hạ huyết áp nặng. Trụy mạch.

Suy tủy và loạn sản tế bào máu.

Nồng độ kali huyết bất thường hoặc các rối loạn thăng bằng điện giải khác không được kiểm soát.

Dùng đồng thời với các thuốc gây kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ, các bệnh nhân có tiền sử loạn nhịp tim hoặc có hội chứng bẩm sinh kéo dài khoảng QT, tiền sử loạn nhịp, bệnh nhân có khoảng QT lớn hơn 450 mili giây.

Dùng đồng thời với các thuốc ức chế chuyển hóa của thioridazin (fluoxetin, paroxetin, fluvoxamin, propranolol, pindolol).

Bệnh nhân có khiếm khuyết di truyền làm giảm hoạt tính của CYP2D6.

Thận trọng

Do ADR nghiêm trọng trên tim mạch (gây loạn nhịp tim) nên thioridazin chỉ nên được giới hạn chỉ định cho các bệnh nhân tâm thần phân liệt đã kháng lại hoặc không dung nạp với các thuốc chống loạn thần khác. Việc mở rộng chỉ định cho các rối loạn tâm thần khác đã bị cấm. Ở một số nước trong đó có Anh, các chế phẩm có chứa thioridazin đã bị rút sổ đăng ký lưu hành.

Bệnh nhân trước khi được điều trị bằng thioridazin phải được đánh giá điện tâm đồ và làm điện giải đồ trong máu. Cần theo dõi chặt điện tâm đồ trước mỗi lần tăng liều, 1 tháng sau khi đạt hiệu quả điều trị tối đa và cứ 6 tháng một lần trong quá trình điều trị duy trì. Cần theo dõi điện giải đồ định kỳ trong quá trình điều trị để kịp thời điều chỉnh nếu có bất thường.

Không nên sử dụng thioridazin cho bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng khi sử dụng thioridazin cho người cao tuổi, đặc biệt ở phụ nữ. Khả năng nhạy cảm hơn với các thuốc điều chỉnh rối loạn tâm thần (tăng tần suất xuất hiện rối loạn vận động chậm, hội chứng an thần kinh ác tính, hạ huyết áp) cần được theo dõi. Liều dùng cần được hiệu chỉnh chặt chẽ với liều thấp nhất có thể khi bắt đầu điều trị. Cũng cần thận trọng cho các bệnh nhân có tiền sử nhược cơ nặng, tiền sử có hội chứng an thần kinh ác tính và loạn động muộn. Thận trọng với bệnh nhân có tiền sử ung thư vú do thioridazin làm tăng nồng độ prolactin máu.

Thận trọng với nguy cơ giảm bạch cầu và mất bạch cầu hạt, nguy cơ xuất hiện cơm động kinh có thể xuất hiện trong quá trình điều trị, tuy với tỷ lệ rất nhỏ.

Thận trọng với các bệnh nhân cần sự tập trung như lái xe, vận hành máy móc do tác dụng an thần của thioridazin.

Thời kỳ mang thai

Tuy các dữ liệu trên động vật và các dữ liệu còn hạn chế trên người không cho thấy ảnh hưởng của thioridazin trên thai, nhưng cần thận trọng khi sử dụng cho phụ nữ mang thai và cân nhắc nguy cơ/lợi ích trước khi bắt đầu điều trị cho đối tượng này.

Thời kỳ cho con bú

Cần tránh không sử dụng thioridazin cho phụ nữ đang cho con bú hoặc không cho con bú khi bắt buộc phải điều trị cho người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR của thioridazin sau đã được ghi nhận nhưng chưa xác định được tỷ lệ mắc.

Tim mạch: Hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế.

Da: Toát mồ hôi, viêm da, ban da, tăng nhạy cảm với ánh sáng (hiếm gặp).

Tiêu hóa: Khô miệng, táo bón, buồn nôn, nôn.

Thần kinh: Chóng mặt, co cứng cơ, run, loạn động muộn, hội chứng ngoại tháp, ngủ gà, giả dạng Parkinson.

Mắt: Nhìn mờ, bệnh sưng hóa biểu mô giác mạc, bệnh sắc tố võng mạc.

Hô hấp: Ngạt mũi.

Nội tiết: Tăng tiết sữa, vú to, vô kinh, ức chế phóng tinh, phù ngoại vi.

Các ADR (hiếm gặp):

Tim mạch: Kéo dài khoảng QT, đột tử do ngừng tim, xoắn đinh.

Tiêu hóa: Liệt ruột.

Huyết học: Tiêu bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiêu cầu.

Gan: Vàng da tắc mật.

Miễn dịch: Lupus ban đỏ hệ thống do thuốc.

Thần kinh: Mất điều hòa thân nhiệt, hội chứng an thần kinh ác tính, cơ động kinh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Với liều khuyến cáo, ADR của thioridazin thường nhẹ và thoáng qua. Độc tính với tim liên quan đến liều dùng. Tuy nhiên kéo dài

khoảng QT và tử vong đột ngột đôi khi xảy ra ở liều thường dùng. Ngừng thuốc ngay trong trường hợp xuất hiện bất thường trên điện tâm đồ (kéo dài khoảng QT, loạn nhịp, xoắn đinh) và điều trị tích cực các rối loạn nhịp tim này.

Ngừng thuốc trong trường hợp xuất hiện các biểu hiện của hội chứng an thần kinh ác tính. Điều trị hỗ trợ tích cực và theo dõi chặt bệnh nhân. Cần thận trọng khi sử dụng lại thioridazin cho bệnh nhân sau khi xuất hiện hội chứng an thần kinh ác tính: Nên lựa chọn các thuốc ít gây hội chứng này hơn và cần tăng liều từ từ cho bệnh nhân.

Ngừng thuốc hoặc giảm liều thioridazin nếu xuất hiện loạn động muộn trong quá trình sử dụng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thioridazin được dùng đường uống, liều dùng được tính theo dạng base. 25 mg thioridazin hydrochlorid tương đương với 22,8 mg dạng thioridazin base.

Liều dùng của thioridazin phải được hiệu chỉnh thận trọng trên từng người bệnh và sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả. Ở người cao tuổi và trẻ em, cần bắt đầu với liều thấp hơn và tăng liều dùng từ từ hơn. Cần nhắc giảm liều thioridazin cho người bệnh suy giảm chức năng gan.

Liều lượng

Người lớn trên 18 tuổi:

Điều trị tâm thần phân liệt ở người bệnh kháng lại hoặc không dung nạp với các thuốc chống loạn thần khác.

Khởi đầu, uống 50 - 100 mg, 3 lần/ngày. Tăng từ từ liều đến liều tối đa 800 mg/ngày chia làm 2 - 4 lần. Liều tăng không quá 100 mg/tuần.

Khi đã kiểm soát được các triệu chứng, giảm liều từ từ để xác định liều tối thiểu duy trì (dao động từ 200 - 800 mg/ngày, chia làm 2 - 4 lần).

Trẻ em từ 2 đến 18 tuổi: Độ an toàn và hiệu quả của thioridazin chưa được xác lập ở bệnh nhân dưới 2 tuổi. Tuy nhiên, thioridazin đã được sử dụng cho điều trị tâm thần phân liệt ở bệnh nhi kháng lại hoặc không dung nạp với các thuốc an thần kinh khác.

Khởi đầu, uống 0,5 mg/kg/ngày chia làm nhiều lần trong ngày.

Tăng từ từ liều đến liều tối đa 3 mg/kg/ngày.

Có thể dùng để điều trị duy trì khi đã kiểm soát được các triệu chứng, giảm liều từ từ để xác định liều tối thiểu duy trì.

Khi cần dừng thioridazin, cần giảm liều từ từ trong vòng 1 - 2 tuần để tránh xuất hiện ADR như rối loạn tiêu hóa, chóng mặt, lo âu và mất ngủ nếu dừng đột ngột thioridazin sau khi dùng liều cao và kéo dài.

Tương tác thuốc

Tránh không nên phối hợp: Không phối hợp thioridazin với các thuốc có nguy cơ kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ (cisaprid, gemifloxacin, fluvoxamin, grepafloxacin, iopamidol, dolasetron, moxifloxacin, procainamid, sunitinib, các thuốc chống loạn nhịp nhóm III, halofantrin, terfenadin, droperidol, moricizin, cloroquin, các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, enfluoran, astemisol, bepridil, halothan, zolmitriptan, quinidin, probucol, gatifloxacin, melfloquin, levofloxacin, ondansetron, foscanet, isofluran, sparfloxacin) do tăng nguy cơ độc tính trên tim (kéo dài khoảng QT, xoắn đinh, ngừng tim); với metoclopramide do tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng ngoại tháp, với các thuốc ức chế chuyển hóa của thioridazin (roxithromycin, fluoxetin, paroxetin, pindolol, propranolol, methadon, saquinavir, ritonavir).

Làm tăng tác dụng và độc tính của thioridazin: Dùng đồng thời với rượu, các thuốc ức chế acetyl cholinesterase làm tăng tác dụng ức chế TKTW của thioridazin.

Làm giảm tác dụng của thioridazin: Antacid (giảm hấp thu), các chế phẩm có chứa lithi.

Làm tăng tác dụng và độc tính của một số thuốc khác: Thioridazin

làm tăng tác dụng (táo bón, khô miệng, bí tiểu, an thần, rối loạn thi giác) của các thuốc kháng cholinergic, làm tăng tác dụng hạ áp của các thuốc chống tăng huyết áp, tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương của rượu, các thuốc giảm đau opioid và các thuốc ức chế TKTW khác. Thioridazin còn có thể làm tăng tác dụng của các thuốc khác là cơ chất của CYP2D6 như tamoxifen, ziprasidon do cạnh tranh chuyển hóa với các thuốc này qua trung gian CYP2D6. **Làm giảm tác dụng và độc tính của một số thuốc khác:** Thioridazin có thể làm giảm tác dụng của các thuốc điều trị Parkinson.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C. Tránh không để đóng băng dung dịch uống.

Tương kỵ

Dung dịch uống chứa thioridazin có tương kỵ làm giảm sinh khả dụng khi trộn lẫn với dung dịch chứa carbamazepin do vậy không nên dùng đồng thời hai dung dịch này.

Quá liều và xử trí

Tuy liều tối thiểu và nồng độ thioridazin trong máu gây độc hoặc gây tử vong cần phải xác định thêm, nồng độ thioridazin máu ≥ 1 mg/lít là có thể gây độc và nồng độ 2 - 8 mg/lít có khả năng gây tử vong.

Triệu chứng:

Nhip tim nhanh, ngủ gà, kéo dài khoảng QT và phức hợp QRS trên điện tâm đồ, блок nhĩ thất, kháng cholinergic, giãn đồng tử, các triệu chứng ngoại tháp, co cứng cơ, tăng tiết nước bọt, suy giảm ý thức từ mức độ an thần cho đến hôn mê đã được ghi nhận. Đôi khi có xuất hiện ngừng tim phổi, loạn nhịp thất (bao gồm cả xoắn đinh), hội chứng an thần kinh ác tính, ức chế hô hấp, phù phổi, động kinh, hạ huyết áp.

Xử trí:

Chủ yếu là điều trị triệu chứng, chăm sóc hỗ trợ, duy trì đường truyền tĩnh mạch kèm theo dõi chặt chẽ nồng tim mạch, điện giải đồ và các dấu hiệu sinh tồn. Rửa dạ dày cùng với uống than hoạt tính kèm theo sorbitol để loại bỏ và ngăn cản hấp thu phân thuốc còn lưu lại trong đường tiêu hóa. Duy trì thông khí hỗ trợ và liệu pháp oxygen.

Theo dõi chặt điện tâm đồ và loạn nhịp. Cần nhắc dùng máy tạo nhịp, khử rung, truyền tĩnh mạch magnesi sulfat, lidocain, phenytoin hoặc isoproterenol, đồng thời điều chỉnh cân bằng điện giải và toan - kiềm (truyền dung dịch bicarbonat) khi có xuất hiện loạn nhịp. Tránh sử dụng các thuốc chống loạn nhịp nhóm III (disopyramid, procainamid và quinidin) vì làm trầm trọng thêm loạn nhịp gây bởi thioridazin.

Điều chỉnh hạ huyết áp bằng truyền dung dịch muối đẳng trương, nếu cần bổ sung thêm các thuốc kích thích thụ thể alpha đơn thuần như phenylephrin, metaraminol hoặc levarterenol.

Cơ động kinh có thể được kiểm soát bằng các dẫn chất benzodiazepin, barbiturat hoặc propofol.

Thông tin qui chế

Thioridazin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Thiorizil.

THUỐC CHỐNG ACID CHỨA MAGNESI (Magnesi antacid)

Tên chung quốc tế: Magnesium antacids.

Mã ATC:

Magnesi carbonat: A02AA01, A06AD01,

Magnesi hydroxyd: A02AA04, G04BX01,

Magnesi oxyd: A02AA02, A06AD02,

Magnesi silicat: A02AA05.

Loại thuốc: Kháng acid (cả 4 chất); nhuận tràng (trừ magnesi trisilicat).

Dạng thuốc và hàm lượng

Magnesi hydroxyd: Hỗn dịch 40 mg/ml, 800 mg/ml, 1,2 g/ml; viên nén 300 mg, 600 mg.

Magnesi oxyd: Nang 140 mg; viên nén 400 mg, 420 mg.

Magnesi trisilicat: Bột.

Magnesi carbonat: Bột.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Các muối magnesi (magnesi carbonat, magnesi hydroxyd, magnesi oxyd, magnesi trisilicat) được dùng làm thuốc chống acid (antacid) dịch vị, thuốc nhuận tràng và thuốc cung cấp magnesi cho cơ thể khi cơ thể thiếu (magnesi là cation nhiều thứ hai trong nội tạng, có một vai trò quan trọng trong nhiều chức năng của cơ thể). Tác dụng chống acid dịch vị của thuốc phụ thuộc vào tốc độ hoà tan của dạng bào chế, tính phản ứng với acid, tác dụng sinh lý của cation, mức độ hoà tan trong nước, có hoặc không có thức ăn trong dạ dày.

Magnesi hydroxyd không hoà tan trong nước nhiều. Vì tính hoà tan của magnesi hydroxyd thấp, nên tất cả lượng magnesi hydroxyd đã hoà tan trong nước sẽ phân ly. Do sự phân ly này hoàn toàn nên magnesi hydroxyd được coi là một chất kiềm (base) mạnh. Magnesi hydroxyd được hấp thụ chậm nên tác dụng trung hoà acid dịch vị kéo dài. Riêng sự hiện diện thức ăn trong dạ dày cũng đã nâng pH dịch vị lên khoảng 5 trong khoảng 1 giờ và kéo dài tác dụng trung hoà acid của thuốc trong khoảng 2 giờ. pH > 4 ức chế hoạt tính trên protein của pepsin. Sự kiềm hoá các chất chứa trong dạ dày làm tăng nhu động dạ dày thông qua tác dụng của gastrin. Muối magnesi còn làm tăng áp lực thẩm thấu trong ruột, kích thích giải phóng cholecystokinin nên ngăn ruột hấp thu để giữ nước và điện giải, kích thích nhu động ruột. Chính vì tác dụng này nên muối magnesi thường được kết hợp với muối nhôm trong thuốc chống acid dịch vị để điều chỉnh nhu động ruột, làm giảm bớt táo bón gây ra do cation nhôm.

Dược động học

Thuốc bắt đầu tác dụng ngay khi đó, thuốc tác dụng kéo dài trong khoảng 30 ± 10 phút. Nếu uống vào bữa ăn, hoặc trong vòng 1 giờ sau khi ăn, tác dụng kéo dài trong khoảng 1 - 3 giờ. Khoảng 30% magnesi được hấp thu. Magnesi ít hoà tan trong nước, hấp thu kém so với natri bicarbonat nên không sợ gây ra nhiễm kiềm. Ở người có chức năng thận bình thường, tích lũy một lượng khiêm tốn magnesi không thành vấn đề, nhưng ở người có suy thận, cần phải thận trọng (làm tăng magnesi huyết).

Do làm thay đổi pH dịch vị và nước tiêu, thuốc chống acid có thể làm thay đổi tốc độ hoà tan và hấp thu, sinh khả dụng và đào thải qua thận của một số thuốc; muối Mg cũng còn có khuynh hướng hấp phụ thuốc và tạo ra một phứa hợp không hoà tan nên không được hấp thu vào cơ thể. Magnesi đào thải qua thận khi chức năng thận bình thường. Phân không được hấp thu thải qua phân.

Chỉ định

Các thuốc chống acid chứa magnesi được dùng hỗ trợ cho các biện pháp khác để giảm đau do loét dạ dày - tá tràng và để thúc đẩy liền loét. Thuốc cũng được dùng để giảm đầy bụng do tăng acid, ợ nóng, khó tiêu và ợ chua (trào ngược dạ dày - thực quản).

Chống chỉ định

Suy thận nặng (nguy cơ tăng magnesi huyết).

Các trường hợp mẫn cảm với các thuốc chống acid chứa magnesi. Trẻ nhỏ (nguy cơ tăng magnesi huyết, đặc biệt ở trẻ mất nước hoặc trẻ bị suy thận).

Thận trọng

Các antacid chứa magnesi thường gây nhuận tràng nên hầu như không dùng một mình; khi dùng liều nhắc lại sẽ gây ợ chúa nên thường gây mất thăng bằng thể dịch và điện giải.

Ở người bệnh suy thận nặng, đã gặp chứng tăng magnesi huyết (gây hạ huyết áp, suy giảm tâm thần, hôn mê), vì vậy không được dùng các magnesi antacid cho người suy thận. Khi dùng các chế phẩm antacid có chứa hơn 50 mEq magnesi mỗi ngày, cần được theo dõi rất cẩn thận về cân bằng điện giải, chức năng thận. Dùng magnesi trisilicat lâu dài có thể gây sỏi thận silic.

Không nên dùng thuốc kéo dài liên tục trên 2 tuần nếu không có chỉ định của thầy thuốc.

Thời kỳ mang thai

Nhìn chung các thuốc magnesi antacid được coi là an toàn, miễn là không dùng lâu dài và liều cao. Đã có thông báo ADR như tăng hoặc giảm magnesi huyết, tăng phản xạ gân ở bào thai và trẻ sơ sinh, khi người mẹ dùng thuốc magnesi antacid lâu dài và đặc biệt với liều cao.

Thời kỳ cho con bú

Chưa tài liệu nào ghi nhận ADR của thuốc, tuy thuốc có thể trừ qua sữa nhưng chưa đủ để gây ADR cho trẻ em bú sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Miệng đắng chát. Ợ chúa (khi dùng quá liều).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Nôn hoặc buồn nôn. Cứng bụng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc chống acid được dùng theo đường uống, viên thuốc phải nhai kỹ trước khi nuốt.

Đối với bệnh loét dạ dày tá tràng, liều thuốc thường cho theo kinh nghiệm và nhiều liều khác nhau đã được dùng. Ở người loét dạ dày hoặc tá tràng không có biến chứng, cho uống thuốc 1 - 3 giờ sau khi ăn và lúc đi ngủ. Một đợt dùng thuốc trong khoảng từ 4 - 6 tuần hoặc tối đa khi vết loét liền. Ở người bệnh bị trào ngược dạ dày thực quản, ở người bệnh có chày máu dạ dày hoặc loét do stress, thuốc được dùng mỗi giờ một lần. Với người bệnh chày máu dạ dày, phải điều chỉnh liều antacid để duy trì được pH dạ dày bằng 3,5.

Để giảm nguy cơ hít phổi acid dạ dày trong quá trình gây mê, thuốc antacid được dùng trước khi gây mê 30 phút.

Chế phẩm kháng acid phối hợp nhôm và/hoặc calci với magnesi có thể có lợi về cân bằng tác dụng gây táo bón của nhôm và/hoặc calci và tác dụng nhuận tràng của magnesi.

Ở liều chống acid, thuốc chỉ có tác dụng tây nhẹ. Với magnesi carbonat khi trung hòa sẽ tạo ra carbon dioxyd, gây hiện tượng đầy hơi.

Liều lượng:

Magnesi hydroxyd: Để chống acid: Từ 300 - 600 mg/ngày; tác dụng tây nhẹ: 2 - 4 g.

Magnesi trisilicat: Từ 1 - 6 g/ngày, thông thường 1 g/lần x 4 lần/ngày.

Magnesi oxyd: Tác dụng chống acid: Từ 250 mg - 4 g/ngày, liều thường dùng là 250 mg x 4 lần/ngày.

Magnesi carbonat: Từ 500 mg - 2 g/liều, dùng 4 lần/ngày.

Tương tác thuốc

Tất cả các thuốc kháng acid đều làm tăng hoặc giảm tốc độ và mức độ hấp thu các thuốc khác, khi dùng phối hợp, hoặc do làm thay đổi thời gian thuốc ở trong óng tiêu hóa, hoặc do có sự gắn kết với chúng. Magnesi hydroxyd hoặc magnesi trisilicat có khả năng gắn vào thuốc mạnh nhất.

Giảm tác dụng của các tetracyclin, digoxin, indomethacin, hoặc các muối sắt vì sự hấp thu của những thuốc này bị giảm.

Dùng magnesi oxyd với naproxen làm giảm tốc độ hấp thu của naproxen.

Các thuốc bị tăng tác dụng: Amphetamine, quinidin (do chúng bị giảm thải trừ).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ 20 - 35 °C.

Tương kỵ

Sữa magnesi (Milk of magnesi, một biệt dược có magnesi hydroxyd) có tính kiềm nên có những tương kỵ của phản ứng kiềm.

Quá liều và xử trí

Gây ỉa chảy do tác dụng của muối magnesi hòa tan trên đường ruột.

Thông tin qui chế

Magnesi hydroxyd và magnesi oxyd có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Magnesi hydroxyd và magnesi carbonat có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Magnesi carbonat: Activline Magnesium.

THUỐC PHIỆN - OPIAT - OPIOID

Tên chung quốc tế: Opium, Opioid analgesics.

Mã ATC

Thuốc phiện: A07DA02; N02A A02.

Thuốc giảm đau Opioid: N02A; R05DA04; N01AH01; N02AB03.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau Opioid. Thuốc giảm đau gây nghiện.

Dạng thuốc và hàm lượng

Chế phẩm dạng tự nhiên: Bột thuốc phiện màu nâu nhạt hoặc vàng nâu chứa 10 - 10,5 % morphin khan; bột Pantopon: Hỗn hợp các muối hydrochlorid của các alkaloid toàn phần của thuốc phiện, chứa 50 % morphin; cao thuốc phiện: 20 % morphin khan; cồn thuốc phiện (Laudanum), cồn Paregoric; viên nén Opizolic (5 mg cao thuốc phiện). Dạng bán tổng hợp và tổng hợp: Xem chuyên luận riêng: Morphin, Codein, Fentanyl, Naloxon, Pethidin, Tramadol...

Dược lý và cơ chế tác dụng

Thuốc phiện là dịch rỉ giống như sữa đê khô ngoài không khí, thu được bằng cách rạch quả nang chưa chín của cây Thuốc phiện (anh túc) (*Papaver somniferum* Linn hoặc *album* De Candelle). Thuốc phiện chứa morphin, codein, thebain và một số hỗn hợp các alkaloid khác bao gồm noscapin và papaverin. Nhựa thuốc phiện được làm khô, chuyển thành bột mịn thuốc phiện, chứa một số alkaloid. Chỉ một số ít alkaloid như morphin, codein và papaverin có lợi ích trong lâm sàng. Các alkaloid trong thuốc phiện có thể chia thành 2 nhóm khác nhau: Phenanthren và benzylisoquinolin. Các phenantren chính gồm có: Morphin, codein và thebain. Các benzylisoquinolin chính gồm có papaverin (chất này làm giãn cơ trơn) và noscapin.

Ngoài morphin, codein và các dẫn chất bán tổng hợp của alkaloid thuốc phiện tự nhiên (gọi là các opiat) còn có một số thuốc có cấu trúc hóa học khác hẳn nhưng lại có tác dụng được lý tưởng tự morphin (gọi chung là opioid).

Các opiat là các chất thành phần hoặc dẫn xuất của chúng có trong thuốc phiện (*opium*). Các opiat chính có hoạt tính trong thuốc phiện là morphin, codein, thebain. Từ các chất này, người ta bán tổng hợp được các opioid như heroin, oxycodon, hydrocodon. Như vậy, thuật ngữ opiat - theo nghĩa chính thống - dùng để chỉ các alkaloid

tự nhiên có trong nhựa cây Thuốc phiện (*Papaver somniferum*).

Các opioid được phân thành:

Các opiat tự nhiên: Các alkaloid có trong nhựa thuốc phiện, chủ yếu là morphin, codein, thebain. Chú ý là papaverin và noscapin là những alkaloid của thuốc phiện không được xếp vào đây vì chúng có cơ chế tác dụng khác.

Các opioid bán tổng hợp: Là những chất được tạo ra từ các opiat tự nhiên như hydromorphon, hydrocodon, oxycodon, oxymorphone, desomorphin, diacetylmorphin (heroin), nicomorphin, dipropanoylmorphin, benzylmorphin, ethylmorphin, buprenorphin. Các opioid hoàn toàn do tổng hợp: Fentanyl, pethidin, methadon, tramadol, dextropropoxyphen, các anilidopiperidin, phenylpiperidin, các dẫn chất diphenylpropylamin, các dẫn chất benzomorphan, dẫn chất oripavine, dẫn chất morpinan.

Các opioid nội sinh do cơ thể sinh ra: Các endorphin, enkephalin, dynorphin, endomorphin.

Tác dụng giảm đau và gây nghiện của các chế phẩm thuốc phiện chủ yếu là do lượng morphin chứa trong thuốc phiện. Thuốc phiện tác dụng chậm hơn morphin vì hấp thu chậm hơn, tác dụng giãn cơ trơn đối với cơ ruột của papaverin và noscapin chứa trong thuốc phiện làm táo bón nhiều hơn morphin.

Dùng opioid kéo dài dẫn đến nghiện thuốc và nếu bị cắt thuốc đột ngột sẽ gây ra hội chứng thiếu thuốc. Các opioid còn có thể gây ra trạng thái hưng cảm khiến cho một số người dùng chúng vào mục đích gây cảm giác hưng phấn và bị nghiện.

Về mặt dược lý, nói chung các thuốc giảm đau opioid tương tự nhau. Các khác biệt về chất và lượng có thể do phụ thuộc vào tương tác của thuốc với các thụ thể opioid. Có một số typ thụ thể opioid được phân bố suốt hệ thần kinh trung ương và ngoại biên. Có 3 typ chính thụ thể opioid ở hệ thần kinh trung ương lúc đầu gọi là μ , k và δ , gần đây được phân loại thành OP_3 , OP_2 và OP_1 theo thứ tự. Khi các thụ thể này được kích thích, sẽ cho các tác dụng sau:

μ (OP_3): Giảm đau (chủ yếu ở vị trí trên tuỷ sống), ức chế hô hấp, co đồng tử, giảm nhu động ruột - dạ dày, gây sảng khoái, nghiên (μ_1 nằm ở phần trên tuỷ sống: Giảm đau và μ_2 ức chế hô hấp và giảm nhu động ruột).

k (OP_2): Giảm đau (chủ yếu ở tuỷ sống), ít co đồng tử, ít ức chế hô hấp hơn, bồn chồn khó chịu và gây tác dụng giống bệnh tâm thần.

δ (OP_1): Ít rõ ràng ở người, nhưng có thể giảm đau, có tính chọn lọc đối với enkephalin.

Các thụ thể khác bao gồm σ (sigma) và ϵ (epsilon). Các opioid tác động lên một hoặc nhiều thụ thể kể trên như một thuốc chủ vận hoàn toàn, hoặc như một thuốc hỗn hợp, vừa chủ vận, vừa đối kháng hoặc như một thuốc đối kháng hoàn toàn. Morphin và các thuốc opioid chủ vận tương tự (đôi khi được gọi là thuốc chủ vận μ) được coi là tác động chủ yếu lên thụ thể μ và có thể cả thụ thể k và δ . Các thuốc opioid chủ vận đối kháng (hỗn hợp) như pentazocin tỏ ra tác động như các thuốc chủ vận k và thuốc đối kháng μ , trong khi đó buprenorphin là thuốc chủ vận một phần ở thụ thể μ và đối kháng ở thụ thể k . Thuốc opioid đối kháng naloxon tác động ở cả 3 thụ thể μ , k và δ .

Ngoài ái lực đối với các thụ thể khác nhau, mức độ hoạt hoá của thuốc khi gắn vào thụ thể cũng khác nhau. Morphin là thuốc chủ vận cho tác dụng tối đa ở thụ thể μ và tác dụng này tăng lên khi tăng liều, trong khi đó, các thuốc chủ vận một phần và hỗn hợp chủ vận - đối kháng có thể có "tác dụng trần" (ceiling effect) nghĩa là tác dụng chỉ tăng đến một mức nào đó mặc dù tăng liều.

Sự khác nhau giữa các thuốc giảm đau opioid còn liên quan đến mức độ hoà tan trong mỡ và được động học. Thuốc tác dụng nhanh hay chậm và thời gian tác dụng cũng ảnh hưởng đến sự lựa chọn thuốc (xem các chuyên luận riêng).

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, morphin được hấp thu khác nhau từ đường tiêu hoá. Thuốc được chuyển hoá nhanh chóng sau khi uống, tuy nhiên, nồng độ morphin không liên hợp trong huyết tương thấp hơn so với khi tiêm. Sau khi tiêm alcaloid thuốc phiện đậm đặc (hiện nay không dùng) tác dụng tương tự như tiêm morphin, giảm đau tối đa vào khoảng 50 - 90 phút sau khi tiêm dưới da và 30 - 60 phút sau khi tiêm bắp. Giảm đau duy trì tới 7 giờ. Sau khi đặt hậu môn thuốc đạn thuốc phiện, thuốc bắt đầu tác dụng trong vòng 15 - 30 phút và duy trì trong 3 - 5 giờ.

Các thuốc giảm đau opioid (xem thông tin chi tiết trong chuyên luận thuốc cụ thể).

Chỉ định

Dạng thiên nhiên đã bào chế: Hầu như không còn dùng để giảm đau. Codein còn được dùng để giảm đau hoặc giảm ho cho người lớn. Còn paregoric, còn thuốc phiện, viên nén opizolic: Hầu như không còn được dùng để điều trị tiêu chảy.

Thuốc giảm đau opioid: Chủ yếu giảm đau vừa và nặng, đặc biệt là các đau do ung thư giai đoạn cuối (xem thông tin chi tiết trong chuyên luận thuốc cụ thể).

Tác dụng không mong muốn của opioid

Các ADR thường gặp là buồn nôn, nôn, ngứa, ngứa, khô miệng, co đồng tử và táo bón. Các ADR ít gặp hơn ở người dùng opioid để giảm đau là: Hô hấp bị ức chế (phụ thuộc liều dùng), lú lẫn, hoang tưởng, sảng, nổi mày đay, giảm thân nhiệt, nhịp tim nhanh hoặc chậm, giảm huyết áp thể đứng, ù tai, nhức đầu, ứ nước tiểu, con co thắt niệu quản hoặc ống mật, cứng cơ, rung cơ (khi dùng liều cao), con bốc hỏa (do làm giải phóng histamin; trừ các thuốc fentanyl, remifentanil). Dùng opioid để điều trị hay dùng dài ngày có thể làm giảm khả năng miễn dịch của cơ thể do làm giảm các tế bào gốc tạo ra đại thực bào và tế bào lympho, ảnh hưởng đến sự biệt hóa lympho, ngăn cản bạch cầu di chuyển. Ở một số bệnh nhân bị mắc ung thư giai đoạn cuối dùng opioid để giảm đau lại có hiện tượng tăng đau. Hiện tượng này thường do tăng liều quá nhanh. Cơ chế còn chưa rõ. Nếu xảy ra, cần thay đổi, luân chuyển sử dụng các opioid khác nhau để không làm tăng hiện tượng này. Nam giới dùng dài ngày các liều opioid vừa và cao có nồng độ testosterone thấp, có thể dẫn đến loãng xương, nhưng cơ thể không được điều trị. Tùy theo ADR mà có thuốc đặc hiệu và cách xử lý riêng. Nói chung, các tác dụng (tốt cũng như xấu) của opioid đều có thể đảo ngược được nhờ các thuốc đối kháng với opioid như naloxone, naltrexone, nalmefene.

Các thông tin về chống chỉ định; thận trọng; thời kỳ mang thai; thời kỳ cho con bú; liều lượng và cách dùng...

Xin xem thông tin chi tiết trong mỗi chuyên luận thuốc của dạng bán tổng hợp và tổng hợp (mục Dạng thuốc và hàm lượng).

Thông tin qui chế

Thuốc gây nghiện.

THUỐC TƯƠNG TỰ HORMON GIẢI PHÓNG GONADOTROPIN

Tên chung quốc tế và mã ATC

Buserelin: L02AE01

Leuprorelin: L02AE02.

Goserelin: L02AE03

Triptorelin: L02AE04.

Nafarelin: H01CA02

Histrelin: H01CA03.

Gonadorelin: H01CA01, V04CM01 (xem chuyên luận Gonadorelin).

Loại thuốc: Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Buserelin (Suprefact): Thuốc tiêm 1 mg (dạng acetat)/ml và phun mũi (dạng acetat): 150 microgam/liều xịt đã định trước.

Leuprorelin acetat (Prostap SR, Lucrin, Enantone LP): Bột pha tiêm: 3,75 mg + dung môi (1 hoặc 2 ml) hoặc bột pha tiêm 5 mg/ml. Goserelin (Zoladex): 3,6 mg (base); 10,8 mg (base), chứa trong 1 bom tiêm chuyên dụng cấy dưới da 1 lần.

Triptorelin (Decapeptyl SR): 0,1 mg/ml; 3,75 mg+ dung môi (2 ml). Nafarelin (Synarel): Thuốc xịt mũi: 1 xịt = 200 microgam.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) là một hormon decapeptid của hạ đồi, có tác dụng điều hòa tổng hợp và tiết hormon kích thích nang trứng (FSH) và hormon tạo hoàng thể (LH). Gonadorelin là một dạng tổng hợp của GnRH tự nhiên. Những thuốc tổng hợp tương tự GnRH có tốc độ thải trừ chậm hơn, độ thanh thải thấp hơn, nửa đời dài hơn, và hiệu lực mạnh hơn so với GnRH tự nhiên.

Bảng so sánh hiệu lực tương đối và dạng thuốc:

Thuốc	Hiệu lực	Dạng thuốc
GnRH (gonadorelin)	1	Tiêm tĩnh mạch
Leuprorelin	15	Tiêm dưới da, tiêm bắp
Buserelin	20	Tiêm dưới da, xịt mũi
Nafarelin	150	Tiêm dưới da, xịt mũi
Histrelin	150	Tiêm dưới da
Goserelin	100	Cấy dưới da
Deslorelin	150	Tiêm dưới da, tiêm bắp

Khi dùng thuốc tương tự GnRH theo kiểu bom ngắn quãng theo nhịp, thuốc sẽ kích thích tiết gonadotropin, trái lại, khi dùng theo kiểu bom liên tục, thuốc sẽ ức chế tiết gonadotropin.

Khi bắt đầu dùng ở nam giới, thuốc tương tự GnRH (thí dụ goserelin) gây tăng nồng độ testosterone trong huyết thanh. Khi điều trị ung thư tuyến tiền liệt, cần ngăn chặn sự tăng testosterone ban đầu nhất thời này bằng các thuốc kháng androgen, thí dụ cyproterone, nếu không, sẽ có nguy cơ tăng phát triển ung thư khi bắt đầu điều trị. Dùng dài hạn và liên tục, thuốc tương tự GnRH có tác dụng ngăn chặn lâu dài việc tiết gonadotropin tuyến yên, và do đó sau 2 đến 4 tuần điều trị nồng độ testosterone trong huyết thanh giảm tới mức như ở nam giới bị hoạn (nghĩa là dưới 50 nanogam/dl). Hậu quả là, các chức năng sinh lý và các mô phụ thuộc testosterone để duy trì trở thành không hoạt động. Các tác dụng này thường phục hồi sau khi ngừng điều trị. Ở đa số phụ nữ trước mãn kinh dùng thuốc tương tự GnRH kéo dài liên tục, gây thoái triển khôi u đáp ứng với estrogen. Nồng độ estradiol trong huyết thanh giảm tới mức tương tự như ở người sau mãn kinh trong vòng 3 tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Hậu quả là, các chức năng sinh lý và các mô phụ thuộc steroid tuyến sinh dục (estrogen) để duy trì hoạt động, trở thành không hoạt động. Sau khi ngừng điều trị, nồng độ estradiol, FSH và LH trong huyết thanh thường trở lại mức trước khi điều trị. Trong thực nghiệm lâm sàng với goserelin, khoảng 10% phụ nữ tăng riêng biệt estradiol. Ngoài ra, một số phụ nữ dùng goserelin không thấy giảm kéo dài LH và FSH.

Ở trẻ em dậy thì sớm do nguyên nhân trung tâm dùng liên tục thuốc tương tự GnRH (nafarelin), nồng độ LH, testosterone và estradiol trong huyết thanh trở lại mức tiền dậy thì, làm mất các đặc tính sinh dục phụ và làm giảm tốc độ phát triển chiều cao và trưởng thành của xương. Sau khi ngừng thuốc, các tác dụng này thường phục hồi. Thuốc tương tự GnRH được dùng trong điều trị bệnh lạc nội mạc tử cung, chứng vô sinh, thiếu máu do u xơ tử cung (kèm theo bồ

sung sút), ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, dậy thì sớm. Một số được dùng trong vô sinh.

Dược động học

Buserelin: Hoàn toàn hấp thu sau khi tiêm dưới da, nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 1 giờ sau 1 liều dùng. Thuốc tích lũy ở gan và thận cũng như thùy trước tuyến yên. Thuốc chuyển hóa do peptidase mô và bài tiết vào nước tiểu và mật dưới dạng thuốc không biến đổi và chất chuyển hóa. Nửa đời sau tiêm: Khoảng 80 phút.

Goserelin: Khi cấy dưới da mảnh cáp chứa 3,6 mg goserelin (tính theo base), goserelin được giải phóng khỏi mảnh cáp với tốc độ chậm trong 8 ngày đầu, sau đó giải phóng liên tục nhanh hơn trong thời gian còn lại của 28 ngày dùng thuốc. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 12 - 15 ngày. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh: 2,5 nanogam/ml. Thể tích phân bố là 13,7 lít. Nửa đời là 4,2 giờ; tăng nhẹ trong suy thận. Hơn 90% liều tiêm dưới da dung dịch thuốc tương tự GnRH được bài tiết trong nước tiểu. Khoảng 20% liều trong nước tiểu là thuốc tương tự GnRH không biến đổi. Ở người suy thận và suy gan, không cần phải điều chỉnh liều khi dùng dạng viên cáp.

Leuprorelin: Không tác dụng khi uống. Tiêm dưới da, tiêm bắp: Hấp thu tốt. Nửa đời thải trừ khoảng 3 giờ.

Chỉ định

Dậy thì sớm phụ thuộc gonadotropin. Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn. Ung thư vú giai đoạn muộn ở phụ nữ tiền mãn kinh và quanh mãn kinh. Bệnh lạc nội mạc tử cung, u cơ trơn tử cung.

Các chỉ định của các thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin (GnRH)

Tất cả những thuốc này đều là decapeptid tổng hợp tương tự GnRH.

Tên thuốc	Chỉ định
Goserelin	Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn Ung thư tử cung giai đoạn muộn Lạc nội mạc tử cung Ung thư vú giai đoạn muộn
Triptorelin	Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn
Nafarelin	Lạc nội mạc tử cung Dậy thì sớm ở trẻ em (nữ trước 8 tuổi, nam trước 9 tuổi)
Buserelin	Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn Lạc nội mạc tử cung Thuốc phổi hợp trong điều trị vô sinh ở nữ
Gonadorelin	Chẩn đoán rối loạn chức năng trực dưới đồi tuyến yên – tuyến sinh dục Gây rụng trứng để điều trị vô kinh và vô sinh do nguyên nhân dưới đồi
Leuprorelin	Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn Lạc nội mạc tử cung Dậy thì sớm ở trẻ em
Histrelin	Dậy thì sớm ở trẻ em Ung thư tuyến tiền liệt

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc chủ vận GnRH hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Đang mang thai hoặc có thể mang thai.

Đang cho con bú.

Chảy máu âm đạo chưa rõ nguyên nhân.

Thận trọng

Trước khi dùng thuốc tương tự GnRH cho phụ nữ đang tuổi mang thai, phải loại trừ mang thai, vì thuốc có thể gây độc cho bào thai.

Phải tránh mang thai trong khi dùng thuốc và dùng biện pháp tránh thai không dùng nội tiết tố. Phải tránh mang thai cho tới khi kinh nguyệt trở lại hoặc ít nhất 12 tuần sau khi cấy dưới da lần cuối liều 3,6 mg goserelin. Trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt hoặc ung thư vú, lúc đầu các thuốc tương tự GnRH làm tăng nhất thời testosterone hoặc estrogen huyết thanh, là nguy cơ kích thích phát triển ung thư. Điều trị đồng thời với 1 thuốc kháng androgen (như bicalutamid, flutamid, nilutamid) 1 tuần trước và trong 1 vài tuần đầu của liệu pháp thuốc tương tự GnRH để giảm thiểu các triệu chứng của bệnh.

Bệnh nhân có nguy cơ cao bị chèn ép cột tủy sống hoặc làm tắc niệu quản do ung thư tuyến tiền liệt phải được điều trị thích hợp trước khi bắt đầu liệu pháp thuốc tương tự GnRH.

Phải theo dõi calci huyết khi bắt đầu liệu pháp thuốc tương tự GnRH ở người bị ung thư tuyến tiền liệt hoặc ung thư vú.

Khi điều trị dậy thì sớm, phải theo dõi tuổi xương và tốc độ phát triển của trẻ trong vòng 3 - 6 tháng từ khi bắt đầu liệu pháp, sau đó định kỳ kiểm tra lại.

Thời kỳ mang thai

Không dùng thuốc tương tự GnRH trong thời kỳ mang thai vì có nguy cơ sẩy thai hoặc gây dị dạng cho thai. Phụ nữ có khả năng mang thai nên dùng biện pháp tránh thai không hormon trong khi điều trị với thuốc chủ vận GnRH.

Thời kỳ cho con bú

Vì thuốc tương tự GnRH có thể gây độc hại nghiêm trọng cho trẻ bú sữa mẹ, người mẹ phải ngừng cho con bú trước khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Một ADR thường gặp trong điều trị dài hạn với thuốc tương tự GnRH ở người lớn là giảm năng tuyến sinh dục triệu chứng. ADR thường gặp khác gồm bốc hỏa (cũng như khô và teo âm đạo ở phụ nữ), cân bằng Ca^{2+} âm tính với nguy cơ mất chất xương, loãng xương và thay đổi trong chuyển hóa dịch. Do đó, phần lớn liệu pháp dùng thuốc tương tự GnRH để ngăn cản tiết gonadotropin thường giới hạn trong 6 tháng.

Thường gặp, $ADR > 1/100$

Nội tiết và chuyển hóa: To vú đòn ống, triệu chứng sau mãn kinh, loạn năng sinh dục, mất tinh dục, bốc hỏa.

Sinh dục - tiết niệu: Liệt dương, giảm cường, khí hư, chảy máu.

Tại chỗ: Đau ở chỗ tiêm.

Ít gặp, $1/1\,000 < ADR < 1/100$

Tim mạch: Phù.

TKTW: Đau đầu, chèn ép tủy sống, ngủ lịm, chóng mặt, mất ngủ.

Da: Nổi ban.

Tiêu hoá: Buồn nôn, nôn, chán ăn, ỉa chảy, tăng cân.

Sinh dục - tiết niệu: Căng/to vú.

Thần kinh - cơ và xương: Mất chất xương, đau xương tăng lên.

Khác: Toát mồ hôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể điều trị triệu chứng đau xương kèm theo vùng da đỏ nhát thời với thuốc giảm đau. Nếu có chèn ép tủy sống hoặc suy giảm chức năng thận do xuất hiện tắc niệu quản, cần điều trị những biến chứng này theo liệu pháp quy định. Trong trường hợp có ADR nặng ở người mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt, cần tiến hành ngay cắt bỏ tinh hoàn. Nếu xảy ra tăng calci huyết, thực hiện những biện pháp điều trị thích hợp.

Liều lượng và cách dùng

Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn:

Goserelin: Cấy dưới da 3,6 mg cách nhau 4 tuần hoặc cấy dưới da 10,8 mg cách nhau 12 tuần. Đối với chỉ định này, goserelin được chủ tâm dùng lâu dài trừ khi lâm sàng không thích hợp.

Nếu phối hợp với xạ trị ở giai đoạn III (c), thường bắt đầu cho goserelin vào ngày đầu xạ trị hoặc trong tuần cuối của xạ trị. Liều cấy dưới da 3,6 mg, 4 tuần/lần.

Nếu phối hợp với flutamid ở giai đoạn T2b - T4 (B2 - C), điều trị các thuốc phải bắt đầu 8 tuần trước và tiếp tục trong thời gian xạ trị. Liều cấy dưới da goserelin: 3,6 mg, 8 tuần trước liệu pháp xạ trị và tiếp theo cấy dưới da 10,8 mg goserelin vào ngày 28 (4 tuần sau liều đầu tiên 3,6 mg). Một cách khác, goserelin cấy dưới da 3,6 mg cách nhau 4 tuần (bắt đầu 8 tuần trước liệu pháp xạ trị), cho tổng liều là 4 liều.

Triptorelin pamoat được biểu thị dưới dạng base: Người lớn: Liều thông thường tiêm bắp 3,75 mg cách nhau 28 ngày (công thức 1 tháng); hoặc tiêm bắp 11,25 mg cách nhau 84 ngày (12 tuần) (công thức 3 tháng).

Buserelin acetat được biểu thị dưới dạng base: 105 microgam buserelin acetat tương đương khoảng 100 microgam buserelin.

Liều tiêm dưới da 500 microgam cách nhau 8 giờ, dùng trong 7 ngày. Vào ngày thứ 8, chuyển sang dùng đường mũi: Xịt 100 microgam vào mỗi lỗ mũi, 6 lần/ngày (thường trước và sau khi ăn).

Leuprorelin acetat:

Liều tiêm dưới da thông thường: 1 liều duy nhất 1 mg mỗi ngày. Ngoài ra, thuốc có thể cấy dưới da hoặc trong bắp: Liều lượng và đường dùng thuốc thay đổi tùy theo mỗi nước.

Histrelin acetat: Liều 50 mg cấy dưới da (để giải phóng histrelin acetat 50 - 60 microgam/ngày trong 12 tháng).

Ung thư vú giai đoạn muộn (ở phụ nữ trước mãn kinh và chu mãn kinh)

Goserelin: Liều thông thường cấy dưới da 3,6 mg cách nhau 4 tuần. Trong thử nghiệm lâm sàng ở phụ nữ không có nồng độ estradiol trong huyết thanh giảm tới mức mãn kinh sau 8 tuần điều trị goserelin, liều goserelin đã tăng lên 7,2 mg (cấy 3,6 mg ở 2 vị trí khác nhau) cách nhau 4 tuần.

Bệnh lạc nội mạc tử cung (nữ từ 18 tuổi trở lên):

Goserelin: Liều cấy dưới da 3,6 mg cách nhau 4 tuần trong 6 tháng liên tiếp. Không khuyến cáo điều trị thêm vì nguy cơ tiềm tàng đối với mật độ xương.

Buserelin acetat: Liều 150 microgam xịt vào mỗi lỗ mũi ngày 3 lần, trong 6 tháng, không được vượt quá liều trên.

Nafarelin acetat: Liều dùng: 1 xịt (200 microgam) vào 1 lỗ mũi mỗi buổi sáng và 1 xịt (200 microgam) vào lỗ mũi bên kia mỗi buổi chiều (tổng liều 1 ngày 400 microgam) trong 6 tháng liên tiếp.

Điều trị có thể bắt đầu vào giữa ngày 2 - 4 của chu kỳ kinh nguyệt.

Nếu sau 2 tháng điều trị mà kinh nguyệt vẫn đều, liều nafarelin có thể tăng: Xịt 1 xịt vào mỗi lỗ mũi (2 xịt = 400 mg) vào buổi sáng và 1 xịt vào mỗi lỗ mũi (2 xịt = 400 microgam) vào buổi chiều (tổng liều mỗi ngày 4 xịt = 800 microgam).

Leuprorelin acetat: Liều 3,75 mg/1 tháng cấy dưới da hoặc trong bắp. Một cách khác, 11,25 mg cấy trong bắp cách nhau 3 tháng.

Điều trị bắt đầu trong vòng 5 ngày đầu chu kỳ kinh nguyệt, và có thể tiếp tục tới 6 tháng. Để chuẩn bị phẫu thuật tử cung (cắt bỏ nội mạc): cấy 1 liều 3,75 mg 5 - 6 tuần trước khi làm thủ thuật, hoặc hàng tháng trong 3 - 4 tháng trước khi phẫu thuật u xơ tử cung.

Dậy thì sớm trung tâm

Leuprorelin acetat: Liều 300 microgam/kg cách nhau 4 tuần, cấy trong bắp. Liều điều chỉnh tùy theo đáp ứng.

Nafarelin acetat: Liều thông thường: 2 xịt vào mỗi lỗ mũi (4 xịt = 800 microgam) vào buổi sáng và 2 xịt vào mỗi lỗ mũi (4 xịt = 800 microgam) vào buổi chiều (tổng liều hàng ngày 8 xịt = 1 600 microgam). Nếu đáp ứng chưa thỏa đáng, có thể tăng liều tới 1 800 microgam mỗi ngày; cho luân phiên mỗi lỗ mũi 3 xịt (600 microgam) 3 lần mỗi ngày (9 xịt mỗi ngày). Nếu dung nạp được thuốc, tiếp tục điều trị cho tới khi kết quả mong muốn.

Histrelin acetat:

Liều thông thường: 10 microgam/kg/ngày tiêm dưới da. Một cách khác, cấy dưới da histrelin liều 50 mg để giải phóng histrelin acetat 65 microgam/ngày trong 12 tháng. Không khuyến cáo cấy cho trẻ em dưới 2 tuổi.

Trong vô sinh, giải mãn cảm tuyến yên trước khi kích thích phóng noãn bằng gonadotropin:

Buserelin acetat: Liều 150 microgam (1 xịt vào 1 lỗ mũi), 4 lần mỗi ngày, bắt đầu vào ngày 1 hoặc ngày 21 của chu kỳ kinh. Hoặc tiêm dưới da 200 - 500 microgam/ngày. Tiếp tục điều trị cho tới khi tuyến yên điều hòa âm (khoảng 2 - 3 tuần). Nếu cần, có thể cho 300 microgam vào mũi ngày 4 lần hoặc tiêm dưới da 500 microgam 2 lần mỗi ngày. Sau đó, điều trị gonadotropin được thêm vào liệu pháp buserelin cho tới giai đoạn thích hợp của phát triển nang trứng, lúc đó ngừng 2 thuốc và cho gonadotropin nhau thai để kích thích phóng noãn.

Tương tác thuốc

Chưa thấy có tương tác thuốc giữa thuốc tương tự GnRH và các thuốc khác.

Độ ổn định và bảo quản

Mảnh cấy thuốc tương tự GnRH được bảo quản dưới 25 °C.

Quá liều và xử trí

Không có kinh nghiệm về quá liều trong thử nghiệm lâm sàng. Nếu xảy ra quá liều, cần điều trị triệu chứng.

Thông tin qui chế

Goserelin acetat, leuprorelin acetat có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Leuprorelin: Lorelina Depot, Luphere, Triptorelin: Diphereline, Gonapeptyl, Goserelin, Zoladex.

THUỐC UỐNG BÙ NƯỚC VÀ ĐIỆN GIẢI

Tên chung quốc tế: Oral rehydration salts (ORS).

Mã ATC: Chưa có.

Loại thuốc: Bù nước và điện giải.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc bột uống; viên nén sủi bột.

Thành phần gồm có muối natri, kali và glucose hoặc carbonhydrat khác (như bột gạo hoặc sacarose).

Công thức chi tiết và hàm lượng thay đổi tùy theo nhà sản xuất.

Dưới đây là một số khuyến cáo về thành phần công thức điều chế ORS:

Thành phần	Công thức số:					
	1	2	3 (Không dùng cho trẻ dưới 3 tháng tuổi)	4	5	6 (Công thức của Tổ chức Y tế thế giới và UNICEF)
Natri clorid	236 mg	440 mg	350 mg	470 mg	0,35 g	2,6 g

Kali clorid	300 mg	380 mg	300 mg	300 mg	0,15 g	1,5 g
Natri citrat	-	440 mg (acid citric)	580 mg	530 mg (dinatri citrat)	-	2,9 g (trinatri citrat)
Natri bicarbonat	500 mg	420 mg	-	336 mg	0,25 g	-
Glucose	4000 mg	4090 mg	-	3560 mg	2 g	13,5 g
Sacarose	-	8070 mg	-	-	-	-
Fructose	-	70 mg	-	-	-	-
Bột gạo	-	-	6 g	-	-	-
Nước dùng cho 1 đơn vị liều	200 ml	250 ml	200 ml	200 ml	100 ml	1 lít

Dược lý và cơ chế tác dụng

ORS là hỗn hợp cân bằng glucose và các chất điện giải dùng đường uống, được WHO và UNICEF khuyên dùng để điều trị triệu chứng mất nước và chất điện giải do tiêu chảy cấp ở người lớn và trẻ em. Các dung dịch bù nước và điện giải phải đảm bảo: Kích thích hấp thu nước và các chất điện giải. Thay thế đầy đủ và an toàn các chất điện giải thiếu hụt; chứa một chất có tính kiềm để khắc phục sự nhiễm toan huyết do mất nước; áp suất thẩm thấu hơi thấp (khoảng 250 mmol/lít) để tránh khả năng tăng tiêu chảy do thẩm thấu; dễ sử dụng ở bệnh viện và gia đình; có vị dễ uống, đặc biệt với trẻ em; luôn có sẵn để sử dụng khi cần thiết.

Trong trường hợp tiêu chảy cấp, nhiều tác nhân làm thay đổi hoạt động ở niêm mạc ruột, ức chế hấp thu hoặc kích thích xuất tiết dẫn tới các chất điện giải và nước bị mất đi theo phân và chất nôn. Hấp thu nước và các chất điện giải theo cơ chế thụ động (khuếch tán) bị rối loạn. Tuy nhiên, hấp thu theo cơ chế chủ động thứ phát ít bị ảnh hưởng: Glucose được hấp thu tích cực ở ruột bình thường kéo theo natri được hấp thu theo tỷ lệ cân bằng phân tử. Do vậy, duy trì hệ thống đồng vận chuyển glucose - natri trong niêm mạc ruột non là cơ sở của điều trị bù nước và điện giải dạng uống. Tuy vậy, dùng quá nhiều glucose hoặc sacarose để dễ uống và tăng giá trị dinh dưỡng cho trẻ nhỏ có thể làm tăng tiêu chảy, do tác dụng thẩm thấu của glucose chưa hấp thu còn trong ruột.

Dung dịch uống bù nước - điện giải có tinh bột gạo tốt hơn có glucose. Tinh bột khi vào cơ thể sẽ thủy phân dần thành glucose và duy trì hệ thống vận chuyển glucose - natri. Công thức dùng tinh bột gạo còn có ưu điểm hơn do ít gây tác dụng thẩm thấu và cung cấp nhiều năng lượng hơn một chút so với dung dịch điện giải có glucose.

Bù kali trong tiêu chảy cấp đặc biệt quan trọng ở trẻ em, vì trẻ mất kali trong phân cao hơn người lớn. Bicarbonat hoặc citrat được thêm vào dung dịch uống bù nước - điện giải và có tác dụng ngang

nhau trong việc khắc phục nhiễm toan chuyển hóa do mất nước. Nếu điều trị được bắt đầu sớm, trước khi chức năng thận bị tổn hại, thận có khả năng bù được toan chuyển hóa và thiếu hụt kali. Nếu bồi phụ nước và điện giải ngay từ đầu hiệu tiêu chảy đầu tiên, các tổn hại sau này sẽ bị ngăn chặn và sẽ hạn chế được việc sử dụng các biện pháp điều trị mạnh như truyền dịch tĩnh mạch.

Các loại dung dịch uống bù nước điện giải của một số hãng có hàm lượng natri thấp hơn (50 - 60 mmol/lít) và có hàm lượng glucose cao hơn (khoảng 200 mmol/lít) so với công thức của Tổ chức Y tế thế giới.

Dược động học

Thuốc uống bù nước - điện giải được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa.

Chỉ định

Phòng và điều trị mất điện giải và nước trong tiêu chảy cấp từ nhẹ đến vừa.

Chống chỉ định

Vô niệu hoặc giảm niệu (vì cần có chức năng thận bình thường để đào thải bất kỳ lượng nước tiêu hoạc điện giải thừa nào). Người bệnh vô niệu hoặc giảm niệu kéo dài cần bù nước và điện giải qua đường tiêm để đảm bảo chính xác; tuy vậy giảm niệu nhất thời là một nét đặc trưng của mất nước do tiêu chảy, nên khi đó không chống chỉ định liệu pháp bù nước đường uống.

Mất nước nặng kèm triệu chứng sút (do bù nước bằng đường uống sẽ quá chậm, cần phải điều trị nhanh chóng bằng đường tiêm tĩnh mạch).

Tiêu chảy nặng (khi ia chảy vượt quá 30 ml/kg thể trọng mỗi giờ, người bệnh có thể không uống được đủ nước để bù lượng nước bị mất liên tục).

Nôn nhiều và kéo dài.

Tắc ruột, liệt ruột, thủng ruột.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng cho người bệnh bị suy tim sung huyết, phù hoặc tình trạng giữ natri, vì dễ có nguy cơ gây tăng natri huyết, tăng kali huyết, suy tim hoặc phù.

Người bệnh suy thận nặng hoặc xơ gan.

Trong quá trình điều trị, cần theo dõi cẩn thận nồng độ các chất điện giải và cân bằng acid base.

Cần cho trẻ bú mẹ hoặc cho uống nước giữa các lần uống dung dịch bù nước và điện giải để tránh tăng natri - huyết.

Thời kỳ mang thai

Không thấy có ảnh hưởng gì cho người mang thai. Thuốc dùng an toàn cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc dùng được cho những người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chưa có nhiều thông báo về ADR xảy ra khi dùng thuốc uống bù nước và điện giải.

Thường gặp, $ADR > 1/100$

Nôn nhẹ.

It gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Tăng natri huyết; bù nước quá mức (mi mắt nặng).

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Suy tim do bù nước quá mức.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể nôn nhẹ khi bắt đầu điều trị, khi đó tiếp tục điều trị bằng cách cho uống chậm, nhiều lần với lượng ít. Nếu thấy mi mắt húp nặng, có thể tạm thời ngừng điều trị. Cho trẻ bú mẹ hoặc cho uống thêm nước giữa các lần uống ORS để tránh tăng natri huyết.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Cần bù nước nhanh trong vòng 3 - 4 giờ (trừ trường hợp mất nước tăng natri máu). Trường hợp này bù nước chậm hơn, trong vòng 12 giờ). Sau khi bù lần đầu cần đánh giá lại tình trạng người bệnh. Nếu vẫn còn thiếu nước cần tiếp tục bù nhanh.

Cần tiếp tục cho uống bình thường, càng sớm càng tốt khi đã bù lại dịch thiểu, đặc biệt trẻ bú mẹ cần phải được bú giữa các lần uống dịch. Cho người bệnh ăn kèm các thức ăn mềm, như cháo gạo, chuối, đậu, khoai tây, hoặc các thức ăn nhiều bột nhưng không có lactose.

Hòa tan các gói hoặc viên thuốc trong nước theo hướng dẫn ghi trên nhãn của từng loại chế phẩm sau đó cho uống dịch pha với lượng tùy theo mức độ mất nước.

Liều lượng

Người lớn:

Thông thường cho dùng 200 - 400 ml dung dịch sau mỗi lần mất nước (nôn hoặc tiêu chảy).

Trẻ em:

Trẻ từ 1 tháng - 1 năm tuổi: 1 - 1,5 thể tích 1 lần bú bình thường

Trẻ từ 1 - 12 tuổi: 200 ml sau mỗi lần mất nước (nôn hoặc tiêu chảy)

Trẻ từ 12 - 18 tuổi: 200 - 400 ml sau mỗi lần mất nước (nôn hoặc tiêu chảy).

Tương tác thuốc

Tránh dùng thức ăn hoặc dịch khác chứa các chất điện giải như nước quả hoặc thức ăn có muối cho tới khi ngừng điều trị, để tránh dùng quá nhiều chất điện giải hoặc tránh ia chảy do thâm thấu.

Không được pha loãng với nước vì pha loãng làm giảm tính hấp thu của hệ thống đồng vận chuyển glucose - natri.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc chưa pha ở nơi mát, nhiệt độ dưới 30 °C. Thuốc đã pha được bảo quản trong tủ lạnh tối đa 24 giờ, sau đó vứt bỏ phần chưa dùng đến.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều bao gồm tăng natri huyết (hoa mắt chóng mặt, tim đập nhanh, tăng huyết áp, cao huyết áp, sốt cao...) khi uống ORS pha đậm đặc và triệu chứng thừa nước (mắt húp nặng, phù toàn thân, suy tim).

Điều trị tăng natri huyết: Truyền tĩnh mạch chậm dịch nhược trương và cho uống nước.

Điều trị thừa nước: Ngừng uống dung dịch bù nước và điện giải và dùng thuốc lợi tiểu nếu cần.

Thông tin qui chế

Dung dịch uống bù nước và điện giải có có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Oresol; Oresol hương cam; Oresol new.

TICARCILIN

Tên chung quốc tế: Ticarcillin.

Mã ATC: J01CA13.

Loại thuốc: Thuốc kháng sinh; penicilin bán tổng hợp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột vô khuẩn ticarcillin natri đê pha tiêm: 1 g, 3 g, 6 g, 20 g, 30 g ticarcillin base.

Bột vô khuẩn ticarcillin natri đê pha tiêm (1,5 g; 3 g, 3 g và 30 g ticarcillin base) phối hợp với acid clavulanic (dạng muối kali) (0,1 g; 0,1 g, 0,2 g và 1 g tương ứng).

1,1 g ticarcillin natri tương ứng với khoảng 1 g ticarcillin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Các thuốc kháng sinh beta-lactam gồm các penicilin và cephalosporin cùng có cơ chế tác dụng chung là ức chế sự tổng hợp peptidoglycan của thành tế bào vi khuẩn. Các carboxypenicilin, gồm carbenicilin và ticarcillin, có tác dụng với một số chủng *Pseudomonas* và một số loài *Proteus* indol dương tính kháng ampicilin và thuốc cùng loại. Chúng không có tác dụng với phần lớn các chủng *Staphylococcus aureus*. Ở nồng độ cao thuốc này có tác dụng với *Bacteroides fragilis* nhưng tác dụng kém hơn penicilin G. Ticarcillin rất giống carbenicilin, nhưng tác dụng mạnh hơn 2 - 4 lần trên *P. aeruginosa*; liều dùng vì vậy thấp hơn và tỷ lệ gây độc giảm. Ticarcillin là carboxypenicilin được ưa dùng để điều trị những nhiễm khuẩn nặng do *Pseudomonas*, ví dụ trên những vết bỏng nặng có thể phát triển nhiễm khuẩn *Pseudomonas*.

Kháng thuốc: Vì khuẩn kháng thuốc kháng sinh beta-lactam tăng lên rất nhanh. Cơ chế kháng thuốc không chỉ do vi khuẩn sản sinh beta-lactamase, mà còn do biến đổi protein gắn với penicilin và giảm sự thâm nhập của kháng sinh.

Acid clavulanic là một chất ức chế beta-lactamase. Khi kết hợp với ticarcillin, phô diệt khuẩn của ticarcillin được mở rộng hơn, đối với cả các chủng vi khuẩn tiết beta-lactamase như *Staphylococci*, nhiều loài *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae* và *Bacteroides* spp., tuy nhiên đối với *P. aeruginosa* hoạt tính diệt khuẩn không tăng lên khi kết hợp với acid clavulanic. Đã có báo cáo về sự kháng thuốc ticarcillin kết hợp với acid clavulanic và có sự kháng chéo giữa carbenicilin và ticarcillin.

Dược động học

Hấp thu: Ticarcillin natri được hấp thu không đáng kể qua đường tiêu hóa, nên phải dùng đường tiêm. Thuốc dễ được hấp thu khi tiêm bắp. Nồng độ đỉnh huyết tương khoảng 22 - 35 microgam/ml, đạt được sau khi tiêm bắp 0,5 - 1 giờ. Sau khi tiêm chậm tĩnh mạch, thuốc đạt ngay nồng độ đỉnh. Khoảng 50% ticarcillin gắn với protein huyết tương. Nửa đời trong huyết tương khoảng 70 phút, ngắn hơn (50 phút) ở người bệnh bị xơ nang tuyển tụ, được cho là do tăng thải trừ qua thận và không do thận. Nửa đời kéo dài ở trẻ sơ sinh và người bị bệnh thận, đặc biệt là khi chức năng gan cũng bị suy giảm. Nửa đời kéo dài tới 15 giờ ở người bị bệnh thận nặng đã được báo cáo.

Phân bố: Ticarcillin phân bố trong cơ thể giống carbenicilin. Ticarcillin phân bố vào dịch màng phổi, dịch kẽ, da, thận, xương, mật và đờm. Thể tích phân bố trung bình $0,21 \pm 0,04$ lít/kg ở người lớn. Giống như các penicilin khác, ticarcillin chỉ đạt nồng độ thấp trong dịch não - tủy; nồng độ trong dịch não - tủy thường cao hơn khi màng não bị viêm so với trường hợp màng não bình thường. Nồng độ cao trong màng não đã được báo cáo, nhưng ticarcillin thải chính qua cầu thận và ống thận. Nồng độ 2 - 4 mg/ml xuất hiện trong nước tiểu sau khi tiêm bắp 1 - 2 g. Ticarcillin qua được nhau thai và một phần nhỏ vào sữa mẹ.

Thải trừ: 90% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu ở dạng không biến đổi trong vòng 6 giờ sau khi tiêm. Có thể loại bỏ ticarcillin khỏi cơ thể bằng thẩm tách máu, trong 1 số trường hợp có thể thẩm phân màng bụng.

Kết hợp ticarcillin và acid clavulanic: Dược động học không bị ảnh hưởng lẫn nhau.

Chỉ định

Điều trị nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram âm, đặc biệt là nhiễm khuẩn do *Pseudomonas aeruginosa* gồm:

Điều trị bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới do xơ hóa nang. Người bệnh sốt có giảm bạch cầu hạt ở người suy giảm miễn dịch (điều trị theo kinh nghiệm).

Viem màng bụng.

Nhiễm khuẩn máu.

Nhiễm khuẩn xương và khớp.

Viem màng não.

Viem tai giữa (mãn tính).

Nhiễm khuẩn da: Bóng, chốc loét gây hoại tử, ung nhọt.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với ticarcilin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc, hoặc bất cứ penicilin nào.

Thận trọng

Ticarcilin có khả năng gây độc và gây dị ứng của các penicilin, kể cả nguy cơ gây phản ứng quá mẫn, do đó phải tuân thủ những thận trọng thông thường của liệu pháp penicilin. Trước khi bắt đầu điều trị bằng ticarcilin, cần điều tra cẩn thận về những phản ứng quá mẫn với penicilin, cephalosporin, hoặc các thuốc khác dùng trước đây. Có biểu hiện dị ứng chéo giữa các penicilin và các kháng sinh beta-lactam khác gồm các cephalosporin, các cephemycin, và các 1-oxa-beta-lactam.

Phải định kỳ đánh giá chức năng thận, gan và máu trong khi điều trị dài ngày bằng ticarcilin. Phải theo dõi các chất điện giải trong huyết thanh và tình trạng tim trong khi điều trị bằng ticarcilin. Đã có một số trường hợp rối loạn kết tụ tiểu cầu và thời gian prothrombin hoặc thời gian chảy máu kéo dài (hiếm gặp) trong khi điều trị với ticarcilin, do đó cần phải cân nhắc về khả năng có biến chứng chảy máu trong khi điều trị, đặc biệt khi dùng thuốc cho người suy thận hoặc có tiền sử rối loạn chảy máu.

Không dùng cho trẻ sơ sinh dung dịch ticarcilin đã pha để tiêm bắp bằng dung môi có chứa chất bảo quản benzyl alcol; việc dùng thuốc tiêm bảo quản bằng benzyl alcol gây độc hại nghiêm trọng trên hệ thần kinh trung ương ở trẻ sơ sinh.

Với người suy tim sung huyết, hoặc tăng huyết áp, hoặc suy thận cần hạn chế muối, phải lưu ý đến lượng natri chứa trong liều cao ticarcilin.

Thời kỳ mang thai

Ticarcilin qua hàng rào nhau - thai.

Cho tới nay chưa có những nghiên cứu đầy đủ hoặc có kiểm chứng về việc dùng ticarcilin ở người mang thai, vì vậy chỉ dùng ticarcilin cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Penicilin được phân bố trong sữa mẹ; phải dùng thận trọng ticarcilin ở người mẹ cho con bú, vì có thể gây quá mẫn, ỉa chảy, bệnh nấm *Candida* và ban da ở trẻ nhỏ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của ticarcilin tương tự như ADR đã xảy ra với những penicilin phổ rộng khác. Tần suất ADR chưa xác định được.

TKTW: Co giật, lú lẫn, ngủ lơ mơ, sốt.

Da: Ban da.

Nội tiết và chuyển hóa: Mất cân bằng điện giải.

Máu: Thiếu máu tan máu, phản ứng Coombs dương tính.

Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch huyết khối.

Thần kinh cơ và xương: Giật rung cơ.

Thận: Viêm thận kẽ cấp tính.

Khác: Phản ứng quá mẫn, phản vệ, phản ứng Jarish - Herxheimer.

Phản ứng quá mẫn, đặc biệt phát ban, nổi mẩn trên da.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng do *Clostridium difficile*, ỉa chảy, buồn nôn, nôn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi có phản ứng phản vệ nghiêm trọng, phải điều trị cấp cứu ngay, gồm: Tiêm dưới da adrenalin (epinephrin), thở oxygen, tiêm tĩnh mạch corticosteroid, hô hấp hỗ trợ (gồm cả đặt ống khí quản). Nếu có biểu hiện chảy máu, phải ngừng ticarcilin và thực hiện việc điều trị thích hợp.

Liều lượng và cách dùng

Cách pha thuốc và cách dùng: Ticarcilin natri được tiêm tĩnh mạch chậm, truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp sâu. Để điều trị nhiễm khuẩn nặng, tiêm thuốc tĩnh mạch tốt hơn là tiêm bắp. Thường chỉ tiêm bắp để điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng.

Để pha dung dịch ban đầu dùng tiêm bắp, cho thêm 2 ml nước vô khuẩn để tiêm, hoặc thuốc tiêm 1% lidocain hydrochlorid (không có epinephrin), hoặc thuốc tiêm 0,9% natri clorid vào lọ 1 g để có nồng độ 1 g trong 2,6 ml.

Để pha dung dịch ban đầu dùng tiêm tĩnh mạch trực tiếp, cho thêm ít nhất 4 ml thuốc tiêm dextrose 5%, hoặc natri clorid 0,9%, hoặc Ringer lactat vào lọ 1 g. Mỗi gam ticarcilin có thể được pha loãng thêm nếu muốn. Để tránh kích ứng tĩnh mạch, tiêm thuốc càng chậm càng tốt và dùng các dung dịch chứa 5 mg/ml hoặc ít hơn. Có thể tiêm truyền cách quãng trong thời gian 30 phút đến 2 giờ ở người lớn. Ở trẻ sơ sinh, có thể tiêm truyền cách quãng trong thời gian 10 - 20 phút.

Liều lượng

Liều ticarcilin natri được biểu thị bằng ticarcilin base.

Người lớn:

Để chống nhiễm khuẩn: Tiêm truyền tĩnh mạch, 200 - 300 mg/kg/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ, cứ 4 - 6 giờ/lần.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng: Tiêm truyền tĩnh mạch, 150 - 200 mg/kg/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ, cứ 4 - 6 giờ/lần.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không có biến chứng: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch chậm, 1 g, cứ 6 giờ/lần.

Ticarcilin thường kết hợp với acid clavulanic với tỉ lệ 15 : 1 hoặc 30 : 1. Liều dùng của dạng kết hợp cho người lớn: Truyền tĩnh mạch 3,2 g, cách 6 - 8 giờ/1 lần, đối với nhiễm khuẩn nặng có thể truyền 4 giờ/1 lần.

Liều thường dùng cho trẻ em

Có thể sử dụng cả 2 dạng ticarcilin hoặc ticarcilin kết hợp với acid clavulanic cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ để điều trị các nhiễm khuẩn gây ra bởi vi khuẩn Gram âm nhạy cảm. Tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch:

Trẻ sơ sinh cân nặng lúc sinh < 1,2 kg và trẻ dưới 1 tuần tuổi có cân nặng lúc sinh từ 1,2 - 2 kg: 75 mg/kg, cách 12 giờ/1 lần.

Trẻ sơ sinh < 1 tuần tuổi có cân nặng lúc sinh > 2 kg và trẻ ≥ 1 tuần tuổi có cân nặng lúc sinh từ 1,2 - 2 kg: 75 mg/kg, cách 8 giờ/1 lần.

Trẻ sơ sinh ≥ 1 tuần tuổi có cân nặng lúc sinh > 2 kg: 100 mg/kg, cách 8 giờ/1 lần.

Trẻ ≥ 1 tháng tuổi: 100 - 200 mg/kg/ngày, chia làm 4 liều nhỏ, đối với nhiễm khuẩn nặng có thể dùng tối 300 mg/kg/ngày.

Trẻ em từ 1 tháng tuổi - 18 tuổi, dưới 40 kg thể trọng: Tiêm truyền tĩnh mạch, 80 mg/kg, cách 8 giờ/1 lần, đối với nhiễm khuẩn nặng có thể truyền 6 giờ/1 lần.

Trẻ em ≤ 18 tuổi và cân nặng ≥ 40 kg: 3,2 g, cách 6 - 8 giờ/1 lần, trong trường hợp nặng có thể tăng tối 4 giờ/1 lần.

Liều lượng trong suy thận và suy gan:

Sau liều tiêm tĩnh mạch ban đầu 3 g (tính theo dạng base), người lớn có suy thận cần giảm liều như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều (ticarcillin base)
> 60	3 g, cứ 4 giờ /1 lần
30 - 60	2 g, cứ 4 giờ /1 lần
10 - 30	2 g, cứ 8 giờ /1 lần
< 10	2 g, cứ 12 giờ /1 lần (hoặc tiêm bắp 1 g, cứ 6 giờ /1 lần)
< 10 có kèm rối loạn chức năng gan	2 g, cứ 24 giờ /1 lần (hoặc tiêm bắp 1 g, cứ 12 giờ /1 lần)
Thảm tách máu	2 g, cứ 12 giờ 1 lần, cộng thêm 3 g, sau mỗi lần thảm tách máu.
Thảm tách màng bụng	3 g, cứ 12 giờ /1 lần

Tương tác thuốc

Các tetracyclin có thể làm giảm hiệu lực của các penicilin.

Ticarcillin thường được sử dụng cùng với aminoglycosid nhưng phải tiêm riêng vì có thể xảy ra tương kỵ.

Các thuốc tránh thai uống bị giảm hiệu lực khi dùng đồng thời với các penicilin. Probenecid có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh, kéo dài nửa đời và làm tăng nguy cơ gây độc của ticarcillin. Việc sử dụng đồng thời liều lớn tiêm tĩnh mạch ticarcillin với thuốc chống đông, hoặc thuốc ức chế kết tụ tiểu cầu, hoặc thuốc tan huyết khối có thể làm tăng nguy cơ chảy máu.

Độ ổn định và bảo quản

Bột ticarcillin natri để tiêm được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Sau khi pha để tiêm bắp, các dung dịch còn hiệu lực trong vòng 12 giờ ở nhiệt độ phòng, hoặc trong 24 giờ nếu để tủ lạnh. Sau khi pha để tiêm hoặc truyền tĩnh mạch, các dung dịch chứa 10 - 50 mg/ml còn ít nhất 90% hiệu lực trong vòng 48 - 72 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc trong vòng 14 ngày nếu để tủ lạnh trong những dung môi thích hợp.

Nếu làm đông lạnh sau khi đã pha với nước vô khuẩn để tiêm, hoặc với thuốc tiêm natri clorid 0,9%, hoặc thuốc tiêm dextrose 5%, hoặc thuốc tiêm Ringer, hoặc thuốc tiêm Ringer lactat, dung dịch với nồng độ tối 100 mg/ml còn hiệu lực trong vòng 30 ngày ở -18 °C. Một khi đã tan băng, phải dùng dung dịch trong vòng 24 giờ.

Tương kỵ

Trộn lẫn ngay khi dùng các penicilin với các aminoglycosid có thể dẫn đến sự bất hoạt của chúng. Tuy nhiên, *in vitro*, thấy có sự hợp đồng tác dụng trên *P. aeruginosa* và *Enterobacteriaceae*, khi kết hợp ticarcillin và aminoglycosid. Nếu dùng đồng thời những thuốc này, phải tiêm vào những chỗ khác nhau và cách nhau ít nhất 1 giờ. Không trộn lẫn chúng trong cùng một túi, lọ, hoặc ống.

Quá liều và xử trí

Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu, nên khi quá liều, chỉ điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Thảm tách máu có thể giúp loại bỏ ticarcillin ra khỏi máu.

Thông tin qui chế

Ticarcillin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Vicitarcin.

TICLOPIDIN

Tên chung quốc tế: Ticlopidine.

Mã ATC: B01AC05.

Loại thuốc: Thuốc kháng tiêu cầu (ức chế ngưng tập tiểu cầu).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao phim 250 mg (ticlopidin hydrochlorid).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ticlopidin, dẫn chất thienopyridin, là thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu, làm suy giảm chức năng tiểu cầu bằng cách gây trạng thái giống như nhược tiểu cầu. Ticlopidin cần qua sinh chuyển hóa *in vivo* để thành chất chuyển hóa tuy chưa xác định nhưng có hoạt tính (thuốc có tác dụng như một tiền dược). Chất chuyển hóa có tác dụng phong bế vĩnh viễn thành phần P2Y₁₂ của thụ thể ADP, như vậy ngăn chặn hoạt hóa phức hợp thụ thể, do đó làm giảm ngưng tập tiểu cầu. Tiểu cầu bị ticlopidin phong bế suốt đời tiểu cầu (khoảng 1 tuần). Khi uống, ticlopidin ức chế ngưng tập tiểu cầu và kéo dài thời gian chảy máu, phụ thuộc vào liều và thời gian điều trị.

Ticlopidin kéo dài thời gian chảy máu, có tác dụng tối đa sau một số ngày điều trị; chức năng bất thường của tiểu cầu còn kéo dài trong một số ngày sau khi ngừng điều trị.

Ở người khỏe mạnh trên 50 tuổi, đã phát hiện có ức chế ngưng tập tiểu cầu đáng kể (trên 50%) do adenosin diphosphat trong vòng 4 ngày sau khi dùng ticlopidin hydrochlorid 250 mg, ngày 2 lần và đạt tối đa (60 - 70%) sau 8 - 11 ngày. Liều thấp hơn gây ức chế ngưng tập tiểu cầu ít hơn và chậm hơn, còn những liều trên 250 mg, ngày 2 lần làm tăng tác dụng thêm chút ít, nhưng lại tăng tỷ lệ ADR.

Sau khi ngừng ticlopidin, thời gian chảy máu và những thử nghiệm khác về chức năng tiểu cầu trở về bình thường trong vòng 2 tuần ở phần lớn người bệnh.

Trong thử nghiệm lâm sàng ở những người có các dấu hiệu báo trước của đột quy, ticlopidin làm giảm nguy cơ đột quy gây hoặc không gây tử vong trong thời gian nghiên cứu ít nhất 2 - 5 năm.

Trong thử nghiệm lâm sàng ở những người đã có đột quy trước do vữa động mạch - huyết khối, ticlopidin làm giảm có ý nghĩa nguy cơ toàn thể của đột quy trong thời gian nghiên cứu 3 năm. Hiện nay, ticlopidin được dùng để dự phòng huyết khối trong những bệnh về mạch máu não và động mạch vành.

Ticlopidin có nhiều đặc tính về huyết học, nên phải do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định. Phải đánh giá đầy đủ tình trạng máu gồm cả đếm tiểu cầu và công thức bạch cầu, trước khi bắt đầu điều trị, rồi sau đó cứ 2 tuần một lần trong 3 tháng đầu, từ khi bắt đầu điều trị với ticlopidin.

Dược động học

Thuốc bắt đầu có tác dụng trong vòng 6 giờ, đạt tác dụng tối đa sau 3 - 5 ngày điều trị. Vì thời gian ức chế chức năng tiểu cầu tương ứng với thời gian tồn tại của tiểu cầu, nên những tác dụng này thường trở lại bình thường trong 1 - 2 tuần sau khi ngừng thuốc.

Sau khi uống một liều duy nhất 250 mg, ticlopidin được hấp thu nhanh và có nồng độ ổn định trong huyết tương đạt định trung bình 0,9 mg/ml, khoảng 2 giờ sau khi uống và được chuyển hóa mạnh. Hấp thu ở đường tiêu hóa từ 80 - 90%. Uống thuốc cùng với thức ăn làm tăng 20% diện tích dưới đường cong của ticlopidin.

Nửa đời của ticlopidin là 12 - 36 giờ, tăng lên tới 4 - 5 ngày sau khi cho liều liên tục. Ở người cao tuổi, nửa đời của ticlopidin, sau liều duy nhất 250 mg, khoảng 12,6 giờ; dùng thuốc lặp lại ở liều 250 mg, ngày 2 lần, thì nửa đời thải trừ cuối cùng tăng lên tới 4 - 5 ngày và nồng độ ticlopidin trong huyết tương đạt trạng thái ổn định sau khoảng 14 - 21 ngày.

Liên kết với protein: 98% ticlopidin liên kết thuận nghịch với protein huyết tương, chủ yếu với albumin và lipoprotein huyết thanh. Sự liên kết với albumin và các lipoprotein không bão hòa xảy ra trên một phạm vi nồng độ rộng. Ticlopidin còn liên kết với acid alpha, glycoprotein. Ở nồng độ đạt được với liều khuyên

dùng, chỉ có 15%, hoặc ít hơn, ticlopidin trong huyết tương liên kết với protein này.

Ticlopidin chuyển hóa mạnh ở gan, chủ yếu bằng N-dealkyl hóa và oxy hóa vòng thiophen, chỉ phát hiện số lượng rất nhỏ (dưới 1%) thuốc dưới dạng không biến đổi trong nước tiểu. Sau khi uống ticlopidin, 60% liều thuốc thải trừ trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa và 25% trong phân. Khoảng 40 - 50% chất chuyển hóa lưu thông trong huyết tương liên kết đồng hóa trị với protein huyết tương, có thể do acyl-hóa; đã xác định có 4 chất chuyển hóa ở người.

Độ thanh thải của ticlopidin giảm theo tuổi. Nồng độ đáy đạt trạng thái ổn định ở người cao tuổi (tuổi trung bình 70) bằng khoảng gấp đôi so với người trẻ tuổi. Chưa biết những sự khác biệt này có phải là do tăng hấp thu, giảm thanh thải, hay do thay đổi về liên kết protein trong huyết tương.

Chỉ định

Làm giảm nguy cơ đột quy huyết khối ở người bệnh đã có đột quy huyết khối xảy ra trước đó và ở người có những dấu hiệu báo trước (ví dụ, con thiếu máu cục bộ nhất thời, thoáng mù một mắt hoặc mù thoáng qua (amaurosis fugax), rối loạn thần kinh do thiếu máu cục bộ thần kinh có thể phục hồi, đột quy nhỏ).

Vì ticlopidin có thể gây giảm bạch cầu trung tính và/hoặc mót bạch cầu hạt, ban xuất huyết giảm tiêu cầu huyết khối, thiếu máu bát sán có thể đe dọa tính mạng, nên chỉ dùng ticlopidin để điều trị cho những người không thể dung nạp hoặc thất bại khi dùng liệu pháp aspirin trong trường hợp chỉ định để dự phòng đột quy.

Điều trị chứng khập khiễng cách hồi và bệnh tim thiếu máu cục bộ. Điều trị bổ trợ cùng aspirin sau khi đặt stent thành công trong mạch vành để giảm tỉ lệ huyết khối bán cấp tính do stent.

Cũng có thể dùng ticlopidin để phòng ngừa tắc nghẽn và mót tiêu cầu trong những thủ thuật tuần hoàn ngoài cơ thể (extracorporeal circulatory procedures).

Chống chỉ định

Tang chảy máu, loét dạ dày tá tràng, chảy máu trong sọ, bệnh về máu, rối loạn tạo máu (giảm bạch cầu trung tính, giảm tiêu cầu, có bệnh sử ban xuất huyết giảm tiêu cầu huyết khối hoặc thiếu máu bát sán).

Quá mẫn với ticlopidin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Tổn thương gan nặng.

Thận trọng

Vì ticlopidin có thể gây những ADR đe dọa tính mạng, nên phải cân nhắc lợi ích điều trị có trội hơn nguy cơ có thể xảy ra và phải báo cho người bệnh biết về những nguy cơ đó. Phải dành ticlopidin cho người không dung nạp hoặc không đáp ứng thích đáng với liệu pháp aspirin trong chỉ định dự phòng đột quy.

Vì ticlopidin có thể gây giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng và/hoặc mót bạch cầu hạt và cả những sự bất thường về huyết học khác có thể đe dọa tính mạng, cần phải đánh giá đầy đủ tình trạng máu gồm cả đếm tiêu cầu và công thức bạch cầu, trước khi bắt đầu điều trị, rồi sau đó cứ 2 tuần một lần cho tới cuối tháng thứ ba của đợt điều trị. Nếu số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối luôn luôn giảm hoặc thấp hơn 30% so với ban đầu, cần phải theo dõi thường xuyên hơn.

Phải ngừng ticlopidin ngay trong trường hợp có giảm bạch cầu trung tính (dưới 1 500/mm³) hoặc giảm tiêu cầu (dưới 100 000/mm³). Cũng phải làm xét nghiệm máu trong vòng 2 tuần sau khi ngừng điều trị.

Phải ngừng ticlopidin ngay trong trường hợp viêm họng, loét miệng, xu hướng chảy máu bất thường, chảy máu da nhẹ hoặc phân đen. Phải ngừng điều trị khi có vàng da. Không được tiếp tục điều trị cho tới khi loại trừ được chứng giảm bạch cầu hoặc giảm

tiêu cầu.

Khi có ban xuất huyết do giảm tiêu cầu huyết khối thì không nên điều trị cho người bệnh bằng truyền tiêu cầu. Không được dùng đồng thời ticlopidin với những thuốc khác có tác động đến đông máu (heparin, thuốc chống đông máu uống hoặc thuốc chống viêm không steroid).

Đã có báo cáo chảy máu gây tử vong là biến chứng của liệu pháp phối hợp. Phải ngừng điều trị ticlopidin ít nhất một tuần trước khi phẫu thuật. Nếu cần phải mổ khẩn cấp, có thể hạn chế nguy cơ chảy máu bằng methylprednisolon 0,5 - 1 mg/kg, tiêm tĩnh mạch (có thể tiêm lặp lại), desmopressin 0,2 - 0,4 microgam/kg tiêm tĩnh mạch hoặc bằng truyền tiêu cầu.

Sau ba tháng đầu điều trị, chỉ xét nghiệm tế bào máu ở những người có dấu hiệu hoặc triệu chứng gợi ý có nhiễm khuẩn hoặc chắc chắn là nhiễm khuẩn. Vì có một số trường hợp giảm tiêu cầu miễn dịch và ban xuất huyết giảm tiêu cầu huyết khối ở những người dùng ticlopidin đã gây tử vong, nên cần chú ý cẩn thận đến chẩn đoán để hướng dẫn điều trị. Vì ticlopidin có nửa đời huyết tương dài, nên phải xét nghiệm tế bào máu (gồm cả đếm tiêu cầu) và làm công thức bạch cầu trong ít nhất hai tuần sau khi ngừng ticlopidin ở bất cứ người bệnh nào ngừng thuốc do bất cứ lý do gì trong vòng 3 tháng đầu điều trị.

Vì ticlopidin làm tăng nồng độ cholesterol toàn phần và triglycerid huyết thanh, nên phải thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh mà những tác dụng này có thể có tầm quan trọng về lâm sàng.

Chưa xác định được khả năng dung nạp và sự an toàn của liệu pháp dùng ticlopidin đồng thời với heparin, những thuốc chống đông máu uống, hoặc những thuốc tiêu fibrin. Nếu người nào đang dùng bất cứ thuốc nào trong số đó mà chuyển sang điều trị với ticlopidin thì phải ngừng những thuốc này trước khi dùng ticlopidin.

Phải dùng ticlopidin thận trọng ở người có nguy cơ tăng chảy máu do chấn thương, phẫu thuật hoặc những bệnh khác. Nếu dự kiến tiến hành phẫu thuật cho người bệnh đang dùng ticlopidin mà muốn tránh tác dụng úc chế ngưng tập tiêu cầu của thuốc, thì phải ngừng ticlopidin 10 - 14 ngày trước khi phẫu thuật để giảm thiểu sự chảy máu quá mức do phẫu thuật.

Vì ticlopidin làm kéo dài thời gian chảy máu, phải dùng thận trọng thuốc này ở người có những thương tổn dễ chảy máu. Ngoài ra, phải dùng cẩn thận những thuốc có thể gây những thương tổn như vậy ở những người đang điều trị với ticlopidin. Có báo cáo aspirin không tác động đến sự úc chế do ticlopidin đối với ngưng tập tiêu cầu do adenosin diphosphat gây ra, mặc dù ticlopidin có thể làm tăng tác dụng úc chế do aspirin đối với ngưng tập tiêu cầu do collagen gây ra. Trong khi một nhà sản xuất khuyến cáo không nên dùng đồng thời dài ngày aspirin và ticlopidin, thì một dẫn chất của thienopyridin (tức là clopidogrel, ticlopidin) đã được dùng làm chất bổ trợ cho liệu pháp aspirin trong thời gian ít nhất là 12 tháng sau thủ thuật can thiệp động mạch vành qua da và sau đặt stent trong mạch vành.

Vì điều trị với ticlopidin có thể làm tăng kết quả xét nghiệm chức năng gan, bao gồm phosphatase kiềm và transaminase trong huyết thanh và hiếm khi tăng bilirubin huyết thanh, cần theo dõi chức năng gan bằng xét nghiệm ALT (SGPT) và nồng độ gama glutamyltransferase khi nghỉ ngơi có rối loạn chức năng gan, đặc biệt trong 4 tháng đầu điều trị.

Phải dùng thận trọng ticlopidin ở người có suy thận vừa hoặc nặng, vì có thể giảm độ thanh thải huyết tương, tăng trị số diện tích dưới đường cong và kéo dài thời gian chảy máu.

Thời kỳ mang thai

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và được kiểm tra tốt về sử dụng ticlopidin ở người mang thai, do đó chỉ nên dùng ticlopidin cho người mang thai khi thật cần.

Thời kỳ cho con bú

Ticlopidin được phân bố trong sữa chuột cống. Chưa rõ ticlopidin có được phân bố trong sữa người hay không. Vì ticlopidin có thể có những ADR nghiêm trọng ở trẻ nhỏ bú sữa mẹ, cần cân nhắc xem nên ngừng cho bú hoặc ngừng dùng thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nhu tất cả các thuốc có tác động đến cầm máu, dùng ticlopidin sẽ gây chảy máu. Có thể xảy ra chảy máu hầm như ở bát cứ vị trí nào. Nguy cơ tùy thuộc vào nhiều biến số, bao gồm việc sử dụng nhiều tác nhân làm thay đổi sự cầm máu và tính dễ cảm thụ của người bệnh.

ADR xảy ra tương đối thường xuyên. Phần lớn có liên quan đến đường tiêu hóa. ADR thường nhẹ, nhưng trên 20% người bệnh đã ngừng thuốc vì ADR, chủ yếu là tiêu chảy, ban, buồn nôn, nôn, đau dạ dày - ruột và giảm bạch cầu trung tính. Các ADR thường xảy ra trong thời kỳ điều trị, nhưng có thể lại xảy ra sau nhiều tháng. ADR nghiêm trọng nhất có liên quan đến hệ máu, chủ yếu là giảm bạch cầu trung tính, có thể đe dọa tính mạng.

Thường gặp, ADR >1/100

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng cholesterol toàn phần, tăng glycerid.

Tiêu hóa: Tiêu chảy.

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính (3%), ban xuất huyết.

Tiêu hóa: Buồn nôn, khó tiêu, đau dạ dày - ruột, nôn, đầy hơi, chán ăn.

Da: Ban, ngứa.

TKTW: Chóng mặt.

Gan: Xét nghiệm chức năng gan bất thường, tăng phosphatase kiềm.

Chuyển hóa: Tăng cholesterol huyết thanh.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng (dưới 450/mm³) và giảm tiểu cầu (miễn dịch), chảy máu kết mạc.

Tiêu hóa: Đầy bụng, loét dạ dày - tá tràng.

Da: Mày đay, ban đỏ sần, ban đỏ đa dạng, ban đỏ nốt, lupus ban đỏ hệ thống.

Tai: Ù tai.

Toàn thân: Suy nhược, đau.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Máu: Suy tụy, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bát sản, giảm toàn thể huyết cầu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, tăng bạch cầu ura eosin, tăng tiểu cầu, chảy máu nội soi, giảm natri huyết, thiếu máu tan huyết, huyết niệu, đa kinh, bệnh huyết thanh.

Gan: Viêm gan, hoại tử gan, chứng vàng da.

Khác: Viêm cơ, viêm phổi dị ứng, viêm mạch, nhiễm khuẩn, suy thận, hội chứng thận hư, bệnh thần kinh ngoại biên.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu lâm sàng và xét nghiệm xác nhận có giảm bạch cầu trung tính (< 1 500 tế bào/mm³) hoặc giảm tiểu cầu (< 100 000 tiểu cầu/mm³), thì phải ngừng dùng ticlopidin. Ngừng ngay ticlopidin sau khi phát hiện giảm bạch cầu trung tính, thì lượng bạch cầu trung tính thường trở về bình thường trong vòng 1 - 3 tuần, nhưng cũng thấy có một số rất ít trường hợp tử vong.

Ở người bệnh có thời gian chảy máu kéo dài do điều trị ticlopidin, trước khi phẫu thuật, tiêm tĩnh mạch methylprednisolon (20 mg) có thể làm thời gian chảy máu trở lại bình thường trong vòng 2 giờ sau khi tiêm để dự phòng chảy máu. Cũng có thể truyền tiểu cầu để hủy tác dụng của ticlopidin đối với chảy máu, nhưng thường không chỉ định truyền tiểu cầu cho người ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối thứ phát do điều trị ticlopidin.

Có thể giảm liều lượng ticlopidin hoặc ngừng thuốc ở người có suy thận, nếu xảy ra biến chứng chảy máu hoặc biến chứng về tạo máu, dặn người bệnh phải báo cáo với thầy thuốc về bát cứ sự chảy máu không bình thường nào.

Dặn người bệnh phải lưu ý đến những biểu hiện nhiễm khuẩn và phải đến gặp thầy thuốc nếu thấy bát cứ dấu hiệu nào của nhiễm khuẩn xuất hiện hoặc xấu đi trong khi điều trị ticlopidin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Ticlopidin được dùng uống. Nên uống thuốc cùng với thức ăn để tăng mức tối đa hấp thu ở dạ dày - ruột và dung nạp thuốc.

Liều lượng:

Liều chung cho các chỉ định: 250 mg/lần, ngày uống 2 lần vào bữa ăn.

Trường hợp đặt stent trong động mạch vành: Điều trị bắt đầu ngay trước hoặc vào ngày đặt stent trong động mạch vành và tiếp tục trong 4 - 6 tuần, với liều 250 mg/lần, ngày 2 lần (500 mg) kết hợp với aspirin (100 - 325 mg/ngày). Điều trị sau đó thay bằng aspirin duy nhất (75 - 100 mg), tối đa: 300 - 325 mg.

Suy thận: Giảm liều hoặc ngừng thuốc nếu có biến chứng xuất huyết hoặc tạo máu.

Suy gan nặng: Chống chỉ định.

Tương tác thuốc

Tránh dùng đồng thời ticlopidin với: Clopidogrel, thioridazin.

Antipyrin: Ticlopidin ức chế cytochrom P₄₅₀ 2C19. Liều điều trị của ticlopidin gây tăng 30% nửa đời huyết tương của antipyrin và có thể gây tác dụng tương tự trên những thuốc chuyển hóa tương tự. Do đó, liều lượng những thuốc được chuyển hóa bởi enzym ở microsom gan có những tỷ số điều trị thấp hoặc đang dùng cho người suy gan có thể cần phải điều chỉnh để duy trì nồng độ điều trị tối ưu trong máu khi bắt đầu hoặc ngừng liệu pháp đồng thời với ticlopidin.

Aspirin và thuốc chống viêm không steroid khác: Ticlopidin làm tăng tác dụng ức chế ngưng tập tiểu cầu của aspirin và những thuốc NSAID khác. Chưa xác định được tính an toàn khi dùng đồng thời ticlopidin với aspirin hoặc những thuốc NSAID khác. Aspirin không làm thay đổi sự ức chế do ticlopidin đối với ngưng tập tiểu cầu với chất kích tập là adenosin diphosphat, nhưng ticlopidin làm tăng tác dụng ức chế ngưng tập tiểu cầu với collagen của aspirin.

Thuốc kháng acid: Nồng độ ticlopidin trong huyết tương sau khi dùng thuốc kháng acid giảm 18%.

Cimetidin: Cimetidin dùng dài ngày làm giảm 50% độ thanh thải của một liều duy nhất ticlopidin.

Digoxin: Dùng đồng thời ticlopidin với digoxin làm giảm nhẹ (khoảng 15%) nồng độ digoxin trong huyết tương. Tác dụng điều trị của digoxin ít hoặc không thay đổi.

Theophyllin: Dùng đồng thời với ticlopidin làm tăng có ý nghĩa nửa đời của theophyllin từ 8,6 - 12,2 giờ và làm giảm độ thanh thải huyết tương toàn phần của theophyllin.

Phenobarbital: Dùng phenobarbital dài ngày không làm thay đổi tác dụng ức chế ngưng tập tiểu cầu của ticlopidin.

Phenytoin: Có một số trường hợp tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương kết hợp với ngủ gà và ngủ lịm sau khi dùng kết hợp với ticlopidin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén ticlopidin trong đồ đựng kín ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Mất điều hòa, co giật, nôn, đau bụng, bất thường về huyết học.

Xử trí: Không có biện pháp điều trị đặc hiệu. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Tên thương mại

Bluti; Ticipidtab.

TÍM GENTIAN (Methylrosanilin clorid)

Tên chung quốc tế: Methylrosaniline chloride (Gentian violet).

Mã ATC: D01AE02; G01AX09.

Loại thuốc: Thuốc dùng ngoài chống vi khuẩn, chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch dùng ngoài: 1%; 2%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tím gentian là một thuốc nhuộm nhóm triphenylmethan, có tác dụng chống nấm và một số loài vi khuẩn, dùng bôi lên da hoặc niêm mạc.

Cơ chế tác dụng chống nấm chưa được biết rõ. Tác dụng của thuốc trên vi khuẩn Gram dương có liên quan với những đặc tính của tế bào vi khuẩn. Đó là cơ sở cho việc nhuộm Gram phân biệt vi khuẩn (ví dụ, tính thâm và độ dày của thành tế bào).

Phổ tác dụng: Tím gentian ức chế sự sinh trưởng của nhiều loài nấm, kể cả nấm men và nấm da. Thuốc có hiệu quả với nấm *Candida, Epidermophyton, Cryptococcus, Trichophyton* và *Geotrichum candidum*. Tím gentian có tác dụng trên một số vi khuẩn Gram dương, đặc biệt những loài *Staphylococcus*.

Kháng thuốc: Đã có báo cáo là thuốc ức chế sự sinh trưởng của tác nhân gây viêm lợt hoại tử loét (nhiễm khuẩn Vincent), nhưng hiện nay người ta cho là vi khuẩn Gram âm (thường kháng với tím gentian) đã gây nên bệnh này. Thuốc không có tác dụng chống những vi khuẩn kháng acid và bào tử của vi khuẩn.

Tím gentian đã từng được dùng dưới dạng thuốc bôi trong điều trị nhiễm vi sinh vật ở da và niêm mạc da do *Candida albicans*, như bệnh nấm *Candida* ở miệng, ở âm đạo, hăm kẽ và viêm quanh móng. Nhưng hiện có những thuốc hiệu quả hơn và không nhuộm màu như nystatin và amphotericin B, nên không khuyên dùng tím gentian để điều trị các bệnh nhiễm nấm da, vì thuốc này gây kích ứng cục bộ và nhuộm màu.

Tím gentian cũng đã từng được bôi để điều trị bệnh nấm *Geotrichum* cục bộ, chốc lở, viêm lợt hoại tử loét, nhiễm vi sinh vật bề mặt và nhiều bệnh viêm da khác nhau, tuy nhiên hiệu lực của thuốc trong những bệnh này chưa được xác định chắc chắn.

Khi điều trị kéo dài hoặc thường xuyên nấm *Candida* ở miệng đã gây viêm thực quản, viêm thanh quản, viêm khí quản, hoặc buồn nôn, nôn, ỉa chảy và đau bụng. Ở một số nước, tím gentian được khuyến cáo không dùng để bôi lên niêm mạc hoặc vết thương hở.

Dược động học

Không có thông tin về sự hấp thu toàn thân của tím gentian sau khi bôi ngoài da và niêm mạc.

Chỉ định

Bôi tại chỗ để điều trị nhiễm nấm *Candida albicans* trên da hoặc niêm mạc da và các nhiễm khuẩn khác trên bề mặt da. Chàm chốc hóa.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc hoặc với bất cứ thành phần nào của chế phẩm. Trầy da hoặc loét rộng, tổn thương loét ở mặt, vết thương hở.

Người bệnh bị rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng

Khi bôi, tím gentian có thể gây kích ứng và loét niêm mạc.

Không được nuốt và tránh tiếp xúc với mắt.

Thuốc xăm vào da có thể xảy ra khi bôi tím gentian trên mô hat; do đó không bôi thuốc vào tổn thương loét ở mặt.

Khi sử dụng tím gentian điều trị bệnh nấm *Candida* miệng, chỉ bôi lên từng thương tổn, vì đã có ADR nghiêm trọng xảy ra sau khi dùng thuốc thường xuyên và kéo dài, hoặc khi nuốt một lượng dung dịch thuốc. Phải để trẻ nhỏ úp mặt xuống sau khi bôi thuốc để giảm thiểu lượng thuốc nuốt vào.

Vì tím gentian là một thuốc nhuộm, nên thuốc sẽ nhuộm màu vào da và quần áo.

Tím gentian cũng được dùng để điều trị nhiễm nấm *Candida* âm đạo, người bệnh nên tránh giao hợp trong khi điều trị.

In vitro, tím gentian có thể gây ảnh hưởng đến DNA tế bào sống và liên quan đến gây ung thư ở chuột. Ở Anh hiện nay việc sử dụng thuốc trên da lành bị hạn chế do lo ngại liên quan đến gây ung thư ở động vật.

Thời kỳ mang thai

Chưa thực hiện những nghiên cứu về sinh sản với tím gentian nên không biết tím gentian có gây nguy hại cho thai khi dùng cho phụ nữ mang thai hoặc có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản không. Không nên dùng tím gentian cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Vì không biết tím gentian có tiết vào sữa không, nên phải sử dụng thận trọng thuốc này đối với phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Mặc dù tím gentian thường được dung nạp tốt, thuốc có thể gây kích ứng hoặc gây những phản ứng mẫn cảm và loét niêm mạc. Viêm thực quản, viêm thanh quản hoặc viêm khí quản có thể xảy ra do nuốt dung dịch tím gentian, do sử dụng thuốc thường xuyên và kéo dài trong điều trị bệnh nấm *Candida* ở miệng. Sự xăm thuốc vào da có thể xảy ra khi bôi tím gentian trên mô hat. Khả năng hoại tử da ở nồng độ cao hoặc khi băng bịt.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Viêm thực quản.

Tại chỗ: Bong, kích ứng, mụn nước, phản ứng mẫn cảm, loét niêm mạc.

Hô hấp: Viêm thanh quản, viêm khí quản.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra kích ứng hoặc phản ứng mẫn cảm, phải ngừng dùng thuốc.

Tránh dùng tím gentian kéo dài.

Liều lượng và cách dùng

Tím gentian được dùng để bôi dưới dạng dung dịch có nồng độ từ 0,25 - 2%. Dung dịch pha loãng 0,25% hoặc 0,5% được ghi nhận có hiệu lực tương tự và ít gây kích ứng hơn dung dịch 1 - 2%. Dung dịch pha loãng 0,01% được khuyến cáo dùng trong các khoang kín. Dùng bông bôi dung dịch tím gentian trên những thương tổn, 2 - 3 lần/ngày, trong 3 ngày; không nuốt và tránh tiếp xúc với mắt. Tránh dùng băng kín trong điều trị nhiễm *Candida* vì bệnh dễ gây phát triển nấm mốc và giải phóng nội độc tố gây kích thích.

Trong quá trình điều trị chú ý kết hợp với vệ sinh và chăm sóc da thích hợp tránh nhiễm khuẩn lan rộng và nhiễm lại. Ngoài ra, nên giữ khô và tránh ánh sáng vùng da ánh hưởng.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch tím gentian cần để trong bình kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Tránh để thuốc đông băng.

Quá liều và xử trí

Bôi quá nhiều vào niêm mạc nhất là niêm mạc miệng có thể gây kích ứng tại chỗ, hoặc viêm thực quản, viêm thanh quản.

Ngừng bôi. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin quy chế

Tím gentian có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

TIMOLOL (Thuốc nhỏ mắt)

Tên chung quốc tế: Timolol (eye drops).

Mã ATC: S01ED01.

Loại thuốc: Thuốc chống glôcôm, chống tăng nhãn áp, chẹn beta không chọn lọc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Gel nhỏ mắt timolol maleat tác dụng kéo dài, tương ứng với các nồng độ 0,25% (5 ml) và 0,50% (5 ml) (tính theo timolol base).

Dung dịch nhỏ mắt timolol maleat tương ứng với các nồng độ 0,25% (5 ml, 10 ml, 15 ml) và 0,50% (5 ml, 10 ml, 15 ml).

Dung dịch nhỏ mắt timolol maleat tác dụng kéo dài, tương ứng với các nồng độ 0,25% (5 ml, 10 ml, 15 ml) và 0,50% (5 ml, 10 ml, 15 ml), chứa benzalkonium clorid.

Dung dịch nhỏ mắt timolol maleat tác dụng kéo dài, tương ứng với các nồng độ 0,25% (0,2 ml) và 0,50% (0,2 ml), không chứa chất bảo quản.

Dung dịch nhỏ mắt timolol hemihydrat tác dụng kéo dài, tương ứng với các nồng độ 0,25% (5 ml) và 0,50% (5 ml, 10 ml, 15 ml), chứa benzalkonium clorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Timolol là chất chẹn thụ thể adrenergic beta₁ và beta₂ (không chọn lọc). Cơ chế tác dụng hạ nhãn áp của các thuốc chẹn beta còn chưa rõ, nhưng bằng phương pháp đo huỳnh quang và ghi nhãn áp, người ta thấy rằng những thuốc này làm giảm sản xuất thủy dịch. Ngoài ra, còn có sự tăng nhẹ lưu lượng ra của thủy dịch. Timolol không có tác dụng kích thích beta, không có tác dụng ổn định màng (không gây tê). Khác với các thuốc co đồng tử, timolol ít hoặc không có tác dụng điều tiết co giãn đồng tử. Tác dụng hạ nhãn áp của timolol thường nhanh, xuất hiện khoảng 20 phút sau khi tra thuốc vào mắt và đạt tối đa trong vòng 1 - 2 giờ. Tra một lần dung dịch timolol 0,25% hoặc 0,5% thì tác dụng còn duy trì được khoảng 24 giờ. Sau khi nhỏ mắt, có thể định lượng được timolol trong huyết tương. Timolol vào sữa mẹ. Sau khi nhỏ dung dịch timolol 0,5% vào mắt ngày 2 lần, nồng độ timolol trong sữa mẹ gấp 6 lần trong huyết tương, theo thứ tự 5,6 và 0,93 nanogram/ml.

Chỉ định

Làm giảm nhãn áp ở người bệnh tăng nhãn áp hoặc glôcôm góc mở.

Chống chỉ định

Như với nhiều thuốc tra mắt khác, timolol được hấp thu vào cơ thể. Những ADR của các thuốc chẹn beta dùng đường toàn thân cũng có thể xảy ra với các dạng tra mắt. Thí dụ các phản ứng rất nặng về hô hấp và tim, bao gồm cả tử vong do co thắt phế quản ở người bệnh hen, tử vong do suy tim (hiếm gặp) đã được thông báo sau khi dùng timolol maleat đường toàn thân hoặc tra mắt. Chống chỉ định dùng timolol maleat tra mắt trong trường hợp:

Hen phế quản hoặc có tiền sử hen phế quản.

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng.

Nhip chậm xoang, blôc nhĩ thất độ hai hoặc độ ba.

Suy tim rõ, sốc do tim.

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Không dùng đồng thời với các thuốc sau: Thuốc tác động lên thụ thể beta₂, floctafenin, methacholin.

Thận trọng

Người đái tháo đường phải rất thận trọng vì thuốc chẹn thụ thể beta có thể che mất các triệu chứng hạ đường huyết.

Người suy tim cần kiểm tra kỹ trước khi bắt đầu điều trị.

Người bệnh không được dùng đồng thời hai thuốc chẹn beta vào mắt.

Người bệnh đang uống thuốc chẹn beta cần theo dõi chặt chẽ cá nhân áp lẩn tác dụng toàn thân.

Dùng cho người bệnh đang được hít thuốc mê có thể làm giảm co bóp cơ tim.

Cần hướng dẫn người bệnh tránh để dầu lọ thuốc tiếp xúc với mắt hoặc các vùng quanh mắt. Cũng cần hướng dẫn người bệnh là dung dịch tra mắt, nếu thao tác không đúng có thể bị nhiễm các loại vi khuẩn thường gây nhiễm khuẩn mắt. Mắt có thể bị tổn hại nặng, thậm chí không nhìn được do dùng dung dịch nhiễm khuẩn.

Người bệnh đang được điều trị với digoxin, verapamil, diltiazem, reserpine, có thể xảy ra hạ huyết áp, nhịp tim chậm, rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất, suy tim.

Thời kỳ mang thai

Chưa nghiên cứu đầy đủ và có kiểm tra tốt ở người mang thai, nhưng timolol có thể có hại cho thai, nguy cơ làm chậm nhịp tim thai và giảm tưới máu của nhau thai khi mẹ bị giảm huyết áp. Nếu cần thiết phải dùng timolol để điều trị glôcôm cho phụ nữ mang thai thì nên sử dụng liều thấp nhất có tác dụng và kết hợp với ấn tay vào túi lè để làm giảm hấp thu toàn thân. Chỉ nên dùng timolol khi mang thai nếu xét lợi ích cho mẹ hơn nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Timolol tiết vào sữa mẹ với nồng độ cao tới mức gây nguy cơ cho trẻ. Do thuốc gây ADR nghiêm trọng cho trẻ bú, nên cần phải quyết định xem nên ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phản ứng thường gặp nhất là rối loạn thị giác (2%) như nhìn mờ và kích ứng mắt (1%).

Thường gặp, ADR > 1/100

Mắt: Kích ứng, mờ mắt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, nhức đầu, chóng mặt.

Tuần hoàn: Nhip tim chậm, ngất.

TKTW: Trầm cảm.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Hô hấp: Khó thở.

Mắt: Viêm kết mạc, viêm giác mạc, rối loạn thị giác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, loạn nhịp tim, suy tim, blôc tim, thiếu máu cục bộ não, đánh trống ngực.

Da: Ngoại ban, mày đay, rụng tóc.

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Mắt: Viêm mi mắt, sa mi mắt, song thị, khô mắt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra các bệnh gian phát về mắt (như chấn thương mắt, phẫu thuật mắt, nhiễm khuẩn mắt), cần xin ý kiến của thầy thuốc ngay xem có nên tiếp tục dùng thuốc nữa không.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: (gồm các bước như sau)

1. Nếu dùng cả thuốc tra mắt khác, phải dùng thuốc này ít nhất 10 phút trước khi dùng timolol.

2. Rửa tay sạch trước mỗi lần dùng.

3. Lộn ngược và lắc lọ thuốc còn đây kín một lần trước mỗi lần dùng, không cần lắc nhiều lần.
4. Thận trọng tháo nắp lọ thuốc để đầu nhỏ thuốc không chạm vào bất cứ thứ gì. Đeo nắp vào chỗ khô sạch.
5. Giữ lọ thuốc giữa ngón tay cái và ngón tay trỏ. Dùng ngón trỏ của tay kia kéo mi mắt dưới xuống để tạo thành một túi cho giọt thuốc. Ngửa đầu ra phía sau.
6. Đưa đầu nhỏ thuốc vào gần mắt và nhẹ nhàng bóp lọ thuốc chảy ra một giọt vào mắt. Nếu phải dùng cho cả mắt kia, cần lặp lại các bước 5 - 6.
7. Đậy nắp lại. Đeo lọ thuốc ở nhiệt độ trong phòng theo vị trí thẳng đứng vào chỗ sạch.
8. Đầu lọ thuốc đã được chế tạo để mỗi lần rơi ra một giọt đủ lượng; do đó, không làm rộng thêm đầu lỗ. Không dùng thuốc quá lượng quy định.
9. Không rửa đầu lọ bằng nước xà phòng hoặc bất cứ chất giặt tẩy nào khác.

Liệu lượng:

Tăng nhãn áp hoặc glôcôm góc mở

Liều thường dùng lúc đầu là 1 giọt dung dịch timolol maleat 0,25% vào mắt bị bệnh, 2 lần/ngày. Nếu không đủ đáp ứng lâm sàng, liều có thể chuyển sang 1 giọt dung dịch 0,5% vào mắt bị bệnh, 2 lần/ngày (đối với một số ít người, 1 giọt timolol 0,1% vào mắt bị bệnh, 2 lần/ngày có thể đạt yêu cầu). Nếu dùng dạng gel: Nhỏ 1 giọt 0,25% hoặc 0,5%, ngày 1 lần.

Nếu cần, có thể phối hợp timolol tra mắt với thuốc co đồng tử, epinephrin và các chất ức chế carbonic anhydrase.

Vì ở một số người bệnh, đáp ứng giảm nhãn áp của timolol có thể cần vài tuần mới ổn định, nên để đánh giá, cần đo nhãn áp sau khoảng 4 tuần dùng timolol. Nếu nhãn áp giữ được ở mức thỏa đáng, nhiều người bệnh có thể chuyển sang phác đồ ngày dùng 1 lần.

Cách chuyển người bệnh đang dùng thuốc khác sang timolol

Khi một người bệnh đang dùng thuốc nhỏ mắt loại chẹn beta khác muốn chuyển sang timolol, cần ngừng dùng thuốc đó vào ngày hôm trước, đến ngày hôm sau bắt đầu bằng nhỏ 1 giọt timolol 0,25% vào mắt bị bệnh, 2 lần/ngày. Nếu đáp ứng lâm sàng không đủ, liều có thể tăng, dùng 1 giọt timolol 0,5%, 2 lần/ngày.

Khi một người bệnh đang dùng đơn độc 1 thuốc chống glôcôm không phải loại thuốc chẹn beta, tiếp tục dùng thuốc này và thêm 1 giọt timolol 0,25% vào mắt bị bệnh, ngày 2 lần. Vào ngày hôm sau ngừng dùng thuốc chống glôcôm đã dùng trước đây và tiếp tục dùng timolol. Nếu cần liều cao hơn, thay bằng 1 giọt timolol 0,5% vào mỗi mắt bị bệnh, 2 lần/ngày.

Trẻ em: Liều dùng như người lớn, nhưng không nên dùng cho trẻ đẻ non và sơ sinh.

Dạng timolol tra mắt đóng từng liều không có chất bảo quản được dùng cho người bệnh mẫn cảm với chất bảo quản benzalkonium clorid: Dạng thuốc này được dùng ngay sau khi mở ống thuốc để dùng cho một hoặc cả hai mắt. Do không giữ được vô khuẩn sau khi mở, thuốc còn lại phải vứt bỏ ngay sau khi dùng.

Tương tác thuốc

Timolol làm tăng tác dụng của các thuốc: Thuốc tác dụng lên thụ thể alpha, beta, thuốc chẹn alpha₁, alpha₂, amifostin, thuốc chống tăng huyết áp, phenothiazin, bupivacain, glycosid tim, fingolimod, insulin, lidocain, mepivacain, methacholin, midodrin, rituximab, sulfonylurê.

Tác dụng của timolol có thể tăng bởi các thuốc sau: Abirateron acetat, thuốc ức chế acetylcholinesterase, aminoquinolin (thuốc chống sốt rét), amiodaron, anilidopiperidin opioid, phenothiazin, thuốc chẹn kênh calci (dihydropyridin và non dihydropyridin), thuốc ức chế CYP2D6 mạnh và vừa, darunavir, diazoxid,

dipyridamol, disopyramid, dronedaron, floctafenin, thuốc ức chế MAO, pentoxifylin, thuốc ức chế 5-phosphodiesterase propafenon, propafenon, thuốc tương tự prostacyclin, quinidin, reserpine, thuốc ức chế chọn lọc setororin.

Timolol có thể làm giảm tác dụng của thuốc tác dụng lên thụ thể beta₂, theophyllin.

Tác dụng của timolol có thể giảm bởi các thuốc: Barbiturat, thuốc hạ huyết áp, methylphenidat, thuốc chống viêm không steroid, rifamicin, yohimbine.

Mặc dù dung dịch tra mắt timolol dùng đơn độc ít có hoặc không có tác dụng trên đồng tử, nhưng nếu dùng phối hợp timolol với epinephrin đôi khi gây giãn đồng tử.

Độ ổn định và bảo quản

Để ở nhiệt độ 15 - 25 °C. Đậy nút kín. Tránh ánh sáng và tránh đông lạnh.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông tin về quá liều do dùng thuốc nhỏ mắt timolol. Triệu chứng có thể như quá liều một thuốc chẹn thụ thể beta như là co thắt phế quản, hạ huyết áp, nhịp tim chậm và suy tim cấp.

Xử trí:

Ngừng thuốc và điều trị hỗ trợ. Khi xảy ra rối loạn thị giác nặng, cần xin ý kiến của bác sĩ về ngừng thuốc hoặc thay thế thuốc khác.

Thông tin qui chế

Timolol có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Betalol; Lofrinex; Nyolol; Occumol; Oftan Timolol; Timoeye; Timolol Chauvin; Timolol Maleate; Timolol-E.

TINIDAZOL

Tên chung quốc tế: Tinidazole.

Mã ATC: J01XD02; P01AB02.

Loại thuốc: Thuốc kháng khuẩn; kháng động vật nguyên sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 250 mg; 500 mg.

Dung dịch truyền tĩnh mạch: 400 mg/100 ml; 800 mg/200 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tinidazol là dẫn chất nitroimidazol tương tự metronidazol, có tính kháng khuẩn và kháng động vật nguyên sinh. Thuốc có tác dụng diệt amip, diệt *Trichomonas* và diệt vi khuẩn. Với amip, tinidazol có tác dụng đối với cả thể hoạt động và thể kín. Tinidazol có tác dụng *in vitro* và trong điều trị các nhiễm khuẩn chống *Trichomonas vaginalis*, *G. duodenalis* (cũng là *Giardia lamblia* hoặc *Giardia intestinalis*) và *Entamoeba histolytica*. Các dịch chiết tế bào *Trichomonas* có thể khử nhóm nitroimidazol của tinidazol và tạo gốc nitro tự do, do vậy gây ra hoạt tính kháng khuẩn của thuốc. Cơ chế tác dụng của tinidazol kháng *Giardia* và *E. histolytica* chưa biết rõ.

Tinidazol có tác dụng *in vitro* trên nhiều vi khuẩn ký sinh bao gồm một số *Bacteroides* (ví dụ, *B. fragilis*, *B. melaninogenicus*), một số *Clostridium* (ví dụ, *C. difficile*, *C. perfringens*), *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, và *Peptostreptococcus*. Thuốc cũng có tác dụng chống *Helicobacter pylori* và *Gardnerella vaginalis*. Tinidazol không có hoạt tính với phần lớn *Lactobacillus* thường cư trú ở âm đạo và đại tràng.

Chưa đánh giá được khả năng phát triển kháng tinidazol ở các vi khuẩn *Giardia*, *E. histolytica*, hoặc các vi khuẩn có liên quan tới

viêm âm đạo do vi khuẩn. Tuy ý nghĩa quan trọng về lâm sàng chưa rõ ràng, nhưng các nghiên cứu *in vitro* cho thấy trong khi một số phân lập *T. vaginalis* bị giảm nhạy cảm với metronidazol cũng bị giảm nhạy cảm với tinidazol, thì nồng độ tối thiểu gây chết của tinidazol đối với những chủng này lại có thể thấp hơn nồng độ tối thiểu gây chết của metronidazol.

Tinidazol có tác dụng phòng và điều trị các nhiễm khuẩn đường mật hoặc đường tiêu hóa, điều trị áp xe và điều trị các nhiễm khuẩn ký sinh như viêm cân mạc hoại tử và hoại thư sinh hơi. Trên thực tế thường gặp các nhiễm khuẩn hỗn hợp, do vậy cần phải phối hợp tinidazol với các kháng sinh khác một cách hợp lý để có thể loại trừ được cả các vi khuẩn hiếu khí nghỉ ngơi. Để phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật, có thể phối hợp tinidazol với doxycyclin, tinidazol với gentamicin hoặc tinidazol với cephalosporin, dùng trước và trong khi phẫu thuật. Phối hợp với amoxicilin, clarithromycin và thuốc ức chế bơm proton trong các phác đồ điều trị nhiễm *H. pylori*. Tinidazol đã được sử dụng thử nghiệm các bệnh như sốt rét *P. vivax*, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm nha chu, rò rỉ ruột và phòng nhiễm khuẩn vết thương sau cắt bỏ ruột thừa bằng cách dùng tại chỗ dung dịch tinidazol. Nếu nghỉ ngơi có nhiễm hỗn hợp vi khuẩn ký sinh và *Enterococcus*, nên phối hợp tinidazol với cả gentamicin và ampicilin/cephalosporin, hoặc tinidazol với vancomycin. Trường hợp nghỉ ngơi nhiễm các vi khuẩn Gram âm *Enterobacteriaceae* như *Klebsiella*, *Proteus* hoặc *Escherichia* cùng với các vi khuẩn ký sinh, nên phối hợp tinidazol với các cephalosporin thế hệ 1 hoặc 2. Nếu nghỉ ngơi có các vi khuẩn *Enterobacteriaceae* khác như *Enterobacter*, *Morganella*, *Providencia*, *Serratia* trong các nhiễm khuẩn hỗn hợp ký sinh và hiếu khí, cần phối hợp tinidazol với cephalosporin thế hệ 3, penicilin và thuốc ức chế beta-lactamase, monobactam và/hoặc gentamicin. Nếu nghỉ ngơi các vi khuẩn ký sinh kháng metronidazol/tinidazol, có thể dùng các thuốc khác thay thế như clindamycin hoặc cloramphenicol, imipenem hoặc phối hợp penicilin và thuốc ức chế beta-lactamase.

Kháng thuốc:

Đã có báo cáo về các chủng kháng tinidazol. Khoảng 6 - 27% các chủng *Helicobacter pylori* kháng tiên phát với các dẫn chất 5-nitroimidazol.

Dùng đồng thời với subcitrat bismuth dạng keo, thấy giảm tác dụng của nitroimidazol trong điều trị và trong các nghiên cứu *in vivo*.

Mặc dù thường thấy có kháng chéo với các dẫn chất 5-nitroimidazol, nhưng có đến 65 - 70% các chủng *Trichomonas vaginalis* kháng cao với metronidazol lại cho thấy tăng nhạy cảm với tinidazol.

Dược động học

Tinidazol được hấp thu nhanh và hầu hết sau khi tiêm truyền tĩnh mạch hoặc uống. Nồng độ ức chế tối thiểu của tinidazol với phần lớn các vi khuẩn ký sinh là 2 microgam/ml.

Nồng độ đỉnh trong máu đạt 15,3 microgam/ml trong thời gian chưa đến 10 phút sau khi truyền tĩnh mạch 800 mg tinidazol, đạt 12,59 microgam/ml trong thời gian 10 phút và 35,2 microgam/ml trong thời gian 1 giờ sau các liều tiêm tĩnh mạch duy nhất tương ứng 500 mg và 1 500 mg tinidazol. Nồng độ đỉnh trong máu đạt 42 - 60 microgam/ml trong thời gian chưa đến 2 giờ và đạt 40 - 51 microgam/ml sau 2 giờ uống liều duy nhất 2 g tinidazol. Nồng độ đỉnh đạt 7,9 microgam/ml sau 3,4 giờ dùng liều trực tràng duy nhất 1 g tinidazol, đạt 1,0 microgam/ml sau 8,7 giờ dùng liều âm đạo duy nhất 500 mg tinidazol.

Nồng độ kháng khuẩn trong máu trên mức nồng độ ức chế tối thiểu kéo dài trong ít nhất 24 giờ sau khi truyền tĩnh mạch 1 600 mg tinidazol hoặc sau khi uống liều duy nhất 2 g tinidazol.

Thuốc có sinh khả dụng 100% khi dùng đường uống, 39% khi

dùng cho trực tràng và 10% khi dùng cho âm đạo. Nửa đời thải trừ trong huyết tương là 11,1 - 14,7 giờ.

Tinidazol được phân bố rộng rãi và nồng độ đạt được ở mặt, sữa, dịch não tủy, nước bọt và các mô khác trong cơ thể tương tự với nồng độ trong huyết tương; thuốc dễ dàng qua nhau thai và hàng rào máu não. Chỉ có 12% gắn vào protein huyết tương. Thuốc chuyển hóa mạnh ở gan. Thuốc chưa chuyển hóa và các chất chuyển hóa của thuốc được bài tiết trong phân khoảng 12% và qua thận khoảng 18 - 25% dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Tinidazol thường phối hợp với các kháng sinh khác trong các trường hợp nhiễm khuẩn hỗn hợp.

Dự phòng:

Phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật do các vi khuẩn ký sinh, đặc biệt các nhiễm khuẩn liên quan tới phẫu thuật đại tràng, dạ dày và phụ khoa.

Điều trị:

Các nhiễm khuẩn do vi khuẩn ký sinh như:

Nhiễm khuẩn trong ổ bụng như viêm màng bụng, áp xe; nhiễm khuẩn phụ khoa như viêm nội mạc tử cung, viêm cơ nội mạc tử cung, áp xe vòi buồng trứng; nhiễm khuẩn huyết; nhiễm khuẩn vết thương sau phẫu thuật; nhiễm khuẩn da và các mô mềm; nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới như viêm phổi, viêm màng phổi mủ, áp xe phổi.

Bệnh âm đạo do vi khuẩn.

Viêm niệu đạo không thuộc lậu cầu.

Viêm loét lợt cấp.

Nhiễm *Trichomonas* sinh dục tiết niệu cả nam và nữ.

Nhiễm *Giardia*.

Nhiễm amip ruột.

Áp xe do amip ở các tạng: Gan, lách, phổi ...

Loét dạ dày, tá tràng và viêm dạ dày do nhiễm khuẩn *Helicobacter pylori*.

Chống chỉ định

Quá mẫn với tinidazol hoặc các dẫn chất nitroimidazol khác hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Loạn tạo máu hoặc có tiền sử loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Ba tháng đầu của thai kỳ; người mẹ đang cho con bú.

Người bệnh có các rối loạn thần kinh thực thể.

Thận trọng

Trong thời gian điều trị với tinidazol không nên dùng bia rượu hoặc các chế phẩm có alcol khác vì có thể có phản ứng giống như của disulfiram (đỏ bừng, co cứng bụng, nôn, tim đập nhanh). Khi người bệnh có các dấu hiệu thần kinh không bình thường, cho thấy có thể có các phản ứng phụ nghiêm trọng của thần kinh như động kinh co giật và/hoặc bệnh thần kinh ngoại vi, nếu xảy ra phải ngừng điều trị.

Người bệnh có tiền sử hoặc có biểu hiện loạn tạo máu, có thể bị giảm bạch cầu tạm thời và giảm bạch cầu trung tính.

Thời kỳ mang thai

Tinidazol qua hàng rào nhau thai và vào tuần hoàn thai nhi, do đó chống chỉ định dùng thuốc này cho phụ nữ mang thai trong 3 tháng đầu. Chưa có bằng chứng tinidazol ảnh hưởng có hại trong giai đoạn sau của thai kỳ, nhưng cần phải cân nhắc giữa lợi ích của dùng thuốc với những khả năng gây hại cho bào thai và người mẹ ở ba tháng thứ hai và thứ ba của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Tinidazol bài tiết qua sữa mẹ. Sau khi uống thuốc 72 giờ có thể vẫn tìm thấy tinidazol trong sữa. Không nên dùng cho người mẹ đang cho con bú, hoặc chỉ cho con bú ít nhất sau 3 ngày ngừng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Có khoảng 3% người bệnh được điều trị gặp ADR.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tuần hoàn: Viêm tĩnh mạch huyết khối, đánh trống ngực, đau nỗi tim.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ăn không ngon, đau bụng, khó chịu thượng vị, đầy hơi, khó tiêu, táo bón, thay đổi vị giác nhất thời.

Hô hấp: Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.

Toàn thân: Chóng mặt, nhức đầu, khó thở, suy nhược.

Tiết niệu-sinh dục: Khó tiểu tiện, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, viêm âm đạo nhiễm *Candida*, đa kinh, đau âm đạo, âm đạo có mùi, đau chậu hông.

Da: Ban da.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Ngứa gà, động kinh co giật.

Toàn thân: Dị ứng, sốt, phản ứng thuốc (bất tỉnh, buồn nôn, hạ huyết áp, mệt).

Máu: Giảm bạch cầu có hồi phục.

Tiêu hóa: Viêm miệng.

Da: Ngứa, phát ban da.

Cơ xương: Đau khớp.

Thần kinh: Bệnh lý thần kinh ngoại biên (tê và dị cảm ở chi), lú lẩn.

Tiết niệu: Nước tiểu sẫm.

Gan: Viêm gan.

Chú ý: Có nguy cơ xảy ra các phản ứng giống disulfiram nếu người bệnh uống rượu khi điều trị. Thỉnh thoảng cũng có phản ứng dị ứng hỗn hợp như nổi ban, mày đay kèm theo sốt và đau các khớp. Một số ít trường hợp bị mất điều hòa và co giật cũng đã được thông báo.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị nếu thấy các dấu hiệu thần kinh bất thường.

Điều trị các phản ứng giống như của disulfiram chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Mặc dù hầu hết các phản ứng này thường tự hết và không có nguy cơ đe dọa tính mạng, nhưng nên điều trị tại nơi có sẵn các phương tiện và thuốc cấp cứu; vì loạn nhịp và hạ huyết áp nặng đôi khi xảy ra. Có thể dùng oxygen hoặc hỗn hợp 95% oxygen và 5% carbon dioxyd để hỗ trợ hô hấp. Có thể xử lý các phản ứng nặng giống như trường hợp sốc. Có thể dùng các dung dịch điện giải hoặc huyết tương để duy trì tuần hoàn.

Liệu lượng và cách dùng

Cách dùng:

Tinidazol thường dùng uống với liều duy nhất trong hoặc sau khi ăn; trong điều trị *H. pylori* thường chia đôi liều uống vào sáng và chiều trong hoặc sau khi ăn; cũng có thể truyền tĩnh mạch.

Liệu lượng:

Phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật cắt bỏ ruột thừa: Truyền tĩnh mạch liều duy nhất 500 mg tinidazol trong khi gây mê để cắt bỏ ruột thừa.

Phòng nhiễm khuẩn khí sau phẫu thuật ổ bụng hoặc hậu môn: Uống liều duy nhất 2 g trước phẫu thuật 12 giờ. Có thể điều trị có hiệu quả hơn nhiều khi kết hợp với doxycycline uống 200 mg và tinidazol uống liều duy nhất 2 g trước phẫu thuật 12 giờ, hoặc điều trị kết hợp doxycycline với truyền tĩnh mạch liều duy nhất tinidazol 1,6 g trước 1 - 2 giờ phẫu thuật dạ dày - ruột.

Phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật cắt bỏ tử cung: Uống liều duy nhất 2 g tinidazol để phòng các biến chứng nhiễm khuẩn sau cắt bỏ tử cung.

Điều trị nhiễm khuẩn khí: Người lớn ngày đầu uống 2 g, sau đó uống 1 g, 1 lần hàng ngày hoặc 500 mg, 2 lần/ngày. Thường điều trị trong 5 - 6 ngày là đủ, nhưng thời gian điều trị còn tùy thuộc vào

kết quả lâm sàng; đặc biệt, khi điều trị triệt để nhiễm khuẩn ở một vài vị trí có khó khăn, cần thiết phải kéo dài điều trị trên 7 ngày. Nếu người bệnh không uống được thuốc, có thể truyền tĩnh mạch 400 ml dung dịch 2 mg/ml (800 mg tinidazol) với tốc độ 10 ml/phút. Tiếp tục truyền hàng ngày 800 mg/1 lần hoặc 400 mg/2 lần/ngày, cho đến khi người bệnh uống được thuốc.

Bệnh âm đạo do vi khuẩn: Phụ nữ (không mang thai) dùng liều 2 g, uống mỗi ngày một lần vào bữa ăn, trong 2 ngày; hoặc liều 1 g, uống mỗi ngày một lần vào bữa ăn, trong 5 ngày.

Viêm loét lợi cấp: Người lớn uống liều duy nhất 2 g, một lần.

Nhiễm Trichomonas sinh dục tiết niệu:

Người lớn: Liều duy nhất 2 g, uống một lần. Đồng thời cần điều trị tương tự cho cả người bạn tình (vợ hay chồng).

Trẻ em: Có thể cho liều duy nhất 50 mg/kg thể trọng (không được quá 2 g), uống làm một lần. An toàn và hiệu quả điều trị nhiễm *Trichomonas* ở trẻ em chưa được xác lập.

Nhiễm Giardia (do *Giardia duodenalis*):

Người lớn: Liều duy nhất 2 g, uống một lần.

Trẻ em (≥ 3 tuổi): Liều duy nhất 50 mg/kg (không quá 2 g) uống một lần.

Nhiễm amip ở ruột (do *Entamoeba histolytica*): Người lớn, dùng liều 2 g, uống mỗi ngày một lần, trong 3 ngày. Trẻ em (≥ 3 tuổi), dùng một liều duy nhất 50 mg/kg thể trọng/ngày (không quá 2 g/ngày), uống 3 ngày liên tiếp.

Áp xe gan amip (nhiễm *Entamoeba histolytica*): Người lớn, uống liều 2 g/lần/ngày trong 3 - 5 ngày, tùy thuộc vào độc lực của *Entamoeba histolytica*. Với amip ở gan, có thể phải kết hợp rút mù với điều trị bằng tinidazol. Ban đầu cho uống 1,5 - 2 g/lần/ngày, trong 3 ngày. Đôi khi đợt điều trị 3 ngày không có hiệu quả, cần tiếp tục tới 6 ngày. Trẻ em (≥ 3 tuổi), dùng liều 50 mg/kg/ngày (không quá 2 g/ngày), uống một lần, trong 3 - 5 ngày liên tiếp.

Viêm niệu đạo không lậu cầu (tái phát hoặc dai dẳng): Người lớn uống liều duy nhất 2 g, uống thêm azithromycin liều duy nhất 1 g (nếu đã không dùng ở giai đoạn khởi đầu).

Nhiễm khuẩn *Helicobacter pylori* đường tiêu hóa:

Một chế độ liều khác để điều trị nhiễm *Helicobacter pylori* đường tiêu hóa là điều trị nhiều thành phần theo trình tự. Chế độ liều được giới thiệu bao gồm một thuốc ức chế bom proton liều chuẩn và amoxicillin uống 1 g/lần, 2 lần/ngày trong 5 hoặc 7 ngày; tiếp theo là một thuốc ức chế bom proton liều chuẩn, clarithromycin uống 500 mg/lần, 2 lần/ngày và tinidazol uống 500 mg/lần, ngày 2 lần trong 5 hoặc 7 ngày. Các thuốc ức chế bom proton liều chuẩn gồm lansoprazol 30 mg/lần, 2 lần/ngày, omeprazol 20 mg/lần, 2 lần/ngày, pantoprazol 40 mg/lần, 2 lần/ngày, rabeprazol 20 mg/lần ngày 2 lần, hoặc esomeprazol 40 mg, 1 - 2 lần/ngày.

Tinidazol cũng được dùng để điều trị loét dạ dày, loét tá tràng và viêm dạ dày do nhiễm khuẩn *Helicobacter pylori*. Liều pháp dùng ba thành phần trong một tuần gồm omeprazol 20 mg/lần 2 lần/ngày, clarithromycin 250 mg/lần, 2 lần/ngày và tinidazol 500 mg/lần, 2 lần/ngày đã cho thấy có hiệu quả trong việc tiêu diệt *Helicobacter pylori* trong nhiều nghiên cứu lâm sàng.

Điều chỉnh liều trong quá trình thẩm tách: Nếu dùng tinidazol trong quá trình thẩm tách vào một ngày người bệnh đang thẩm tách, thì phải dùng thêm một liều tương đương với 1/2 liều khuyến cáo sau khi kết thúc thẩm tách.

Lưu ý các trường hợp phải dùng phối hợp với các kháng sinh khác để điều trị nhiễm khuẩn hỗn hợp. Người cao tuổi: Không có khuyến cáo liều đặc biệt.

Tương tác thuốc

Tinidazol làm tăng nồng độ và tăng độc tính của các thuốc fluorouracil (giảm bạch cầu hạt, giảm tiêu cầu, viêm miệng), lithi hydroxyd (ýếu, run, khát nhiều, lú lẫn).

Tinidazol bị giảm nồng độ trong huyết tương và làm tăng độc tính của các thuốc phenytoin natri, fosphenytoin natri.

Tinidazol làm tăng nồng độ của các thuốc cyclosporin, tacrolimus.

Tinidazol bị tăng nồng độ bởi các thuốc cimetidin, ketoconazol.

Tinidazol và ethanol có thể gây tăng độc tính (đỏ bừng, nhức đầu, co cứng cơ bụng, buồn nôn, hoặc nôn).

Tinidazol và disulfiram có thể làm tăng độc tính hệ thần kinh trung ương (các triệu chứng tâm thần, lú lẫn).

Tinidazol bị giảm nồng độ trong huyết tương bởi các thuốc phenobarbital, rifampin.

Tinidazol bị giảm tác dụng bởi cholestyramin.

Thời gian prothrombin bị kéo dài khi dùng đồng thời tinidazol với các thuốc acenocoumarol, anisindion, dicumarol, phenindion, phenprocoumon, warfarin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 25 °C, ở nơi khô, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Cho đến nay chưa có thông báo về quá liều cấp với thuốc này.

Triệu chứng: Ngộ độc nặng: Các triệu chứng ức chế hệ TKTW và động kinh hiếm xảy ra. Triệu chứng quá liều do dùng kinh niên thường là chóng mặt, song thị, mất định hướng, mất điều hòa và bệnh thần kinh cảm giác.

Xử trí: Không có thuốc giải đặc hiệu để điều trị quá liều tinidazol. Chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Ngộ độc nhẹ và vừa: Chỉ cần theo dõi lâm sàng.

Ngộ độc nặng: Có thể rửa dạ dày nếu người bệnh có mặt ngay sau khi uống lượng thuốc lớn quá liều, không bị nôn và không bị ức chế TKTW hoặc các cơn động kinh.

Ngộ độc nặng: Phải đặt ống khí quản qua miệng sớm để bảo vệ đường thông khí trong các trường hợp bị ức chế TKTW hoặc tái diễn động kinh.

Buồn nôn: Cho thuốc chống nôn để kiềm chế.

Nhip tim nhanh: Tiêm truyền dịch nếu người bệnh không thể dung nạp các chất dịch. Nếu có biểu hiện bồn chồn do phản ứng giống disulfiram, có thể cho benzodiazepin.

Phản ứng giống disulfiram: Giải quyết hạ huyết áp với dịch truyền tĩnh mạch, dùng thuốc tăng huyết áp tác dụng trực tiếp như epinephrin hoặc norepinephrin. Có thể dùng benzodiazepin cho các triệu chứng kích thích hoặc bồn chồn lo lắng. Fomepizol ức chế alcol dehydrogenase, ngăn chặn tạo acetaldehyde và về lý thuyết có thể có lợi cho việc điều trị các phản ứng giống disulfiram nặng, mặc dù kinh nghiệm về cách điều trị này vẫn còn hạn chế.

Theo dõi người bệnh: Theo dõi dấu hiệu sống và trạng thái tâm thần. Theo dõi các chất điện giải, glucose trong huyết thanh và các men gan ở người bệnh có triệu chứng.

Có thể loại tinidazol bằng thẩm tách.

Thông tin quy chế

Tinidazol có trong Danh mục thuốc tân dược phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Axitin-500; Enidazol 500; Medbactin; Nakonol; Negatidazol; Poltini; Sindazol; Tanarazol; Tiniba 500; Tinibulk; Tinisyn; Tirazin; Zokazol.

TIOCONAZOL

Tên chung quốc tế: Tioconazole.

Mã ATC: D01AC07, G01AF08.

Loại thuốc: Thuốc chống nấm (tại chỗ).

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng bôi ngoài: Kem, thuốc bôi, bột 1%, dung dịch 28%.

Dạng dùng đường âm đạo: Mỡ bôi âm đạo 6,5%; viên đạn đặt âm đạo 300 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tioconazol là thuốc chống nấm tổng hợp phô rộng thuộc nhóm imidazol, được dùng tại chỗ. Thuốc có tác dụng kìm hãm nấm, nhưng cũng có thể diệt nấm ở nồng độ cao. Giống các azol chống nấm khác, tioconazol ức chế tổng hợp ergosterol, là sterol chính của màng tế bào nấm, làm thay đổi chức năng và tính thẩm của màng, hậu quả là làm thất thoát các thành phần nội bào thiết yếu. Tính chọn lọc của thuốc chống nấm azol đối với sinh vật gây bệnh so sánh với tế bào túc chủ phụ thuộc vào áp lực tương đối của thuốc đối với cytochrom P₄₅₀ sterol demethylase động vật (túc chủ) và nấm.

Thuốc có tác dụng diệt nấm ở nồng độ cao là nhờ tác dụng lý hóa trực tiếp đến màng tế bào nấm, cuối cùng là tiêu nấm. Tioconazol có hoạt tính diệt nấm cả ở giai đoạn nấm ngừng phát triển, nhưng mạnh nhất vào giai đoạn nấm phát triển nhanh nhất. Tác dụng diệt nấm của tioconazol phụ thuộc vào pH, có thể chỉ tác dụng ở pH trung tính. Tuy vậy, pH của chất bài tiết âm đạo ở phụ nữ bị nhiễm nấm *Candida* âm hộ - âm đạo thường dưới 4,5. Môi trường acid này không có bất kỳ ảnh hưởng nào quan trọng về điều trị, vì hoạt tính của thuốc không bị pH ảnh hưởng.

Tioconazol cũng có một số tác dụng kháng khuẩn, nhưng không thể giải thích bằng ức chế tổng hợp ergosterol vì vi khuẩn thường không chứa sterol ở màng. Tác dụng kháng khuẩn có thể tương tự tác dụng trực tiếp lý hóa của thuốc đối với nấm và có thể liên quan đến tương tác với acid béo không no có ở màng tế bào vi khuẩn.

Phổ tác dụng:

Nấm: *In vitro*, tioconazol chống phần lớn các chủng *Candida*, nấm ngoài da và các nấm khác, bao gồm *Aspergillus* và *Cryptococcus neoformans*. Ở nồng độ 0,06 - 12,5 microgam/ml thuốc ức chế phần lớn các chủng nhạy cảm như *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis* và *C. tropicalis*.

In vitro: Tioconazol có tác dụng với phần lớn nấm ngoài da gây bệnh như *Epidermophyton floccosum*, *E. stockdaleae*, *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, và *T. tonsurans*. Những vi khuẩn này nhìn chung bị ức chế *in vitro* bởi tioconazol ở nồng độ 0,1 - 6,25 microgam/ml.

Các vi khuẩn, vi sinh vật khác:

Tioconazol có tác dụng trên một vài vi khuẩn Gram dương ura khí và Gram âm ura khí, *Trichomonas vaginalis*, *Lymphogranuloma venereum* và *Chlamydia trachomatis*. *In vitro*, ở nồng độ 0,4 - 16 microgam/ml thuốc ức chế *Gardnerella vaginalis*, nồng độ 1 - 8 microgam/ml ức chế *Corynebacterium minutissimum*, *Enterococcus faecalis*, *S. Aureus*, *S. Epidermidis* và một vài streptococci. Thuốc chống một vài vi khuẩn Gram âm (ở nồng độ 2 - 16 microgam/ml *in vitro*) như *Helicobacter pylori*, *H. Ducreyi*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* và *N. Meningitidis*.

Kháng thuốc:

Một số chủng *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. Krusei*, *C. Tropicalis* và *C. Parapsilosis* đã kháng với tioconazol hoặc giảm độ nhạy đã được xác định. Nấm kháng tioconazol có thể kháng chéo với thuốc chống nấm nhóm azol khác, như clotrimazol, econazol, ketoconazol, miconazol, itraconazol.

Dược động học

Một lượng nhỏ tioconazol được hấp thu vào tuần hoàn sau khi đặt thuốc tại âm đạo trong vòng 2 - 8 giờ và không thấy trong huyết tương sau 24 giờ dùng thuốc. Thuốc tồn tại trong dịch âm đạo 24 - 72 giờ sau khi đặt âm đạo liều đơn. Nồng độ có tác dụng ức

chế *Candida albicans* được duy trì trong 2 - 3 ngày sau liều đơn 300 mg. Thuốc được đào thải qua nước tiểu và phân. Không thấy tioconazol phân bố vào sữa mẹ.

Chỉ định

Điều trị tại chỗ bệnh nấm âm hộ - âm đạo gây ra bởi *Candida albicans* và các loại *Candida* khác.

Dùng ngoài da để điều trị nấm da lông, lang ben, nấm *Candida*.

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với thuốc, với các dẫn chất imidazol chống nấm hoặc với các thành phần khác của thuốc.

Thận trọng

Thuốc chỉ dùng tại chỗ. Không được bôi lên mắt hoặc uống.

Khi dùng đường âm đạo, chỉ nên mở hộp thuốc ngay trước khi dùng để tránh ô nhiễm. Nếu các triệu chứng lâm sàng vẫn tồn tại, nên tiến hành các xét nghiệm vi sinh thích hợp để loại trừ các nguồn gây bệnh khác và để khẳng định việc chẩn đoán.

Vì thuốc có thể làm hư hại bao cao su và màng ngăn âm đạo, do đó có thể làm mất tác dụng của chúng nên phải tránh sử dụng các biện pháp tránh thai này trong 3 ngày sau khi điều trị.

Khi đặt thuốc âm đạo, không dùng nút bông trong khi sử dụng thuốc, sử dụng băng vệ sinh để thay thế.

Phụ nữ bị rái tháo đường, nhiễm HIV không nên tự điều trị tioconazol, trừ khi có chỉ dẫn của thầy thuốc. Phụ nữ khỏe mạnh có thể tự điều trị nhiễm *Candida* âm hộ - âm đạo nhưng cần phải hỏi ý kiến thầy thuốc nếu không đỡ trong vòng 3 ngày, kéo dài trên 7 ngày hoặc tái lại trong vòng 2 tháng.

Nếu có biểu hiện mẩn cảm hoặc kích ứng, nên ngừng điều trị bằng các azol đặt âm đạo.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu kiểm chứng và thỏa đáng đánh giá điều trị tioconazol trong âm đạo ở người mang thai. Chỉ dùng khi lợi ích cao hơn nguy hại. Khi mang thai, khuyến cáo dùng thuốc chống nấm azol trong âm đạo trong 7 ngày.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có qua sữa mẹ không. Tạm thời ngừng cho bú khi đang dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Bong rát âm hộ - âm đạo (6%), ngứa (5%), viêm âm đạo (5%), nhức đầu (5%), đau bụng (2%) khi dùng thuốc mỡ bôi âm đạo 6,5%; các ADR này không ảnh hưởng đến quá trình điều trị.

Đôi khi có ADR (< 2%) như viêm họng, viêm mũi, khó chịu ở âm hộ - âm đạo, phát ban, tiêu tiện khó và rát.

Tăng nhẹ nhất thời (dưới 2 lần giới hạn trên ở người bình thường) nồng độ trong huyết thanh của LDH, AST, ALT được ghi nhận ở dưới 2% bệnh nhân dùng liều đơn thuốc dùng trong âm đạo trong các nghiên cứu lâm sàng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Xuất tiết âm đạo, đỏ da và các kích ứng khác, sưng âm hộ, đau âm đạo.

Quá mẫn (đỏ da hoặc phát ban), đa niệu, chứng đáy đêm, giao hợp đau, khô dịch tiết âm đạo, tróc niêm mạc và bong rát.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Đau bụng dưới hoặc dạ dày, bong rát hoặc kích ứng dương vật của người bạn tình, viêm nhiễm.

Ở một số người bệnh nữ, có cảm giác tiêu tiện bong rát. Những người bệnh nữ này đều có biểu hiện teo biếu mô âm đạo.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu có biểu hiện mẩn cảm hoặc kích ứng, nên ngừng điều trị bằng đặt âm đạo.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Tioconazol được dùng trong âm đạo dưới dạng thuốc mỡ bôi âm đạo 6,5%, viên đặt âm đạo 100 mg, 300 mg, viên nén đặt âm đạo 100 mg, thuốc mỡ bôi âm đạo 6% hoặc kem bôi âm đạo 2%. Bôi ngoài da dùng kem 1% hoặc 2%, dung dịch 1%. Bôi móng dung dịch 28%. Bôi da chân bột 1%.

Thuốc mỡ bôi âm đạo 6,5% chỉ được tự điều trị nấm *Candida* âm đạo tái phát cho người khỏe mạnh, phụ nữ đã được chẩn đoán trước là không mang thai bởi các bác sĩ lâm sàng.

Liều lượng:

Nhiễm Candida âm đạo - âm hộ không biến chứng:

Người lớn không mang thai, trẻ em ≥ 12 tuổi:

Đặt sâu vào âm đạo thuốc mỡ 6,5% (chứa 300 mg tioconazol) một liều duy nhất, lúc đi ngủ. Nếu không đỡ trong vòng 3 ngày, kéo dài trên 7 ngày hoặc tái lại trong vòng 2 tháng, phải đi khám lại.

Nếu bị HIV: Điều trị như trên. Một số nhà chuyên môn khuyến cáo thời gian điều trị từ 3 - 7 ngày.

*Nhiễm Candida âm đạo - âm hộ biến chứng (≥ 4 đợt nhiễm nấm *Candida* trong một năm):*

Khuyến cáo lúc đầu điều trị mạnh: 7 - 14 ngày dùng 1 thuốc chống nấm azol hoặc phác đồ fluconazol uống 3 liều (100 mg, 150 mg, hoặc 200 mg), cho cách nhau 3 ngày, tổng số 3 liều. Sau đó, liều duy trì, fluconazol uống (100 mg, 150 mg, hoặc 200 mg mỗi tuần 1 lần) trong 6 tháng. Hoặc một cách khác: Dùng 1 thuốc azol đặt âm đạo gián đoạn.

Nhiễm nấm móng tay:

Dùng dung dịch 28%. Bôi lên móng tay và các vùng xung quanh, 2 lần/ngày trong vòng 6 tháng (có thể kéo dài tới 12 tháng).

*Nhiễm nấm da lông, lang ben và nhiễm nấm *Candida* do các chủng nấm nhạy cảm (nấm da và nấm men) và trong tình huống có biến chứng bởi nhiễm vi khuẩn Gram dương nhạy cảm (dùng dạng kem, thuốc bôi hoặc bột 1%):*

Thoa nhẹ thuốc lên vùng tổn thương và các vùng da xung quanh 1 hoặc 2 lần/ngày, vào buổi sáng và/hoặc buổi tối. Thời gian điều trị thay đổi với từng người bệnh, phụ thuộc vào loại nấm gây bệnh và vị trí viêm nhiễm. Điều trị kéo dài 7 ngày thường đem lại kết quả trên phần lớn các người bệnh lang ben nhưng cũng có thể lâu đến 6 tuần nếu gặp nấm da chân nặng, đặc biệt thể sừng hóa mạn tính. Thời gian điều trị thường kéo dài 2 - 4 tuần đối với các nhiễm nấm trên da ở các vị trí khác, nhiễm nấm *Candida* và *Corynebacterium minutissimum*.

Tương tác thuốc

Vì chỉ một lượng nhỏ tioconazol được hấp thu vào toàn thân sau khi đặt thuốc vào âm đạo, nên tương tác thuốc rất ít có khả năng xảy ra ở người bệnh dùng duy nhất một lần thuốc đặt âm đạo. Nghiên cứu trên động vật cho thấy tioconazol có thể gây cảm ứng chuyển hóa của các thuốc do các enzym này chuyển hóa. Tương tác thuốc như vậy rất ít khả năng xảy ra với tioconazol trong âm đạo.

Nghiên cứu lâm sàng cho thấy hiệu quả của tioconazol đặt âm đạo không bị tác động do dùng phối hợp với thuốc tránh thai uống.

Quá liều và xử trí

Có rất ít thông tin về quá liều tioconazol ở người. Nghiên cứu trên một số động vật, không thấy biểu hiện nhiễm độc. Tioconazol có thể gây cảm ứng cytochrom P₄₅₀ isoenzym gan. Nếu uống nhầm phải thuốc mỡ tioconazol đặt âm đạo, cần phải thăm khám, điều trị triệu chứng nếu có.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản các dạng thuốc tioconazol ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C nếu không có chỉ dẫn khác của nhà sản xuất.

Tên thương mại

Micotrin; Opeconazol; Tiotrazole.

TIOTROPIUM BROMID

Tên chung quốc tế: Tiotropium bromide.

Mã ATC: R03BB04.

Loại thuốc: Thuốc kháng muscarinic, làm giãn phế quản tác dụng kéo dài.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang cứng chứa 18 microgam bột thuốc để hít bằng dụng cụ chuyên dụng (HandiHaler).

Bình đựng dung dịch hít định liều: 2,5 microgam/xịt bình chứa 60 xịt (30 liều thuốc).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tiotropium bromid là một thuốc kháng muscarinic, có cấu trúc amoni bậc 4 tổng hợp, có tác dụng giãn phế quản kéo dài.

Tiotropium bromid là chất đối kháng cạnh tranh không chọn lọc tại thụ thể muscarinic (M1- M5). Tiotropium ức chế cạnh tranh và thuận nghịch với tác dụng của acetylcholin và các chất kích thích cholinergic khác tại thụ thể M3 của hệ thần kinh đối giao cảm ở cơ trơn của đường hô hấp nên làm giãn phế quản.

Tiotropium được dùng để điều trị triệu chứng lâu dài co thắt phế quản còn hồi phục trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) bao gồm bệnh viêm phế quản mạn tính và khí thũng. Ở bệnh nhân COPD trung bình tới nặng có các triệu chứng dai dẳng, không giảm khi dùng ipratropium và/hoặc một chất chủ vận beta₂, đường hít có tác dụng ngắn, chọn lọc khi cần thiết, thì có thể đơn trị liệu duy trì với một thuốc giãn phế quản tác dụng dài (ví dụ hít qua miệng salmeterol, formoterol hoặc tiotropium) hoặc hít corticosteroid cùng một thuốc chủ vận beta₂, đường hít tác dụng ngắn, chọn lọc khi cần tác dụng ngay. Trị liệu duy trì với các thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài ở bệnh nhân COPD trung bình tới nặng có hiệu quả hơn và thuận tiện hơn trị liệu thông thường với các thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn. Tiotropium cải thiện chức năng phổi ở bệnh nhân COPD tốt hơn so với ipratropium hoặc placebo. Sự cải thiện này duy trì trong suốt khoảng cách liều 24 giờ và trong giai đoạn điều trị tới 1 năm mà không có biểu hiện nhờn thuốc.

Dược động học

Hầu hết liều tiotropium hít qua miệng được nuốt vào đường tiêu hóa. Hấp thu thuốc từ đường tiêu hóa vào hệ tuần hoàn rất ít, vì tiotropium có cấu trúc ammonium bậc 4. Phần tối phổi (khoảng 20%) được hấp thu dễ dàng vào cơ thể. Sau khi hít, nồng độ cao nhất của thuốc trong huyết tương đạt được sau 5 phút. Thể tích phân bố V_d = 32 lít/kg. Gắn với protein huyết tương 72%. Một lượng nhỏ tiotropium bị chuyển hóa qua hệ thống enzym cytochrom P₄₅₀ ở gan, chủ yếu qua CYP2D6 và CYP3A4. Nửa đời thải trừ 5 - 6 ngày.

Ở người trẻ khỏe mạnh, sau khi hít qua miệng, khoảng 14% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng không đổi. Phần còn lại của liều dùng (chủ yếu là lượng thuốc không được hấp thu) được bài tiết qua phân.

Chỉ định

Điều trị duy trì làm giãn phế quản trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (viêm phế quản mạn tính, khí thũng).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với tiotropium hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm. Mẫn cảm với atropin hoặc các dẫn xuất của atropin (như ipratropium).

Thận trọng

Co thắt phế quản nghịch thường có thể xảy ra (rất hiếm), phải phân biệt với đáp ứng không đầy đủ với thuốc. Nếu phản ứng này xảy ra, phải ngừng thuốc ngay lập tức và xem xét thay thuốc khác.

Không được chỉ định hít tiotropium trong điều trị khởi đầu giai đoạn cấp của co thắt phế quản hoặc giai đoạn cấp nặng của COPD.

Dùng thuốc có tác dụng khởi đầu nhanh hơn (như chất chủ vận beta adrenergic tác dụng ngắn) phù hợp hơn trong trường hợp này. Dùng thận trọng ở bệnh nhân nhược cơ, glôcôm góc hẹp, phì đại tuyến tiền liệt hoặc tắc nghẽn cổ họng quang, rối loạn nhịp tim.

Thầy thuốc và người bệnh phải cảnh giác với các dấu hiệu và triệu chứng của glocom góc hẹp cấp (đau mắt hoặc khó chịu ở mắt, nhìn mờ, nhìn quầng hoặc màu sắc kèm với đỏ mắt do sung huyết kết mạc và phù giác mạc) hoặc tình trạng út đọng nước tiêu (khó đi tiểu, đau khi đi tiểu). Hướng dẫn người bệnh phải đi khám ngay nếu có biểu hiện bất thường kể trên.

Dùng thận trọng và theo dõi chặt ở bệnh nhân suy thận trung bình tới nặng ($\text{Cl}_{\text{cr}} \leq 50 \text{ ml/phút}$).

Phản ứng mẫn cảm tức thì, kể cả phù mạch có thể xảy ra. Phải ngừng thuốc ngay lập tức và xem xét thay thuốc khác.

Thận trọng ở bệnh nhân quá mẫn nặng với các protein sữa.

Tránh sơ xuất để bột thuốc rơi vào mắt, vì tiotropium làm mờ mắt và gây giật đồng tử.

Ở người cao tuổi, tần suất của một số ADR như khô miệng, táo bón và nhiễm khuẩn đường tiết niệu tăng lên theo tuổi, nhưng hiệu quả của thuốc không có sự khác biệt so với người trẻ.

Chưa có đủ số liệu về độ an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Ở một số nghiên cứu trên động vật, đã thấy các biểu hiện độc với thai, giảm trọng lượng khi sinh, chậm trưởng thành về giới tính. Không có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở phụ nữ mang thai. Vì vậy, chỉ dùng thuốc khi lợi ích mong đợi đối với người mẹ vượt quá tiềm năng nguy cơ đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Tiotropium phân phối vào sữa ở loài gặm nhấm. Không rõ thuốc có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Thận trọng khi sử dụng tiotropium ở phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, $ADR > 10/100$

Tiêu hóa: Khô miệng (16%).

Hô hấp: Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (41% so với 37% của placebo), viêm xoang (11% so với 9% của placebo).

Thường gặp, $1/100 < ADR < 10/100$

Tim mạch: Đau ngực (1 - 7%), phù (5%).

TKTW: Trầm cảm (1 - 3%), khó phát âm (1 - 3%).

Da: Nổi ban (4%).

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng cholesterol huyết (1 - 3%), tăng glucose huyết (1 - 3%).

Tiêu hóa: Khô tiêu (6%), đau bụng (5%), táo bón (4%), nôn (4%), trào ngược dạ dày - thực quản (1 - 3%), viêm loét miệng (1 - 3%).

Tiết niệu - sinh dục: Nhiễm khuẩn đường tiết niệu (7%).

Thần kinh cơ và xương: Đau cơ (4%), viêm khớp ($\geq 3\%$), đau chân (1 - 3%), dị cảm (1 - 3%), đau xương (1 - 3%).

Mắt: Đục thủy tinh thể (1 - 3%).

Hô hấp: Viêm họng (9%), viêm mũi (6%), chảy máu cam (4%), ho ($\geq 3\%$), viêm thanh quản (1 - 3%).

Khác: Nhiễm khuẩn (4%), bệnh do *Monilia* (4%), hội chứng giống cúm ($\geq 3\%$), phản ứng dị ứng (1 - 3%), nhiễm *Herpes zoster* (1 - 3%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

ADR sau khi lưu hành trên thị trường và/hoặc các báo cáo (giới hạn trong các báo cáo quan trọng hoặc đe dọa tính mạng):

Phản ứng mẫn cảm, mày đay, ngứa, phù mạch, kích ứng vị trí dùng thuốc (viêm lưỡi, loét miệng, đau họng - thanh quản), kích ứng họng, hoa mắt, hồi hộp, mất ngủ, loét da, mất nước, da khô.

Rung nhĩ, đột quỵ, nhịp nhanh trên thất, nhịp tim nhanh.

Nhin mờ, glôcôm, tăng nhãn áp.

Nhiễm nấm *Candida* ở miệng, khó nuốt, khàn giọng, liệt ruột, tắc ruột, rối loạn vị giác.

Khó tiêu tiện, ứ đọng nước tiểu.

Co thắt phế quản nghịch thường.

Giãn đồng tử (nếu bột thuốc tiếp xúc với mắt).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu co thắt phế quản nghịch thường hoặc phản ứng mẫn cảm tức thì, kể cả phù mạch xảy ra, phải ngừng thuốc ngay lập tức và xem xét thay thuốc khác.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn:

Dạng nang: Lượng bột thuốc trong 1 nang (18 microgam) hít qua đường miệng mỗi ngày một lần, bằng dụng cụ hít chuyên dụng (HandiHaler).

(Lấy nang thuốc ra khỏi vỏ ngay trước khi dùng. Không được nuốt nang thuốc. Chỉ dùng thuốc bằng dụng cụ hít HandiHaler).

Dạng dung dịch hít định liều: Mỗi ngày hít một lần 5 microgam (2 xịt).

(Dạng này chỉ dùng giới hạn ở những bệnh nhân khó sử dụng dụng cụ hít HandiHaler đúng cách).

Người suy thận: Nồng độ thuốc trong huyết tương tăng lên ở người suy thận. Dùng thận trọng ở người suy thận trung bình đến nặng. Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều.

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi, bệnh nhân suy gan.

Lưu ý: Dùng thuốc mỗi ngày một lần vào cùng một thời điểm trong ngày. Phải dùng thuốc đúng cách theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng/độc tính: Tiotropium có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc kháng cholinergic, các canabinoid, kali clorid. Pramlintid có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của tiotropium.

Giảm tác dụng: Tiotropium có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của các chất ức chế acetylcholinesterase, secretin.

Các chất ức chế acetylcholinesterase, peginterferon alpha-2b có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của tiotropium.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C. Tránh nhiệt độ và độ ẩm quá cao. Không dự trữ nang thuốc trong dụng cụ HandiHaler. Nang phải bảo quản trong vỏ kim loại và chỉ lấy ra ngay trước khi dùng. Nếu nang không dùng ngay lập tức thì phải vứt bỏ.

Quá liều và xử trí

Liều cao của tiotropium có thể gây ra các dấu hiệu và triệu chứng kháng cholinergic. Tuy nhiên, không có ADR kháng cholinergic toàn thân nào sau khi hít một liều cao tới 282 microgam tiotropium ở 6 người tình nguyện khỏe mạnh. Trong một nghiên cứu trên 12 người tình nguyện khỏe mạnh, đã thấy viêm kết mạc hai bên và khô miệng sau khi hít nhắc lại mỗi ngày một lần 141 microgam tiotropium.

Thông tin qui chế

Tiotropium có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Spiriva; Spiriva Respimat.

TIXOCORTOL PIVALAT

Tên chung quốc tế: Tixocortol pivalate.

Mã ATC: A07EA05, R01AD07.

Loại thuốc: Corticoid dùng tại chỗ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng hỗn dịch để phun (xịt) 1% (lọ 10 ml) hoặc bình xịt 100 - 200 liều, 1 mg/liều.

Dạng hỗn dịch để bơm vào trực tràng 0,25%: Bình chứa 250 mg tixocortol/10 ml.

Dạng kết hợp với kháng sinh như bacitracin, neomycin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tixocortol là một glucocorticoid tổng hợp có tác dụng tại chỗ để làm giảm hoặc ức chế đáp ứng của tế bào với quá trình viêm, do đó làm giảm các triệu chứng của quá trình viêm mà không điều trị nguyên nhân gây viêm. Thuốc có tác dụng tại chỗ, không có tác dụng toàn thân (do thuốc chuyển hóa rất nhanh). Thuốc có tác dụng tại chỗ giống các glucocorticoid khác, nghĩa là chống viêm và chống dị ứng. Corticoid ức chế sự tập trung các tế bào tham gia vào quá trình viêm bao gồm các đại thực bào, bạch cầu mono, tế bào nội mô, nguyên bào sợi và các tế bào lympho tại ổ viêm, một phần do gây cảm ứng làm tăng tổng hợp lipocortin, một protein ức chế phospholipase A₂. Kết quả làm giảm tổng hợp và giải phóng cytokin, ức chế quá trình giáng hóa acid arachidonic tạo các sản phẩm của quá trình viêm (các leukotrien và prostaglandin) và làm giảm quá trình thoát mạch của các bạch cầu tới vị trí bị tổn thương. Ngoài ra, tác dụng chống viêm của corticoid còn có thể do tác dụng ức chế miễn dịch của thuốc, ức chế các chức năng đặc biệt của bạch cầu.

Dược động học

Tixocortol dễ hấp thu qua da, niêm mạc. Tixocortol hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn khi sử dụng qua đường trực tràng. Thời gian đạt đến nồng độ cực đại trong huyết tương khoảng 20 phút sau khi sử dụng thuốc. Tixocortol chuyển hóa rất nhanh và chủ yếu ở gan thành dạng không còn tác dụng do đó hầu như không có tác dụng toàn thân. Tixocortol thải trừ hoàn toàn qua nước tiểu và phân trong khoảng thời gian từ 72 - 96 giờ sau khi dùng thuốc.

Chỉ định

Điều trị tại chỗ viêm mũi dị ứng, viêm mũi theo mùa, viêm mũi sung huyết cấp và mạn tính, viêm mũi vận mạch, viêm xoang mạn. Nếu có nhiễm khuẩn thường dùng dạng phối hợp với neomycin, kèm theo kháng sinh toàn thân nếu có biểu hiện lâm sàng toàn thân nhiễm khuẩn.

Điều trị tại chỗ viêm và dị ứng vùng răng miệng - họng - thanh quản. Nếu có nhiễm khuẩn thường dùng dạng phối hợp với clorhexidin hoặc bacitracin, kèm theo kháng sinh toàn thân nếu có biểu hiện lâm sàng toàn thân nhiễm khuẩn.

Điều trị tại chỗ viêm đại - trực tràng.

Sử dụng kết hợp trong điều trị tại chỗ bệnh Crohn.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với các thành phần của thuốc.

Chảy máu cam.

Trong khi điều trị có nhiễm khuẩn hoặc nấm, bội nhiễm nặng tại chỗ.

Đang bị zona, thủy đậu, *Herpes*.

Thận trọng

Tixocortol gây tác dụng toàn thân rất ít, kể cả ức chế trực hạ đối - tuyến yên - thượng thận (trục HPA); tuy vậy, vẫn cần thận trọng khi dùng tixocortol liều cao và kéo dài, nhất là trong thực lưu giữ thuốc tại đại tràng.

Nếu có triệu chứng nhiễm khuẩn toàn thân, cần phải cho kháng sinh toàn thân khi dùng tixocortol.

Cần thận trọng khi dùng tixocortol cho người bị viêm loét đại - trực tràng vì có nguy cơ bị thủng ruột.

Thuốc có thể cho phản ứng dương tính khi kiểm tra doping trong thể thao.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ về sử dụng tixocortol ở phụ nữ mang thai. Không nên sử dụng các corticoid một cách phổ biến, với một lượng lớn hoặc trong một thời gian kéo dài ở phụ nữ mang thai hoặc dự định mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa xác định được khi dùng tixocortol qua đường trực tràng, thuốc có phân bố vào sữa mẹ hay không. Tuy nhiên các corticoid sử dụng qua đường toàn thân có phân bố vào sữa mẹ và gây ra ADR như ức chế sự phát triển ở trẻ. Vì vậy không nên sử dụng các chế phẩm tixocortol dùng qua đường trực tràng ở phụ nữ nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Cảm giác đau nhói như kim châm tại chỗ. Viêm da dị ứng do tiếp xúc (nóng rát, ngứa).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Cảm giác khô niêm mạc mũi họng. Viêm nang lông; nhiễm khuẩn thứ phát; kích ứng trực tràng (chảy máu, nóng rát, khô hoặc ngứa niêm mạc) khi thụt trực tràng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Chuyển hóa: Phù da niêm mạc, có thể phù Quincke.

Thần kinh: Chán ăn, mệt mỏi, giảm cân.

Tại chỗ: Thủng ruột tại vị trí vết loét khi thụt trực tràng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều hoặc ngừng sử dụng thuốc. Hạn chế sử dụng thuốc liều cao, dài ngày.

Điều trị các triệu chứng ADR bằng các liệu pháp phù hợp. Các ADR thường hết khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Hỗn dịch, xịt mũi: 1 - 2 liều/lần, 2 - 4 lần/ngày. Thường không dùng quá 8 - 13 ngày.

Viên ngậm (dạng kết hợp với bacitracin): Ngậm 4 - 10 viên/ngày, chia 2 - 4 lần.

Chế phẩm dùng qua đường trực tràng: Bơm hỗn dịch tương ứng với 250 mg thuốc qua hậu môn vào trực tràng, buổi tối trước khi đi ngủ. Đợt điều trị không nên kéo dài quá 21 ngày. Nếu sau 21 ngày bệnh không tiến triển nên cân nhắc biện pháp điều trị thay thế khác.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ bao gói kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ 15 - 30 °C trừ khi có chỉ dẫn khác của nhà sản xuất. Không để đông băng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Rất ít khi xảy ra quá liều cấp do tixocortol. Đã uống 1 liều rất cao (2 g), chỉ thấy các chất chuyển hóa không còn tác dụng của glucocorticoid trong tuần hoàn do tixocortol bị chuyển hóa rất nhanh chủ yếu ở gan.

Xử trí: Hiện nay vẫn chưa có liệu pháp giải độc đặc hiệu, biện pháp điều trị bao gồm: Ngừng sử dụng thuốc, điều trị các triệu chứng và hỗ trợ. Trong trường hợp ngộ độc corticoid mạn tính cần phải giảm liều corticoid dần dần, trước khi ngừng sử dụng thuốc.

Thông tin qui chế

Tixocortol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Pivalone.

TIZANIDIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Tizanidine hydrochloride.

Mã ATC: M03BX02.

Loại thuốc: Giãn cơ xương, tác động hệ TKTW.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 2 mg, 4 mg (tizanidin).

Viên nang: 2 mg, 4 mg, 6 mg (tizanidin).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tizanidin là chất chủ vận alpha₂-adrenergic, tác động vào TKTW vùng tuy sống và trên tuy sống. Thuốc làm tăng ức chế tiền synap của các noron vận động tại thụ thể alpha₂-adrenergic, có thể bằng cách làm giảm giải phóng các amino acid kích thích và ức chế quá trình kích thích caeruleospinal, dẫn đến làm giảm co cứng. Có giả thuyết từ một số công trình nghiên cứu cho rằng tizanidin có thể có tác động sau synap tại các thụ thể aminoacid kích thích. Ngoài ra, tizanidin còn có thể có tác dụng tại các thụ thể imidazol. Tizanidin tác dụng chủ yếu trên noron có nhiều synap, do đó làm giảm quá trình kích thích các noron vận động trên tuy sống nên làm giảm co cơ và không làm yếu cơ quá mức. Trên động vật thực nghiệm, tizanidin không tác dụng trực tiếp trên các sợi cơ - xương hay bàn vận động thần kinh - cơ. Tizanidin cũng có tác dụng nhẹ trên phân xạ đơn synap, do vậy có tác dụng kích thích caeruleospinal. Chưa biết rõ cơ chế tác dụng chính xác của tizanidin.

Tizanidin có tác dụng làm giảm huyết áp có thể do thuốc gắn vào thụ thể imidazolin. Trên động vật thực nghiệm, tizanidin có hoạt lực làm giảm huyết áp bằng 1/15 đến 1/10 của clonidin, một chất chủ vận alpha₂-adrenergic. Tác dụng làm giảm huyết áp này nhẹ và nhất thời, có liên quan đến hoạt tính giãn cơ của thuốc.

Tinazidin cũng có tác dụng chống nhận cảm. Tuy nhiên, tác dụng được tạo ra thông qua cơ chế thụ thể alpha₂-adrenergic chứ không phải cơ chế gây ngủ hoặc morphin nội sinh. Liều chống nhận cảm được xác lập thấp hơn liều tạo giãn cơ.

Nhiều công trình nghiên cứu khác nhau cho thấy tinazidin còn chống co giật, hạ nhiệt, tác dụng ở dạ dày - ruột và ức chế giao cảm.

Dược động học

Tizanidin hấp thu tốt qua đường uống. Ở điều kiện dạ dày không có thức ăn, viên nén và nang thuốc có tương đương sinh học; nhưng nếu có thức ăn thì mức độ và tốc độ hấp thu, nồng độ đỉnh đều thay đổi. Sau khi dùng viên nén hoặc nang ở điều kiện dạ dày không có thức ăn khoảng 1 giờ, thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương và có tác dụng tối đa, sẽ hết tác dụng vào khoảng 3 - 6 giờ; khi dạ dày có thức ăn, thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống viên nén 1,5 giờ và sau khi uống nang là 3 - 4 giờ. Với viên nén khi dạ dày có thức ăn, nồng độ đỉnh trong huyết tương tăng khoảng 30%, thời gian đạt đỉnh tăng khoảng 25 phút và mức độ hấp thu tăng khoảng 30%. Với nang khi dạ dày có thức ăn, nồng độ đỉnh trong huyết tương giảm khoảng 20%, thời gian đạt đỉnh tăng khoảng 2 - 3 giờ và mức độ hấp thu tăng khoảng 10%. Uống nang thuốc đã mở và rắc vào nước xốt táo sẽ không tương đương sinh học với uống nang nguyên vẹn ở điều kiện không có thức ăn; nồng độ đỉnh trong huyết tương và diện tích dưới đường cong tăng khoảng 15 - 20%. Do có chuyển hóa bước đầu qua gan lớn nên sinh khả dụng qua đường uống đạt khoảng 40%. Tizanidin liên kết với protein huyết tương thấp, khoảng 30%. Thuốc phân bố khắp cơ thể, thể tích phân bố trung bình là 2,4 lít/kg. Khoảng 95%

liều dùng được chuyển hóa qua gan. Nửa đời thải trừ của tizanidin là 2,5 giờ, của chất chuyển hóa không còn hoạt tính khoảng 20 - 40 giờ. Tizanidin thải trừ qua thận 60%, qua phân 20%. Ở người cao tuổi đào thải giảm 4 lần so với người trẻ. Nếu kèm theo suy thận ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 25 \text{ ml/phút}$) hệ số thanh thải tizanidin giảm trên 50% so với người cao tuổi không suy thận. Nếu suy gan, nồng độ tizanidin trong huyết tương tăng.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng co cứng cơ do bệnh xơ cứng rải rác hoặc bệnh hoặc tổn thương tủy sống.

Co cơ hoặc giật rung.

Đau do co cơ.

Chống chỉ định

Quá mẫn với tizanidin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Dùng đồng thời với ciprofloxacin hoặc fluvoxamin.

Suy gan nặng.

Thận trọng

Trên hệ tim mạch và huyết áp: Thuốc làm kéo dài khoảng QT, gây chậm nhịp tim. Cũng như các thuốc chủ vận alpha₂-adrenergic, tizanidin có thể gây hạ huyết áp. Tác dụng hạ huyết áp phụ thuộc vào liều và xuất hiện sau khi dùng đơn liều ≥ 2 mg. Người bệnh có thể bị giảm huyết áp tâm trương hoặc tâm thu. Khi thay đổi tư thế đột ngột có thể tăng nguy cơ hạ huyết áp thẻ đứng.

Thận trọng khi dùng cho người bệnh có bệnh tim hoặc ở người có nguy cơ hạ huyết áp nặng hoặc tác dụng an thần; có thể giảm thiểu nguy cơ bằng cách dò liều cẩn thận, theo dõi người bệnh về các biểu hiện hạ huyết áp trước khi điều chỉnh liều. Thận trọng khi dùng tizanidin cho người bệnh đang đồng thời dùng các thuốc hạ huyết áp. Không nên dùng đồng thời tizanidin với các chất chủ vận alpha₂-adrenergic khác (ví dụ, clonidin). Tránh dùng đồng thời với các chất ức chế CYP1A2, vì có thể làm tăng nồng độ tizanidin trong huyết thanh (gây an thần và hạ huyết áp nặng). Cần thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế TKTW và/hoặc các thuốc hạ huyết áp khác, vì cũng có thể làm tăng tác dụng an thần và hạ huyết áp.

Tizanidin có thể gây tổn thương gan nên cần hết sức thận trọng đối với người suy gan. Cần theo dõi aminotransferase huyết thanh trong 6 tháng đầu dùng thuốc (vào thời điểm tháng thứ 1, 3 và 6) và sau đó theo dõi định kỳ phụ thuộc vào tình trạng lâm sàng. Phải tránh dùng tizanidin hoặc chỉ được sử dụng hết sức thận trọng cho người suy giảm chức năng gan.

Tizanidin có tác dụng an thần, có thể gây buồn ngủ, cần thận trọng đối với người cần sự tỉnh táo như lái xe, vận hành máy móc...

Tizanidin có thể gây ảo giác hoặc hoang tưởng, thường xảy ra trong 6 tuần lễ đầu điều trị. Cần thận trọng khi dùng cho người bệnh bị rối loạn tâm thần.

Không được ngừng thuốc đột ngột, vì có nguy cơ tái phát tăng huyết áp, nhịp tim nhanh và tăng trương lực; phải giảm dần liều, đặc biệt ở người bệnh dùng liều cao trong thời gian kéo dài.

Trên mắt: Đối với súc vật thực nghiệm, thuốc gây thoái hóa võng mạc và đặc biệt là giật mạc. Tuy nhiên, chưa có báo cáo về các tác dụng này trong các nghiên cứu lâm sàng.

Trên người suy thận: Sử dụng thuốc thận trọng đối với người suy thận có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 25 \text{ ml/phút}$ do độ thanh thải của thuốc giảm hơn 50% trên các đối tượng này.

Người cao tuổi: Chỉ sử dụng tizanidin khi đã cân nhắc kỹ lợi ích cao hơn nguy cơ do ở người cao tuổi độ thanh thải thận có thể giảm bốn lần.

Trẻ em: Kinh nghiệm sử dụng tizanidin đối với trẻ em dưới 18 tuổi còn rất hạn chế. Vì vậy không nên dùng thuốc cho trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Tizanidin chưa được nghiên cứu trên người mang thai. Chỉ nên dùng thuốc cho người mang thai khi thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa xác định được tizanidin có qua sữa mẹ hay không. Tizanidin tan được trong lipid vì vậy có khả năng thuốc qua được sữa mẹ. Chỉ dùng thuốc cho người nuôi con bú khi đã cân nhắc kỹ lợi ích cao hơn nguy cơ rủi ro.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 10/100

Tim mạch: Hạ huyết áp (nghiên cứu liều đơn ≥ 8 mg; 16% - 33%).

TKTW: Ngủ gà (48%), chóng mặt (16%), suy nhược (41%).

Tiêu hóa: Khô miệng (49%).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Nhịp tim chậm (nghiên cứu liều đơn ≥ 8 mg).

TKTW: Buồn ngủ, mệt mỏi, trầm cảm, lo lắng, ảo giác/hoang tưởng, kích động, rối loạn lời nói, sốt.

Tiêu hóa: Đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, táo bón, nôn.

Cơ - xương: Nhược cơ, đau lưng, loạn vận động, dị cảm.

Da: Phát ban, loét da.

Sinh dục - tiết niệu: Nhiễm khuẩn đường tiết niệu, tần số niệu.

Gan: Tăng enzym gan.

Mắt: Nhìn mờ.

Hô hấp: Viêm họng, viêm mũi.

Khác: Nhiễm khuẩn, hội chứng giống cúm, đồ mồ hôi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Giãn mạch, hạ huyết áp thẻ đứng, ngất, đau nửa đầu, loạn nhịp tim.

Tiêu hóa: Khó nuốt, sỏi mật, đầy hơi, chảy máu tiêu hóa, viêm gan, đi ngoài phân đen.

Máu: Tụ máu, tăng cholesterol máu, thiếu máu, tăng lipid máu, giảm hoặc tăng bạch cầu.

Chuyển hóa: Phù, giảm hoạt động của tuyến giáp, sụt cân.

Cơ - xương: Gãy xương bệnh lý, viêm khớp.

TKTW: Run, dễ xúc động, co giật, liệt, rối loạn tư duy, hoa mắt, mộng mị, rối loạn nhân cách, đau nửa đầu, choáng váng, viêm dây thần kinh ngoại vi.

Hô hấp: Viêm xoang, viêm phế quản.

Da: Ngứa, khô da, nổi mụn, rụng tóc, mày đay.

Giác quan: Đau tai, ù tai, điếc, tăng nhãn áp, viêm kết mạc, đau mắt, viêm dây thần kinh thị giác, viêm tai giữa.

Tiết niệu: Viêm cấp đường tiết niệu, viêm bàng quang, rong kinh.

Khác: Phản ứng dị ứng, khó thở, áp xe, đau cổ, nhiễm khuẩn, viêm mô tế bào.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Đau thắt ngực, rối loạn mạch vành, suy tim, nhồi máu cơ tim, viêm tĩnh mạch, tắc mạch phổi, ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất.

Tiêu hóa: Viêm dạ dày - ruột, nôn ra máu, u gan, tắc ruột, tổn thương gan.

Máu: Ban xuất huyết, tăng tiểu cầu, giảm tiểu cầu.

Chuyển hóa: Suy vỏ thượng thận, tăng glucose huyết, giảm kali huyết, giảm natri huyết, giảm protein huyết, nhiễm acid hô hấp.

TKTW: Mất trí nhớ, liệt nửa người, bệnh thần kinh.

Hô hấp: Hen.

Da: Tróc da, *Herpes simplex*, *Herpes zoster*, ung thư da.

Giác quan: Viêm móng mắt, viêm giác mạc.

Tiết niệu: Albumin niệu, glucose niệu, đái ra máu.

Khác: Ung thư, dị tật bẩm sinh, có ý định tự vẫn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để hạn chế tối đa ADR của thuốc như buồn ngủ, mệt mỏi, chóng mặt, khô miệng, buồn nôn, rối loạn tiêu hóa và hạ huyết áp, cần khởi đầu với liều thấp sau đó tăng dần đến liều hiệu quả mà người dùng còn dung nạp thuốc. Ít khi phải ngừng thuốc. Áo giác tự hết, không có biểu hiện của bệnh tâm thần và thường xảy ra khi dùng đồng thời với các thuốc chống trầm cảm. Aminotransferase tăng nhất thời, khi ngừng thuốc sẽ trở lại bình thường. Yếu cơ đôi khi được thông báo nhưng thường thuốc không gây giảm trương lực cơ.

Cần theo dõi chặt chẽ biểu hiện trên huyết áp trước khi tăng liều để tránh nguy cơ hạ huyết áp. Thận trọng khi thay đổi tư thế đột ngột từ nằm hoặc ngồi sang tư thế đứng thẳng.

Đối với người suy thận, cần theo dõi chặt chẽ ADR để tránh nguy cơ quá liều và cần theo dõi chức năng thận của người dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Có thể uống trong bữa ăn hoặc ngoài bữa ăn, nhưng không được thay đổi cách uống, chuyển từ uống trong bữa ăn sang ngoài bữa ăn có thể thúc đẩy sớm hoặc làm chậm thời gian bắt đầu tác dụng và làm xuất hiện các ADR.

Thuốc uống, có tác dụng tương đối ngắn nên phải uống nhiều lần trong ngày (3 - 4 lần/ngày) phụ thuộc vào nhu cầu của người bệnh. Cần phải điều chỉnh liều tùy theo đáp ứng của người bệnh. Không vượt quá liều cho tác dụng điều trị mong muốn.

Liều dùng được tính theo tizanidin base. 1,14 mg tizanidin hydrochlorid tương đương với 1 mg tizanidin base.

Liều lượng:

Người lớn:

Điều trị co cứng cơ:

Liều khởi đầu thông thường: 2 mg một liều đơn. Sau đó, tùy theo đáp ứng của từng người bệnh, liều có thể tăng dần mỗi lần 2 mg, cách nhau ít nhất 3 - 4 ngày/1 lần tăng, thường tới 24 mg/ngày chia làm 3 - 4 lần. Liều tối đa khuyến cáo là 36 mg/ngày.

Điều trị đau do co cơ:

Đối với người suy thận có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 25 \text{ ml/phút}$: Liều khởi đầu 2 mg/lần, 1 lần/ngày, sau đó tăng dần cho tới tác dụng mong muốn. Mỗi lần tăng không được quá 2 mg. Nên tăng chậm liều 1 lần/ngày trước khi tăng số lần dùng trong ngày. Phải giám sát chức năng thận.

Người cao tuổi: Liều thông thường như người trẻ tuổi. Có thể phải điều chỉnh liều vì độ thanh thải thận có thể giảm bốn lần so với người trẻ.

Trẻ em: Chưa xác định được mức độ an toàn và hiệu quả của thuốc. Suy gan nặng: Chống chỉ định. Suy gan: Nên tránh dùng; nếu dùng, phải dùng liều khởi đầu thấp nhất có thể và phải theo dõi chặt chẽ các ADR (ví dụ, hạ huyết áp).

Tương tác thuốc

Các thuốc có tác động hoặc bị chuyển hóa bởi các enzym microsom ở gan: Làm giảm độ thanh thải của tizanidin trong huyết tương khi dùng đồng thời với các chất ức chế CYP1A2, bao gồm acyclovir, thuốc chống loạn nhịp (ví dụ, amiodaron, mexiletin, propafenon, verapamil), cimetidin, famotidin, fluvoxamin, các thuốc fluoroquinolon (ví dụ, ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin), thuốc uống tránh thai, ticlopidin và zileuton. Nói chung, nên tránh dùng đồng thời; nếu cần nhắc thấy cần thiết phải điều trị, phải thận trọng khi dùng thuốc.

Tizanidin và các chất chuyển hóa chủ yếu của thuốc không chắc có tác động đến chuyển hóa của các thuốc khác bị chuyển hóa bởi các isoenzym CYP.

Các thuốc gây hạ huyết áp: Tizanidin cũng làm hạ huyết áp vì vậy cần thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc gây hạ huyết áp, kể cả thuốc lợi tiểu. Không nên dùng đồng thời với các chất chủ

vận alpha₂-adrenergic (ví dụ, clonidin). Cũng phải thận trọng khi dùng tizanidin cùng với thuốc ức chế beta-adrenergic và digoxin vì có nguy cơ hạ huyết áp và chậm nhịp tim.

Thuốc tránh thai dạng uống làm giảm độ thanh thải của tizanidin khoảng 50%, do vậy làm tăng AUC của tizanidin.

Rượu và các chất ức chế TKTW khác: Rượu làm tăng AUC của tizanidin khoảng 20%, tăng nồng độ đỉnh khoảng 15% do đó làm tăng ADR của tizanidin. Tizanidin và rượu hoặc các chất ức chế TKTW khác (ví dụ, baclofen, dantrolen, diazepam) hiệp đồng tác dụng ức chế TKTW.

Ciprofloxacin: Ciprofloxacin làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết thanh và AUC của tizanidin khi dùng đồng thời, do đó làm tăng nguy cơ tác dụng có hại cho tim mạch (bao gồm hạ huyết áp mạnh) và TKTW (ví dụ, buồn ngủ, suy giảm tâm thần vận động). Chống chỉ định dùng tizanidin đồng thời với ciprofloxacin.

Fluvoxamin: Fluvoxamin làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết thanh, nửa đời thải trừ và AUC của tizanidin khi dùng đồng thời, do đó làm tăng nguy cơ tác dụng có hại cho tim mạch (bao gồm hạ huyết áp) và TKTW (ví dụ, buồn ngủ, suy giảm tâm thần vận động). Chống chỉ định dùng tizanidin đồng thời với fluvoxamin.

Phenytoin: Tizanidin làm tăng nồng độ phenytoin huyết thanh. Khi dùng đồng thời hai thuốc này, nên theo dõi nồng độ phenytoin để hiệu chỉnh liều nếu cần.

Acetaminophen: Tizanidin kéo dài thời gian đạt nồng độ đỉnh của acetaminophen 16 phút.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Quá liều tizanidin có thể gây thay đổi trạng thái tâm thần, ngủ lịm, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, kích động, lú lẫn, buồn ngủ, buồn nôn, nôn, hoa mắt, co đồng tử, hôn mê và đặc biệt là biểu hiện suy hô hấp. Sử dụng các biện pháp điều trị ngộ độc chung để thải trừ thuốc như rửa dạ dày, dùng than hoạt và thuốc lợi tiểu như furosemid, manitol. Đồng thời điều trị triệu chứng và sử dụng các biện pháp hỗ trợ. Điều trị hạ huyết áp: Tiêm tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9% liều 10 - 20 ml/kg, dopamin, norephedrin. Nhịp tim chậm: Chỉ định dùng atropin; theo dõi nhịp tim. Naloxon, thường không có tác dụng hồi chuyển. Theo dõi người bệnh: Thường xuyên theo dõi các dấu hiệu về sự sống, theo dõi điện tâm đồ và tim liên tục; theo dõi hô hấp (hỗ trợ thông thoáng khí) và chức năng hệ TKTW; theo dõi cân bằng dịch và chất điện giải.

Thẩm phán không có tác dụng loại trừ tizanidin trong hệ tuần hoàn vì thuốc có thể tích phân bố lớn (2,4 lít/kg).

Thông tin qui chế

Tizanidin hydrochlorid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Ikotiz 2; Musidin; Novalud; Sirdalud; Sirvasc; Synadine; Tizalon 2; Tizanad; Tizarex; Zanastad.

TOBRAMYCIN

Tên chung quốc tế: Tobramycin.

Mã ATC: J01GB01, S01AA12.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: 20 mg/2 ml, 25 mg/2,5 ml, 40 mg/1 ml, 60 mg/6 ml, 75 mg/1,5 ml, 80 mg/8 ml, 80 mg/2 ml, 100 mg/2 ml, 240 mg/6 ml, 1,2 g/30 ml, 2 g/50 ml.

Dịch truyền: 60 mg/50 ml, 80 mg/100 ml.

Bột vô khuẩn để pha tiêm: Lọ 1,2 g.

Dung dịch phun sương: 300 mg/5 ml, 300 mg/4 ml.

Bột hít: 28 mg/nang.

Dung dịch nhỏ mắt: 0,3% (lọ 5 ml) (chứa benzakonium clorid);

Mỡ tra mắt: 0,3% (tuýp 3,5 g) (chứa clorobutanol).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tobramycin là một kháng sinh nhóm aminoglycosid thu được từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces tenebrarius*. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn được dùng phổ biến nhất dưới dạng thuốc tiêm để điều trị các nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram âm hiếu khí và cũng được dùng tại chỗ để điều trị hoặc phòng nhiễm khuẩn ở da hoặc ở mắt. Mặc dù cơ chế tác dụng chính xác chưa biết đầy đủ, nhưng có thể thuốc ức chế tổng hợp protein ở các vi khuẩn nhạy cảm bằng cách gắn không thuận nghịch với các tiểu đơn vị 30S và 50S của ribosom vi khuẩn. Tobramycin có phổ kháng khuẩn rất giống phổ của gentamycin, nhưng được coi là có tác dụng mạnh hơn đối với *Ps. aeruginosa*.

Phổ tác dụng:

Nhìn chung, tobramycin có tác dụng với nhiều vi khuẩn Gram âm hiếu khí và một số vi khuẩn Gram dương ưa khí. Thuốc không có tác dụng với *Chlamydia*, nấm, virus và đa số các vi khuẩn ký khí. *In vitro*, tobramycin ức chế phần lớn các chủng nhạy cảm của *Acinetobacter calcoaceticus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae*, *H. aegyptius*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella lacunata*, *Morganella morganii*, một số loài *Neisseria*, *Proteus mirabilis*, phần lớn các chủng *P. vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* và các liên cầu khuẩn (bao gồm một số *Streptococcus pneumoniae*). Tuy nhiên, các loài khác nhau và các chủng khác nhau của cùng một loài có thể có những thay đổi lớn về tính nhạy cảm *in vivo*. *In vitro*, tobramycin thường tác dụng kém hơn gentamicin đối với một số vi khuẩn Gram âm bao gồm *E. coli* và *Serratia*. Nhưng *in vitro* tobramycin lại mạnh hơn gentamicin đối với vi khuẩn nhạy cảm *Ps. aeruginosa* và có thể có tác dụng với một số chủng của vi khuẩn kháng gentamicin. Tuy vậy, những sự khác biệt đó không nhất thiết chuyển thành sự khác biệt về tính hiệu quả lâm sàng. Có sự kháng chéo giữa tobramycin và gentamicin nhưng có khoảng 10% các chủng kháng gentamicin còn nhạy cảm với tobramycin. Vì có tiềm năng độc tính với tai và thận, nên phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận, thính giác và tiền đình. Cũng như gentamicin, cần phải tránh các nồng độ đỉnh huyết tương (đo 15 - 90 phút sau khi tiêm thuốc) không vượt quá 10 - 12 microgam/ml và nồng độ đáy (nồng độ thấp nhất) (đo ngay trước khi tiêm liều mới) không vượt quá 2 microgam/ml khi dùng phác đồ tiêm nhiều lần trong ngày. Nồng độ đáy tăng có thể chứng tỏ có sự tích lũy trong mô.

Dược động học

Thuốc hấp thu rất ít qua đường tiêu hóa, hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêm bắp. Đạt đỉnh trong huyết thanh sau tiêm bắp từ 30 - 90 phút, sau khi truyền tĩnh mạch 30 phút nồng độ đỉnh đạt được trong vòng 30 phút. Sau khi tiêm bắp 1 mg/kg, một liều duy nhất cho người có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh tobramycin trong huyết thanh khoảng 4 microgam/ml, đạt được trong vòng 30 - 90 phút. Nồng độ thuốc trong huyết tương bằng hoặc dưới 1 microgam/ml, 8 giờ sau khi tiêm bắp. Nồng độ điều trị trong huyết thanh thường nằm trong khoảng 4 - 6 microgam/ml. Sau khi tiêm tĩnh mạch chậm liều thường dùng, có thể đạt trong một thời gian ngắn nồng độ trong huyết tương quá 12 microgam/ml. Sau khi dùng một liều dung dịch phun sương 300 mg, có thể đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh 1 microgam/ml. Sau khi dùng một liều bột hít 112 mg, có thể đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh

1 microgam/ml (trong khoảng 0,49 - 1,55 microgam/ml). Sinh khả dụng của thuốc hít trong khoảng 1 - 16,6%.

Thuốc có thể tích phân bố 0,2 - 0,3 lít/kg; thể tích phân bố ở trẻ em là 0,2 - 0,7 lít/kg. Thuốc phân bố vào dịch ngoài tế bào, bao gồm các dịch huyết thanh, áp xe, cổ trướng, ngoài màng tim, màng phổi, hoạt dịch, bạch huyết, và màng bụng. Thuốc thẩm nhập rất ít vào dịch não tủy, mắt, xương, tuyến tiền liệt. Thuốc sau khi hít vẫn còn đọng ở khí đạo.

Tobramycin gắn kết dưới 30% với protein.

Nửa đời thải trừ của thuốc ở trẻ sơ sinh cân nặng bằng hoặc nhỏ hơn 1200 g là 11 giờ và nặng trên 1200 g là 2 - 9 giờ. Nửa đời của thuốc trong huyết thanh ở người bị suy giảm chức năng thận là 5 - 70 giờ và ở người có chức năng thận bình thường là 2 - 3 giờ, phụ thuộc trực tiếp vào tốc độ lọc cầu thận, có tới khoảng 90 - 95% liều được đào thải ra nước tiểu trong vòng 24 giờ dưới dạng không biến đổi.

Tobramycin thường được dùng dưới dạng sulfat, đặc biệt để điều trị nhiễm khuẩn do *Pseudomonas*. Thuốc không hấp thu qua đường uống và thường được tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Không nên tiêm dưới da vì có thể gây đau.

Chỉ định

Được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn nặng đã xác định hoặc nghi ngờ do các vi khuẩn Gram âm và một số vi khuẩn khác nhạy cảm, đặc biệt ở bộ phận tiết niệu.

Tobramycin phối hợp với một kháng sinh khác được chỉ định trong một số nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm (dựa vào nuôi cấy vi khuẩn) bao gồm :

Nhiễm khuẩn sinh dục - tiết niệu.

Nhiễm khuẩn huyết và viêm nội tâm mạc.

Viêm màng não (kèm theo điều trị tại chỗ).

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới.

Nhiễm khuẩn da nặng (nhiễm tụ cầu ác tính ở mặt: đinh râu).

Nhiễm khuẩn khớp.

Liệu pháp hít : Dùng riêng cho người bị xơ nang tuyến tụt nhiễm *Ps. aeruginosa* ở người lớn và trẻ ≥ 6 tuổi.

Tobramycin có thể dùng dưới dạng thuốc nước hay mỡ tra mắt 0,3% cho những bệnh nhiễm khuẩn ở mắt và dạng dung dịch phun sương và bột hít để xông cho người bệnh xơ nang - nhiễm khuẩn do *Pseudomonas aeruginosa*.

Chống chỉ định

Quá mẫn với tobramycin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Với người có tiền sử dị ứng với các kháng sinh loại aminoglycosid, người bị nhược cơ, người nghe kém và có bệnh thận.

Thận trọng

Tác dụng phụ của aminoglycosid (bao gồm tobramycin) liên quan đến liều, phải thận trọng dùng đúng liều, điều trị tiêm không được vượt quá 7 ngày.

Phải đánh giá chức năng thận trước và trong khi điều trị. Nếu có thể, phải điều trị tình trạng mất nước trước khi bắt đầu điều trị tobramycin.

Để tối ưu hóa liều dùng và tránh nhiễm độc, phải giám sát nồng độ tobramycin huyết thanh.

Phải dùng thận trọng aminoglycosid ở người cao tuổi vì nhiễm độc tai và thận thường xảy ra nhất. Cần giám liều.

Phải dùng thận trọng ở người bị bệnh nhược cơ.

Nếu có thể, không dùng aminoglycosid cùng với một thuốc có tiềm năng gây độc cho tai (như cisplatin) hoặc thuốc lợi tiểu mạnh độc cho tai (furosemid). Dùng 2 thuốc càng xa nhau càng tốt.

Trong quá trình điều trị, cần định kỳ đo nồng độ đỉnh và đáy của thuốc trong huyết thanh. Cần theo dõi thính giác, tiền đình và chức

năng thận ở người bệnh đã biết hoặc nghi ngờ bị suy giảm chức năng thận. Đã thấy có dị ứng chéo với các aminoglycosid khác. Tobramycin làm tăng khả năng độc về thính giác trong trường hợp phối hợp với cephalosporin. Người ta đã chứng minh không phải nồng độ đỉnh cao gây ra độc tính với cơ quan thính giác và với thận. Độc tính có lẽ liên quan đến diện tích dưới đường cong chư không phải đỉnh đường cong. Vì vậy dùng 1 liều duy nhất/ngày tiêm tĩnh mạch có thể tốt hơn là dùng liều chia nhỏ.

Trẻ sơ sinh chỉ được dùng tobramycin khi mắc bệnh nặng đe dọa tính mạng. Tobramycin phải dùng thận trọng đối với phụ nữ mang thai, người bệnh bị suy thận, bị rối loạn tiền đình, bị thiếu năng ở óc tai, giảm calci huyết, nhược cơ năng và các điều kiện khác làm giảm dẫn truyền thần kinh cơ. Thuốc có thể gây phong bế thần kinh cơ và liệt hô hấp; tăng nguy cơ khi dùng đồng thời với gây mê hoặc các thuốc giãn cơ; cần thay đổi liều ở người bệnh suy giảm chức năng thận và ở trẻ sơ sinh đang có oxy hóa màng ngoài thân thể.

Thời kỳ mang thai

Tobramycin tập trung ở thận thai nhi và đã được chứng minh gây diếc bẩm sinh cả hai bên tai không hồi phục. Vì vậy phải cân nhắc lợi hại thật cẩn thận khi phải dùng thuốc này trong những tình trạng đe dọa tính mạng hoặc trong những bệnh nặng mà các thuốc khác không dùng được hoặc không có hiệu lực.

Thời kỳ cho con bú

Tobramycin có tiết vào sữa mẹ, nhà sản xuất khuyến cáo không nên dùng khi đang cho con bú, hoặc không cho con bú khi đang dùng thuốc. Tuy nhiên thuốc rất ít được hấp thu qua đường uống và chưa có thông báo về tác dụng có hại đối với trẻ đang bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của tobramycin thường phụ thuộc theo liều, quan trọng nhất là độc tính ở thận và ở cơ quan thính giác. Người có chức năng thận suy yếu có nguy cơ cao và cần phải giảm liều tương ứng với chức năng thận.

Thuốc tiêm (không xác định tỉ lệ)

TKTW: Lú lẩn, mất định hướng, choáng váng, sốt, nhức đầu, ngủ lịm, chóng mặt.

Da: Viêm da tróc, ngứa, ban da, mày đay.

Nội tiết và chuyên hóa: Giảm calci, magnesi, kali và/hoặc natri huyết thanh.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn, nôn.

Huyết học: Thiếu máu, tăng bạch cầu ura eosin, giảm bạch cầu hạt, tăng bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Gan: Tăng ALT, tăng AST, tăng bilirubin, tăng LDH.

Tai: Đau tại chỗ tiêm.

Tai: Tồn thắt thính giác, nặng tai, độc tính với cơ quan thính giác, độc tính với tai (tiền đình), tiếng lung bùng trong tai, ù tai.

Thận: Trụ - niệu, tăng BUN, tăng creatinin huyết thanh, giảm niệu, protein - niệu.

Thuốc dùng ở dạng hít hoặc phun sương:

Các tỉ lệ ghi kèm theo ADR là số liệu của dung dịch phun sương, đối với bột hít nếu có ADR sẽ ghi thêm [bột hít] sau tỉ lệ.

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Dị cảm - tát tràng: Đờm bị biến màu (21%).

Hô hấp: Ho (22% [bột hít]), thay đổi giọng (13%).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Khó chịu ở ngực (3% [bột hít]).

TKTW: Khó ở (6%), sốt (1% [bột hít]).

Tiêu hóa: Vị giác bất thường (5% [bột hít]), khô miệng (2% [bột hít]).

Tai: Ù tai (3%).

Hô hấp: Khó thở (4% [bột hít]), đau mồm - họng (4% [bột hít]), kích thích họng (3% [bột hít]), giảm FEV (thể tích thở ra bắt buộc)

(2% [bột hít]), giảm chức năng hô hấp (2% [bột hít]), co thắt phế quản (1% [bột hít]), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (2% [bột hít]).

Ít gặp, ADR < 1/100

(Ghi nhận các ADR quan trọng hoặc đe dọa tính mạng)

Toàn thân: Quá mẫn (các phản ứng dị ứng), mày đay, ngứa, giảm khả năng luyện tập, giảm sinh khí.

Hô hấp: Mất tiếng, tăng chất tiết phế quản, rối loạn khí đạo do tắc nghẽn, nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, viêm phổi, xung huyết phổi, tiếng ran, tiếng thở bất thường, xung huyết mũi.

Tiêu hóa: Giảm cảm giác (miệng), bệnh nấm *Candida* ở miệng.

Tai: Điếc, tổn thương thính giác.

Cơ xương: Đau cơ xương ngực.

Huyết học: Tăng glucose huyết thanh.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Máu: Calci, magnesi, natri và kali huyết giảm.

Phản ứng độc hại ở cơ quan thính giác có thể vẫn phát triển sau khi đã ngừng dùng tobramycin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Toàn thân, dưới dạng tobramycin sulfat. Có thể tiêm bắp, hoặc truyền tĩnh mạch trong 20 - 60 phút, (pha loãng mỗi liều trong 50 - 100 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để có nồng độ không vượt quá 1 mg dạng base cho một ml; đối với trẻ em, cần pha loãng với thể tích nhỏ hơn theo tỷ lệ tương ứng); hoặc tiêm trực tiếp tĩnh mạch chậm. Với dung dịch thu được, tiêm chậm trong vòng 20 - 60 phút để tránh chẹn thần kinh - cơ.

Liều lượng được biểu thị dưới dạng tobramycin: 1,5 g tobramycin sulfat tương đương khoảng 1 g tobramycin. Thời gian điều trị không nên vượt quá 7 ngày. Tránh để nồng độ đỉnh tobramycin huyết tương vượt quá 10 - 12 microgam/ml hoặc nồng độ đáy lớn hơn 2 microgam/ml.

Hiện nay có 2 cách dùng aminoglycosid nói chung và tobramycin nói riêng:

Cách cổ điển: Liều hàng ngày chia làm 2 - 3 lần/ngày. Hiện nay cách này chỉ còn dùng cho trường hợp bị viêm nội tâm mạc do vi khuẩn Gram âm, viêm nội tâm mạc HACEK, bong trên 20% diện tích da hoặc suy thận có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 20 \text{ ml/phút}$.

Cách thứ 2: Liều hàng ngày cho 1 lần/ngày: Cách dùng này thuận tiện hơn, cho nồng độ huyết thanh thỏa đáng và trong nhiều trường hợp đã thay thế cách cho nhiều lần trong ngày, trừ một số trường hợp kể trên. Riêng đối với phụ nữ mang thai, còn ít kinh nghiệm dùng liều cao một lần trong ngày nên chưa được khuyến cáo. Chế độ dùng liều cách xa nhau ở trẻ sơ sinh đã phản ánh những thay đổi về chức năng thận ở thời kỳ này.

Nồng độ thuốc trong huyết thanh: Giám sát nồng độ thuốc trong huyết thanh tránh được cả hai nồng độ quá mức và dưới mức điều trị, như vậy ngăn được nhiễm độc, đồng thời bảo đảm được hiệu quả tác dụng. Tất cả người bệnh tiêm aminoglycosid, nhất là người cao tuổi phải định lượng nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Nếu chức năng thận bình thường, đo nồng độ thuốc sau 3 hoặc 4 liều chế độ nhiều liều trong ngày và sau một thay đổi liều. Nếu suy thận, phải đo nồng độ thuốc sớm hơn và thường xuyên hơn.

Chế độ nhiều liều trong ngày: Lấy máu định lượng khoảng 1 giờ sau khi tiêm bắp hoặc tĩnh mạch (nồng độ đỉnh) và ngay sau liều tiếp theo (nồng độ đáy). Nếu nồng độ đỉnh cao, giảm liều; nếu nồng độ đáy cao, phải tăng khoảng cách giữa 2 liều.

Chế độ 1 liều trong ngày: Phải tham khảo hướng dẫn của Bộ Y tế về giám sát nồng độ huyết thanh. Không thể dùng nồng độ đáy

trong trường hợp này vì nồng độ thường thấp hơn nồng độ trong phòng thí nghiệm có thể phát hiện được nhưng vẫn khá cao để tăng nguy cơ nhiễm độc.

Nếu dùng liệu pháp theo kinh nghiệm: Không cần định lượng thuốc trong huyết thanh; không được dùng thuốc quá 48 giờ.

Liệu lượng

Để tránh dùng liều quá cao đối với người béo phì, dùng cân nặng lý tưởng.

Người lớn:

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch liều 3 mg/kg/ngày, chia làm 3 liều nhỏ cách nhau 8 giờ/lần hoặc cho 1 lần/ngày.

Nếu nhiễm khuẩn nặng: 5 mg/kg/ngày, chia thành liều nhỏ cho cách nhau 6 - 8 giờ/lần, hoặc cho 1 lần/ngày (giảm xuống 3 mg/kg càng sớm càng tốt khi điều kiện lâm sàng cho phép).

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: Tiêm bắp 2 - 3 mg/kg/ngày, 1 liều duy nhất.

Viêm phổi mạn do Pseudomonas aeruginosa ở người bị xơ nang tuyếng tụy:

Hít dung dịch phun sương: Dùng liều 300 mg, cách nhau 12 giờ (không cho liều < 6 giờ), trong 28 ngày. Liệu trình sau lặp lại cách nhau 28 ngày (nghỉ 28 ngày, rồi lại tiếp tục).

Hít bột hít: Dùng liều 112 mg (4 x 28 mg/nang), cách nhau 12 giờ (không cho liều < 6 giờ), trong 28 ngày. Liệu trình sau lặp lại cách nhau 28 ngày (nghỉ 28 ngày, rồi lại tiếp tục).

Trẻ em:

Nhiễm khuẩn huyết trẻ sơ sinh:

Dùng liều cho cách nhau xa (≥ 24 giờ/lần) tiêm tĩnh mạch trong 3 - 5 phút hoặc truyền tĩnh mạch:

Trẻ sơ sinh < 32 tuần tuổi sau tắt kinh: 4 - 5 mg/kg, cách 36 giờ/lần.

Trẻ sơ sinh ≥ 32 tuần tuổi sau tắt kinh: 4 - 5 mg/kg, cách 24 giờ/lần.

Dùng nhiều liều/ngày, tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch:

Trẻ sơ sinh < 7 ngày tuổi: 2 mg/kg, cách 12 giờ/lần.

Trẻ sơ sinh 7 - 28 ngày tuổi: 2 - 2,5 mg/kg, cách 8 giờ/lần.

Nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não và các nhiễm khuẩn TKTW khác, nhiễm khuẩn đường mật, viêm thận bể thận cấp, viêm phổi mắc tại bệnh viện:

Phác đồ nhiều liều/ngày, tiêm tĩnh mạch chậm 3 - 5 phút:

Trẻ nhỏ 1 tháng tuổi - 12 tuổi: 2 - 2,5 mg/kg, cách 8 giờ/lần.

Trẻ em 12 - 18 tuổi: 1 mg/kg, cách 8 giờ/lần; nhiễm khuẩn nặng:

Tối đa 5 mg/kg/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ, cách nhau 6 - 8 giờ/lần (giảm xuống 3 mg/kg/ngày ngay khi có thể).

Phác đồ 1 liều/ngày, tiêm truyền tĩnh mạch:

Trẻ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: Ban đầu 7 mg/kg, sau đó điều chỉnh tùy theo nồng độ tobramycin huyết thanh.

Nhiễm Ps. aeruginosa ở phổi ở trẻ em bị xơ nang tuyếng tụy:

Phác đồ nhiều liều/ngày tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 - 5 phút:

Trẻ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: 8 - 10 mg/kg/ngày, chia làm 3 liều nhỏ.

Phác đồ 1 liều/ngày tiêm truyền tĩnh mạch trong 30 phút:

Trẻ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: Ban đầu 10 mg/kg (tối đa 660 mg), sau đó điều chỉnh tùy theo nồng độ tobramycin huyết thanh.

Viêm phổi mạn tính do Ps. aeruginosa ở người bị xơ nang tuyếng tụy:

Trẻ 6 - 18 tuổi, xem ở trên.

Suy thận: Aminoglycosid thải trừ chủ yếu qua thận, tích lũy xảy ra khi suy thận, thường gây nhiễm độc tai và thận. Nếu có suy thận, khoảng cách giữa các liều phải tăng lên; nếu suy thận nặng, bùn thận liều cũng phải giảm. Phải đo nồng độ tobramycin huyết thanh khi suy thận. Tránh dùng phác đồ 1 lần/ngày (phác đồ liều cao) cho người suy thận có $Cl_{cr} < 20$ ml/phút.

Nếu dùng phác đồ thông thường (nhiều liều/ngày):

$Cl_{cr} \geq 60$ ml/phút: cho cách 8 giờ/lần.

$Cl_{cr} 40 - 60$ ml/phút: cho cách 12 giờ/lần.

$Cl_{cr} 20 - 40$ ml/phút: cho cách 24 giờ/lần.

$Cl_{cr} 10 - 20$ ml/phút: cho cách 48 giờ/lần.

$Cl_{cr} < 10$ ml/phút: cho cách 72 giờ/lần.

Phác đồ liều cao (1 liều/ngày hoặc trên 1 ngày): Cách 48 giờ/lần cho người suy thận có $Cl_{cr} 30 - 59$ ml/phút và điều chỉnh liều theo nồng độ thuốc huyết thanh.

Suy gan: Không cần phải điều chỉnh liều. Giám sát nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Cần tham khảo hướng dẫn sử dụng kháng sinh của địa phương nếu có.

Thuốc tra mắt

Tobramycin tra mắt được chỉ định trong điều trị các nhiễm khuẩn mắt do các chủng nhạy cảm: Viêm mi mắt, viêm kết mạc, viêm túi lệ, viêm giác mạc...

Thuốc mỡ tobramycin tra mắt: Tra vào kết mạc một dải thuốc mỡ (khoảng 1,25 cm), mỗi ngày 2 - 3 lần khi bị nhiễm khuẩn nhẹ và vừa hoặc cách 3 - 4 giờ tra một lần cho đến khi bệnh có chuyển biến, (sau đó giảm số lần tra trước khi ngừng thuốc) khi bị nhiễm khuẩn nặng.

Trẻ em ≥ 2 tháng tuổi: Giống như liều người lớn.

Dung dịch tobramycin tra mắt: Tra 1 giọt vào kết mạc, 4 giờ một lần khi bị nhiễm khuẩn nhẹ và vừa. Với nhiễm khuẩn nặng, tra vào kết mạc 1 giọt, cứ 1 giờ một lần. Tiếp tục điều trị cho tới khi đỡ, sau đó giảm số lần tra.

Trẻ em ≥ 2 tháng tuổi: Giống như liều người lớn.

Tương tác thuốc

Giống như gentamicin, nếu sử dụng đồng thời hoặc tiếp theo với các chất khác gây độc cơ quan thính giác và thận, có thể làm tăng tính độc của các aminoglycosid. Sử dụng đồng thời tobramycin với các chất chẹn thần kinh - cơ sẽ phong bế thần kinh - cơ và gây liệt hô hấp.

Tránh dùng đồng thời: Thuốc tiêm và thuốc phun sương tobramycin với vắc xin BCG, galitrat.

Tăng tác dụng/dộc tính:

Tăng nồng độ tobramycin trong huyết tương và mô, tăng độc tính ở tai và/hoặc ở thận khi dùng đồng thời với acid ethacrylic, furosemid.

Tăng nồng độ phospho trong huyết tương khi dùng đồng thời với cefotaxim.

Gây độc ở tai và độc ở thận/rối loạn chức năng thận khi dùng đồng thời với indomethacin.

Gây rối loạn chức năng thận hoặc tăng nguy cơ gây độc ở thận khi dùng đồng thời với cidofovir, cisplatin, cyclosporin, lysin.

Gây độc ở tai khi dùng đồng thời với bumetanid, carboplatin, piretanid.

Hợp lực và tăng thêm suy chúc năng thận khi dùng đồng thời với tacrolimus.

Tăng thêm độc tính ở tai, gây độc ở tai, và/hoặc gây độc ở thận khi dùng đồng thời với capreomycin, vancomycin.

Tăng độc tính của các chất tương tác:

Gây ức chế hô hấp, ngạt, liệt hô hấp khi dùng đồng thời với các chất phong bế thần kinh cơ không khử cực, natri colistimethat, succinylcholin.

Gây yếu thần kinh cơ khi dùng đồng thời với magnesi clorid.

Giảm tác dụng của chất tương tác:

Giảm đáp ứng miễn dịch khi dùng đồng thời với vắc xin thương hàn sống.

Giảm tác dụng điều trị trong bàng quang hoặc tiêm chủng khi dùng đồng thời với BCG.

Giảm hiệu lực của các aminoglycosid khi dùng đồng thời với các penicilin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc tiêm: Bảo quản dạng dung dịch tiêm trong suốt, không màu và dạng bột khô ở nhiệt độ phòng từ 20 - 25 °C. Dung dịch đã hoàn nguyên ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng và 96 giờ nếu để trong tủ lạnh. Tránh để đóng băng.

Bột hít: Bảo quản trong đồ bao gói ban đầu ở 15 - 30 °C, tránh ẩm. Dung dịch phun sương: Bảo quản trong tủ lạnh ở 2 - 8°C. Có thể bảo quản trong túi băng kim loại dát mỏng ở nhiệt độ phòng 25 °C trong vòng 28 ngày. Tránh ánh sáng mạnh. Dung dịch có thể bị sẫm màu qua thời gian; tuy nhiên, không được dùng khi dung dịch vẫn đặc hoặc có các hạt lơ lửng.

Tương kỵ

Trộn đồng thời các kháng sinh beta-lactam (penicilin và cephalosporin) với tobramycin có thể gây mất hoạt tính lẫn nhau một cách đáng kể. Nếu dùng đồng thời các thuốc này, phải tiêm ở các vị trí khác nhau và cách nhau. Không trộn những thuốc này trong cùng một bình hoặc túi để tiêm tĩnh mạch.

Quá liều và xử trí

Độc tính liên kết chặt chẽ với nồng độ đáy nhiều hơn là với nồng độ đỉnh. Độc tính thường gặp nhất là tổn hại thận (hoại tử tiểu quản cấp tính, thường có thể hồi phục), độc tính ở tai (không hồi phục) và độc tính ở tiền đình (không hồi phục). Tổn thương ở thận thường có thể không được chú ý cho đến khi xảy ra tổn thương đáng kể, gây ra thời gian chậm trễ giữa thời điểm xảy ra tổn thương thận và thời điểm tăng creatinin rõ rệt.

Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu, việc điều trị quá liều hoặc phản ứng độc của tobramycin nhằm chữa triệu chứng và hỗ trợ.

Cách điều trị như sau:

Truyền dịch tĩnh mạch để duy trì hiệu xuất tiết niệu thích hợp (3 - 6 ml/kg/giờ).

Điều trị các phản ứng dị ứng nhẹ bằng thuốc kháng histamin; trường hợp nặng phải cho thông khí (đặt ống nội khí quản và thông khí cơ học), dùng epinephrin, truyền dịch tĩnh mạch, theo dõi điện tâm đồ.

Không chỉ định làm giảm hấp thu ở đường tiêu hóa vì các aminoglycosid uống có khả năng hấp thu rất kém.

Mắt: Rửa với nước muối đắng trương.

Lọc máu hoặc thẩm tách phúc mạc để loại aminoglycosid ra khỏi máu của người bệnh suy thận.

Dùng các thuốc kháng cholinesterase, muối calci, hoặc hô hấp nhân tạo cơ học để điều trị chẹn thần kinh - cơ gây yếu cơ kéo dài và suy hoặc liệt hô hấp (ngừng thở) có thể xảy ra khi dùng đồng thời hai aminoglycosid.

Theo dõi: Sau khi bị quá liều cần theo dõi chức năng thận và các chất điện phân trong huyết thanh, theo dõi khả năng mất thính lực.

Thông tin qui chế

Tobramycin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Accutob; Antifen; Beekipocin; Bejetocin; Binexbi-Tocin; Binextomaxin; Biracin-E; Bralcib; Bratorex; Brulamycin; Clesspra; Cypomic; Danatobra; Etobs; Eyedin; Eyetobra; Eyracin; Goldbracin; Gramtob; Huotob; Inbionettora; Intolacin; Jetronacin inj; Kukjetrona; Lyrasil; Medphatobra 80; Metobra; Mytob; Nebra; Newtobi; Ocutox; Oftabra; Oxannak; Philocle; Philtobax; Philtoberan; Puritan; Samchundangtoracin; Tamdrop; Tarocol; Thetocin; Tobacin; Tobaso; Tobcimax; Tobcol; Tobrabac; Tobracol; Tobradico; Tobrafar; Tobralcin; Tobralyrr; Tobramicina IBI; Tobramin; Tobraneg; Tobrex; Tobrin; Tobroxine; Todencine; Toeyecin; Top - Pirex; Topamtex; Tornex; Tovix; Tronanmycin; Tuflu; Uniontopracin; Unitoba; Vinbrex; Vitobra; Vitorex OPH.

TOLAZOLIN HYDROCLORID (Benzazolin hydrochlorid)

Tên chung quốc tế: Tolazoline hydrochloride (benzazoline hydrochloride).

Mã ATC: C04AB02, M02AX02.

Loại thuốc: Thuốc giãn mạch ngoại vi, đối kháng thụ thể α-adrenergic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm 25 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tolazolin là một dẫn chất của imidazolin, có cấu trúc liên quan đến phenolamin. Tolazolin trực tiếp gây giãn cơ trơn thành mạch, nên làm giãn mạch ngoại vi và làm giảm sức cản ngoại vi. Thuốc phong bế các thụ thể của hệ alpha adrenergic gây ức chế đáp ứng với các chất thuộc hệ adrenergic nhưng tác dụng này chỉ là tạm thời. Khi dùng liều thông thường, tác dụng phong bế hệ alpha adrenergic của tolazolin không đầy đủ và yếu hơn phenolamin. Tolazolin làm tăng lưu lượng máu ở da, tăng tần số tim và tăng hiệu suất của tim. Ảnh hưởng của tolazolin tới huyết áp phụ thuộc vào tác dụng gây giãn mạch và kích thích tim của thuốc, thông thường thì huyết áp tăng lên khi sử dụng thuốc. Áp lực động mạch phổi giảm (đặc biệt ở những người bệnh tăng áp lực động mạch phổi) và sức cản của mạch phổi thông thường cũng sẽ giảm khi sử dụng thuốc. Tác dụng của tolazolin tới các mạch máu ở phổi có thể phụ thuộc vào pH; natri acid có thể làm giảm tác dụng của thuốc.

Tolazolin kích thích tăng tiết nước bọt, nước mắt, dịch đường hô hấp, dịch tụy. Thuốc kích thích cơ trơn đường tiêu hoá, kích thích dạ dày bài tiết acid và pepsin. Các nghiên cứu cho thấy tolazolin có tác dụng ức chế aldehyd dehydrogenase.

Tolazolin có thể gây giãn đồng tử. Tiêm thuốc dưới kết mạc gây tăng nhẹ nhẽ nhau áp đặc biệt ở các người bệnh bị glôcôm nhưng khi tiêm hoặc uống thuốc thì không gây ảnh hưởng đến nhau áp.

Dược động học

Hấp thu: Tolazolin hydrochlorid hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn sau khi tiêm bắp. Tác dụng giãn mạch phổi đạt được trong khoảng 30 - 60 phút sau khi tiêm bắp.

Phân bố: Thuốc tập trung chủ yếu ở gan và thận. Chưa biết thuốc có bài tiết vào sữa hay không.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ trung bình ở trẻ sơ sinh là 4,4 giờ (dao động từ 1,5 - 41 giờ). Thuốc thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, phần lớn dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Tolazolin đã bị rút ra khỏi thị trường Mỹ từ năm 2002 bởi hãng dược phẩm Novartis.

Tolazolin đã từng được chỉ định hỗ trợ điều trị tăng áp lực động mạch phổi kéo dài ở trẻ sơ sinh (do còi tuần hoàn bào thai), tuy nhiên đáp ứng rất khác nhau giữa các cá thể và thường không thành công do tác dụng hạ huyết áp và không duy trì được sự giãn mạch phổi lâu dài cũng như ADR của thuốc.

Tolazolin cũng có thể được tiêm trong động mạch để cải thiện hình ảnh hệ mạch trong chụp X quang động mạch.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với tolazolin.

Các bệnh về thận.

Bệnh mạch vành đã biết hoặc nghi ngờ.

Sau tai biến mạch máu não.

Hạ huyết áp nặng.

Loét dạ dày.

Thận trọng

Tolazolin có thể gây tăng sức kháng của động mạch thận theo liều, dẫn đến giảm tưới máu thận. Do đó, phải giám sát chặt chẽ chức năng thận khi dùng tolazolin cho trẻ sơ sinh (xem thêm phần Liều lượng và cách dùng).

Tolazolin kích thích bài tiết dịch vị và có thể gây loét do stress vì vậy trước khi điều trị nên cho trẻ nhỏ sử dụng các kháng acid để phòng xuất huyết đường tiêu hoá. Thận trọng khi sử dụng thuốc ở người bệnh viêm loét dạ dày, người bệnh có tiền sử hoặc nghi ngờ bị loét dạ dày.

Người bệnh sử dụng tolazolin cần được theo dõi chặt chẽ dấu hiệu tụt huyết áp toàn thân và phải có các liệu pháp xử lý tại các cơ sở y tế nếu cần thiết. Cần thận trọng dùng tolazolin cho người hạ huyết áp.

Đối với người bệnh bị hẹp van hai lá, khi tiêm tolazolin có thể gây tăng hoặc giảm áp lực động mạch phổi và tổng sức cản của phổi vì vậy cần sử dụng thận trọng ở các người bệnh này.

Khi tiêm động mạch tolazolin, cần phải tiến hành tại bệnh viện do thầy thuốc chuyên khoa và phải theo dõi chặt chẽ tình trạng người bệnh. Khi tiêm động mạch, có thể gây ra cảm giác nóng hoặc rát bỏng ở chi đã tiêm; yếu cơ thoảng qua; chóng mặt từ từ; tim đập nhanh; cảm giác kiến bò; lo âu, rất hiếm khi gây hoại tử chi do chi đã bị suy giảm tưới máu nặng. Các triệu chứng này thông thường sẽ mất khi tiếp tục điều trị hoặc có thể để phòng bằng cách cho người bệnh sử dụng histamin trước khi điều trị.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu ảnh hưởng của tolazolin tới sinh sản trên động vật thí nghiệm chưa được tiến hành đầy đủ. Hiện vẫn chưa biết về ảnh hưởng của thuốc tới thai nhi, vì vậy cần cân nhắc khi sử dụng tolazolin cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Do vẫn chưa biết tolazolin có bài tiết vào sữa mẹ hay không, vì vậy phải thận trọng khi cho phụ nữ đang nuôi con bú dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Sờn gai óc, dựng lông tóc; kiến căn, ớn lạnh, đỏ bừng mặt, vã mồ hôi, đau đầu, hoa mắt.

Tiêu hoá: Buồn nôn, tiêu chảy, đau thượng vị.

Tim mạch: Hạ huyết áp hoặc tăng nhẹ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Hạ huyết áp thể đứng (xảy ra khi dùng liều cao)

Máu: Giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm huyết cầu toàn bộ.

Chuyển hoá: Nhiễm kiềm chuyển hóa giảm clor huyết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiết niệu: Thiểu niệu, đái ra máu, phù, viêm gan.

Tâm thần: Lú lẫn hoặc ảo giác.

Tim mạch: Tăng huyết áp mạnh, tim nhanh, loạn nhịp, cơn đau thắt ngực, chảy máu phổi, nhồi máu cơ tim. Giảm huyết áp cũng có thể xảy ra, nhất là khi dùng liều rất cao tolazolin, hoặc tiêm động mạch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra tình trạng tụt huyết áp do sử dụng quá liều thì cách xử trí tốt nhất là giữ cho người bệnh nằm ngửa, đầu thấp. Nếu cần thiết, duy trì tuần hoàn bằng cách tiêm truyền dung dịch điện giải phù hợp. Điều trị tụt huyết áp bằng ephedrin. Không sử dụng adrenalin hoặc noradrenalin để nâng huyết áp vì các thụ thể alpha adrenergic đang bị tolazolin phong bế, nên adrenalin sẽ kích thích các thụ thể beta adrenergic làm trầm trọng thêm tình trạng tụt huyết áp.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Tolazolin hydrochlorid được sử dụng chủ yếu đường tiêm tĩnh mạch.

Liều lượng:

Điều trị tăng áp lực động mạch phổi kéo dài ở trẻ sơ sinh: Khởi đầu, tiêm chậm (trong vòng 10 phút) vào tĩnh mạch vùng da đầu 1 - 2 mg tolazolin hydrochlorid/kg. Sau đó truyền tĩnh mạch 1 - 2 mg/kg/giờ. Nếu người bệnh đi tiểu ít nên sử dụng mức liều duy trì thấp hơn để tránh tình trạng tích lũy thuốc. Đáp ứng, nếu có, phải rõ ràng trong vòng 30 phút sau khi tiêm liều đầu tiên. Hiện nay vẫn chưa có nhiều kinh nghiệm trong các trường hợp tiêm truyền kéo dài hơn 36 - 48 giờ.

Dược thư Anh dùng cho trẻ em (BNFC) đưa ra liều 1 mg/kg tiêm tĩnh mạch, sau đó truyền 200 microgam/kg/giờ nếu cần thiết. Liều quá 300 microgam/kg/giờ được khuyến cáo là gây độc tính với tim và suy thận.

Do tỷ lệ các ADR cao, nên có một số nghiên cứu dùng liều thấp hơn. Một nghiên cứu gợi ý liều nạp 500 microgram/kg tiêm tĩnh mạch, tiếp theo là truyền liên tục 500 microgram/kg/giờ, như vậy thích hợp và an toàn hơn so với dùng liều chuẩn.

Đáp ứng với điều trị bằng tolazolin thay đổi và thường không thành công do đồng thời kèm hạ huyết áp, không đạt hoặc duy trì được làm giãn mạch phổi và do ADR. Do đó, một số liệu pháp khác như thông khí tần số cao giao động, cung cấp oxygen qua màng ngoài cơ thể và hít nitric oxyd hiện nay được dùng rộng rãi hơn.

Tolazolin có thể gây tăng sức kháng của động mạch thận theo liều, dẫn đến giảm tưới máu thận. Suy thận có thể xảy ra khi dùng tolazolin. Không có hướng dẫn liều cụ thể cho trẻ sơ sinh khi suy thận, tuy nhiên phải giám sát chặt chẽ chức năng thận khi dùng tolazolin cho trẻ sơ sinh.

Chụp X quang động mạch

Với các mạch nhỏ: 25 - 100 mg tolazolin hòa trong 30 ml nước muối sinh lý, có thể cải thiện được hình ảnh của các mạch nhỏ trong hầu hết các bệnh nhân.

Với các động mạch lớn hơn, liều 25 mg hòa tan trong 10 ml nước muối sinh lý, tiêm tĩnh mạch trong 30 giây có thể gây ra tác dụng giãn mạch tối đa trong vòng 6 phút và duy trì trong ít nhất 10 phút.

Tương tác thuốc

Với rượu: Tolazolin có thể gây tích lũy acetaldehyd khi uống rượu vì vậy về lý thuyết có thể gây ra phản ứng giống như disulfiram (sợ rượu).

Sử dụng liều cao tolazolin cùng với epinephrin hoặc norepinephrin có thể gây ra tình trạng tụt huyết áp nghịch lý trầm trọng, tiếp theo là tăng huyết áp mạnh trở lại.

Với dopamin: Gây tụt huyết áp trầm trọng khi phối hợp.

Với các thuốc kháng histamin H₂: Cimetidin, famotidin, ranitidin, làm giảm hiệu quả của tolazolin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng.

Tương ky

Thuốc tiêm tolazolin hydrochlorid không có tương ky với nhiều dung dịch tiêm truyền.

Tolazolin không tương thích với acid ethacrylic, indomethacin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Biểu hiện chủ yếu là tụt huyết áp.

Xử trí: Giữ người bệnh nằm ngửa, đầu thấp, duy trì mạch bằng cách tiêm truyền dung dịch điện giải phù hợp. Điều trị tụt huyết áp bằng ephedrin.

Thông tin qui chế

Tolazolin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Divascol; Vinphacol.

TOLBUTAMID

Tên chung quốc tế: Tolbutamide.

Mã ATC: A10BB03, V04CA01.

Loại thuốc: Thuốc uống chống đái tháo đường loại sulfonylurê, ức chế kênh kali.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 250 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tolbutamid là một sulfonylurê hạ glucose huyết thế hệ 1, dùng đường uống trong điều trị bệnh đái tháo đường typ II. Thuốc làm hạ nồng độ glucose huyết ở người đái tháo đường, tác dụng chủ yếu bằng cách tác động trên tế bào beta đảo Langerhans tuyển tụ, làm tăng giải phóng insulin. Vì vậy, thuốc chỉ có hiệu lực ở những người bệnh mà tế bào beta còn có khả năng hoạt động một phần. Cơ chế tác dụng còn chưa biết đầy đủ. Trước tiên thuốc gắn trên thụ thể ở bề mặt tế bào beta làm đóng kẽm K⁺, gây mở kẽm Ca⁺⁺. Kết quả làm tăng nồng độ Ca⁺⁺ nội bào, gây tăng tiết insulin. Tuy tác dụng hạ glucose huyết của các sulfonylurê thường tương tự nhau nhưng thuốc có thể khác nhau về mức độ tác dụng và tác dụng có thể thay đổi theo thời gian điều trị. Đáp ứng hạ glucose huyết sau khi cho một liều đơn 50 mg tolbutamid/kg cho một người không bị đái tháo đường gần giống như đáp ứng đạt được sau khi tiêm tĩnh mạch một liều đơn insulin 0,1 đơn vị/kg. Trong khi điều trị sulfonylurê kéo dài, xuất hiện tác dụng ngoài tuy (hiệu ứng ngoài tuy) góp phần vào tác dụng hạ glucose huyết của thuốc. Tác dụng đã làm tăng tính nhạy cảm ngoại vi của insulin và làm giảm sản xuất cơ bản glucose ở gan.

Tolbutamid được dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống đái tháo đường khác nhóm để điều trị bệnh đái tháo đường typ II ở những người bệnh không đạt được sự kiểm soát đầy đủ glucose huyết bằng chế độ ăn đơn thuần. Tuy nhiên, metformin thường được khuyến cáo như là lựa chọn ban đầu. Tolbutamid đôi khi có thể có ích trong một số người bệnh đái tháo đường typ II không đáp ứng với các thuốc chống đái tháo đường sulfonylurê khác.

Tolbutamid không có hiệu quả như một giải pháp duy nhất đối với người bệnh đái tháo đường nhiễm toan ceton hoặc hôn mê, mà cần điều trị bằng insulin.

Sulfonylurê có thể được dùng phối hợp với thuốc uống chống đái tháo đường khác (metformin, dẫn chất thiazolidinedion, thuốc ức chế alpha-glucosidase) hoặc insulin trong điều trị bệnh đái tháo đường typ II ở những người bệnh không đạt được sự kiểm soát đầy đủ glucose huyết bằng chế độ ăn uống, luyện tập và phác đồ đơn trị liệu thuốc chống đái tháo đường.

Dược động học

Tolbutamid được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Thuốc có mặt trong huyết tương trong vòng 30 - 60 phút và đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 3 - 5 giờ. Thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương (90 - 99%), đặc biệt với albumin. Thời gian tác dụng kéo dài 6 - 12 giờ. Trong số các sulfonylurê hiện có, tolbutamid có thời gian tác dụng ngắn nhất. Sự phân bố của tolbutamid vào các mô và dịch cơ thể chưa đặc trưng, nhưng sulfonylurê được phân bố vào các dịch ngoại bào, một lượng nhỏ tolbutamid có thể cũng được phân bố vào màng. Thuốc được tìm thấy trong sữa mẹ. Nửa đời của thuốc trong huyết tương khoảng 4 - 7 giờ, nhưng có thể lâu hơn nhiều (đến 25 giờ). Dùng trước bữa ăn 30 phút, tolbutamid có nửa đời thải trừ ngắn, có thể có tác dụng hơn.

Thuốc được chuyển hóa chủ yếu ở gan thông qua quá trình oxy hóa nhóm p-methyl thành một chất chuyển hóa carboxyl (1-butyl-3-p-

carboxyphenylsulfonylurê). Tolbutamid cũng có thể được chuyển hóa thành hydroxytolbutamid. Không giống các sulfonamid kháng khuẩn, tolbutamid không bị acetyl hóa trong cơ thể do không có nhóm p-amino. Tolbutamid và các chất chuyển hóa thải trừ trong nước tiểu và phân. Khoảng 75 - 85% liều uống duy nhất tolbutamid thải trừ trong nước tiểu trong vòng 24 giờ chủ yếu ở dạng chuyển hóa ít hoạt tính hạ glucose huyết.

Chỉ định

Tolbutamid được dùng để điều trị đái tháo đường typ II, thế nhẹ và vừa khi sử dụng chế độ ăn đơn thuần và luyện tập không kiểm soát được glucose huyết. Thuốc có thể dùng cho người cao tuổi và người dễ bị hạ glucose huyết.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với sulfonamid.

Người bệnh đái tháo đường typ I, hôn mê và tiền hôn mê đái tháo đường, đái tháo đường nhiễm toan ceton, những người bị suy thận, gan, vò thượng thận hoặc tuyến giáp.

Phụ nữ đang mang thai vì đái tháo đường trong khi mang thai phải điều trị bằng insulin.

Người bệnh có các biến chứng cấp như chấn thương, nhiễm khuẩn nặng, phẫu thuật lớn..., điều trị đái tháo đường ở những người này không nên dùng thuốc dạng uống mà phải chuyển sang dùng insulin. Trong các tình trạng hoại thư hoặc suy dinh dưỡng.

Thận trọng

Các thuốc sulfonylurê có chiết hướng gây tăng cân và chỉ được kê đơn khi không kiểm soát được glucose huyết bằng chế độ ăn kiêng. Với người bệnh béo phì nên xem xét dùng metformin.

Cần thận trọng nói chung với sulfonylurê khi dùng cho người cao tuổi và người suy gan, suy thận do nguy cơ hạ glucose huyết. Có thể dùng tolbutamid có thời gian tác dụng ngắn trong trường hợp suy gan, suy thận nhưng phải theo dõi glucose huyết chặt chẽ, và dùng với liều thấp nhất có khả năng kiểm soát được glucose huyết. Thận trọng đối với phụ nữ ở lứa tuổi sinh đẻ.

Thận trọng với người bệnh có tiền sử rối loạn chuyển hóa porphyrin gan vì thuốc có thể làm bệnh nặng thêm giống như các sulfonamid và barbiturat.

Thận trọng khi dùng tolbutamid kết hợp với một số thuốc khác như rifampicin, corticosteroid, cimetidin, rượu, cafein (xem mục Tương tác thuốc).

Vẫn phải duy trì chế độ ăn kiêng phù hợp trong thời gian dùng thuốc.

Thời kỳ mang thai

Tolbutamid không dùng cho người mang thai bị đái tháo đường, bởi vì đái tháo đường trong khi mang thai thì điều trị và kiểm soát bằng insulin là tốt hơn.

Thời kỳ cho con bú

Tolbutamid thải trừ qua sữa, nhưng thuốc được coi là có thể dùng cho người cho con bú. Dùng tolbutamid cho người đang cho con bú có thể làm trẻ bị vàng da.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Người cao tuổi, người suy yếu hoặc kém dinh dưỡng, suy gan, suy thận, suy thượng thận, suy tuyến yên là những đối tượng đặc biệt dễ bị hạ glucose huyết khi dùng thuốc chống đái tháo đường nói chung.

Hạ glucose huyết cũng dễ xảy ra khi người bệnh bỏ hoặc chậm bữa ăn, không ăn được do buồn nôn và nôn hoặc uống nhiều rượu, luyện tập thể dục quá mức bình thường.

ADR xảy ra ở khoảng 4% người bệnh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, táo bón, đau thượng vị, vị giác suy kém.

Da: Phát ban, mày đay.

Chuyên hóa: Hạ glucose huyết, đặc biệt người bệnh cao tuổi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Giảm glucose huyết nặng.

TKTW: Đau đầu, chóng mặt, buồn ngủ, ủ tai.

Da: Phát ban, đỏ da, ngứa, tăng nhạy cảm da với ánh sáng mặt trời.

Hiem gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu không tái tạo, thiếu máu tan huyết, giảm natri huyết.

Da: Phát ban, nhạy cảm ánh sáng.

Gan: Enzym gan tăng cao, vàng da, rối loạn chuyển hóa porphyrin gan.

Hô hấp: Thở nồng.

Khác: Hội chứng bài tiết không phù hợp các hormon chống bài niệu. Tolbutamid có thể gây tăng cân. Chưa xác định được cơ chế chính xác. Có thể do tăng tiết insulin (làm tăng thèm ăn), kích thích sinh lipid ở mô mỡ hoặc tăng nồng độ leptin huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Buồn nôn, đầy bụng, ợ nóng, đau đầu thường xảy ra ở người dùng tolbutamid. Các ADR này thường liên quan đến liều và thường hết sau khi giảm liều tối thiểu duy trì hoặc chia tổng liều hàng ngày thành nhiều liều nhỏ uống sau bữa ăn.

Cũng có thể có phản ứng dị ứng ngoài da như ngứa, hồng ban, mày đay, phát ban dạng sởi. Các phản ứng này thường nhất thời và thường hết khi tiếp tục dùng thuốc. Tuy nhiên, nếu các phản ứng đó không khỏi hoặc nặng lên thì phải ngừng thuốc.

Nếu thấy vàng da, ngừng thuốc, vàng da thường hết. Nếu vàng da vẫn tồn tại, phải tìm nguyên nhân khác không do thuốc.

Hạ glucose huyết có thể xảy ra do dùng quá liều tolbutamid hoặc do sai lầm trong chế độ ăn, biểu hiện có thể giống như huyết khối não. Phải dùng glucose ngay. Nếu hạ glucose huyết xảy ra trong khi điều trị, phải đánh giá lại ngay và điều chỉnh liều tolbutamid.

Liều lượng và cách dùng

Tolbutamid được dùng theo đường uống. Có thể sử dụng liều duy nhất trong ngày vào buổi sáng, trong hoặc ngay sau bữa ăn sáng nhưng tốt hơn vẫn là sử dụng theo chia liều sau bữa ăn vì chia liều làm giảm rối loạn tiêu hóa, đặc biệt khi người bệnh uống liều lớn. Liều sử dụng thay đổi và cần được điều chỉnh trên từng người bệnh tùy theo mức độ bệnh và đáp ứng điều trị của người bệnh. Liều thường dùng: 0,5 - 2 g/ngày, chia làm 2 - 3 lần, trong hoặc ngay sau bữa ăn. Liều duy trì: 0,25 - 2 g/ngày. Đối với người bệnh mới được chẩn đoán, người bệnh có thể trọng dưới mức bình thường hoặc người bệnh sức khỏe kém, nên bắt đầu với liều thấp (1/2 viên 250 mg hoặc 500 mg) rồi cẩn cứ vào mức glucose huyết để điều chỉnh dần dần, mỗi tuần một lần, cho tới khi đạt yêu cầu kiểm soát glucose huyết.

Người bệnh nào không đáp ứng với liều 2 g/ngày thường không đáp ứng với liều cao hơn. Tuy vậy, một số rất ít cần liều duy trì lớn hơn 2 g/ngày.

Thông thường, người bệnh trước đây được duy trì bằng insulin 20 đơn vị/ngày hoặc ít hơn, có thể chuyển trực tiếp sang tolbutamid và có thể ngừng ngay insulin. Ở người bệnh phải điều trị insulin 20 - 40 đơn vị/ngày hoặc hơn, liều insulin lúc đầu phải giảm khoảng 30 - 50% hoặc 20%, theo thứ tự; về sau, liều insulin phải giảm tùy theo đáp ứng điều trị của người bệnh đối với tolbutamid. Trong giai đoạn chuyển đổi, khi sử dụng cả tolbutamid và insulin có thể gây ra hạ glucose huyết. Trong giai đoạn ngừng insulin, người bệnh cần phải làm xét nghiệm glucose và aceton niệu ít nhất 3 lần mỗi ngày và thông báo cho thầy thuốc. Nếu xuất hiện glucose và aceton niệu chắc chắn người bệnh mắc đái tháo đường typ I và phải điều trị bằng insulin.

Đôi khi, lúc đầu đáp ứng tốt với tolbutamid nhưng sau không tốt, có thể do chế độ ăn, stress xúc cảm, thất bại thứ phát hoặc nguyên nhân khác. Tạm thời tăng nhẹ liều có thể phục hồi đáp ứng. Thất bại thứ phát đối với sulphonylurê có đặc điểm là mất kiểm soát dần bệnh đái tháo đường sau 1 tháng tới vài năm kiểm soát tốt. Khoảng 25 - 60% người bệnh bị thất bại thứ phát đối với một thuốc sulphonylurê có thể đáp ứng với một thuốc sulphonylurê khác.

Kinh nghiệm dùng sulphonylurê cho trẻ em đái tháo đường typ II rất hạn chế và biguanid, metformin thường được ưu chọn. Ở Vương quốc Anh, thuốc chỉ được dùng dưới sự giám sát của thầy thuốc chuyên khoa và nên dùng các thuốc tác dụng ngắn như tolbutamid để tránh nguy cơ hạ glucose huyết. Tuy không được cấp phép sử dụng cho trẻ em, nhưng có thể dùng cho thiếu niên từ 12 - 18 tuổi với liều 0,5 - 1,5 g/ngày (tối đa 2 g/ngày), chia làm nhiều lần uống trong hoặc ngay sau bữa ăn hoặc uống 1 lần vào bữa sáng.

Tương tác thuốc

Miconazol, ketoconazol làm giảm chuyển hóa của tolbutamid, làm tăng nguy cơ hạ glucose huyết nặng, thậm chí dẫn tới hôn mê. Cách phối hợp thuốc này là chống chỉ định.

Các thuốc ức chế MAO (monoamin oxidase) có thể kéo dài tác dụng của các thuốc chống đái tháo đường, vì thế tránh dùng cho người đái tháo đường.

Rifampicin kích thích sự chuyển hóa của tolbutamid, vì vậy phải tăng liều sulphonylurê.

Hormon tuyến giáp có thể làm tăng nhu cầu thuốc chống đái tháo đường.

Các steroid đồng hóa làm tăng tác dụng hạ glucose huyết, điều đó đòi hỏi giảm liều thuốc chống đái tháo đường.

Các thuốc chẹn beta kéo dài thời gian tác dụng hạ glucose huyết của tolbutamid, và làm che lấp những dấu hiệu của giảm glucose huyết (vã mồ hôi, nhịp tim nhanh, run rẩy...). Tăng huyết áp có thể xảy ra trong khi glucose huyết giảm.

Cloramphenicol kéo dài nửa đời thải trừ đối với tolbutamid, có lẽ do ức chế sự chuyển hóa, nên giảm liều tolbutamid là cần thiết khi sử dụng cloramphenicol kéo dài.

Liều dùng cimetidine 1 g/ngày hoặc nhiều hơn có thể làm tăng tác dụng của tolbutamid.

Clofibrat và các chất ức chế enzym chuyển angiotensin làm tăng tác dụng của tolbutamid, đòi hỏi giảm liều tolbutamid.

Các corticosteroid có thể làm tăng nồng độ glucose huyết tương, đòi hỏi tăng liều thuốc chống đái tháo đường.

Thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm nặng thêm bệnh đái tháo đường, đòi hỏi tăng liều thuốc chống đái tháo đường.

Fluconazol có thể làm tăng nồng độ của tolbutamid trong huyết tương.

Methyldopa làm giảm chuyển hóa tolbutamid, có thể làm tăng tác dụng giảm glucose huyết của tolbutamid.

Tolbutamid tương tác với rượu, kết quả là gây phản ứng giống như disulfiram (ví dụ như: Đỏ bừng, đau đầu, nôn và buồn nôn) và làm tăng nguy cơ hạ glucose huyết.

Các thuốc chống viêm không steroid làm tăng nguy cơ hạ glucose huyết. Cần thiết phải điều chỉnh liều tolbutamid.

Các thuốc khác như thuốc uống tránh thai, thuốc kích thích thần kinh giao cảm, chế phẩm tuyến giáp, estrogen, phenyltoin, phenothiazin, thuốc chẹn kênh calci và isoniazid gây tăng glucose huyết.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Hạ glucose huyết (bồn chồn, ón lạnh liên tục, vã mồ hôi lạnh, hôn mê, lú lẫn, giảm thân nhiệt, da tái nhợt, khó khăn

trong tập trung suy nghĩ, ngủ gà, dói cồn cào, đau đầu liên tục, đau bụng nhẹ, buồn nôn liên tục, bứt rứt, nhịp tim nhanh, co giật, run, đi không vững, mệt mỏi khác thường, yếu ót, thị giác thay đổi).

Điều trị: Glucose hoặc 3 - 4 miếng đường uống với nước. Nếu người bệnh hôn mê, dùng 50 ml dung dịch glucose 50% tiêm tĩnh mạch nhanh. Có thể tiếp tục truyền dung dịch glucose loãng hơn (dung dịch 10%) với tốc độ để duy trì glucose máu ở mức khoảng 5,6 mmol/lít. Người bệnh cần được theo dõi chặt chẽ trong 24 đến 48 giờ, đề phòng tái phát hạ glucose huyết. Có thể dùng glucagon với liều 1 mg tiêm dưới da hoặc tiêm bắp tối khi phục hồi ý thức.

TRAMADOL HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Tramadol hydrochloride.

Mã ATC: N02AX02.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau tổng hợp nhóm opioid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 50 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 100 mg, 200 mg, 300 mg.

Thuốc dạng: 100 mg.

Dung dịch tiêm: 50 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tramadol hydrochlorid là một thuốc giảm đau tổng hợp có tác động trung tâm. Thuốc (và chất chuyển hóa có hoạt tính M1) có tác dụng giống thuốc phiện, do có hoạt tính chọn lọc trên các thụ thể μ . Ngoài hoạt tính giống thuốc phiện, tramadol còn có tác dụng tái hấp thu một số monoamin (norepinephrin, serotonin), điều này góp phần vào tác dụng giảm đau của thuốc. Trong thực nghiệm trên động vật, chất chuyển hóa M1 có tác dụng giảm đau mạnh gấp 6 lần và gắn với thụ thể μ mạnh gấp 200 lần so với thuốc gốc. Tác dụng giảm đau của tramadol chỉ bị đối kháng một phần bởi naloxon ở người khỏe mạnh.

Tramadol cũng có thể gây nghiện, nhưng khả năng gây nghiện thấp. Tramadol cũng có nhiều tác dụng dược lý và ADR giống thuốc phiện. Tác dụng gây suy giảm hô hấp của thuốc yếu hơn so với morphin và thường không quan trọng về mặt lâm sàng với các liều thường dùng.

Với liều tương đối cao (như các liều dùng ngoài đường tiêu hóa), tramadol có thể gây suy giảm hô hấp, do đó phải dùng thận trọng, ngay cả các liều uống thông thường, đối với bệnh nhân có nguy cơ suy giảm hô hấp. Với liều uống thông thường, thuốc có ít tác dụng về tim mạch, mặc dù đôi khi có thể xảy ra hạ huyết áp, ngất, và nhịp tim nhanh.

Dược động học

Tramadol được hấp thu dễ dàng sau khi uống nhưng một phần nhỏ bị chuyển hóa qua vòng tuần hoàn. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình là khoảng 70 - 75% sau khi uống và 100% sau khi tiêm bắp. Thuốc gắn với protein huyết tương khoảng 20%. Tramadol được chuyển hóa do khử N-methyl và O-methyl qua các isoenzym CYP3A4 và CYP2D6 và do glucuronid hóa hoặc sulfat hóa trong gan. Chất chuyển hóa O-desmethyltramadol (M1) có hoạt tính dược lý.

Tramadol được phân bố rộng rãi, đi qua nhau thai nhưng rất ít (chỉ khoảng 0,1% liều dùng ở người mẹ) vào sữa. Tramadol được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa. Nửa đời thai trứ khoảng 6 giờ. Các thông số được động học ở bệnh nhân cao tuổi cũng giống như ở bệnh nhân trẻ tuổi.

Chỉ định

Tramadol được dùng để điều trị đau vừa và đau nặng.

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với tramadol, bất cứ thành phần nào khác của chế phẩm hoặc thuốc có tính chất giống thuốc phiện khác.

Ngộ độc cấp tính với các chất ức chế hệ TKTW khác (như rượu, thuốc an thần, thuốc ngủ, thuốc giảm đau trung ương khác, thuốc có tác dụng giống thuốc phiện khác, thuốc hướng thần).

Suy giảm hô hấp nặng.

Bệnh động kinh không được kiểm soát bằng điều trị.

Điều trị đồng thời hoặc sau khi ngừng điều trị với thuốc ức chế monoamin oxydase trong vòng 15 ngày.

Suy thận hoặc suy gan nặng.

Trẻ em dưới 15 tuổi.

Thận trọng

Người cao tuổi (đặc biệt trên 75 tuổi), bệnh nhân suy nhược và bệnh nhân có rối loạn hô hấp mạn tính có nguy cơ cao gặp ADR. Phải sử dụng tramadol thận trọng ở bệnh nhân có tăng áp lực nội soi, chấn thương sọ, rối loạn trung tâm hoặc chức năng hô hấp. Tránh dùng ở bệnh nhân có ý định tự sát hoặc dễ bị nghiện; sử dụng thận trọng ở bệnh nhân đang dùng thuốc an thần, thuốc chống trầm cảm và ở người nghiện rượu.

Nhân viên y tế phải cảnh giác đối với sự lạm dụng và sử dụng sai thuốc. Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử bệnh động kinh hoặc ở người dễ bị cơn động kinh, và trong điều trị các bệnh cấp tính ở bụng vì thuốc có thể che lấp đau. Sử dụng thận trọng và giảm liều ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Việc dùng thuốc kéo dài có thể gây quen thuốc và nghiện thuốc; phải tránh ngừng thuốc đột ngột. Việc giảm dần liều dùng trong thời gian ngừng thuốc làm giảm nguy cơ xảy ra các triệu chứng cai thuốc. Sự an toàn và hiệu lực của tramadol hydrochlorid chưa được xác định ở trẻ em dưới 16 tuổi đối với viên nén thường hoặc dưới 18 tuổi đối với viên nén giải phóng kéo dài.

Tramadol có thể có tác dụng ức chế hệ TKTW, làm suy giảm khả năng hoạt động về tinh thần và thể chất, nên báo trước cho bệnh nhân phải thận trọng khi thực hiện các công việc cần sự tỉnh táo về tinh thần (như lái xe hoặc vận hành máy móc).

Thời kỳ mang thai

Tramadol đi qua nhau thai. Việc dùng tramadol trong thời kỳ mang thai đã gây một số trường hợp con động kinh, hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh, thai nhi chết và đứa trẻ chết khi sinh ra. Chỉ dùng tramadol trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích lớn hơn nguy cơ đối với thai. Không dùng tramadol trước và trong khi đẻ.

Thời kỳ cho con bú

Tramadol chỉ tiết khoảng 0,1% vào sữa mẹ. Tuy nhiên, do trẻ rất nhạy cảm với thuốc này nên không được cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tramadol có thể gây các tác dụng điển hình của thuốc có tính chất giống thuốc phiện như suy giảm hô hấp và táo bón.

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Đau đầu, ngủ gà, mất ngủ, tình trạng kích động, lo lắng, lạnh đậm, rét run, lú lẫn, suy giảm phối hợp, mất nhận cách, trầm cảm, khoan khoái, sốt, giảm cảm giác, ngủ lịm, đau, bồn chồn, khó chịu, mệt mỏi, chóng mặt.

Tim mạch: Đỏ bừng, hạ huyết áp tư thế, đau ngực, tăng huyết áp, phù ngoại biên, giãn mạch.

Da: Ngứa, viêm da, ban.

Hô hấp: Viêm phế quản, sung huyết (mũi, xoang), ho, khó thở, viêm mũi họng, viêm họng, viêm mũi, sổ mũi, viêm xoang, hắt hơi, đau họng, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.

Tiêu hóa: Táo bón, buồn nôn, nôn, khó tiêu, tiêu chảy, khô miệng, chán ăn, tăng ngon miệng, giảm cân, đầy hơi.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng glucose huyết, triệu chứng mẫn kinh. Sinh dục - niệu: Đau chậu hông, rối loạn tuyến tiền liệt, bất thường về nước tiểu, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, đi tiểu luôn, bí tiểu tiện. Thần kinh - cơ và xương: Yếu ót, đau khớp, đau lưng, tăng creatin phosphokinase, đau cơ, tăng trương lực, dị cảm, run.

Mắt: Nhìn mờ, co đồng tử.

Khác: Toát mồ hôi, hội chứng giống cúm, hội chứng cai thuốc, rét run.

Ít gặp, ADR < 1/100

Hệ thần kinh: Dễ bị kích thích, mất trí nhớ, loạn chức năng nhận thức, khó tập trung, mất định hướng, giấc梦bất thường, ảo giác, nhức nửa đầu, an thần, cơn động kinh, rối loạn giấc ngủ, khuynh hướng tự sát.

Tim mạch: Phù mạch, nhịp tim chậm, điện tâm đồ bất thường, phù, giảm huyết áp, thiếu máu cục bộ cơ tim, hạ huyết áp thể đứng, đánh trống ngực, thiếu máu cục bộ ngoại biên, nghẽn mạch phổi, ngất, nhịp tim nhanh.

Da: Hoại tử biểu bì, mày đay, mụn nước.

Hô hấp: Co thắt phế quản, viêm phổi, phù phổi.

Tiêu hóa: Viêm ruột thừa, khó nuốt, viêm dạ dày ruột, chảy máu dạ dày ruột, viêm miệng, rối loạn vị giác.

Sinh dục - niệu: Tăng nitơ urê máu, tăng creatinin, khó tiêu tiện, tiêu tiện ra máu, giảm tình dục, rối loạn kinh nguyệt, protein - niệu.

Thần kinh cơ và xương: Bệnh gút, cứng đờ, co cứng cơ, co giật cơ. Miễn dịch: Phản ứng dị ứng, phản ứng phản vệ, quá mẫn.

Huyết học: Thiếu máu, giảm hemoglobin, giảm lượng tiểu cầu.

Gan, mật: Tăng/giảm ALT, AST, viêm túi mật, bệnh sỏi mật, viêm gan, tăng enzym gan, suy gan.

Tai, mắt: Đục thủy tinh thể, rối loạn thị giác, nhiễm khuẩn tai, ù tai, điếc.

Khác: Toát mồ hôi đêm, hội chứng serotonin, rối loạn lời nói, hội chứng Stevens - Johnson, dáng đi bất thường, viêm mô tế bào, viêm túi thừa, viêm tụy.

Hội chứng cai thuốc có thể gồm lo lắng, tiêu chảy, ảo giác, buồn nôn, đau, bụng lồng, rét run, toát mồ hôi, và run. Các triệu chứng ngừng thuốc ít gặp có thể gồm lo lắng nghiêm trọng, con hoảng sợ, hoặc dị cảm.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Tramadol hydrochlorid được dùng uống, tiêm tĩnh mạch hoặc đặt vào trực tràng dưới dạng thuốc đạn. Thuốc này cũng có thể dùng tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch. Khi uống phải nuốt nguyên vẹn cả viên thuốc giải phóng kéo dài. Sự giải phóng và hấp thu nhanh tramadol từ các viên thuốc giải phóng chậm bị vỡ hoặc nhai dẫn đến quá liều có thể gây tử vong.

Liều lượng:

Uống: Viên nén: Bệnh nhân 17 tuổi trở lên có đau mạn tính vừa và nặng vừa không cần tác dụng giảm đau nhanh có thể lúc đầu dùng viên nén thường tramadol hydrochlorid với một chế độ chuẩn độ liều. Dùng liều ban đầu 25 mg mỗi ngày vào buổi sáng, tăng liều với mức tăng 25 mg (liều uống riêng rẽ), cách 3 ngày tăng một lần, tối liều mỗi lần 25 mg, ngày 4 lần. Sau đó, có thể tăng liều hàng ngày, nếu dung nạp được, với mức tăng 50 mg, cách 3 ngày tăng một lần, tối liều mỗi lần 50 mg, ngày 4 lần. Sau khi chuẩn độ, có thể dùng liều 50 - 100 mg, cách 4 - 6 giờ một lần. Liều uống mỗi ngày không vượt quá 400 mg.

Bệnh nhân 17 tuổi trở lên cần tác dụng giảm đau nhanh, và lợi ích của tác dụng giảm đau nhanh lớn hơn nguy cơ phải ngừng thuốc do ADR xảy ra khi dùng liều ban đầu cao, có thể dùng liều mỗi lần 50 - 100 mg, cách 4 - 6 giờ một lần. Liều uống không vượt quá 400 mg mỗi ngày.

Viên nén giải phóng kéo dài: Khi dùng viên nén tramadol hydrochlorid giải phóng kéo dài để điều trị đau mạn tính cho bệnh

nhan 18 tuổi trở lên, liều ban đầu là 100 mg, ngày một lần. Liều hàng ngày có thể tăng lên với mức tăng 100 mg (liều uống riêng rẽ), cách 5 ngày tăng một lần, nếu dung nạp được. Liều uống không vượt quá 300 mg mỗi ngày.

Dùng ngoài đường tiêu hóa: Có thể dùng liều mỗi lần 50 - 100 mg, cách 4 - 6 giờ một lần, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm trong 2 - 3 phút, hoặc truyền tĩnh mạch. Để điều trị đau sau phẫu thuật, liều ban đầu là 100 mg, tiếp sau đó là 50 mg, cách 10 - 20 phút một lần nếu cần tới một tổng liều tối đa (bao gồm cả liều ban đầu) là 250 mg trong giờ đầu tiên. Sau đó, dùng liều mỗi lần 50 - 100 mg, cách 4 - 6 giờ một lần, tối một tổng liều tối đa mỗi ngày là 600 mg. Liều thường dùng đường trực tràng dưới dạng thuốc đạn là mỗi lần 100 mg, tối đa 4 lần mỗi ngày.

Bệnh nhân cao tuổi (trên 75 tuổi): Dùng liều tramadol hydrochlorid ban đầu ở mức thấp của liều thường dùng, và tăng khoảng cách giữa các liều, liều mỗi ngày không vượt quá 300 mg.

Bệnh nhân suy thận và suy gan: Bệnh nhân suy thận 17 tuổi trở lên có thể dùng viên nén tramadol hydrochlorid với liều mỗi lần 50 - 100 mg, cách 12 giờ một lần, không quá 200 mg mỗi ngày.

Bệnh nhân suy gan 17 tuổi trở lên có thể dùng viên nén tramadol hydrochlorid với liều mỗi lần 50 mg, cách 12 giờ một lần.

Không dùng viên nén giải phóng kéo dài cho bệnh nhân suy thận nặng hoặc suy gan nặng.

Tương tác thuốc

Các thuốc chủ vận/đối kháng với morphin (buprenorphin, nalbuphin, pentazocin) làm giảm tác dụng giảm đau của tramadol do phong bế cạnh tranh các thụ thể, với nguy cơ xảy ra hội chứng cai thuốc. Rượu làm tăng tác dụng an thần của tramadol. Benzodiazepin, barbiturat làm tăng nguy cơ suy giảm hô hấp có thể gây tử vong trong trường hợp quá liều. Carbamazepin làm giảm hoạt tính giảm đau của tramadol do làm giảm nồng độ trong huyết thanh.

Nguy cơ cơn động kinh tăng lên nếu dùng tramadol với các thuốc khác có khả năng làm giảm ngưỡng gây cơn động kinh. Tramadol ức chế sự tái hấp thu noradrenalin và serotonin và làm tăng giải phóng serotonin, và có thể tương tác với các thuốc khác có tác dụng làm tăng dẫn truyền thần kinh monoaminergic gồm lithium, thuốc chống trầm cảm ba vòng, triptan, và thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin, do đó làm tăng nguy cơ hội chứng serotonin. Không dùng tramadol cho bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế monoamin oxydase hoặc trong vòng 15 ngày sau khi ngừng thuốc này để tránh nguy cơ hội chứng serotonin.

Sự chuyển hóa của tramadol được trung gian bởi các isoenzym CYP2D6 và CYP3A4. Việc dùng các thuốc ức chế đặc hiệu các enzym này có thể làm tăng nồng độ tramadol và làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính, và nguy cơ cơn động kinh hoặc hội chứng serotonin có thể tăng lên. Việc dùng ondansetron trước phẫu thuật làm giảm hiệu lực giảm đau của tramadol.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén bảo quản ở nhiệt độ không quá 25 °C. Thuốc tiêm được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 25 °C, không để đông băng. Tránh ánh sáng.

Tương ky

Thuốc tiêm tramadol hydrochlorid tương ky với các thuốc tiêm diazepam, diclofenac natri, flunitrazepam, glyceryl trinitrat, indomethacin, midazolam, piroxicam, phenylbutazon, acyclovir, clindamycin nếu trộn lẫn với nhau.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các biểu hiện quá liều tương tự như biểu hiện của các thuốc có tính chất giống thuốc phiện khác, với các hậu quả

nghiêm trọng nhất là suy giảm hô hấp, ngủ lịm, nhược cơ vân, hôn mê, cơn động kinh, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, ngừng tim và chết. Các biểu hiện khác gồm co đồng tử, nôn, da lạnh và nhớp nháp, trụy tim.

Xử trí: Khi điều trị quá liều tramadol, sự quan tâm đầu tiên là duy trì thông khí đầy đủ cùng với điều trị hỗ trợ chung (gồm cho thở oxygen và cho thuốc tăng huyết áp theo chỉ định ở lâm sàng). Mặc dù một thuốc đối kháng với chế phẩm có thuốc phiện như naloxon có thể đảo ngược một số biểu hiện của quá liều tramadol (nhưng không phải tất cả), nguy cơ cơn động kinh cũng tăng lên với việc dùng naloxon.

Thẩm tách máu ít có hiệu quả đối với quá liều tramadol vì phương pháp này chỉ loại bỏ được 7% liều tramadol đã dùng trong thời gian thẩm tách 4 giờ.

Thông tin quy chế

Tramadol có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Thuốc gây nghiện.

Tên thương mại

Hutrapain; Osmadol C50; Poltram 50; Privagin; Sefmal; Toravell; Tramacap; Tramafast; Tremain-100; Tramazac.

TRASTUZUMAB

Tên chung quốc tế: Trastuzumab.

Mã ATC: L01XC03

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột dùng để pha dịch truyền: 150 mg trong lọ 15 ml; 440 mg trong lọ 20 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Trastuzumab là kháng thể đơn dòng tái tổ hợp, có tác dụng liên kết đặc hiệu với phần bên ngoài của thụ thể HER2, tham gia vào tương tác thụ thể - thụ thể nên có vai trò điều hòa sự biệt hóa, sự tăng trưởng, sự tăng sinh. Tác dụng độc của trastuzumab xảy ra ở tế bào có HER biểu hiện quá mức mà ít ảnh hưởng đến tế bào bình thường.

Trastuzumab là một thuốc chống ung thư vú, úc chế sự tăng sinh các tế bào u có HER2 biểu hiện quá mức. HER2 là một tiền gen ung thư (pro-oncogene), còn gọi là thụ thể tyrosine kinase qua màng 185-kd (185-kd transmembrane tyrosine kinase receptor) hoặc thụ thể 2 của yếu tố tăng trưởng biểu mô người (human epidermal growth factor receptor 2) có bản chất là protein, còn có ký hiệu là HER2/neu. HER2 biểu hiện quá mức sẽ góp vào quá trình tạo thành ung thư. Khi gen ung thư HER2 bị khuếch đại (cũng là khi protein của HER2 có biểu hiện quá mức) sẽ xảy ra ung thư vú sơ phát có hạch hoặc không có hạch.

Việc xác định biểu hiện của HER2/neu (bắt buộc phải làm trước khi điều trị bằng trastuzumab) được tiến hành ở các phòng thí nghiệm chuyên khoa bằng phương pháp hóa miễn dịch mô (immunohistochemistry) do trực tiếp biểu hiện quá mức của protein HER2/neu, phương pháp lai huỳnh quang tại chỗ (fluorescent in situ hybridization) do mức độ khuếch đại của gen ung thư HER2/neu và một số kỹ thuật khác.

Trị liệu bằng trastuzumab là một trị liệu tốn kém.

Dược động học:

Nửa đời của trastuzumab rất thay đổi. Tăng liều liên quan chặt chẽ với tăng thời gian nửa đời: là 1,7 ngày sau liều 10 mg, là 12 ngày sau liều 500 mg và là 5,8 ngày, thậm chí là 28,5 ngày sau liều được

khuyến cáo (4 mg/kg sau đó là 2 mg/kg/tuần). Nửa đời của liều theo phác đồ hàng tuần là 6 ngày (từ 4 - 32 ngày), nửa đời của liều theo phác đồ 3 tuần là 16 ngày (từ 11 - 23 ngày). Thể tích phân bố vào khoảng 2,95 lít. Trastuzumab rất ít qua hàng rào máu não. Chưa rõ chuyển hóa của thuốc. Có thể ở hệ thống vòng nội mô. Nửa đời: 2 - 12 ngày.

Chỉ định

Ung thư vú.

Ung thư biểu mô tuyến dạ dày di căn có HER2 biểu hiện quá mức.

Chống chỉ định

Đi ứng với trastuzumab.

Người bị khó thở ngay cả khi nghỉ ngơi. Người phải thở oxygen.

Người mắc bệnh tim: Đau thắt ngực cần điều trị, loạn nhịp, rối loạn nặng dẫn truyền trong tim, bệnh van tim có biểu hiện lâm sàng, tim to trên phim quang, phì đại thất trái trên siêu âm, huyết áp cao, tràn dịch màng ngoài tim; đã bị nhồi huyết cơ tim, suy tim ứ máu hoặc bệnh cơ tim.

Thận trọng

Phải thực hiện test HER2 ở một phòng thí nghiệm chuyên khoa đáp ứng được các yêu cầu kỹ thuật.

Thận trọng ở bệnh nhân đã hóa trị liệu có anthracyclin (doxorubicin hoặc epirubicin). Mọi bệnh nhân bị bệnh tim, nhất là đã dùng anthracyclin hoặc cyclophosphamide phải được khám kỹ tim mạch trước khi dùng trastuzumab: Hỏi tiền sử, khám lâm sàng, điện tâm đồ, siêu âm tim, chụp hình phóng xạ, cộng hưởng từ. Cần đánh giá lợi ích/nguy cơ trước khi dùng trastuzumab. Chỉ dùng trastuzumab cho người có phân số tổng máu của thất trái nằm trong giới hạn bình thường (ít nhất là ≥ 50%) và giảm từ đường cơ sở ít hơn 15 điểm sau khi đã hoàn thành hóa trị liệu bổ sung bằng doxorubicin và cyclophosphamide.

Người cao tuổi có nguy cơ bị tác dụng phụ cao hơn người trẻ.

Bệnh nhân bị phản ứng do truyền thuốc không nên lái xe, vận hành máy cho đến khi hết hoàn toàn các triệu chứng.

Thời kỳ mang thai

Gây thiêu ối. Do thụ thể HER2 có vai trò quan trọng đối với sự phát triển hệ tim mạch và hệ TKTW của thai mà nồng độ HER2 receptor lại cao ở nhiều mô của thai, trong đó có các mô tim và thần kinh nên phải thận trọng. Chỉ dùng trastuzumab cho phụ nữ mang thai khi lợi ích do thuốc lớn hơn nguy cơ đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ trastuzumab có được bài tiết qua sữa hay không. Nhưng vì IgG có trong sữa mẹ và vì trastuzumab có thể được hấp thu và gây ADR ở trẻ bú mẹ nên người mẹ phải thôi cho con bú trong thời gian điều trị và 6 tháng sau liều cuối cùng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của trastuzumab có nhiều. Tần xuất xuất hiện ADR tăng khi trastuzumab được dùng kết hợp với các thuốc khác trong điều trị ung thư.

Rất thường gặp ADR > 10/100

Phản ứng do truyền thuốc (21 - 40%).

Tim mạch: Giảm phân số tổng máu (4 - 22%).

Da: Nổi mẩn (4 - 18%).

Nội tiết - chuyển hóa: Sút cân.

Tiêu hóa: Đau bụng (12 - 22%), ỉa chảy, chán ăn, buồn nôn (6 - 33%), nôn, viêm miệng.

Huyết học: Thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, sốt do giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, huyết khối.

Miễn dịch: Nhiễm khuẩn (20%).

Cơ - xương: Nhược cơ (4 - 42%), đau lưng (5 - 22%), đau nhức cơ.

Thần kinh: Mỏi mệt, chóng mặt, nhức đầu, mất ngủ.

Hô hấp: Ho (5 - 26%), khó thở (2 - 22%), viêm mũi nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm phổi kẽ, viêm phổi, suy hô hấp.

Hội chứng giống cúm (2 - 10%).

Thuờng gặp 10/100 > ADR > 1/100

Tim mạch: Phù ngoại vi (5 - 10%), tăng huyết áp (4%), nhịp nhanh (5%), rối loạn nhịp tim (3%), trống ngực (3%).

TKTW: Trầm cảm (6%).

Da: Trứng cá (2%), rối loạn móng (2%), ngứa (2%).

Hô hấp: Viêm xoang (2 - 9%), viêm mũi họng (8%), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (3%), chảy máu cam (3%), đau mũi họng (2%).

Huyết học: Thiếu máu (4%), giảm bạch cầu (3%).

Tiêu hóa: Táo bón (2%), khó tiêu (2%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thận: Hội chứng thận hư, suy thận.

Hô hấp: Suy hô hấp cấp.

Miễn dịch: Phản vệ, phù mạch, co thắt phế quản, tụt huyết áp.

Da: Loét.

Nhiễm khuẩn huyết.

Tim: Suy tim cấp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tạm ngừng hoặc ngừng hẳn trastuzumab nếu bệnh nhân bị ADR nặng hoặc ADR nguy hiểm tới tính mạng.

Xử trí ADR chủ yếu là điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ và can thiệp tùy theo từng trường hợp mắc.

Đặt ống nội khí quản nếu bị tác dụng các phản ứng lên đường hô hấp do truyền thuốc (suy hô hấp cấp, ức chế trung tâm thần kinh).

Phản ứng phản vệ: Dùng kháng histamin nếu nặng vừa; mở thông đường thở, noradrenalin, theo dõi tim, truyền dịch.

Liều lượng và cách dùng

Trastuzumab phải do thầy thuốc có kinh nghiệm sử dụng thuốc độc tế bào chỉ định và theo dõi.

Trước khi bắt đầu điều trị bằng trastuzumab bắt buộc phải làm test HER2. Nếu khối ung thư vú không có thụ thể HER2 hoạt động quá mức thì trastuzumab không những không có tác dụng mà còn có thể gây hại.

Pha thuốc:

Pha thuốc trong điều kiện vô khuẩn. Trước hết dùng bơm tiêm vô khuẩn bơm nước cát vô khuẩn (hoặc dung môi được nhà sản xuất cấp kèm với thuốc) vào lọ chứa thuốc bột. Thể tích nước/dịch để hòa tan theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Bơm sao cho tia nước bắn vào chỗ bột thuốc đông khô. Để hòa tan, lợn lén lợn xuống thật nhẹ nhàng ống thuốc. Không được lắc, làm sủi bọt; nếu có ít bọt thì để lợn đứng yên trong khoảng 5 phút. Dung dịch này phải có màu vàng nhạt, trong suốt, không có cặn. Không được đông lạnh dung dịch này. Dung dịch thuốc đã hòa tan này có nồng độ trastuzumab là 21 mg/ml, pH xấp xỉ 6,0 (440 mg trong lọ 20 ml). Phải ghi ngay nhãn: Ngày pha, người pha, ngày sẽ sử dụng (trong vòng 28 ngày kể từ ngày pha). Sau 28 ngày, lọ thuốc này phải bị loại bỏ và hủy theo quy định.

Từ dung dịch này sẽ pha thành dịch truyền. Thể tích thuốc đã hòa tan cần để pha loãng được tính như sau:

- Cho liều tấn công 4 mg/kg hoặc liều 2 mg/kg mỗi tuần tiếp theo:

$$\text{Thể tích (ml)} = \frac{\text{Cân nặng (kg)} \times \text{liều}^*}{21 \text{ mg/ml}}$$

* mg/kg với liều tấn công, 2 mg/kg cho liều tiếp theo.

- Cho liều tấn công 8 mg/kg hoặc liều 6 mg/kg 3 tuần một lần:

$$\text{Thể tích (ml)} = \frac{\text{Cân nặng (kg)} \times \text{liều}^{**}}{21 \text{ mg/ml}}$$

** 8 mg/kg với liều tấn công, 6 mg/kg cho liều tiếp theo.

Bơm thể tích thuốc lấy từ lọ ra và đưa vào túi truyền có chứa 250 ml dung dịch natri clorid 0,9% (chỉ dùng dung dịch này). Lộn ngược nhẹ nhàng túi để trộn; không được để có bọt. Phải ghi ngay nhãn: nồng độ, ngày pha, người pha, ngày sẽ dùng đến v.v... Dung dịch pha loãng này phải được dùng ngay.

Chế phẩm thuốc không chứa chất bảo quản. Tất cả thuốc thừa, lọ đựng, dây truyền, găng tay v.v... phải vứt bỏ và hủy theo các quy định.

Điều trị ung thư vú giai đoạn sớm: Để điều trị ung thư vú, có HER2 biểu hiện quá mức (overexpressing): Trastuzumab được dùng đồng thời với paclitaxel hoặc docetaxel và/hoặc carboplatin sau hóa trị liệu bằng doxorubicin và cyclophosphamid. Liều ban đầu của trastuzumab là 4 mg/kg (dùng cùng với liều paclitaxel đầu tiên); sau đó mỗi tuần dùng trastuzumab liều 2 mg/kg trong 11 tuần; tiếp theo là trastuzumab liều tấn công 8 mg/kg và 6 mg/kg chu kỳ 3 tuần, trị liệu kéo dài đú 1 năm.

Điều trị ung thư vú giai đoạn muộn có di căn, có HER2 biểu hiện quá mức: Trastuzumab có thể được dùng đơn độc trong trường hợp bệnh tái phát sau hóa trị liệu trước đó hoặc được dùng kết hợp với paclitaxel hoặc một số thuốc khác trong điều trị khởi đầu. Nhà sản xuất khuyến cáo dùng liều 4 mg/kg truyền tĩnh mạch chậm trong 90 phút; sau đó mỗi tuần dùng liều 2 mg/kg truyền tĩnh mạch. Trong lúc truyền, cần theo dõi bệnh nhân có bị các dấu hiệu phản ứng do truyền thuốc, sốt, rét run không. Nếu những lần truyền trước được dung nạp tốt thì những lần sau (liều 2 mg/kg) có thể truyền trong 30 phút. Trị liệu bằng trastuzumab kéo dài cho đến khi bệnh có biểu hiện tiến triển.

Liều thường dùng là 4 mg/kg truyền tĩnh mạch chậm trong 90 phút; sau đó mỗi tuần truyền 2 mg/kg trong 30 phút. Liều một lần tối đa < 8 mg/kg.

Điều trị ung thư dạ dày di căn có HER2 biểu hiện quá mức: Liều tấn công được khuyên dùng là 8 mg/kg truyền tĩnh mạch. Liều duy trì được khuyên dùng là 6 mg/kg; 3 tuần một lần. Trị liệu duy trì bắt đầu 3 tuần sau đợt tấn công.

Nếu quên truyền thuốc:

Nếu quên liều duy trì dưới 7 ngày thì liều duy trì vẫn dùng phải được truyền ngay, không chờ đến chu kỳ sau. Các liều duy trì tiếp theo vẫn theo lịch đã có trước đây.

Nếu quên liều duy trì hơn 7 ngày: Phải truyền tĩnh mạch liều tấn công trong 90 phút. Chu kỳ điều trị duy trì tiếp theo được tính từ liều tấn công này.

Tương tác thuốc

Các tương tác thuốc còn chưa được nghiên cứu đầy đủ.

Dùng đồng thời trastuzumab và các thuốc chống ung thư anthracyclin làm tăng độc tính lên tim của trastuzumab. Không nên kết hợp 2 thuốc này để điều trị ung thư vú.

Trong nghiên cứu lâm sàng, khi được dùng phối hợp paclitaxel làm tăng nồng độ trung bình của trastuzumab lên 1,5 lần.

Trastuzumab làm tăng tác dụng của thuốc chống đông warfarin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc bột ổn định 4 năm nếu được để trong tủ lạnh, ở nhiệt độ 2 - 8 °C.

Thuốc đã hòa tan ổn định trong vòng 48 giờ ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Dung dịch đã pha loãng trong điều kiện vô trùng ổn định trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ < 30 °C.

Tương ky

Không pha trastuzumab vào dung dịch glucose vì làm tua protein.

Không pha lẫn bất kỳ thuốc nào vào dung dịch trastuzumab để truyền.

Thuốc không tương ky với các túi đựng dịch truyền và ống dây truyền bằng polyvinyl clorid, polyethylen, polypropylen nên có thể dùng các túi và dây truyền này để đựng dịch truyền trastuzumab.

Quá liều và xử trí

Chưa có dữ liệu về quá liều và ngộ độc cấp trastuzumab, ngay cả ở bệnh nhân đã dùng tối liều 500 mg/m² trong các thực nghiệm lâm sàng. Không có thuốc giải độc đặc hiệu với trastuzumab.

Tên thương mại

Herceptin.

TRETINOIN (THUỐC BÔI)

Tên chung quốc tế: Tretinoin (topical).

Mã ATC: D10AD01.

Loại thuốc: Retinoid dùng bôi trị trứng cá.

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem để bôi: 0,025%; 0,05%; 0,1%

Gel: 0,01%; 0,025%; 0,04%; 0,05%

Dung dịch: 0,05%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tretinoin (acid trans retinoic; acid retinoic; acid vitamin A) là dẫn xuất của vitamin A (retinol). Thuốc được sử dụng dưới dạng bôi để trị trứng cá và lão hóa da do ánh sáng hoặc dạng uống để trị bệnh bạch cầu cấp thể tiền tuy bào.

Tác dụng tại chỗ của tretinoin không liên quan đến tác dụng sinh lý của vitamin A. Khi bôi trên da, tretinoin có nhiều tác dụng khác nhau lên tế bào. Thuốc kích thích phân bào và thúc đẩy đổi mới tế bào biểu bì, kìm hãm tạo thành keratin, kích thích tái tạo mô liên kết. Tretinoin có khả năng ngăn ngừa và thậm chí làm nhỏ các khối u da do một số tác nhân gây ung thư tạo ra. Trong da liễu, các tác dụng đó được sử dụng để điều trị trứng cá, vảy nén, vảy cá, dày sừng quang hóa. Với trứng cá, tretinoin tác dụng trực tiếp lên lysosom tế bào và giải phóng các enzym phân giải protein và thủy phân. Tác dụng này gắn liền với phản ứng viêm làm bong các tế bào vảy là những tế bào gây tổn thương cơ bản của trứng cá do chúng bịt tắc các nang. Do làm tiêu tan cái "nút" này, nhân trứng cá được thoát ra, các vi nang (nơi có nhiều vi khuẩn *Staphylococcus epidermidis* và *Propionibacterium acnes* sinh sôi) trở thành các nang mờ và tránh được ứ đọng chất bã. Tác dụng của thuốc xuất hiện sau 2 - 3 tuần bôi thuốc; thuốc có tác dụng tối đa sau 6 tuần hoặc lâu hơn.

Dược động học

Khi bôi, tretinoin được hấp thu rất ít. Phần lớn thuốc nằm lại trên mặt da, một lượng nhỏ ngấm vào lớp thượng bì và trung bì; nồng độ thuốc trong huyết tương thấp không thể phát hiện được nhưng có một lượng rất nhỏ được thải theo nước tiểu trong vòng 24 giờ. Tretinoin trong dung dịch cồn và dung dịch propylenglycol được hấp thu qua da nhiều hơn ba lần so với tretinoin dạng mỡ; điều này giải thích tác dụng lên trứng cá của tretinoin. Thuốc được chuyển hóa ở gan và được đào thải qua mật và nước tiểu.

Chỉ định

Da liễu (bôi): Trứng cá các loại; lão hóa da do ánh sáng; các rối loạn sừng da.

Chống chỉ định

Quá mẫn với tretinoin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Bị cháy nắng.

Thận trọng

Cần hướng dẫn cẩn thận cho người bệnh về cách dùng thuốc và những điều thận trọng có liên quan. Phải thử tính nhạy cảm của người bệnh trước khi điều trị, bằng cách bôi thuốc vài lần lên một vùng nhỏ nơi có tổn thương.

Ngay cả trên da bình thường, tretinoin cũng gây phản ứng viêm nhẹ, dẫn đến làm dày lớp gai và á sừng.

Bôi quá nhiều tretinoin không làm tăng tác dụng điều trị mà lại có thể làm cho phản ứng viêm mạnh lên, gây bong da và khó chịu. Chế phẩm có nồng độ tretinoin cao có thể gây tổn thương nặng ở thượng bì và sinh mụn phỏng.

Người bệnh điều trị bằng tretinoin ở mặt không được rửa mặt quá 2 - 3 lần mỗi ngày, phải dùng xà phòng dịu và trung tính. Không bôi lên mắt và vùng quanh mắt, miệng, góc mũi, mảng nhầy hoặc vết thương hở.

Tránh ăn nhiều thức ăn có chứa nhiều vitamin A.

Tránh ra nắng càng nhiều càng tốt. Không chiếu tia cực tím.

Thận trọng khi dùng ở bệnh nhân bị chàm (eczema).

Thời kỳ mang thai

Trên thực nghiệm người ta thấy bôi tretinoin không làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nhưng phải cân nhắc lợi hại cần thận khi cho phụ nữ mang thai dùng tretinoin vì nguy cơ cho thai nhi. Không dùng cho phụ nữ mang thai để xóa vết nhăn, vết nhám, vết sần trên mặt.

Thời kỳ cho con bú

Vitamin A và có lẽ cả tretinoin là thành phần tự nhiên có trong sữa người. Hiện không có dữ liệu chắc chắn là tretinoin có được bài tiết theo sữa hay không, khi dùng liều điều trị bệnh bạch cầu tiền tuy bào và khi dùng điều trị tại chỗ. Phải thận trọng khi dùng tretinoin cho người mẹ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR chủ yếu của tretinoin bôi là các phản ứng viêm tại chỗ giống như khi bị phỏng nắng, sẽ phục hồi khi ngừng điều trị.

Thường gặp, ADR >1/100

Da: Khô da, ban đỏ, vảy da, ngứa, tăng hoặc giảm sắc tố, nhạy cảm ánh sáng, bộc phát trứng cá ban đầu, bong da.

Tại chỗ: Nhói đau, cảm giác châm chích, bỏng rát, mụn nước.

Tim mạch: Phù.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần thông báo cho bệnh nhân tác dụng làm tăng nhạy cảm của da với ánh sáng (nắng và cả ánh sáng nhân tạo). Bệnh nhân cần tránh ra nắng; nếu phải ra ngoài nắng thì cần đội mũ rộng vành, tránh để hở da, đeo kính mát, bôi sáp môi chống nắng (SPI ≥ 15), bôi kem chống nắng có phô tác dụng rộng.

Tránh rửa mặt quá nhiều lần trong ngày (không quá 2 - 3 lần/ngày). Tránh dùng các thuốc bôi chứa nhiều cồn trong khi dùng tretinoin. Không bôi mỹ phẩm lên tóc vì sáp khi gội đầu, chất sáp sẽ mang theo lớp thượng bì của da đầu, làm da đầu tấy đỏ.

Phần lớn các tác dụng phụ và có hại của các retinoid (viêm môi, khô da, khô miệng, viêm màng tiếp hợp) có liên quan với liều dùng và hồi phục được (trừ tác dụng gây quái thai).

Khi có tác dụng phụ thì giảm liều, giảm số lần bôi thuốc hay tạm ngừng hoặc ngừng hẳn trị liệu.

Liều lượng và cách dùng

Trong các dạng chế phẩm, dạng dung dịch bôi là dạng kích ứng da mạnh nhất. Sau khi rửa, phải đợi 15 - 30 phút để da khô hẳn mới bôi thuốc. Không để thuốc dính vào mắt, miệng, vết thương hở.

Trứng cá: Nên bôi tretinoin trước khi đi ngủ; chỗ da cần bôi phải khô, sạch. Lúc đầu, bôi ngày một lần trong 2 - 3 ngày và nên dùng kem hoặc gel có nồng độ thuốc thấp (kem bôi 0,025% hoặc gel 0,01%). Nếu dung nạp thuốc tốt thì sau đó có thể dùng chế phẩm nồng độ cao hơn. Đáp ứng điển hình là trong vòng 7 - 10 ngày da đỏ lên và bong vảy. Tác dụng điều trị thường xuất hiện sau 2 - 3 tuần. Có thể phải hơn 6 tuần mới thấy hiệu quả điều trị tối ưu của

thuốc. Ở những người bệnh mà trước đó đã phải tạm ngừng hoặc giảm số lần bôi thuốc, trị liệu có thể được lặp lại khi người bệnh có thể dung nạp thuốc. Cần theo dõi cẩn thận sự đáp ứng và dung nạp thuốc ở người bệnh mỗi khi thay đổi dạng thuốc, nồng độ thuốc hay số lần bôi. Khi đã đạt kết quả mong muốn, có thể điều trị duy trì bằng cách giảm số lần bôi thuốc hoặc dùng dạng thuốc có nồng độ thấp hơn.

Lão hóa da do ánh sáng: Tretinoin là thuốc có tác dụng làm giảm nhẹ các biến đổi của da do tác dụng của ánh sáng. Liều dùng tùy theo từng trường hợp, phụ thuộc vào đáp ứng, dung nạp thuốc, loại da, mức độ nặng nhẹ, chủng tộc và tuổi tác của người bệnh. Bôi tretinoin ngày một lần trước khi đi ngủ (bôi thuốc buổi tối có ưu điểm là giảm được hoạt năng của ánh sáng). Tăng liều dùng không làm thuốc tác dụng nhanh hơn mà lại có thể gây quá liều. Kem tretinoin 0,1% hay được dùng. Có thể giảm số lần bôi thuốc ở những người bệnh không dung nạp thuốc khi bôi thuốc hàng ngày. Có thể lặp lại trị liệu ở những người bệnh mà vì lý do nào đó đã phải tạm ngừng hoặc giảm số lần bôi thuốc; được điều trị lại với liều giảm, khi người bệnh có thể dung nạp thuốc. Đáp ứng điều trị tăng dần sau 6 tháng điều trị; phải sau hơn 8 tuần mới thấy các vết nhăn nhỏ giảm đi rõ rệt. Sau khi đạt được kết quả tối đa có thể điều trị duy trì bằng cách bôi thuốc 2 - 4 lần/tuần.

Tương tác thuốc

Cần thận trọng khi bôi tretinoin cùng với các thuốc bôi khác (đặc biệt là các thuốc có chất làm tróc lớp sừng da như luru huỳnh, resorcinol, benzoyl peroxyd, acid salicylic) vì có khả năng tương tác. Cần chờ một thời gian đủ để các thuốc trên hết tác dụng, trước khi điều trị bằng tretinoin.

Tretinoin bôi có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của porfimer.

Tretionin có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của thuốc tránh thai progestin.

Không được dùng các loại xà phòng có thuốc, xà phòng làm khô da, ăn mòn da, và các thuốc tẩy rửa.

Tránh dùng các sản phẩm có nồng độ cao, menthol, các phụ gia, chanh, nước cạo râu, dung dịch làm săn da, nước hoa (vì làm vùng da được bôi thuốc bị đau, nhất là lúc bắt đầu trị liệu).

Tránh dùng các mỹ phẩm gây kích ứng và mỹ phẩm có chứa thuốc chữa bệnh, các thuốc gây rụng lông, tóc, điện phân trong khi đang điều trị bằng tretinoin bôi.

Có thể dùng các mỹ phẩm không chứa thuốc nhưng trước khi bôi tretinoin thì vùng da cần bôi phải được lau thật sạch.

Tương kỵ

Tinh thể tretinoin không tan trong nước và ít tan trong ethanol.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Thông tin quy chế

Tretinoin có trong Danh mục thuốc tân dược phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Azaretin; Bio-Ane; DAB; Dermaderm; Locacid; T3 Actin; Tretinex; Tretinoin.

TRETINOIN (UỐNG)

Tên chung quốc tế: Tretinoin (oral).

Mã ATC: L01XX14

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tretinoin là một retinoid, dạng acid của vitamin A (acid all-trans retinoic), dùng uống để điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tiền tuy bào. Thuốc làm cho các tiền nguyên tuy bào biệt hóa thành bạch cầu hạt trưởng thành, do đó làm giảm tăng sinh bạch cầu dòng tuy và làm thuỷ gián hoàn toàn tới 90% số người bệnh. Thuốc không có tác dụng phân rã tế bào.

Tuy có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn lúc đầu cao, tác dụng duy trì của tretinoin khi được dùng đơn độc không lâu (trung bình là 3,5 tháng). Sự kháng thuốc ở bệnh nhân sử dụng dài ngày tretinoin là do sự tăng chuyển hóa và tăng thanh thải thuốc ở bệnh nhân mắc bạch cầu cấp dòng tiền tuy bào.

Dược động học:

Sau khi uống, thuốc được hấp thu ở ổng tiêu hóa. Thúc ăn làm tăng hấp thu thuốc. Nồng độ đỉnh huyết thanh đạt 1 - 2 giờ sau khi uống. Khả dụng sinh học vào khoảng 50% và có sự khác biệt theo cá thể bệnh nhân. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương (chủ yếu là albumin) là > 95% và nồng độ huyết tương ổn định từ 10 - 500 nanogam/ml. Chuyển hóa của tretinoin còn chưa được biết rõ nhưng rất có dòng chính thuốc kích thích sự chuyển hóa của mình. Thuốc bị chuyển hóa tại gan, thông qua enzym cytochrom P₄₅₀. Sau khi bị oxy hóa bởi các isoenzym của cytochrom P₄₅₀, tretinoin được đồng phân hóa lập thể (stereoisomerization) thành các chất liên hợp glucuronid như acid 13-cis retinoic, acid 4-oxo trans retinoic, acid 4-oxo cis retinoic glucuronid. Nửa đời trong huyết thanh là 0,8 giờ. Nửa đời thải trừ cuối cùng là 0,5 - 2 giờ sau khi uống liều ban đầu.

Hơn 90% liều uống được đào thải qua nước tiểu (63%) và phân (30%). Chưa rõ ảnh hưởng của suy thận và suy gan lên sự đào thải thuốc.

Chỉ định

Chỉ dùng để điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tiền tuy bào.

Chống chỉ định

Dị ứng với tretinoin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Dị ứng với vitamin A hoặc các retinoid khác hoặc với các paraben (chất bảo quản có trong các viên nang tretinoin).

Các bệnh bạch cầu cấp dòng tuy không phải là bạch cầu cấp dòng tiền tuy bào.

Thận trọng

Trước khi chỉ định dùng tretinoin phải chẩn đoán chắc chắn là bị bệnh bạch cầu cấp dòng tiền tuy bào (bằng xét nghiệm gen và phân tử).

Dùng thuốc dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm điều trị bệnh bạch cầu cấp và có đầy đủ phương tiện để theo dõi sự dung nạp thuốc cũng như để xử trí ngộ độc thuốc.

Bệnh nhân dùng tretinoin không lái xe, vận hành máy nếu bị đau đầu. Phải làm tuy đỗ để đánh giá hiệu quả của thuốc. Không phải ngừng thuốc trong khi chờ đợi kết quả xét nghiệm.

Trong thời gian dùng thuốc phải thường xuyên xét nghiệm máu toàn phần: Công thức máu, các xét nghiệm về đông máu, chức năng gan, nồng độ triglycerid và cholesterol; theo dõi cân bằng dịch, chức năng phổi, thở, thân nhiệt.

Phải theo dõi chặt chẽ tình trạng tăng bạch cầu hoặc có vấn đề về hô hấp.

Phải phòng ngừa và sẵn sàng can thiệp nếu bệnh nhân bị chảy máu, nhiễm khuẩn trong suốt quá trình trị liệu.

Ngừng điều trị khi người bệnh đau bụng, ỉa chảy, xuất huyết trực tràng, mờ mắt.

Tránh dùng đồng thời các chế phẩm khác có vitamin A.

Thận trọng khi dùng ở bệnh nhân dùng thuốc chống tan sợi fibrin (acid tranexamic, acid aminocaproic, aprotinin).

Thời kỳ mang thai

Thuốc qua nhau thai. Giống các retinoid khác, tretinoin uống là một thuốc có tiềm năng gây quái thai nếu uống vào đầu thai kỳ. Phụ nữ trong tuổi sinh đẻ (và cả phụ nữ có tiền sử vô sinh và tiền mãn kinh) bắt buộc phải dùng biện pháp tránh thai có hiệu quả trong thời gian trị liệu và 1 tháng sau khi đã chấm dứt trị liệu. Nên dùng đồng thời 2 biện pháp tránh thai. Chú ý là thuốc tránh thai chỉ có progestin (viên thuốc nhỏ) kém tác dụng ở người dùng tretinoin.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ tretinoin (uống) có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Do có thể xảy ra ADR ở trẻ bú mẹ, phải ngừng cho con bú khi bắt đầu dùng liệu pháp tretinoin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu như tất cả các người bệnh khi dùng thuốc đều có ADR liên quan đến tretinoin, đặc biệt như mệt mỏi, sốt, đau đầu và yếu cơ. Các ADR này hiếm khi kéo dài và không phục hồi; bởi vậy thường không đòi hỏi phải ngừng dùng thuốc.

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Tim - mạch: Phù ngoại biên, đau tức ngực, phù, loạn nhịp tim, cơn bốc hỏa, huyết áp hạ hoặc huyết áp tăng.

TKTW: Nhức đầu, sốt, mệt mỏi, đau, chóng mặt, lo âu, trầm cảm, mất ngủ, lú lẫn.

Da: Khô da, khô niêm mạc, nổi mẩn, ngứa, rụng tóc, thay đổi ở da.

Nội tiết - chuyển hóa: Cholesterol huyết tăng, triglycerid huyết tăng.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, xuất huyết đường tiêu hóa, đau bụng, viêm niêm mạc, ỉa chảy, tăng cân/sút cân, chán ăn, táo bón, khó tiêu, chướng bụng.

Huyết học: Chảy máu, tăng bạch cầu, xuất huyết nội mạch rải rác.

Gan: Tăng men gan.

Tai chỗ: Viêm tĩnh mạch.

Thần kinh - cơ - xương: Đau nhức xương, loạn cảm, đau cơ

Mắt: Rối loạn thị giác.

Tai: Cảm giác ù tai, viêm tai.

Thận: Suy thận.

Hô hấp: Rối loạn đường hô hấp trên, khó thở, suy hô hấp, tràn dịch màng phổi, thở khò khè, viêm phổi, có tiếng ran.

Khác: Rét run, nhiễm khuẩn, hội chứng tăng bạch cầu cấp do biến hóa tiền tuy bào bởi acid retinoic (RA-APL: Retinoic acid-acute promyelocytic leukemia differentiation syndrome) gồm đau xương, đau ngực, sốt, thở ngắn, rối loạn thở, cảm giác bó ngực hoặc thở cò cử, tăng cân. Đỏ tháo mồ hôi.

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Xuất huyết não, suy tim, phù mặt, nhợt nhạt, ngừng tim, bệnh cơ tim, tim giãn, tiếng thổi tim, thiếu máu tim, viêm cơ tim, nhồi máu cơ tim, đột quy.

TKTW: Bồn chồn, tăng áp lực nội sọ, hoang tưởng, khó phát âm, thân nhiệt hạ, mất phản xạ ánh sáng, co giật, nói chậm, rối loạn chức năng tuy sống, mất ý thức.

Da: Viêm mô da.

Nội tiết - chuyển hóa: Rối loạn cân bằng nước, nhiễm toan.

Tiêu hóa: Gan lách to, loét.

Niệu - dục: Tiêu tiện đau, đi tiểu nhiều lần, tuyển tiền liệt to.

Gan: Cố trưởng, viêm gan.

Thần kinh cơ - xương: Đau mang sườn, bước đi bất thường, múa vòn, viêm xương, đau khớp, liệt nửa người, phản xạ giảm, yếu cơ, run đầu chi.

Mắt: Giảm thị lực, mất nhận thức thị giác, rối loạn trường nhìn.

Tai: Điếc.

Thận: Suy thận cấp, hoại tử ống thận.

Hô hấp: Rối loạn đường hô hấp dưới, thâm nhiễm phổi, hen phế quản, phù thanh quản, tăng áp lực phổi.

Khác: Rối loạn bạch huyết.

Ít gặp, ADR < 1/100

Tắc động mạch: Tắc tĩnh mạch. Tăng bạch cầu ura base. Tăng tiêu cầu.

Ban đỏ nút:

Calci huyết tăng: Histamin huyết tăng.

Điếc không phục hồi:

Viêm cơ: Viêm mạch (da). Viêm tụy.

Loét đường sinh dục: Các tạng to lên.

Hội chứng u não giả: (đau đầu dữ dội, buồn nôn, nôn, phù gai mắt). **Nhồi huyết thận:**

Hội chứng Sweet: (bệnh da có sốt đột ngột, có nhiều bạch cầu trung tính tập trung ở vùng da bị tổn thương bị tấy đỏ, có mụn nước, có mảng ranh giới rõ).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thầy thuốc phải thăm khám thường xuyên người bệnh và có can thiệp ngay từ khi triệu chứng ADR của thuốc xuất hiện.

ADR trong khi điều trị như mệt mỏi, sốt, nhức đầu và yếu cơ thường không cần phải ngừng thuốc.

Người bệnh phải báo ngay cho thầy thuốc nếu có sốt hoặc các triệu chứng của hội chứng RA-APL, hen phế quản, suy tim, co giật, phù thanh quản, nhồi máu cơ tim, giả u não hoặc đột quy.

Nếu bị hội chứng tăng bạch cầu cấp do biến hóa tiền tuy bào bởi acid retinoic (RA-APL): phải bắt đầu ngay khi có dấu hiệu đầu tiên gợi ý mắc hội chứng này. Tiêm tĩnh mạch 10 mg dexamethason; 12 giờ một lần trong 3 - 5 ngày; tạm ngừng dùng tretinoin cho đến khi hết tình trạng thiếu oxygen.

Nếu bị các tác dụng phụ lên hệ thần kinh, cần điều trị thích hợp các triệu chứng của u não giả. Trong một số trường hợp có thể phải dùng thuốc giảm đau, thuốc ngủ, corticosterid và chọc dò tuy sống. Nếu da bị khô: Dùng kem bôi dưỡng da.

Nếu bị đau cơ, khớp, xương: Uống thuốc giảm đau opiat.

Nếu các enzym gan cao hơn giới hạn tối đa bình thường hơn 5 lần thì cần xem xét tạm thời ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Tretinoin chỉ được dùng dưới sự giám sát thường xuyên, chặt chẽ của thầy thuốc có kinh nghiệm trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tiền tuy bào. Thuốc được dùng theo đường uống, nuốt cùng bữa ăn. Không nhai, nghiền hoặc hòa tan thuốc. Uống đủ nước, trừ khi có chỉ định phải hạn chế uống nước.

Để làm giảm bệnh: Liều ở trẻ em và người lớn là 45 mg/m²/ngày, chia làm 2 lần bằng nhau cho đến khi bệnh thuyên giảm hoàn toàn. Ngừng điều trị sau khi đã thuyên giảm hoàn toàn được 30 ngày hoặc ngừng sau 90 ngày điều trị (nếu ngày thứ 90 này đến trước ngày thứ 30 nói trên). Trừ trường hợp có chống chỉ định, sau trị liệu ban đầu, mọi bệnh nhân đều cần phải được hóa trị liệu cùng cố và/hoặc duy trì.

Để làm giảm bệnh trong trị liệu phối hợp với anthracyclin: Trẻ em dùng 25 mg/m²/ngày, chia 2 lần bằng nhau cho đến khi thuyên giảm hoàn toàn hoặc trong 90 ngày. Người lớn: 45 mg/m²/ngày, chia 2 lần bằng nhau cho đến khi thuyên giảm hoàn toàn hoặc trong 90 ngày.

Điều trị cung cổ tức thời và cho bệnh nhân có nguy cơ cao: Trẻ em dùng 25 mg/m²/ngày, chia làm 2 lần bằng nhau, mỗi tháng uống trong 15 ngày, trong 3 tháng. Người lớn: 45 mg/m²/ngày, chia 2 lần bằng nhau, mỗi tháng uống trong 15 ngày, trong 3 tháng.

Điều trị duy trì trung gian và cho người có nguy cơ cao: Trẻ em dùng 25 mg/m²/ngày, chia 2 lần bằng nhau, mỗi tháng uống trong

15 ngày, 3 tháng một lần, trong 2 năm. Người lớn: 45 mg/m²/ngày, chia 2 lần bằng nhau, mỗi tháng uống trong 15 ngày, 3 tháng một lần, trong 2 năm.

Cần giám liều ở người bị suy gan hoặc bị suy thận.

Tương tác thuốc

Các thuốc gây cảm ứng các isoenzym CYP3A4, CYP2C8 và CYP2E của cytochrom P₄₅₀ (ví dụ: rifampin, corticosteroid, phenobarbital, pentobarbital) làm giảm nồng độ tretinoïn.

Các thuốc ức chế isoenzym trên (ví dụ: ketoconazol, cimetidin, erythromycin, verapamil, diltiazem, cyclosporin, deferasirox, denosumab, pimecrolimus, roflumilast, tacrolimus (tại chỗ), dẫn xuất tetracyclin, trastuzumab) làm tăng nồng độ tretinoïn.

Không dùng tretinoïn đồng thời với BCG, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus (tại chỗ), dẫn xuất tetracyclin, vitamin A, các vắc xin sống.

Hydroxyurê dùng đồng thời với tretinoïn có thể gây hoại tử tủy xương dẫn tới tử vong.

Tretinoïn làm tăng nồng độ/tác dụng của các chất chống tan sợi fibrin (acid tranexamic, acid aminocaproic, aprotinin), leflunomid, natalizumab, porfimer, vitamin A, các vắc xin sống.

Tretinoïn làm giảm nồng độ/tác dụng của BCG, test da coccidioidin, các thuốc tránh thai (estrogen), các thuốc tránh thai (progesterin), sipuleucel-T, các vắc xin bất hoạt, các vắc xin sống.

Echinacea làm tăng độc tính của tretinoïn uống nếu dùng đồng thời.

Tương kỵ

Chưa có dữ liệu đầy đủ về tương kỵ thuốc.

Không dùng thuốc mới khác, trừ khi có chỉ định.

Không uống rượu và ăn thức ăn có chứa nhiều vitamin A, thức ăn nhiều dầu mỡ.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nang trong bình kín, tránh ánh sáng, ở 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Chưa có nhiều dữ liệu về ngộ độc cấp tretinoïn. Liều tối đa được dung nạp ở người bị khối u rắn hoặc loạn sản tửu là 195 mg/m²/ngày. Liều tối đa được dung nạp ở trẻ em là 60 mg/m²/ngày. Triệu chứng quá liều bao gồm đau đầu thoáng qua, đỏ bừng mặt, đau bụng, hoa mắt chóng mặt, và mất điền hoà. Điều trị chủ yếu là điều trị hỗ trợ. Cần chăm sóc bệnh nhân ở khoa huyết học. Tất cả các triệu chứng nói trên đều thoáng qua và tự thuyên giảm và không để lại di chứng.

Thông tin quy chế

Tretinoïn có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Versanoid; YSP Tretinon.

TRIAMCINOLON

Tên chung quốc tế: Triamcinolone.

Mã ATC: A01A C01, D07A B09, D07X B02, H02A B08, R01A D11, R03B A06, S01B A05.

Loại thuốc: Glucocorticoid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem bôi, mỡ, bột nhão: 0,1%.

Thuốc lọ tiêm: 5 mg/ml, 25 mg/ml, 40 mg/ml; nhũ dịch: 10 mg/ml.

Ống tiêm: 3 mg/ml (5 ml), 10 mg/ml (5 ml), 40 mg/ml (1,5 và 10 ml).

Sirô: 2 mg/5 ml, 4 mg/ml (120 ml).

Viên nén: 1, 2, 4, 8 mg.

Bình xịt mũi định lượng 55 microgam triamcinolon acetat/1 xịt.

Bình xịt qua miệng có định lượng liều: 100 microgam triamcinolon acetat/1 xịt và 200 microgam triamcinolon acetat/1 xịt.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Triamcinolon là glucocorticoid tổng hợp có fluor. Được dùng dưới dạng alcol hoặc este, để uống, tiêm bắp hoặc tiêm tại chỗ, hít hoặc bôi ngoài để điều trị các rối loạn cần dùng corticoid: Chống viêm, ức chế miễn dịch, chống dị ứng. Vì thuốc gần như không có tác dụng của các corticoid điều hòa chất khoáng nên thuốc không dùng đơn độc để điều trị suy thượng thận.

Tác dụng giữ muối và nước yếu nhưng tác dụng khác của glucocorticoid mạnh và kéo dài hơn prednisolon. Số liệu dưới đây so sánh tác dụng chống viêm và tác dụng giữ Na⁺ của vài loại corticosteroid. Nếu của cortisol là 1 và 1 thì của prednisolon là 4 và 0,8 và của triamcinolon là 5 và 0. Khoảng thời gian tác dụng tính theo giờ và liều tương đương (mg) của cortisol là 12 giờ và 20 mg, của prednisolon là 24 - 36 giờ và 5 mg, của triamcinolon là 24 - 36 giờ và 4 mg.

Với liều cao, dùng toàn thân, triamcinolon có tác dụng ức chế tuyến yên bài tiết hormon hướng vỏ thượng thận (ACTH), vỏ thượng thận ngừng tiết corticosteroid gây suy vỏ tuyến thượng thận thứ phát. Thời gian tác dụng chống viêm tương đương thời gian ức chế trực HPA (dưới đồi - tuyến yên - thượng thận). Sau một liều uống 40 mg, thời gian đó là 2,25 ngày. Sau khi tiêm bắp 1 liều 40 mg, thời gian đó là 2 - 4 tuần.

Dược động học

Triamcinolon được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Cũng được hấp thu tốt khi tiêm tại chỗ hoặc dùng ngoài, đặc biệt khi bắng kín hay da bị tổn thương, hoặc xông, phun sương qua mũi miệng, thuốc có thể được hấp thu tốt, gây tác dụng toàn thân. Dạng triamcinolon tan trong nước để tiêm tĩnh mạch có tác dụng nhanh, dạng tan trong dầu để tiêm bắp có tác dụng kéo dài hơn.

Triamcinolon được phân bố vào tất cả các mô trong cơ thể (cơ, gan, da, ruột, thận...). Thuốc qua được hàng rào nhau thai và tiết vào sữa một lượng nhỏ.

Triamcinolon chuyển hóa chủ yếu ở gan, một phần ở thận, và bài xuất qua nước tiểu, nửa đời huyết tương là 2 - 5 giờ. Liên kết được với albumin huyết tương.

Khi cần dùng triamcinolon kéo dài, nên dùng liều nhỏ nhất có thể, và thường chỉ dùng như là thuốc phối hợp thêm. Người bệnh nên được kiểm tra thường xuyên các dấu hiệu để điều chỉnh liều như là bệnh thuyên giảm hay nặng lên, các stress (phẫu thuật, nhiễm trùng, chấn thương).

Ngừng thuốc ở liều điều trị phải dần dần cho đến khi chức năng trực HAP phục hồi.

Chỉ định

Dạng hít: Dùng trong hen phế quản và các tình trạng co thắt phế quản.

Toàn thân: Dạng uống và tiêm dùng trong bệnh suy thượng thận cùng với một mineralocorticoid khác, nhưng thường ra dùng hydrocortison cùng với fludrocortison hơn, thấp khớp (viêm da khớp mạn tính tiến triển), dị ứng, các bệnh về đường hô hấp có yêu cầu dùng corticosteroid (hen). Tiêm tại chỗ (trong khớp, sẹo lồi).

Dùng ngoài: Các bệnh ngoài da đáp ứng với steroid.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc; nhiễm nấm toàn thân; nhiễm khuẩn nặng cấp tính chưa khống chế được bằng kháng sinh thích hợp; điều trị ngay từ đầu trạng thái hen, bệnh zona, thuỷ đậu, loét dạ dày tá tràng.

Thận trọng

Đã có những người bệnh hen khi chuyển dùng thuốc toàn thân sang dạng hít đã bị suy thượng thận và bị tử vong. Phải cần vài tháng mới hết hội chứng suy thượng thận. Trong thời kỳ này, corticoid dùng dạng hít không cung cấp đủ nhu cầu toàn thân để điều trị cho người bệnh bị chấn thương, nhiễm trùng, phẫu thuật. Tránh dùng liều cao hơn liều qui định. Phải tuyệt đối vô trùng vì dễ có tai biến nhiễm khuẩn.

Phải dùng thuốc thận trọng ở người bệnh thiếu năng tuyến giáp, xơ gan, viêm loét đại tràng không đặc hiệu, người có nguy cơ loét dạ dày. Không băng kín vết thương chảy dịch đang dùng thuốc. Ngừng thuốc nếu có kích ứng da hoặc viêm da tiếp xúc. Không dùng cho những người bệnh có tuần hoàn da suy giảm. Tránh dùng trên mặt. Cần thận trọng dùng thuốc dạng toàn thân cho người cao tuổi: Vì nguy cơ xảy ra ADR cao, nên dùng liều thấp nhất với thời gian ngắn nhất có thể. Triamcinolon dạng hít có liều định lượng, kèm theo một buồng hít có thể phù hợp hơn với người cao tuổi.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Triamcinolon bài tiết qua sữa, cần theo dõi các dấu hiệu suy thượng thận của trẻ nhỏ. Người mẹ dùng triamcinolon cần được ghi chép lại để giúp cho chỉ định thuốc của trẻ sau này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết ADR là do tác dụng ức chế trực dưới đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận, bao gồm tăng huyết áp, phù, tim to, suy tim sung huyết, thiếu hụt K⁺, nhiễm kiềm, giảm kali huyết.

Khi dùng ngoài trên diện rộng, nhất là khi da tổn thương, có thể gây tác dụng toàn thân.

Thường gặp, ADR > 1/100

Chuyển hóa: Giảm K⁺ huyết, giữ Na⁺, phù, tăng huyết áp.

Cơ, xương: Yếu cơ, teo cơ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Huyết khối.

Thần kinh: Rối loạn tâm thần kèm theo các triệu chứng cảm xúc.

Nội tiết: Suy vỏ thượng thận, triệu chứng giả Cushing, cân bằng protein giảm, trẻ chậm lớn, da tháo đường, khả năng đề kháng giảm, bộc phát các bệnh tiềm tàng như bệnh lao, da tháo đường.

Cơ, xương: Loãng xương, teo da và cơ, khó liền vết thương.

Mắt: Glôcôm, đục nhân mắt dưới bao phì sau.

(nếu dùng kéo dài).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Tăng áp lực nội sọ.

Các ADR khác: Viêm mạch hoại tử, viêm tắc tĩnh mạch, tình trạng nhiễm trùng nặng thêm, mất ngủ, ngất, choáng phản vệ.

Dùng thuốc ở liều điều trị gây ức chế bài tiết hormon hướng vỏ thượng thận ở tuyến yên gây teo tuyến thượng thận. Ngừng hoặc giảm liều đột ngột, hoặc tăng nhu cầu corticosteroid do stress, nhiễm trùng, chấn thương, phẫu thuật có thể thúc đẩy suy thượng thận cấp. Triệu chứng suy thượng thận là: Khó chịu, yếu cơ, thay đổi tâm thần, đau cơ, khớp, tróc da, khó thở, chán ăn, buồn nôn, nôn, sốt, hạ đường huyết, hạ huyết áp, mất nước, dẫn đến chết nếu ngừng thuốc đột ngột.

Một số trường hợp, ngừng thuốc lại kích thích bệnh cũ tái phát.

Một số tác dụng khác như: Tăng áp lực nội sọ lành tính kèm theo nôn, đau đầu, phù gai thị do phù não. Viêm mũi hoặc eczema tiềm tàng có thể bộc phát.

Thời gian và liều dùng thuốc là các yếu tố quan trọng trong ức chế đáp ứng tuyến yên - thượng thận đối với stress do ngừng thuốc. Cơ địa của từng cá thể cũng rất quan trọng. Do vậy luôn phải ngừng thuốc từ từ tùy thuộc vào đáp ứng của từng cá thể.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Sốt, đau cơ, đau khớp, viêm mũi, viêm kết mạc, đau ngứa ngoài da, sút cân. Ngừng hoặc giảm liều quá nhanh sau điều trị dài ngày có thể gây suy thượng thận cấp, hạ huyết áp và chết.

Nếu có các dấu hiệu này cần dùng ngay 1 liều corticosteroid tác dụng nhanh (đưa vào đường tĩnh mạch), sau đó giảm liều dần.

Liều lượng và cách dùng

Đường dùng thuốc và liều dùng tùy thuộc vào tình trạng bệnh và đáp ứng của người bệnh. Tiêm bắp dành cho người bệnh không uống được. Với trẻ em, liều không phụ thuộc vào tuổi, trọng lượng cơ thể mà vào mức độ bệnh và đáp ứng với thuốc. Sau khi kết quả mong muốn đạt được, nên giảm liều dần dần đến mức thấp nhất và ngừng thuốc càng sớm càng tốt. Người bệnh cần được kiểm tra thường xuyên các dấu hiệu để điều chỉnh liều khi cần thiết như bệnh tăng lên hoặc nhẹ đi, các stress như chấn thương, phẫu thuật nhiễm trùng. Nếu liệu pháp triamcinolon dài ngày là cần thiết, có thể dùng thuốc cách 1 ngày. Sau khi dùng thời gian dài nên ngừng thuốc từ từ.

Nhìn chung, liều tiêm bắp 1 lần gấp 4 - 7 lần liều uống sẽ không chế được bệnh từ 4 - 7 ngày lên tới 3 - 4 tuần.

Liều uống:

Người lớn: Liều từ 4 - 48 mg/ngày, tùy theo từng loại bệnh, nhưng liều trên 32 mg/ngày rất ít khi được chỉ định. Thí dụ:

Do dị ứng: 8 - 16 mg/ngày có thể kiểm soát được bệnh trong vòng 24 - 48 giờ.

Viêm khớp dạng thấp: Liều ban đầu: 8 - 16 mg/ngày trong 2 - 7 ngày. Liều duy trì: 2 - 16 mg/ngày.

Viêm mũi dị ứng nặng theo mùa: Liều ban đầu: 8 - 12 mg/ngày. Liều duy trì: 2 - 6 mg/ngày.

Lupus ban đỏ rải rác: Liều ban đầu: 20 - 30 mg/ngày. Liều duy trì: 3 - 30 mg/ngày.

Trẻ em: Liều uống: 0,12 mg/kg (hoặc 3,3 mg/m² diện tích da) uống 1 lần hoặc chia thành liều nhỏ. Trong ung thư (thí dụ như trong bệnh bạch cầu cấp) liều uống ban đầu: 1 - 2 mg/kg/ngày; sau đó dựa vào đáp ứng của người bệnh để điều chỉnh liều.

Liều tiêm:

Tiêm bắp:

Người lớn: Triamcinolon acetonid hoặc diacetat được dùng dưới dạng hỗn dịch để cho tác dụng toàn thân kéo dài.

Triamcinolon acetonid: 40 mg tiêm bắp sâu, vào cơ mông. Có thể lặp lại nếu triệu chứng trở lại. Liều tối đa 1 lần 100 mg.

Triamcinolon diacetat: 40 mg tiêm cách nhau 1 tuần.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: Tiêm bắp (triamcinolon acetonid hoặc hexacetonid): 0,03 - 0,2 mg/kg cách 1 ngày hoặc 7 ngày/1 lần.

Tiêm trong khớp:

Tùy theo khớp to hay nhỏ, liều sẽ thay đổi:

Người lớn: Triamcinolon acetonid: 2,5 - 40 mg.

Triamcinolon diacetat: 3 - 48 mg.

Triamcinolon hexacetonid: 2 - 30 mg.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: 2,5 - 15 mg.

Tiêm trong vùng tổn thương, trong da (seo lồi): Dạng diacetat hoặc acetonid nồng độ 10 mg/ml. Tiêm từ 1 - 3 mg cho mỗi vị trí, không được vượt quá 5 mg cho mỗi vị trí. Nếu tiêm nhiều vị trí, các vị trí tiêm phải cách nhau trên 1 cm. Tổng liều tối đa không được vượt quá 30 mg.

Thuốc dùng tại chỗ: Bôi 1 lớp mỏng, ngày 2 - 3 lần (dùng kem, lotio, thuốc mỡ 0,1%, nồng độ thuốc có thể từ 0,025 - 0,5%).

Thuốc dùng để hít:

Hít qua miệng (trong hen): Liều thông thường 200 microgam đã định trước: 1 - 2 lần xịt, ngày 3 - 4 lần; liều không được vượt quá 1 600 microgam/ngày.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: 100 - 200 microgam (1 hoặc 2 xịt đã định lượng) 3 - 4 lần/ngày hoặc 200 - 400 microgam (2 - 4 lần xịt) 2 lần/ngày, không quá 12 lần xịt/ngày.

Hít qua mũi (trong viêm mũi dị ứng): Liều thông thường 2 xịt (110 microgam) vào mỗi bên lỗ mũi, ngày 1 lần (triamcinolon acetonid). Trẻ em 6 - 12 tuổi: 55 microgam (1 xịt) vào mỗi bên lỗ mũi, ngày 1 lần.

Tương tác thuốc

Barbiturat, phenytoin, rifampicin, rifabutin, carbamazepin, primidon và aminoglutethimid làm tăng chuyển hóa, thanh thải corticoid, gây giảm tác dụng điều trị.

Corticoid đối kháng tác dụng của các thuốc hạ đường huyết (gồm cả insulin), thuốc hạ huyết áp và lợi tiểu. Tác dụng giảm kali huyết của các thuốc sau đây tăng lên: Acetazolamid, lợi tiểu thiazid, carbenoxolon.

Dùng đồng thời với các thuốc chống đông máu cumarin làm tăng tác dụng của thuốc chống đông máu. Cần kiểm tra thời gian đông máu hoặc thời gian prothrombin để tránh chảy máu tự phát.

Corticoid làm tăng sự thanh thải salicylat, ngừng corticoid có thể gây nhiễm độc salicylat.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C.

Thông tin qui chế

Triamcinolon có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

A-Cort; Amcinol-Paste; Amtanolon; Bito-cort; Danizax; Dongkwang Triamcinolone; Fortancef; Fuyuan Triamcinolon; HoeTramsone; Kafencort; K-Cort; Kilcort; Kra.cock; Lisanolona; Meditriam; Mileat; Mouthpaste; Ogecort; Oracortia; Oramedi; Orlat; Orrepaste; Panbicort; Pharmacort; Rabeolone; Sivkort Retard; Tamceton; Triambul; Triamcinod; Triamgol; Triamlife; Triamvirgri; Tulextam; Ulcemo.

TRIAMTEREN

Tên chung quốc tế: Triamterene.

Mã ATC: C03DB02.

Loại thuốc: Thuốc lợi tiểu giữ kali.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 50 mg, 100 mg.

Viên nén: 50 mg và 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Triamteren là thuốc lợi tiểu yếu giữ kali, tác dụng trực tiếp lên ống lượn xa của nephron, để ức chế tái hấp thu ion Na^+ và ức chế bài tiết ion K^+ , H^+ . Triamteren không ức chế cạnh tranh aldosteron và có hoạt tính không phụ thuộc nồng độ aldosteron. Triamteren không ức chế carbonic anhydrase. Triamteren làm tăng thải trừ ion Na^+ , Ca^{+2} , Mg^{+2} , HCO_3^- . Trong huyết thanh, nồng độ ion K^+ , Cl^- thường tăng và nồng độ ion HCO_3^- thường xuyên giảm trong quá trình điều trị bằng triamteren.

Triamteren có thể làm giảm dự trữ kiềm, nên có thể gây nhiễm toan chuyển hóa, pH nước tiểu tăng nhẹ.

Tốc độ lọc ở cầu thận giảm khi dùng thuốc hàng ngày, nhưng không giảm khi dùng thuốc ngắn quãng, gợi ý một tác dụng phục hồi đối với lưu lượng máu ở thận. Lưu lượng tim giảm. Khác với các thuốc lợi tiểu khác, triamteren không ức chế sự thải trừ acid uric, tuy nhiên, nồng độ acid uric trong huyết thanh có thể tăng ở một số

người bệnh, đặc biệt người dễ mắc bệnh gút. Triamteren dùng đơn độc ít hoặc không có tác dụng hạ huyết áp. Thuốc không gây đái tháo đường hoặc không làm thay đổi chuyển hóa glucid. *In vitro*, thuốc ức chế dehydrofolate reductase nhưng *in vivo*, không ngăn cản sử dụng acid folic. Triamteren làm tăng natri niệu và giảm kali niệu của các thuốc lợi tiểu khác. Thuốc được dùng chủ yếu như một thuốc bổ trợ cho thuốc lợi tiểu thiazid hoặc lợi tiểu quai để giữ lại kali cho người bệnh có nguy cơ bị giảm kali huyết do điều trị phù kháng thuốc do xơ gan, suy tim và hội chứng thận hư. Phải ngừng triamteren dần dần vì theo lý thuyết, nếu ngừng đột ngột, kali niệu tăng trở lại.

Dược động học

Triamteren được hấp thu nhanh qua đường dạ dày - ruột, nhưng không hoàn toàn (30% - 70%). Tác dụng lợi tiểu xuất hiện trong vòng 2 - 4 giờ và giảm trong vòng 7 - 9 giờ sau khi uống thuốc tuy tổng thời gian tác dụng có thể là 24 giờ hoặc lâu hơn. Tác dụng điều trị tối đa có thể phải sau vài ngày dùng thuốc mới đạt. Nồng độ đỉnh trong huyết tương 0,05 - 0,28 microgam/ml đạt được trong vòng 2 - 4 giờ sau khi cho uống một liều duy nhất 100 - 200 mg. Thuốc liên kết 67% với protein huyết tương. Chưa biết thuốc có vào sữa mẹ hay không, tuy ở động vật, có một lượng rất nhỏ thuốc vào sữa mẹ.

Nửa đời thải trừ của thuốc trong huyết tương là 100 - 150 phút. Chuyển hóa và thải trừ thuốc chưa được xác định rõ. Thuốc đã được thông báo chuyển hóa thành 6-p-hydroxytriamteren và chất liên hợp sulfat của nó.

Triamteren thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi và dạng chuyển hóa của thuốc có thể làm nước tiểu có màu xanh nhạt. Triamteren qua nhau thai và có thể phân bố vào sữa.

Độ thanh thải ở thận của triamteren và hydroxytriamteren sulfat giảm ở người cao tuổi khi điều trị kết hợp triamteren với hydroclothiazid, chủ yếu là do chức năng thận giảm vì tuổi cao.

Chỉ định

Triamteren được chỉ định như một thuốc hỗ trợ trong điều trị trạng thái phù khi suy tim sung huyết, xơ gan, hội chứng thận hư, thường liên quan đến tăng aldosteron thứ phát và trong điều trị phù do dùng steroid và phù không rõ nguyên nhân và tăng huyết áp.

Triamteren không được dùng đơn độc như một liệu pháp ban đầu để điều trị suy tim sung huyết nặng, vì tác dụng điều trị tối đa có thể chậm. Tuy vậy, thuốc có thể dùng phối hợp ngay từ đầu với các thuốc lợi tiểu mạnh hơn và tác dụng nhanh hơn, ví dụ các thiazid, clorthalidon, furosemid hoặc acid ethacrynic. Sự phối hợp này rất tốt vì điều hòa cân bằng được việc thải và giữ kali trong huyết tương. Triamteren đơn độc có ít hoặc không có tác dụng giảm huyết áp; tuy vậy, có thể dùng thuốc phối hợp với một thuốc lợi tiểu khác hoặc với một thuốc chống tăng huyết áp để điều trị tăng huyết áp nhẹ hoặc vừa.

Chống chỉ định

Người bệnh bị suy thận nặng ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 10 \text{ ml/phút}$) hoặc suy thận đang tiến triển, bệnh gan nặng, chứng kali huyết cao mắc sẩn hoặc do thuốc.

Mẫn cảm với thuốc hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Chứng tăng acid uric huyết hoặc bệnh gút. Có tiền sử sỏi thận.

Tránh dùng triamteren cho người bệnh nặng khi có thể xảy ra nhiễm toan hô hấp hoặc nhiễm toan chuyển hóa; nhiễm toan làm kali huyết tăng nhanh.

Thận trọng

Khi dùng thuốc trong một thời gian dài, phải giám sát dấu hiệu mất cân bằng điện giải, đặc biệt với người bệnh bị suy tim, bệnh thận, xơ gan. Phải kiểm tra định kỳ nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt ở người

bệnh cao tuổi, xơ gan, đái tháo đường, suy giảm chức năng thận, hoặc khi thay đổi liều. Nếu kali huyết tăng, cần ngừng thuốc ngay. Đối với những người bệnh có suy giảm dự trữ acid folic như người bệnh xơ gan, nghiện rượu cần thận trọng vì có thể tăng nguy cơ thiếu máu hồng cầu không lò.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ về dùng triamteren cho người mang thai nên chỉ dùng thuốc trong thời kỳ mang thai khi lợi ích do thuốc đem lại hơn hẳn rủi ro cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc đào thải qua sữa mẹ, nên không dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú. Nếu cần thiết dùng, không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp, phù, suy tim sung huyết, nhịp tim chậm.

Thần kinh: Chóng mặt, đau đầu, mệt.

Da: Phát ban, nhạy cảm ánh sáng.

Tiêu hóa: Buồn nôn, táo bón.

Hô hấp: Khó thở.

Tiết niệu: Nước tiểu màu xanh nhạt, sỏi thận ở những người bệnh nhạy cảm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Mát nước, đỏ mặt, chuột rút, ỉa chảy.

Nội tiết: Chứng vú to ở đàn ông, phụ nữ chảy máu sau thời kỳ mãn kinh.

Chuyển hóa: Giảm natri huyết, tăng kali huyết, nhiễm acid chuyển hóa tăng clor, tăng acid uric huyết.

Máu: Giảm bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ura eosin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thông thường ADR của triamteren nhẹ và hết khi ngừng thuốc.

Người bệnh điều trị lâu phải được giám sát dấu hiệu mất cân bằng điện giải; nếu tăng kali huyết, phải ngừng thuốc ngay. Có thể giảm thiểu buồn nôn bằng cách cho uống thuốc sau bữa ăn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Hiếm khi dùng triamteren đơn độc.

Dùng triamteren theo đường uống.

Liều lượng triamteren tùy thuộc tình trạng bệnh và đáp ứng của từng người bệnh. Về mặt lý thuyết ngừng thuốc đột ngột có thể gây tăng kali niệu, do đó phải ngừng thuốc dần dần. Thuốc phải chia thành 2 liều nhỏ, uống sau bữa ăn sáng và trưa.

Liều lượng:

Người lớn:
Liều khởi đầu: 100 mg, ngày uống 2 lần, sau bữa ăn. Một khi đã kiểm soát được phù, liều duy trì sau đó là 100 mg/ngày hoặc cách một ngày một lần. Không được dùng quá 300 mg/ngày.

Nếu dùng kết hợp triamteren với các thuốc lợi tiểu khác, thì cần phải giảm liều đầu tiên của mỗi thuốc và sau đó điều chỉnh liều cho thích hợp.

Điều trị tăng huyết áp (thường kết hợp triamteren với một thuốc lợi tiểu thải kali), liều khởi đầu là 25 mg/ngày một lần, sau đó có thể tăng liều nhưng không quá 100 mg/ngày.

Trẻ em:

Liều khởi đầu: Uống 2 - 4 mg/kg thể trọng/ngày hoặc cách một ngày, uống 1 lần hoặc chia làm 2 liều.

Liều duy trì: Uống tăng dần tới 6 mg/kg thể trọng/ngày, không dùng quá 300 mg/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ.

Với người suy thận: Không được dùng thuốc khi $\text{Cl}_{\text{cr}} < 10 \text{ ml/phút}$.

Người bị bệnh gan: Cần giảm liều khi xơ gan.

Tương tác thuốc

Dùng triamteren cùng với amilorid, spironolacton, thuốc úc chế enzym chuyển đổi angiotensin (như enalapril, captopril) sẽ có nguy cơ cao tăng kali huyết.

Dùng đồng thời triamteren với thuốc chống viêm không steroid, đặc biệt là indomethacin, có thể có hại tới chức năng thận.

Dùng kết hợp triamteren với thuốc bổ sung kali hay các thuốc có chứa kali (như benzylpenicillin kali), các chế phẩm khác có chứa kali (như muối thay thế, sữa ít muối) có nhiều nguy cơ tăng kali huyết hơn. Nên tránh dùng kết hợp với các chất trên.

Không dùng kết hợp lithi với triamteren do triamteren làm giảm độ thanh thải lithi ở thận và tăng độc tính của lithi.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trong lọ đựng kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Dùng triamteren quá liều gây mất cân bằng điện giải, đặc biệt là kali huyết cao. Buồn nôn, nôn hay các rối loạn về tiêu hóa khác, có thể yếu cơ. Đôi khi xuất hiện triệu chứng hạ huyết áp, đặc biệt khi dùng kết hợp với hydroclothiazid, hoặc thuốc lợi tiểu khác, hoặc thuốc hạ huyết áp.

Điều trị: Cần rửa dạ dày ngay, điều trị triệu chứng và kiểm tra chức năng thận và nồng độ chất điện giải trong huyết tương. Kali huyết cao rất nguy hại cho tim, vì vậy phải dùng chất đối kháng của kali khi kali huyết cao: Calci gluconat; đây K^+ vào trong tế bào bằng insulin + glucose 30%; điều trị tình trạng toan máu.

TRIFLURIDIN

Tên chung quốc tế: Trifluridine.

Mã ATC: S01AD02.

Loại thuốc: Thuốc kháng virus, nhỏ mắt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch nhỏ mắt 1% (7,5 ml).

Bột đóng khố lọ 50 mg, lọ 5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Trifluridin là một nucleosid pyrimidin có cấu trúc tương tự thymidin. Thuốc có tác dụng chống virus *Herpes simplex* typ 1 và 2 (HSV). *In vitro*, thuốc có tác dụng đối với một vài chủng *Adenovirus*, *Vaccinia virus*. Thuốc không có tác dụng chống vi khuẩn, nấm và *Chlamydia*. Trifluridin thường dùng tại chỗ để nhỏ mắt.

Cơ chế tác dụng của thuốc chưa biết đầy đủ: Trifluridin úc chế sự sao chép của virus. Thuốc cũng úc chế tổng hợp thymidylate synthetase, là enzym cần thiết cho sự tổng hợp DNA của virus.

So với idoxuridin, trifluridin dễ tan hơn 10 lần. Dung dịch trifluridin 1% có tác dụng mạnh hơn dung dịch idoxuridin hai lần. Trong nghiên cứu lâm sàng, 95% người bệnh bị loét giác mạc có nhánh hoặc hình bắn đồ do HSV đều tái biểu mô hóa hoàn toàn giác mạc trong thời gian nghiên cứu 14 ngày. Trifluridin dùng tại chỗ cũng cho thấy có hiệu quả trong điều trị viêm giác mạc HSV ở người bệnh không dung nạp hoặc kháng idoxuridin và/hoặc vidarubin dùng tại chỗ.

Do bản chất của nhiễm HSV ở mắt, sau khi khỏi bệnh thường bị tái phát. Thuốc không ngăn chặn được mắt dần thị lực nếu bị tái phát.

Kháng thuốc: Tuy chưa có chứng cứ virus kháng trifluridin sau khi tiếp xúc nhiều lần với thuốc, có thể có kháng thuốc.

Dược động học:

Sau khi được nhỏ lên mắt, thuốc ngấm vào mô đệm của giác mạc và thùy dịch. Biểu mô giác mạc càng bị tổn thương nặng thì thuốc

ngầm càng nhiều. Với liều điều trị, không thấy thuốc và chất chuyển hóa của thuốc trong huyết thanh.

Chỉ định

Dùng tại chỗ điều trị các tổn thương mắt do virus *Herpes simplex*: Viêm giác mạc nồng, viêm loét giác mạc hình càm cây, viêm giác mạc hình bắn đỗ.

Điều trị nhiễm *Vaccinia virus* ở mắt do biến chứng chung đậu mùa hoặc trong phòng nghiên cứu.

Dùng đơn thuần hoặc phối hợp với corticoid tại chỗ điều trị viêm giác mạc hình đĩa và viêm giác mạc - viêm mống mắt, thê mi.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với trifluridin hoặc với bất kỳ một thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Thuốc chỉ được dùng dưới sự giám sát của thầy thuốc nhãn khoa. Ngoài ra không được vượt quá liều khuyến cáo và số lần nhỏ thuốc. Nếu dùng trong thời gian hơn 21 ngày phải kiểm tra nhãn khoa, nhất là người có tuổi.

Trong khi dùng thuốc không được deo kính áp tròng vì một số thành phần của thuốc có thể bị thâm kính hấp phụ. Nếu phải dùng kính áp tròng thì phải đợi ít nhất 15 phút sau khi nhỏ thuốc mới lắp kính.

Hiệu quả và độ an toàn của thuốc dùng cho trẻ em dưới 6 tuổi còn chưa được thiết lập.

Mắt khô làm giảm tác dụng của thuốc.

Không lái xe, vận hành máy hoặc làm việc nguy hiểm vì mắt có thể nhìn mờ sau khi nhỏ thuốc.

Nên tránh dùng đồng thời với một thuốc nhỏ mắt khác nếu có thể.

Thời kỳ mang thai

Chưa có số liệu nghiên cứu đầy đủ về dùng thuốc cho người mang thai. Cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ khi chỉ định cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có được bài tiết qua sữa không. Cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ khi chỉ định cho phụ nữ mang thai.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR của trifluridin lên mắt cũng giống như của idoxuridin nhưng ít xảy ra hơn.

Thường gặp, ADR > 1/100

Cảm giác nóng rát, chói cộm, đỏ mắt, nhìn mờ khi nhỏ thuốc, phù mi mắt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Viêm giác mạc đốm khi dùng thuốc dài ngày.

Tăng nhãn áp.

Phản ứng dị ứng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Người bệnh cần đến gấp thầy thuốc ngay nếu sau vài ngày dùng thuốc thấy tình trạng bệnh ở mắt không tiến bộ hoặc xấu đi.

Ngừng dùng thuốc nếu có các triệu chứng nặng và kéo dài.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Phải rửa tay thật kỹ trước khi nhỏ thuốc. Không được để mắt và tay chạm vào ống nhỏ giọt vì ống nhỏ giọt là vô khuẩn.

Phải nhỏ thuốc đúng cách. Sau khi nhỏ thuốc, án nhẹ khoảng 1 phút vào góc trong của mắt chỗ gần mũi để tránh thuốc chảy vào ống lệ. Nếu phải nhỏ thêm một loại thuốc khác thì phải nhỏ hai loại thuốc cách nhau 10 phút.

Liều dùng:

Điều trị giác mạc, viêm giác - kết mạc do Herpes simplex:

Người lớn và trẻ em: Trong giai đoạn cấp, cách 2 giờ nhỏ một lần vào mỗi mắt một giọt thuốc nhỏ mắt nồng độ 1% (tối đa 9 lần/

ngày) cho đến khi lớp biểu mô giác mạc được phục hồi hoàn toàn. Để phòng tái nhiễm, sau đây cách 4 giờ nhỏ một lần, tối đa nhỏ 5 lần/ngày trong 7 ngày. Đợt điều trị thường không kéo dài quá 21 ngày.

Điều trị nhiễm Vaccinia virus ở mắt (giác mạc và màng kết hợp): Nhỏ 1 giọt thuốc nhỏ mắt trifluridin 1% vào mắt có tổn thương, cách 2 giờ một lần, khi thức (khoảng 9 lần/ngày) trong thời gian tới 14 ngày, hoặc cho đến khi tất cả tổn thương lành lại.

Viêm bờ mi mắt hoặc tổn thương do Vaccinia virus ở trên hoặc bên cạnh mi mắt (để phòng chống sự lan rộng nhiễm Vaccinia virus kết mạc và giác mạc): Nhỏ 1 giọt dung dịch nhỏ mắt 1%, cách 4 giờ một lần, khi thức (khoảng 5 lần/ngày) trong thời gian tới 14 ngày hoặc cho đến khi các thương tổn quanh mắt và/hoặc mi mắt lành lặn và vảy bong hết. Nếu các dấu hiệu lâm sàng không cải thiện hoặc xấu đi sau 24 - 48 giờ điều trị trifluridin, tăng liều bằng cách nhỏ 1 giọt dung dịch thuốc (1%) vào mắt tổn thương, cách 2 giờ một lần, (khoảng 9 lần/ngày) có thể được cân nhắc.

Tương tác thuốc

Có thể kết hợp dùng trifluridin với corticoid tại chỗ trong trường hợp bị viêm giác mạc do *Herpes simplex*.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ phòng, tránh ẩm mốc, tránh ánh sáng. Bảo quản dung dịch nhỏ mắt ở 2 - 8 °C. Đậy chặt lọ thuốc sau mỗi lần dùng. Không dùng ống nhỏ giọt bị mất màu hoặc có các hạt bám bên trong. Thuốc đã pha được dùng trong vòng 15 ngày.

Quá liều và xử trí

Chưa có dữ liệu. Thuốc nhỏ mắt 1% không gây hấp thu toàn thân.

TRIHEXYPHENIDYL

Tên chung quốc tế: Trihexyphenidyl hydrochloride.

Mã ATC: N04AA01.

Loại thuốc: Thuốc kháng muscarin, thuốc chống loạn động, điều trị Parkinson.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 2 mg, 5 mg;

Viên nang 5 mg;

Cồn ngọt 2 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Trihexyphenidyl là một amin bậc 3 tổng hợp, kháng muscarin, điều trị hội chứng Parkinson. Như các thuốc kháng muscarin khác, trihexyphenidyl có tác dụng ức chế hệ thần kinh đối giao cảm ngoại vi kiểu atropin, kể cả cơ trơn. Trihexyphenidyl có tác dụng trực tiếp chống co thắt cơ trơn, giãn đồng tử nhẹ, giảm tiết nước bọt và ức chế thần kinh phế vị của tim. Cơ chế chính xác của trihexyphenidyl trong hội chứng Parkinson chưa được rõ, có thể do phong bế các xung ly tâm và ức chế trung tâm vận động ở não. Với liều thấp, thuốc ức chế TKTW nhưng với liều cao lại kích thích giống như dấu hiệu của ngộ độc atropin. So với levodopa, trihexyphenidyl kém hiệu quả và lại độc hơn. Hiện nay thuốc này ít được dùng để điều trị bệnh Parkinson, mà chỉ dùng để phụ trợ cho levodopa, tuy thuốc có thể dùng làm giảm chứng run và giảm tiết nước bọt. Dùng dài ngày, trihexyphenidyl không ảnh hưởng đáng kể đến huyết áp, hô hấp, gan, thận và tủy xương.

Trihexyphenidyl được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Tác dụng bắt đầu sau 1 giờ, cao nhất trong 2 - 3 giờ và kéo dài 6 - 12 giờ. Thời trễ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi. Nửa đời

thái trừ của trihexyphenidyl thay đổi tuỳ theo phương pháp xét nghiệm. Với phương pháp xét nghiệm miễn dịch phóng xạ, nửa đời thái trừ pha đầu là 5,33 giờ, pha cuối là 32,7 giờ.

Chỉ định

Điều trị hỗ trợ hội chứng Parkinson (các thể do xơ cứng mạch, sau viêm não hoặc không rõ nguyên nhân).

Làm giảm hội chứng ngoại tháp do thuốc như thioxanthen, phenothiazin, butyrophenon nhưng không hiệu quả với các loạn động muộn.

Chống chỉ định

Trihexyphenidyl có thể có những chống chỉ định giống các thuốc kháng muscarin, trong các trường hợp sau: Loạn động muộn, nhược cơ, glôcôm góc đóng hay góc hẹp (tăng nhãn áp và thúc đẩy con cáp), trẻ em trong môi trường nhiệt độ cao.

Thận trọng

Người cao tuổi và trẻ em dễ nhạy cảm với các ADR của thuốc.

Thận trọng khi trời nóng và khi vận động.

Thận trọng với người bệnh tim đập nhanh, phì đại tuyến tiền liệt, glôcôm góc mở, bí đái.

Kiểm tra thường xuyên nhãn áp và đánh giá soi góc tiền phòng định kỳ.

Thời kỳ mang thai

Còn ít kinh nghiệm lâm sàng dùng thuốc cho phụ nữ có thai, chưa ghi nhận được tác dụng có hại. Sử dụng thận trọng cho người mang thai, chỉ nên dùng khi lợi ích lớn hơn nguy cơ có hại.

Thời kỳ cho con bú

Tránh dùng trihexyphenidyl khi cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR chủ yếu là tác dụng kháng acetylcholin quá mức.

Thường gặp, ADR > 1/100

Mắt: Nhìn mờ do tác dụng kháng acetylcholin.

Miệng: Khô.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi.

Tuần hoàn: Nhịp tim nhanh.

Tiêu hóa: Buồn nôn, táo bón, nôn, tắc ruột.

TKTW: Lú lẫn, lo âu, ảo giác, hoa mắt, chóng mặt, buồn ngủ, nhức đầu (đặc biệt ở người cao tuổi, bệnh nhân tổn thương não và người sa sút trí tuệ).

Tiết niệu: Bí tiểu.

Mắt: Giảm tiết nước mắt, tăng nhãn áp, nhìn mờ, giãn đồng tử.

Miệng: Khô họng.

Da: Phát ban.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nguy cơ phản ứng tâm thần dưới dạng lú lẫn rất phổ biến ở người bệnh cao tuổi khi bắt đầu hoặc đã rõ ràng có sa sút trí tuệ. Do đó phải hết sức thận trọng điều trị nhóm người bệnh này. Khô mắt là một biến chứng có thể gây nhiều vấn đề quan trọng đối với người bệnh dùng kính tiếp xúc trực tiếp. Khô miệng có thể gây sâu răng.

Liều lượng và cách dùng

Trihexyphenidyl thường dùng uống, ngày 3 lần vào bữa ăn, nếu cần thêm một liều thứ 4 vào lúc đi ngủ. Nếu gây khô miệng quá, nên dùng trước bữa ăn hoặc ngâm kẹo bạc hà, kẹo cao su không đường hoặc nước. Cũng có thể dùng kèm thêm loại thuốc thay thế nước bọt. Liều dùng trihexyphenidyl phải được điều chỉnh cẩn thận theo đáp ứng của từng người bệnh, đặc biệt người trên 60 tuổi.

Hội chứng Parkinson:

Ngày đầu uống 1 mg, sau đó cách 3 - 5 ngày tăng 2 mg cho tới khi đạt 6 - 10 mg mỗi ngày. Người bệnh có hội chứng Parkinson sau viêm não có thể dùng tới 12 - 15 mg/ngày (có thể tới 20 mg/ngày).

Người cao tuổi:

Chỉ nên sử dụng trihexyphenidyl kết hợp với carbidopa để điều trị Parkinson cho người cao tuổi, liều duy trì 2 - 6 mg/ngày, chia làm các liều nhỏ.

Trẻ em: Từ 3 tháng - 18 tuổi, khởi đầu uống 1 - 2 mg/ngày, chia làm các liều nhỏ để uống, sau đó cách 3 - 7 ngày tăng 1 mg tuỳ theo đáp ứng và biểu hiện của ADR; liều tối đa 2 mg/kg/ngày.

Rối loạn ngoại tháp do thuốc chống loạn thần:

Uống 5 - 15 mg/ngày. Liều đầu tiên 1 mg đã có thể kiềm chế được một số phản ứng, song nếu biểu hiện ngoại tháp không kiểm soát được trong vòng vài giờ thì cần tăng liều để đạt yêu cầu. Cũng có thể điều chỉnh bằng cách giảm liều của thuốc đã gây ra các phản ứng này, sau đó điều chỉnh liều của cả 2 thuốc. Khi đã kiểm soát được các rối loạn này trong nhiều ngày, có thể ngừng dùng hoặc giảm liều trihexyphenidyl.

Nếu dùng phối hợp với levodopa, liều của 2 thuốc phải giảm và điều chỉnh cho phù hợp với đáp ứng và dung nạp thuốc của từng người bệnh. Thông thường với liều 3 - 6 mg trihexyphenidyl/ngày là đủ tác dụng.

Khi trihexyphenidyl được dùng thay thế toàn bộ hoặc một phần thuốc kháng muscarin khác, liều trihexyphenidyl cần tăng dần, trong khi đó thuốc kia cần giảm dần.

Tương tác thuốc

Trihexyphenidyl làm giảm tác dụng của phenothiazin.

Dùng với amantadin có thể làm tăng tác dụng kháng acetylcholin lên TKTW.

Trihexyphenidyl làm giảm hấp thu digoxin khi uống viên digoxin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở 15 - 30 °C, tránh làm đông băng. Dạng cồn ngọt bảo quản ở 20 - 25 °C.

Tương ky

Trihexyphenidyl tương ky với các tác nhân oxy hóa.

Quá liều và xử trí

Nếu uống quá liều phải gây nôn, rửa dạ dày và có thể dùng diazepam để kiểm soát các kích động quá mức và co giật.

Thông tin qui chế

Trihexyphenidyl hydrochlorid có trong Danh mục các thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Apo-Trihex; Danapha-Trihex 2; Fudsolu.

TRIMETAZIDIN

Tên chung quốc tế: Trimetazidine.

Mã ATC: C01EB15.

Loại thuốc: Thuốc chống đau thắt ngực/Chống thiếu máu cơ tim cục bộ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao phim 20 mg.

Dung dịch uống đếm giọt 20 mg/ml, chai 60 ml.

Viên nén bao phim giải phóng kéo dài (MR) 35 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Trimetazidin ức chế quá trình beta oxy hóa các acid béo bằng cách ức chế các enzym 3-ketoacyl-CoA thiolase chuỗi dài ở tế bào thiếu máu cục bộ, năng lượng thu được trong quá trình oxy hóa glucose cần tiêu thụ oxy ít hơn so với quá trình beta oxy hóa. Việc thúc đẩy oxy hóa glucose sẽ giúp tối ưu các quá trình năng lượng tế bào, do

đó duy trì được chuyển hóa năng lượng thích hợp trong thời gian thiếu máu.

Ở những bệnh nhân thiếu máu cơ tim cục bộ, trimetazidin hoạt động như một chất chuyển hóa, giúp bảo tồn mức năng lượng phosphat cao nội bào trong tế bào cơ tim. Trimetazidin có tác dụng chống thiếu máu cơ tim cục bộ nhưng không ảnh hưởng đến huyết động.

Dược động học:

Trimetazidin khi uống được hấp thu rất nhanh và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương 2 giờ sau khi uống. Nồng độ tối đa của thuốc trong huyết tương, sau khi dùng một liều duy nhất trimetazidin 20 mg, đạt khoảng 55 nanogram/ml. Trạng thái cân bằng của thuốc trong máu đạt được vào khoảng từ 24 - 36 giờ sau khi nhắc lại một liều và rất ổn định trong thời gian điều trị. Với thể tích phân bố 4,8 lít/kg cho thấy mức độ khuếch tán tốt của thuốc đến các mô. Tỉ lệ gắn protein thấp, giá trị đo được *in vitro* là 16%. Nửa đời thải trừ của trimetazidin là 6 giờ. Thuốc được đào thải chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng chua chuyển hóa.

Chỉ định

Dùng cho người lớn trong liệu pháp bổ sung/hỗ trợ vào biện pháp trị liệu hiện có để điều trị triệu chứng ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định không được kiểm soát đầy đủ hoặc bệnh nhân không dung nạp với các biện pháp điều trị đau thắt ngực khác.

Chống chỉ định

Quá mẫn dối với trimetazidin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân Parkinson, có triệu chứng Parkinson, run, hội chứng chân không nghỉ và các rối loạn vận động có liên quan khác.

Suy thận nặng ($Cl_{cr} < 30 \text{ ml/phút}$).

Thận trọng

Trimetazidin có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm triệu chứng của bệnh Parkinson (run, vận động chậm và khó khăn, tăng trương lực cơ). Do đó bệnh nhân, nhất là bệnh nhân cao tuổi, cần được kiểm tra và theo dõi thường xuyên. Trong các trường hợp nghi ngờ, bệnh nhân cần được đưa đến các bác sĩ chuyên khoa thần kinh để được kiểm tra thích hợp.

Khi gặp phải các rối loạn vận động như triệu chứng Parkinson, hội chứng chân bứt rứt, dáng đi không vững cần ngay lập tức ngừng sử dụng trimetazidin.

Các trường hợp này ít xảy ra và thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Phần lớn bệnh nhân hồi phục sau khi ngừng thuốc khoảng 4 tháng. Nếu các triệu chứng Parkinson tiếp tục xảy ra quá 4 tháng sau khi dừng thuốc, cần tham vấn các bác sĩ chuyên khoa thần kinh. Có thể gặp biểu hiện ngã, dáng đi không vững hoặc tụt huyết áp, đặc biệt ở các bệnh nhân đang dùng các thuốc điều trị tăng huyết áp (xem thêm phần Tác dụng không mong muốn).

Trimetazidin có thể gây các triệu chứng như chóng mặt, lơ mơ, do vậy có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy. Do đó, không nên dùng cho những đối tượng này.

Cần thận trọng khi kê đơn trimetazidin cho đối tượng bệnh nhân có mức độ nhạy cảm cao như bệnh nhân suy thận mức độ trung bình, bệnh nhân trên 75 tuổi (xem thêm phần Liều lượng và cách dùng). Trimetazidin không được khuyến khích dùng cho phụ nữ mang thai hay cho con bú (xem phần Thời kỳ mang thai và cho con bú).

Thời kỳ mang thai

Những kết quả nghiên cứu trên động vật chưa khẳng định chắc chắn có hay không tác dụng gây quái thai của trimetazidin.

Chưa có đủ bằng chứng lâm sàng để loại trừ nguy cơ gây dị tật thai nhi.

Tốt nhất không dùng trimetazidin trong khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có bằng chứng về sự có mặt của trimetazidin trong sữa mẹ, do đó lựa chọn tốt nhất là không nên cho con bú trong suốt thời gian điều trị bằng trimetazidin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Chóng mặt, đau đầu

Tiêu hóa: Đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn, nôn.

Toàn thân: Suy nhược.

Ngoài da: Mẩn ngứa, mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Các rối loạn trên hệ tim mạch: Đánh trống ngực, ngoại tâm thu, hồi hộp, tim đập nhanh. Hạ huyết áp động mạch, tụt huyết áp tư thế có thể dẫn đến khó chịu, chóng mặt hoặc ngã, đặc biệt ở các bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc chống tăng huyết áp, do bừng mặt.

Không rõ tần suất ADR:

Triệu chứng Parkinson (run, vận động chậm và khó khăn, tăng trương lực cơ), dáng đi không vững, hội chứng chân không nghỉ, các rối loạn vận động có liên quan khác, thường có thể hồi phục sau khi dừng thuốc.

Rối loạn giấc ngủ (mất ngủ, lơ mơ).

Táo bón.

Ngoại ban mưng mủ toàn thân cấp tính, phù mạch.

Mắt bạch cầu hạt, giảm tiêu cầu, ban xuất huyết giảm tiêu cầu.

Viêm gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Uống thuốc vào bữa ăn.

Liều lượng và cách dùng

Dạng viên bao phim 20 mg: Uống 1 viên/lần x 3 lần/ngày, uống cùng bữa ăn.

Dạng dung dịch uống đêm giọt 20 mg/ml: Uống 20 giọt/lần (1 ml/lần) x 3 lần/ngày, uống cùng bữa ăn.

Dạng viên nén bao phim giải phóng kéo dài 35 mg, uống 1 viên/lần vào buổi sáng và buổi tối, uống cùng bữa ăn.

Bệnh nhân suy thận mức độ trung bình ($Cl_{cr} từ 30 - 60 \text{ ml/phút}$):

Dạng viên 20 mg hoặc dung dịch uống đêm giọt: Liều dùng khuyến cáo là 1 viên 20 mg/lần hoặc 1 ml (20 giọt) dung dịch uống đêm giọt/lần x 2 lần/ngày, sáng và tối, dùng cùng bữa ăn.

Với dạng viên 35 mg: Liều dùng khuyến cáo là 1 viên 35 mg dùng buổi sáng, cùng bữa ăn.

Bệnh nhân cao tuổi: Bệnh nhân cao tuổi có thể có mức độ nhạy cảm trimetazidin cao hơn bình thường do sự suy giảm chức năng thận theo tuổi tác. Cần thận trọng khi tính toán liều dùng đối với bệnh nhân cao tuổi (xem thêm phần Chống chỉ định và phần Thận trọng).

Trẻ em: Mức độ an toàn và hiệu quả của trimetazidin đối với bệnh nhân dưới 18 tuổi chưa được đánh giá. Hiện không có dữ liệu trên đối tượng bệnh nhân này.

Tương tác thuốc

Hiện nay chưa thấy có tương tác với thuốc nào. Trimetazidin không phải là một thuốc gây cảm ứng cũng như không phải là một thuốc gây ức chế enzym chuyển hóa thuốc ở gan và như vậy có nhiều khả năng trimetazidin không tương tác với nhiều thuốc chuyển hóa ở gan.

Dù sao vẫn cần thận trọng theo dõi khi phối hợp với một thuốc khác.

Độ ổn định và bảo quản

Dạng viên bao đóng trong lọ kín, bảo quản dưới 30 °C ở nơi khô ráo.

Dạng sirô: Sau khi đã mở nắp, bảo quản tối đa được 30 ngày.

Thông tin qui chế

Trimetazidin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Anpectivas tab.; Antavas; Antricar; Bostarel 20; Bustidin 20; Cadivastal; Cardimax-20; Carvisan-MR; Chorsamine-20; Cophatazel; Deltagard 20; Eftifarene; Feelnor; Glotaren 20; Hanatrizidine; Hataszel; Hismedan; Lusazym; Medirel; Meditazen; Metazecidine; Metazrel; Metazydyna; Miazidin; Neotazin; Neotazin MR; Neotazin MR; Opecartrim; Predu XL; Pukas; Quidonan; Ramogard 20; Tipharel; Triamed; Triptazidin; Trisova; Tritasdine; Trizad; Vacolaren; Valmarrine; Vamtrel; Vartel; Vashasan 20; Vaslasell; Vasogard 20; Vasomet-20; Vaspycar MR; Varsranta; Vastarel; Vastazidin; Vastec; Vastrim; Vatalizel; Vatzatel; Vikasfaren 20; Vosfarel - Domesco; Zidimet; Bustidin MR; Becotarel; Raterel; Vaspycar.

TRIMETHOPRIM

Tên chung quốc tế: Trimethoprim.

Mã ATC: J01EA01.

Loại thuốc: Kháng khuẩn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 100 mg; 200 mg.

Dung dịch uống: 50 mg/ml.

Thuốc tiêm: 20 mg/ml (dưới dạng lactat).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Trimethoprim là một diaminopyrimidin kháng khuẩn. Trimethoprim có tác dụng kìm khuẩn hoặc diệt khuẩn tùy thuộc vào điều kiện phát triển của vi khuẩn, ví dụ, mủ có thể làm giảm hoạt tính của trimethoprim vì sự có mặt của thymin và thymidin.

Trimethoprim là chất ức chế enzym dihydrofolat-reductase. Ái lực của thuốc đối với enzym này của vi khuẩn mạnh hơn nhiều của người. Vì vậy, thuốc ức chế sự biến đổi acid dihydrofolic của vi khuẩn thành acid tetrahydrofolic, là chất cần thiết cho quá trình sinh tổng hợp của acid amino, purin, thymidin, DNA thiết yếu.

Phổ tác dụng: Trimethoprim có tác dụng với nhiều loại vi khuẩn Gram âm và Gram dương hiếu khí và một số loài động vật nguyên sinh.

Gram dương: Các chủng Gram dương nhạy cảm gồm: Cầu khuẩn *Staphylococcus aureus*, liên cầu khuẩn *Streptococcus pyogenes*, *Str. pneumoniae* và *viridans streptococci*. Đối với cầu khuẩn ruột, độ nhạy cảm của thuốc bị giảm khi có mặt của folat. Một số loài nhạy cảm khác như *Listeria*, *Corynebacterium diphtheriae* và Gram dương *bacilli*.

Gram âm: Trong số các vi khuẩn Gram âm, phần lớn vi khuẩn đường ruột nhạy cảm với thuốc. Một số chủng nhạy cảm vừa gồm: *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Hafnia*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Providencia*, *Salmonella*, ít nhạy cảm với *Serratia*, *Shigella* và *Yersinia*. Một số chủng nhạy cảm khác gồm *Legionella*, *Vibrio*, *Haemophilus influenzae* và *H. ducreyi*.

Kháng thuốc: Vi khuẩn kháng trimethoprim có thể do nhiều cơ chế. Trong lâm sàng, kháng thuốc thường do các dihydrofolate reductase kháng trimethoprim thông qua plasmid: Các gen như vậy có thể sát nhập vào thể nhiễm sắc thông qua transposon. Kháng thuốc cũng có thể do sản xuất quá mức dihydrofolate reductase, thay đổi tính thẩm của tế bào vi khuẩn, hoặc do các chủng đột biến bản chất kháng trimethoprim vì chúng phụ thuộc vào thymin và thymidin ngoại sinh để phát triển. Mặc dù lo ngại vi khuẩn kháng thuốc nhanh

khi dùng trimethoprim đơn độc, nhưng chưa được chứng minh rõ ràng. Các chủng vi khuẩn ký sinh thường kháng thuốc ở các mức độ khác nhau như *Brucella*, *Neisseria* và *Nocardia*. *Mycobacterium tuberculosis* kháng thuốc nhưng *M. marinum* không kháng. *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydiaceae*, *Mycoplasma* spp., *Rickettsia* spp. và xoắn khuẩn cũng kháng.

Trimethoprim cũng có một số tác dụng với *Pneumocystis jirovecii* và một số động vật nguyên sinh như *Naegleria*, *Plasmodium* và *Toxoplasma*.

Trimethoprim có thể dùng đơn độc để điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp, viêm tiền liệt tuyến, lỵ *Shigella*, nhiễm *Salmonella* đặc biệt là đối với phòng và điều trị nhiễm khuẩn đường niệu.

Trimethoprim có tác dụng hiệp đồng mạnh với các sulfonamide vì cơ chế tác dụng có tính chất bổ xung lẫn nhau, tác động đến các giai đoạn khác nhau trong chuyển hóa folat, vì vậy thuốc có thể dùng phối hợp với các sulfonamide (xem Co-trimoxazol hay trimethoprim - sulfamethoxazol). Trong một vài trường hợp, dùng riêng tốt hơn phối hợp, thí dụ như đợt cấp của viêm phế quản mạn tính, trimethoprim khuyếch tán tốt vào trong màng nhày phế quản bị viêm, nhưng vẫn có tác dụng tốt, trong khi sulfamethoxazol chỉ ở trong máu, không tới được nơi nhiễm khuẩn. Điều đó dẫn đến kết luận là, điều trị viêm phế quản mạn đợt cấp, chỉ cần dùng riêng trimethoprim. Một mặt vẫn có tác dụng, mặt khác làm giảm đáng kể tác dụng có hại của sulfamethoxazol.

Dược động học

Trimethoprim được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh trong máu đạt được sau 1 - 4 giờ là 1 microgam/ml sau khi uống liều 100 mg. Thuốc gắn với protein huyết tương khoảng 45%. Trimethoprim phân bố trong nhiều mô và các dịch gồm thận, gan, phổi, dịch phế quản, nước bọt, thủy dịch ở mắt, tuyến tiền liệt và dịch âm đạo. Thuốc đi qua hàng rào nhau thai và có trong sữa mẹ. Nửa đời của thuốc là 8 - 10 giờ ở người lớn và ít hơn ở trẻ em, kéo dài hơn trong suy thận và ở trẻ sơ sinh. Trimethoprim đào thải chủ yếu qua thận thông qua lọc cầu thận và bài tiết ở ống thận, chủ yếu dưới dạng không đổi. Khoảng 40 - 60% liều được đào thải qua thận trong 24 giờ. Trimethoprim có thể bị loại khỏi máu qua lọc máu.

Chỉ định

Đợt cấp của viêm phế quản mạn.

Dụ phòng lâu dài nhiễm khuẩn tiết niệu tái phát.

Nhiễm khuẩn tiết niệu dưới cấp tính do vi khuẩn nhạy cảm với trimethoprim.

Viêm tai giữa cấp do các chủng nhạy cảm với thuốc. Không chỉ định điều trị kéo dài hoặc uống dự phòng.

Viêm phổi do *Pneumocystis carinii* (phối hợp với sulfamethoxazol hoặc với dapson).

Chống chỉ định

Suy gan nặng, suy thận nặng, thiếu máu nguyên hồng cầu không lò do thiếu acid folic. Quá mẫn với trimethoprim hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Một số nhà sản xuất khuyến cáo không được dùng cho người có độ thanh thải creatinin dưới 15 ml/phút.

Thận trọng

Không nên dùng cho bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với thuốc, nên dừng thuốc ngay nếu thấy các vết mẩn ngứa ở da.

Theo dõi cẩn thận đối với người bị bệnh thận, để đề phòng tích lũy và ngộ độc.

Không nên dùng cho người bị bệnh thận nặng trừ khi nồng độ thuốc trong máu được kiểm soát.

Nên thận trọng khi sử dụng cho người bị bệnh gan nặng vì sự hấp thu và chuyển hóa thuốc bị thay đổi.

Nên kiểm tra định kỳ công thức máu trong đợt điều trị trimethoprim dài ngày. Phải đến ngay cơ sở y tế nếu có các dấu hiệu như sốt, ho, nỗi mẩn, loét miệng, phát ban xuất huyết, bầm tím hoặc chảy máu. Không nên dùng cho người bị rối loạn huyết học nặng.

Suy thận, người cao tuổi, nên chú ý giám liều.

Cần chú ý đối với người bị thiếu hụt hoặc có thể bị thiếu hụt folat đặc biệt là điều trị kéo dài với liều cao.

Trimethoprim có thể gây trở ngại các phép thử chẩn đoán như định lượng methotrexat trong huyết thanh, phản ứng Jaffe' đối với creatinin. Chưa có bằng chứng về sự an toàn đối với trẻ sơ sinh dưới 2 tháng tuổi. Chưa có bằng chứng về hiệu quả điều trị viêm tai giữa ở trẻ sơ sinh dưới 6 tháng tuổi.

Thời kỳ mang thai

Thí nghiệm trên động vật với liều cao, trimethoprim có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa acid folic và gây quái thai trong giai đoạn hình thành các cơ quan. Bởi vậy, trimethoprim chỉ dùng trong những chỉ định rất nghiêm ngặt cho người mang thai và điều quan trọng là kiểm tra tình trạng acid folic và bổ sung acid folic cho người mẹ. Tốt nhất là tránh dùng.

Thời kỳ cho con bú

Trimethoprim phân bố vào trong sữa. Trimethoprim gây cản trở chuyển hóa acid folic vì vậy phải thận trọng khi dùng cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phản ứng có hại xảy ra chủ yếu trên da, đường tiêu hóa và thường gặp khi dùng liều cao, kéo dài.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, viêm lưỡi.

Da: Ngứa, phát ban, viêm lưỡi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau đầu, mờ mắt, chóng mặt.

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin, giảm bạch cầu.

Tiêu hóa: Chán ăn, ỉa chảy.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Gan: Tăng men gan, tăng transaminase, vàng da, ứ mật, suy gan hoại tử.

Toàn thân: Sốt, phản ứng phản vệ, phù mạch và bệnh huyết thanh.

Tiết niệu - sinh dục: Tăng BUN, tăng creatinin và urê huyết thanh.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giáp, viêm miệng.

Thận: Tăng BUN và creatinin huyết thanh.

Máu: Thiếu máu nguyên hồng cầu không lòi, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan huyết, mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu.

TKTW: Viêm màng não vô khuẩn, trầm cảm, sốt.

Da: Bong tróc da, Hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, nhạy cảm ánh sáng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc nếu có biểu hiện ngoại ban, vì có thể dẫn đến hội chứng Stevens-Johnson.

Dùng ngay thuốc nếu có dấu hiệu thiếu máu nguyên hồng cầu không lòi và suy tụy. Nên dùng acid folinic hoặc calci folinat 5 - 15 mg/ngày để phục hồi công thức máu bình thường.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc uống:

Trẻ nhỏ > 6 tháng tuổi và trẻ em: Viêm tai giữa cấp: 10 mg/kg/ngày, chia 2 lần, dùng 10 ngày.

Trẻ nhỏ và trẻ em < 12 tuổi: Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: 4 - 6 mg/kg/ngày, chia 2 lần, dùng 10 ngày.

Trẻ em ≥ 12 tuổi và người lớn: Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: Uống 100 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 10 ngày hoặc 200 mg/lần/ngày, trong 10 ngày.

Dự phòng nhiễm khuẩn đường tiết niệu: 100 mg/ngày, ngày 1 lần. Viêm phổi do *Pneumocystis carinii*: 20 mg/kg/ngày, chia 4 lần. Phối hợp với dapson 100 mg/lần/ngày trong 21 ngày.

Viêm phế quản mạn tính đợt cấp ở người lớn: Uống 100 mg/lần, cách nhau 12 giờ hoặc 200 mg/lần, cách nhau 24 giờ. Uống trong 10 ngày. Điều trị có thể kéo dài hơn (4 - 16 tuần) đối với viêm tuyễn tiền liệt.

Thuốc tiêm: Tiêm tĩnh mạch hoặc truyền nhỏ giọt dưới dạng lactat, liều được tính theo dạng base.

Người lớn: 150 - 250 mg/lần, 2 lần/ngày (cách nhau 12 giờ).

Trẻ em: Liều bằng liều thuốc uống (8 mg/kg/ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần).

Người lớn suy thận liều dùng như sau:

$Cl_{cr} > 30 \text{ ml/phút}$, xem liều thường dùng cho người lớn;

$Cl_{cr} : 15 - 30 \text{ ml/phút}$, 50% liều thường dùng;

$Cl_{cr} < 15 \text{ ml/phút}$, không khuyến cáo dùng.

Tương tác thuốc

Sử dụng đồng thời trimethoprim và phenytoin làm tăng nửa đời sinh học của phenytoin lên 50% và giảm 30% độ thanh thải của phenytoin do trimethoprim ức chế chuyển hóa phenytoin ở gan. Khi dùng trimethoprim đồng thời với phenytoin phải theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu nhiễm độc phenytoin và giảm liều phenytoin nếu cần. Nguy cơ ngộ độc thận tăng khi sử dụng đồng thời trimethoprim và ciclosporin.

Các chất đối kháng folat như methotrexat, pyrimethamin khi sử dụng đồng thời với trimethoprim có thể làm tăng tỷ lệ bị thiếu máu nguyên hồng cầu không lòi.

Tránh dùng đồng thời trimethoprim với BCG, dofetilid.

Trimethoprim có thể làm tăng tác dụng của: Chất ức chế ACE, amantadin, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II, thuốc chống đái tháo đường, azathioprin, carvedilol, dapson, dofetilid, eplerenon, fosphenytoin, lamivudin, memantin, mercaptopurin, methotrexat, phenytoin, pralatrexat, procainamid, repaglinid, spironolacton, vareniclin.

Tác dụng của trimethoprim có thể tăng bởi: Amantadin, conivaptan, dapson, memantin.

Trimethoprim có thể làm giảm tác dụng của BCG, vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén và dung dịch ở 15 - 25 °C. Tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Trimethoprim tiêm (có chứa lactat) không được trộn lẫn với các dung dịch kháng khuẩn khác bao gồm cả sulfonamid do tương kỵ. Dung dịch tiêm trimethoprim không được pha loãng trong dung dịch có chứa clorid do nguy cơ kết tủa trimethoprim hydrochlorid, nhưng có thể pha loãng với dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch natri lactat.

Quá liều và xử trí

Ngộ độc cấp: Các dấu hiệu quá liều cấp với trimethoprim có thể xuất hiện sau khi uống từ 1 g trở lên. Có biểu hiện buồn nôn, nôn, đau đầu, chóng mặt, lú lẫn, trầm cảm, suy giảm tủy xương.

Xử trí: Rửa dạ dày. Acid hóa nước tiểu để tăng đào thải trimethoprim. Thảm phân máu có hiệu quả khá (thảm phân màng bụng không hiệu quả).

Ngộ độc mạn: Thường xảy ra khi điều trị liều cao, hoặc kéo dài với dấu hiệu: Suy tủy (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu nguyên hồng cầu không lòi).

Xử trí: Ngừng dùng trimethoprim. Tiêm tĩnh mạch leucovorin 3 - 6 mg mỗi ngày, trong 5 - 7 ngày, để hồi phục lại chức năng tạo máu bình thường.

Thông tin qui chế

Trimethoprim có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược thuộ phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

TRIPROLIDIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Triprolidine hydrochloride.

Mã ATC: R06AX07.

Loại thuốc: Kháng histamin thế hệ 1, chất đối kháng thụ thể H₁.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén triprolidin 2,5 mg hoặc viên triprolidin 2,5 mg + pseudoephedrin 60 mg.

Sirô triprolidin 0,25 mg/ml hoặc dạng sirô triprolidin 1,25 mg + pseudoephedrin 30 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Triprolidin hydrochlorid, một dẫn chất của propylamin (alkylamin), là một thuốc kháng histamin thế hệ 1. Triprolidin úc chế tác dụng của histamin do úc chế thụ thể H₁, cũng có tác dụng gây buồn ngủ nhẹ và kháng muscarin. Thuốc được coi là tương đối ít gây an thần (ngủ) hơn các kháng histamin truyền thống dẫn xuất từ ethanolamin, phenothiazin và ethylenediamin. Triprolidin có vừa đời thải trừ và thời gian tác dụng ngắn hơn so với đa số các kháng histamin alkylamin khác.

Triprolidin được dùng theo đường uống để điều trị triệu chứng một số bệnh dị ứng và thường được phối hợp với một số thuốc khác để điều trị ho, cảm lạnh.

Ngoài ra triprolidin hydrochlorid cũng được dùng bôi ngoài da, tuy nhiên có nguy cơ gây mẩn cảm.

Dược động học

Sau khi uống, thuốc được hấp thu tốt ở óng tiêu hóa. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu của thuốc. Thuốc được chuyển hóa ở gan. Tác dụng xuất hiện 15 - 60 phút sau khi uống thuốc và kéo dài từ 4 - 6 giờ. Một nửa liều uống được carboxyl hóa và được đào thải theo nước tiểu. Nửa đời của thuốc là 3 - 5 giờ hoặc hơn. Thuốc phân bố được vào sữa mẹ.

Chỉ định

Điều trị các triệu chứng của dị ứng như mày đay, viêm mũi dị ứng, ngứa. Triprolidin và pseudoephedrin hydrochlorid thường được kết hợp để điều trị viêm mũi. Triprolidin cũng có mặt trong nhiều chế phẩm chữa triệu chứng ho và cảm lạnh.

Chống chỉ định

Dị ứng với triprolidin hoặc với bất cứ thành phần nào của chế phẩm.

Cơn hen cấp.

Glôcôm góc đóng.

Đang được điều trị bằng thuốc úc chế monoaminoxydase hoặc mới ngừng dùng thuốc này chưa được hai tuần (nếu dùng triprolidin phối hợp với pseudoephedrin).

Trẻ em dưới 4 tháng tuổi.

Thận trọng

Tình trạng buồn ngủ là vấn đề chủ yếu khi dùng thuốc. Cần thận trọng khi dùng cho người lái xe, vận hành máy...

Người bị suy gan nặng hoặc uống rượu khi dùng thuốc sẽ làm tăng nguy cơ gây buồn ngủ.

Cần thận trọng khi dùng triprolidin cho người bị suy thận và phải giảm liều.

Do có tác dụng kháng muscarin nên cần phải thận trọng khi dùng cho người bị phì đại tuyến tiền liệt, bí tiểu tiện, hẹp môn vị tá tràng.

Cần thận trọng khi dùng thuốc cho người bị động kinh do đái khí gây co giật.

Trẻ nhỏ và người trên 60 tuổi dễ bị các tác dụng phụ của thuốc (úc chế TKTW và hạ huyết áp) và các triệu chứng thường nặng hơn nên khi dùng phải thận trọng.

Cần thận trọng khi dùng dạng phối hợp triprolidin với pseudoephedrin cho người tăng huyết áp, có bệnh tim, cường giáp, đái tháo đường, gây mê bằng thuốc gây mê halogen bay hơi.

Phải ngừng uống triprolidin 4 ngày trước khi làm phản ứng dị ứng bì.

Thời kỳ mang thai

Không thấy có dị dạng thai hoặc độc lên thai ở một số phụ nữ mang thai dùng triprolidin. Tuy nhiên dữ liệu về tác dụng của thuốc trên phụ nữ mang thai còn ít, chưa đủ để kết luận.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc được bài tiết qua sữa mẹ. Chưa có số liệu ghi nhận có ADR đến trẻ bú mẹ khi người mẹ đang cho con bú dùng triprolidin hydrochlorid. Có thể dùng thuốc cho mẹ trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Buồn ngủ, chóng mặt, mệt mỏi, phối hợp kém.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Mắt: Nhìn mờ.

Tiết niệu: Bí tiểu tiện, tiểu tiện ít.

Tiêu hóa: Khô miệng, mũi, họng.

Toàn thân: Cảm giác tức ngực, đau đầu.

Các tác dụng này là do tác dụng kháng muscarinic của thuốc.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan huyết.

Huyết áp: Tụt huyết áp tư thế.

Thính giác: Ù tai.

Toàn thân: Phản ứng dị ứng và miễn dịch chéo với các thuốc khác.

Hệ TKTW: Hưng cảm, bị kích thích, nhất là ở trẻ nhỏ gây mất ngủ, quấy khóc, tim nhanh, run đầu chí, co giật. Làm xuất hiện con động kinh ở người có tổn thương khu trú trên vỏ não.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Uống nhiều nước hoặc ngâm đá, ngâm kẹo, để làm giảm khô miệng. Cà phê hoặc chè làm giảm chứng buồn ngủ.

Ngừng thuốc hoặc thay bằng các thuốc kháng histamin thế hệ 2 nếu các triệu chứng nặng và kéo dài.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Phải uống thuốc lúc no để giảm kích thích lên óng tiêu hóa.

Liều dùng:

Liều dùng tùy thuộc vào đáp ứng và dung nạp của người bệnh và nên hỏi ý kiến thầy thuốc khi dùng cho trẻ từ 4 tháng tuổi - 6 tuổi. Liều dùng thông thường như sau:

Người lớn và trẻ trên 12 tuổi (dùng dạng viên nén): 2,5 mg, 4 - 6 giờ một lần; tối đa 10 mg/ngày.

Trẻ em 6 - 12 tuổi (dùng dạng sirô): 1,25 mg (1 thìa cà phê), 4 - 6 giờ một lần; tối đa 5 mg/ngày.

Trẻ em 4 - 6 tuổi (dùng dạng sirô): 0,938 mg (3/4 thìa cà phê), 4 - 6 giờ một lần; tối đa là 3,744 mg/ngày.

Trẻ em 2 - 4 tuổi (dùng dạng sirô): 0,625 mg (1/2 thìa cà phê), 4 - 6 giờ một lần; tối đa là 2,5 mg/ngày.

Trẻ em 4 tháng - 2 tuổi (dùng dạng sirô): 0,313 mg (1/4 thìa cà phê), 4 - 6 giờ một lần; tối đa là 1,25 mg/ngày (5 ml).

Khi dùng chế phẩm phối hợp triprolidin hydrochlorid với thuốc khác (ví dụ với pseudoephedrin hydrochlorid) liều dùng được tính như khi dùng triprolidin hydrochlorid đơn độc.

Tương tác thuốc

Triprolidin cũng như các thuốc kháng histamin khác, đều làm tăng tác dụng của các thuốc ức chế hệ TKTW như rượu, các barbituric, thuốc ngủ, các opioid, các thuốc an thần và thuốc liệt thần kinh. Không dùng đồng thời các thuốc này với triprolidin.

Các thuốc ức chế monoaminoxydase (IMAO) có thể làm tăng tác dụng kháng muscarin của triprodilin và của thuốc kháng histamin khác.

Thuốc kháng histamin như triprolidin có tác dụng hiệp đồng với các thuốc kháng muscarin như atropin, thuốc chống trầm cảm ba vòng và các hợp chất tương tự.

5-HTP, GABA, lá Cỏ ban, melatonin, cây Nữ lang làm tăng tác dụng gây ngủ của triprolidin. Cần thận trọng khi dùng đồng thời các thuốc này.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ bao gói kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng trực tiếp. Không được để đồng bằng dạng sirô hoặc dung dịch.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Là các triệu chứng hệ TKTW bị ức chế hoặc bị kích thích, huyết áp hạ rất thấp, khó thở, co giật, mất ý thức, rất khô ở miệng, mũi, họng, sốt cao, co giật.

Xử trí: Ngừng dùng thuốc ngay. Nếu có thể: Gây nôn, uống than hoạt.

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Triprolidin hydrochlorid có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

TROPICAMID

Tên chung quốc tế: Tropicamide.

Mã ATC: S01FA06.

Loại thuốc: Thuốc giãn đồng tử, kháng muscarin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch nhỏ mắt 0,5% (15 ml) và 1% (2 ml, 3 ml, 15 ml).

(Một số biệt dược có chứa chất bảo quản benzalkonium clorid 0,01%).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tropicamid là một amin bậc ba kháng muscarin tổng hợp có tác dụng tương tự atropin, cả ở trung tâm và ở ngoại biên, nhưng làm giãn đồng tử và liệt cơ mi nhanh hơn và ngắn hơn. Sau khi nhỏ thuốc vào mắt, tropicamid ức chế tác dụng của acetylcholin làm cơ co thắt đồng tử giãn ra, và cơ giãn đồng tử không bị đối kháng, nên đồng tử giãn rộng. Kích thích cholinergic (do acetylcholin) đối với cơ mi điều tiết của thủy tinh thể cũng bị chặn lại. Tác dụng kháng acetylcholin của tropicamid làm giãn đồng tử và liệt thể mi (liệt điều tiết). Nhưng khi có giãn đồng tử không nhất thiết là có đủ liệt thể mi. Giãn đồng tử tối đa xuất hiện 20 - 40 phút sau khi nhỏ thuốc và kéo dài 6 giờ; tác dụng liệt cơ mi xuất hiện tối đa sau 30 phút và thời gian tác dụng ngắn hơn. Khả năng điều tiết mắt hồi phục hoàn toàn trong vòng 6 giờ. Cả hai nồng độ 0,5% và 1% tropicamid đều làm giãn đồng tử, nhưng nồng độ 0,5% làm giãn đồng tử và chỉ làm liệt nhẹ thể mi.

Chỉ định

Làm giãn đồng tử tại chỗ trong một thời gian ngắn trước khi khám đáy mắt.

Làm liệt cơ mi trong một thời gian ngắn để thăm khám mắt (soi đáy mắt, đo khúc xạ).

Đối với trẻ em, không dùng để làm liệt cơ mi mà phải dùng một tác nhân mạnh hơn ví dụ như atropin.

Chống chỉ định

Glôcôm góc đóng hoặc góc tiền phùng hẹp.

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Không được dùng chế phẩm có chất bảo quản benzalkonium clorid khi người bệnh mang kính tiếp xúc mềm.

Thận trọng

Khi dùng cho người cao tuổi vì hay có glôcôm góc đóng (làm tăng nhãn áp) hoặc có phì đại tuyến tiền liệt (gây bí đái).

Khi dùng cho trẻ em hoặc người dễ nhạy cảm với các alcaloid của beladon do nguy cơ tăng độc tính toàn thân.

Khi dùng cho mắt bị viêm vì sung huyết làm tăng hấp thụ thuốc ở kết mạc.

Phải chờ khi mắt nhìn rõ mới được lái xe hoặc điều khiển máy móc. Cần án vào ống dẫn lệ ít nhất 1 phút trong và sau khi tra thuốc để hạn chế sự hấp thu thuốc, gây độc.

Tropicamid có thể gây tăng nhãn áp.

Sử dụng thận trọng ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ vì thuốc có thể gây nên một số phản ứng rối loạn TKTW.

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ bằng chứng về tác dụng có hại của thuốc nhưng cũng chưa đủ tài liệu về an toàn, nên chỉ dùng khi thật cần.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết rõ thuốc có tiết vào sữa mẹ hay không. Nên sử dụng thận trọng ở người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tại chỗ: Tăng nhãn áp, chói, nhức mắt (do đồng tử giãn rộng).

Nếu tra thuốc kéo dài gây kích ứng tại chỗ, gây sung huyết, phù, viêm kết mạc.

Toàn thân: Khô miệng, đỏ bừng mặt, da khô.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Phát ban và trướng bung ở trẻ em.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

(Thuộc vào loại dùng quá liều hoặc rất nhạy cảm với thuốc).

Nhip tim chậm sau đó nhịp nhanh, kèm theo đánh trống ngực và loạn nhịp; rối loạn tâm thần, hành vi; trụy tim mạch.

Liều lượng và cách dùng

Giãn đồng tử để khám đáy mắt: 1 - 2 giọt dung dịch 0,5%, nhỏ 15 - 20 phút trước khi khám. Nhắc lại 30 phút 1 lần nếu cần thiết. Đôi với người bệnh bị viêm mống mắt nặng, có thể dùng các dung dịch thuốc có nồng độ cao hơn.

Liệt thể mi để đo độ khúc xạ mắt: Để làm liệt thể mi hoàn toàn trong đo khúc xạ, nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch 1%, 5 phút sau nhắc lại. Khám trong vòng 30 phút kể từ lần nhỏ thuốc thứ 2. Nếu trong vòng 20 - 30 phút sau khi tra thuốc mà người bệnh chưa được thăm khám thì cần tra thêm 1 giọt thuốc để kéo dài tác dụng.

Tương tác thuốc

Tropicamid phối hợp với các thuốc kháng acetylcholin khác làm tăng tác dụng kháng cholinergic và tác dụng lên TKTW và ngoại biên. Hậu quả có thể rất nguy hiểm.

Tropicamid và các thuốc có tác dụng kháng muscarin khác như amantadin, một số thuốc kháng histamin, phenothiazin, thuốc ức chế MAO và thuốc chống trầm cảm ba vòng: Làm tăng tác dụng của tropicamid.

Tropicamid làm ảnh hưởng đến hấp thu của một số thuốc do làm giảm nhu động dạ dày.

Tropicamid có thể đối kháng với các tác dụng trong đường tiêu hóa của cisaprid, domperidon, metoclopramid.

Tropicamid và các thuốc giống giao cảm có thể làm giảm tác dụng của nhau.

Tropicamid có thể làm cản trở tác dụng giảm nhăn áp của các thuốc carbachol, pilocarpin hoặc thuốc nhỏ mắt ức chế cholinesterase.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở chỗ mát, tránh ánh sáng, tránh đông lạnh, trong lọ nút kín, nhiệt độ thích hợp từ 8 - 27 °C. Chỉ dùng trong vòng 1 tháng sau khi đã mở nắp.

Quá liều và xử trí

Ngô độc toàn thân có thể xảy ra khi nhỏ mắt, nhất là ở trẻ em.

Triệu chứng: Đau đầu, tim đập nhanh, nóng hoặc đỏ bừng mặt, khô mồm, khô da (phát ban ở trẻ em), nhìn mờ, mạch nhanh và không đều, sốt, trướng bụng ở trẻ em, co giật, ảo giác, buồn ngủ bất thường, mất phối hợp thần kinh - cơ.

Xử trí: Nếu nhỏ mắt: Rửa mắt bằng nước. Nếu do uống nhầm, phải gây nôn hoặc rửa dạ dày. Điều trị triệu chứng, hỗ trợ. Ở trẻ em nên đắp khăn ấm.

Thông tin qui chế

Tropicamid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Mydriacyl, Suntropicamet.

URÊ

Tên chung quốc tế: Carbamide (urea).

Mã ATC: B05BC02, D02AE01.

Loại thuốc: Thuốc da liễu, lợi tiểu thẩm thấu. Thuốc kích thích tử cung.

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem bôi tại chỗ 10%, 20%, 39%, 40%, 50%.

Nước súc, rửa 10%, 40%, 50%.

Thuốc mỡ 10%, 20%.

Bột đông khô 40 g urê để pha dung dịch tiêm truyền.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Urê (carbamid) được dùng chủ yếu dưới dạng kem hay mỡ ở nồng độ thích hợp để làm mềm da và giúp cho da luôn giữ được độ ẩm nhất định. Cơ chế tác dụng của urê là làm gầy các liên kết hydro bình thường của protein sừng, thông qua tác dụng hydrat hóa và tiêu keratin, thúc đẩy sự tróc vảy ở lớp sừng trong những trường hợp da bị sừng hóa và khô da (bệnh vẩy cá - ichthyosis, bệnh vẩy nến - psoriasis...). Urê cũng có tác dụng làm cho một số thuốc thẩm qua da nhanh hơn (ví dụ, thuốc có thể làm tăng tốc độ hấp thu của hydrocortison lên gấp 2 lần so với bình thường). Chính vì vậy, người ta thường đưa thêm hydrocortison 1% vào trong thành phần của thuốc để làm tác nhân chống viêm da.

Urê (carbamid) đã từng được dùng dưới dạng dung dịch tiêm để làm thuốc lợi niệu theo cơ chế thẩm thấu, đầu tiên được sử dụng qua đường tĩnh mạch để làm giảm áp lực sọ não do phù não và giảm nhăn áp trong thiên đầu thống (glòcôm) cấp, song vì có nhiều tác dụng phụ nên cho tới nay không được dùng nữa mà thay thế bằng manitol.

Dung dịch urê 40 - 50% được dùng để tiêm vào buồng ối để kết thúc mang thai trong 3 tháng thứ 2 của thai kỳ, tác dụng này có thể do sự giải phóng prostaglandin từ tế bào màng rụng (decidual cells) bị phá hủy bởi dung dịch urê ưu trương. Dung dịch urê ưu trương cùng với dung dịch oxytocin truyền tĩnh mạch liên tục đều để có con co tử cung đầy thai ra và bong nhau thai, tuy nhiên có thể khoảng 30 - 40% bệnh nhân sảy thai không hoàn toàn với cách này.

Urê đánh dấu bằng carbon-13 (¹³C) được dùng để chẩn đoán *in vivo* nhiễm khuẩn *Helicobacter pylori* dựa vào lượng ¹³C-carbon dioxyd do được trong hơi thở trước và sau khi uống một liều duy nhất ¹³C-urê, bởi vì *H. pylori* sinh ra urease thủy phân urê thành amonia và carbon dioxyd, vì vậy tạo ra một lượng ¹³C-carbon dioxyd thừa so với trước khi uống ¹³C-urê. Thử nghiệm này không được thực hiện trong vòng 4 tuần đã điều trị bằng kháng sinh và trong vòng 2 tuần điều trị cùng các chất ức chế tiết dịch vị.

Dược động học

Urê được hấp thu rất nhanh qua óng tiêu hóa, nhưng đồng thời cũng gây kích ứng dạ dày - ruột. Urê bị thủy phân tạo amoniac và carbon dioxyd rồi lại được tái tổng hợp thành urê. Urê được phân bố vào các dịch ngoài và trong tế bào, bao gồm bạch huyết (lympho), mật, dịch não tủy và máu; urê qua được hàng rào nhau thai và thẩm vào mắt.

Sau khi đưa vào buồng ối dung dịch urê 40 - 50%, khoảng 10% thuốc được khuếch tán nhanh vào máu người mẹ. Thuốc phân bố vào dịch nội và ngoại bào của tế bào bạch huyết, vào màng, dịch não tủy tương đương nồng độ thuốc trong máu, nồng độ BUN tối đa là 33 - 38 mg/ml đạt được trong vòng 4 giờ, nhưng nồng độ BUN trở lại bình thường sau 24 giờ.

Urê được bài xuất nguyên dạng qua nước tiểu, nửa đời thải trừ 1,17 giờ.

Chỉ định

Dùng tại chỗ: Điều trị bệnh vẩy cá, bệnh vẩy nến, tăng dày sừng. Tiêm tĩnh mạch: Điều trị tăng áp lực sọ não do phù não và tăng nhăn áp trong thiên đầu thống (glòcôm) cấp, nhưng vì nhiều tác dụng phụ nên manitol thường được ưa dùng hơn.

Tiêm vào buồng ối dung dịch urê 40 - 50% để kết thúc mang thai. Uống liều đơn ¹³C-urê: Chẩn đoán *in vivo* nhiễm khuẩn *Helicobacter pylori*.

Chống chỉ định

Những trường hợp quá mẫn với urê.

Người bệnh bị vô niệu do suy thận nặng hay không đáp ứng với liều thử thuốc qua đường tiêm tĩnh mạch; suy gan vì nếu tiêm thuốc thì có nguy cơ tăng amoniac huyết; xuất huyết nội sọ đang tiến triển. Người bệnh bị mất nước; có các bệnh rối loạn toàn thân như đái tháo nhạt, bệnh về máu.

Không dung nạp fructose có tính di truyền (thiếu hụt aldolase).

Thận trọng

Urê kích ứng hơn manitol, khi tiêm tĩnh mạch có thể gây huyết khối tĩnh mạch, viêm tĩnh mạch tại chỗ tiêm. Do đó không được tiêm truyền vào tĩnh mạch chi dưới của người cao tuổi. Tiêm tĩnh mạch nhanh có thể gây tan máu. Nguy cơ này có thể giảm khi dùng dung dịch glucose hoặc đường đào (invert sugar).

Không nên dùng urê ở những vùng gần mắt.

Thận trọng khi dùng thuốc ở mặt và những vùng da bị nứt nẻ hay bị viêm.

Thận trọng khi dùng thuốc đối với những người bệnh suy gan và suy thận nhẹ.

Khi dùng dung dịch urê ưu trương để kết thúc mang thai, người bệnh cần được theo dõi các triệu chứng như yếu cơ, ngứa lịm để biết nguy cơ mất điện giải, truyền tĩnh mạch dung dịch điện giải khi cần thiết. Cần kiểm tra cẩn thận để không bỏ sót biểu hiện rách cổ tử cung khi sử dụng urê cùng với oxytocin.

Đã có thông báo là nồng độ urê huyết tăng cao khi trẻ sơ sinh được điều trị bằng kem bôi da có chứa urê, vì vậy, không nên dùng tại chỗ bất kỳ thuốc urê nào cho trẻ sơ sinh.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu chứng minh về sự an toàn cho phụ nữ mang thai khi dùng urê. Nên dùng thận trọng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không dùng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những tác dụng phụ phổ biến khi tiêm tĩnh mạch urê là: Đau đầu, buồn nôn và nôn, gây kích ứng mô, gây đau tại chỗ tiêm và có thể bị hoại tử nếu tiêm ra ngoài tĩnh mạch. Tiêm truyền tĩnh mạch chỉ dưới có thể gây huyết khối nông hay sâu.

Chế phẩm urê thường được pha trong dung dịch đường đảo có chứa fructose. Fructose này có thể gây ra những phản ứng nghiêm trọng (hạ đường huyết, buồn nôn, nôn, run chân tay, ngất, mất phương hướng và thiếu niệu) ở những người bệnh không dung nạp fructose di truyền (thiếu hụt aldolase).

Dùng dung dịch urê ưu trương dòng thời với dung dịch oxytocin ở người mang thai lần đầu để kết thúc mang thai có thể gây rách hoặc thủng cổ tử cung, hoặc có thể gây sót nhau dẫn đến các biến hiện như chảy máu, sوت, nhiễm khuẩn, viêm màng dạ con. Hiếm khi xảy ra ia chảy, đông máu nội mạch lan tỏa không đầy đủ khi truyền nhỏ giọt dung dịch ưu trương urê.

Thuốc bôi có thể gây kích ứng da mẫn cảm.

Liều lượng và cách dùng

Dùng tại chỗ: Điều trị bệnh vảy cá, bệnh vảy nén, tăng dày sừng: Bôi kem hoặc thuốc xịt (lotion) có chứa 5 - 25% urê lên chỗ bị bệnh. Chế phẩm có nồng độ urê cao hơn từ 30 - 40% được dùng trong trường hợp nặng, loại có nồng độ 40% được dùng trong trường hợp bị bệnh ở móng. Bôi 2 lần/ngày.

Tiêm tĩnh mạch để điều trị tăng áp lực sẹo não do phù não và tăng nhăn áp trong thiên đầu thống (glôcôm) cấp: Người lớn, tiêm truyền dung dịch urê 30% trong dung dịch glucose 5 - 10% hay đường đảo 10% với tốc độ không quá 4 ml/phút với liều 0,5 - 1,5 g/kg thể trọng, tối đa 120 g/ngày. Trẻ em trên 2 tuổi: Tương tự liều người lớn. Trẻ em dưới 2 tuổi, liều 100 mg/kg thể trọng. Áp lực nội sọ hoặc nhăn áp có thể tăng trở lại trong khoảng 12 giờ sau khi tiêm.

Truyền nhỏ giọt vào buồng ối để kết thúc mang thai (gây chuyển dạ để trong trường hợp cần kết thúc mang thai trong 3 tháng thứ hai của thai kỳ, thai khoảng 16 tuần tuổi). Truyền nhỏ giọt vào buồng ối dung dịch urê 40 - 50%. Phải đảm bảo dung dịch urê ưu trương được đưa vào buồng ối. Kỹ thuật này phải được nhân viên y tế có đào tạo chuyên khoa thực hiện và phải làm ở bệnh viện nơi có đầy đủ trang thiết bị phẫu thuật và thiết bị để chăm sóc và hỗ trợ bệnh nhân trong trường hợp có tai biến. Các bước tiến hành như sau: Chuẩn bị dung dịch urê ưu trương để truyền vào buồng ối: Thêm vừa đủ một thể tích dung dịch tiêm dextrose 5% vào 80 g urê đông khô để tạo thành 150 - 200 ml dung dịch hồi chính có nồng độ urê khoảng 500 mg/ml (50%) hoặc 400 mg/ml (40%) tương ứng, pH của dung dịch khoảng 7 - 7,5.

Sau khi đưa kim tiêm truyền vào túi ối, lấy 1 ml dung dịch ối để xem xét, nếu dịch ối có máu thì phải điều chỉnh vị trí của kim tiêm truyền. Tiến hành rút hết dịch ối (khoảng 200 - 250 ml) để đảm bảo không tăng áp lực buồng ối và đảm bảo nồng độ dung dịch urê ưu trương trong buồng ối, sau đó đưa từ từ một thể tích tương đương dung dịch urê ưu trương vào buồng ối trong khoảng 20 - 30 phút, đồng thời theo dõi bệnh nhân. Nếu bất kỳ ADR nào xảy ra trong quá trình thực hiện thì phải dừng thuốc, xem xét bệnh nhân và quá trình thực hiện. Truyền dòng thời dung dịch oxytoxin loãng bắt đầu trong vòng 1 - 2 giờ truyền nhỏ giọt dung dịch urê ưu trương, tốc độ truyền dung dịch oxytocin khoảng 10 - 100 mili đơn vị/phút. Có thể đưa thêm 80 mg urê đông khô (pha nhu trên) truyền nhỏ giọt trong 48 giờ nếu chưa có đủ dấu hiệu chuyển dạ. Nếu bệnh nhân không đáp ứng với liều thứ hai của urê ưu trương thì tiếp tục truyền dung dịch oxytoxin loãng hoặc dùng thêm các biện pháp phù hợp.

Chẩn đoán in vivo nhiễm khuẩn Helicobacter pylori : Uống liều đơn ^{13}C -urê từ 50 mg, 75 mg hoặc 100 mg tùy theo yêu cầu của bộ sinh phẩm chẩn đoán sẽ sử dụng.

Tương tác thuốc

Urê có thể làm tăng bài tiết lithi qua thận. Có thể có tác dụng hiệp đồng với các thuốc lợi niệu khác kể cả các chất ức chế anhydrase carbonic. Arginin có thể làm tăng nitơ của urê trong máu và gây tăng kali huyết nặng ở những người bệnh bị suy thận.

Độ ổn định và bảo quản

Bột vô khuẩn urê dùng để tiêm ở dạng đông khô có chứa đệm acid citric, vì vậy natri hydroxyd có thể được thêm vào để điều chỉnh pH. Nên pha chế urê ngay trước khi dùng, nếu dùng không hết thì phải loại bỏ, dung dịch hồi chính được sử dụng vài giờ sau khi pha và trong 48 giờ nếu bảo quản ở 2 - 8 °C.

Phản ứng thu nhiệt sẽ kéo dài thời gian hòa tan dung dịch hồi chính, vì vậy để rút ngắn thời gian hòa tan thì cần làm ấm dung dịch hòa tan ở 60 °C ngay trước khi trộn với urê, dung dịch truyền cần đưa về nhiệt độ cơ thể khi sử dụng.

Không được tiệt trùng chế phẩm bằng nhiệt do tính không bền của urê.

Nên bảo quản các chế phẩm kem ở dưới 25°C. Không được đựng trong các bình hợp kim.

Tương kỵ

Không nên truyền urê cùng một lúc với máu toàn phần vì có thể gây tan huyết.

Quá liều và xử trí

Trong trường hợp bị đau rát tại chỗ bôi thuốc, cần phải rửa sạch kem thuốc và hỏi ý kiến thầy thuốc.

Thông tin qui chế

Urê có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Axcel Urea; Eusoftyl; Softerin.

UROKINASE

Tên chung quốc tế: Urokinase.

Mã ATC: B01AD04.

Loại thuốc: Thuốc tan huyết khối.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha tiêm: 25 000 đvqt, 100 000 đvqt, 300 000 đvqt, 600 000 đvqt.

Bột để pha dịch truyền động mạch vành hoặc truyền tĩnh mạch: 250 000 đvqt (với albumin người 250 mg, manitol 25 mg, và natri clorid 50 mg) (Abbokinase).

Bột để pha dung dịch, làm thông cathete: 5 000 đvqt, 9 000 đvqt (với gelatin, manitol, natri clorid, và natri dihydro phosphat khan) (Abbokinase open - Cath).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Urokinase là một protease có hai chuỗi polypeptid được phân lập từ nuôi cấy tế bào thận người, chứa cả 2 dạng urokinase trọng lượng phân tử cao và thấp. Urokinase trọng lượng phân tử cao là chất hoạt hóa plasminogen mạnh nhất. Ngược lại với các thuốc chống đông ngăn cản lan truyền cục huyết khối, urokinase gây tan huyết khối. Urokinase tác động trực tiếp trên hệ tiêu fibrin nội sinh để chuyển plasminogen thành plasmin là enzym thùy phân

protein. Plasmin phân giải fibrin, fibrinogen và những protein trợ đông khác trong huyết tương. Plasminogen có trong cục huyết khối và cục nghẽn mạch, do đó hoạt hóa do urokinase diễn ra bên trong và cả trên bề mặt cục huyết khối và cục nghẽn mạch. Tác dụng tiêu fibrin của urokinase thường mất đi trong vòng vài giờ nhưng thời gian thrombin tăng, nồng độ fibrinogen và plasminogen giảm trong huyết tương và tăng nồng độ các sản phẩm phân hủy của fibrinogen, còn fibrin có thể vẫn tồn tại 12 - 24 giờ sau khi ngừng truyền tĩnh mạch. Mặc dù theo dõi phòng thí nghiệm là quan trọng để biết chắc chắn có sự hoạt hóa thỏa đáng hệ tiêu fibrin (ví dụ, thời gian thrombin lớn hơn hai lần trị số kiểm chứng bình thường, 3 - 4 giờ sau khi bắt đầu liệu pháp), nhưng chưa thấy có sự tương quan giữa mức độ tiêu huyết khối hoặc nguy cơ biến chứng chảy máu với những kết quả xét nghiệm đánh giá tác dụng của urokinase trên động máu hoặc trên hệ tiêu fibrin.

Urokinase cũng gây tác dụng chống đông do nồng độ cao của những sản phẩm thoái giáng fibrinogen và fibrin. Trong nghẽn mạch phổi mới bị, kết quả chụp X quang mạch và đo huyết động chứng minh liệu pháp tan huyết khối tác dụng nhanh hơn so với liệu pháp heparin nhưng lợi ích này ngắn và chưa xác định được có làm giảm tử vong hoặc ngăn được tái phát. Trong huyết khối động mạch vành, phần lớn người bệnh được truyền động mạch vành urokinase, trong vòng 6 giờ sau khi xảy ra triệu chứng, có lưu thông máu trở lại ở mạch bị huyết khối.

Hiện nay sự quan tâm đến urokinase giảm đi vì thuốc này có những bất lợi của cả hai thuốc tan huyết khối khác hiện có. Giống như streptokinase, urokinase thiếu tính đặc hiệu đối với fibrin và do đó dễ gây tiêu fibrin mạch ở toàn cơ thể nhưng urokinase có lợi điểm là không có tính kháng nguyên. Prourokinase, là urokinase có một chuỗi polypeptid, có tính chọn lọc đối với cục động máu do gắn với fibrin trước khi hoạt hóa.

Dược động học

Urokinase không hấp thu qua đường tiêu hóa. Sau khi truyền tĩnh mạch, thuốc thanh thải nhanh khỏi tuần hoàn. Khi nghiên cứu với urokinase có gắn phóng xạ, dưới 25% hoạt tính phóng xạ tiêm vào ở lại trong máu và phần lớn hoạt tính phóng xạ xuất hiện trong gan và bàng quang trong vòng 15 phút. Sau khi tiêm tĩnh mạch, urokinase có nửa đời huyết tương 10 - 20 phút và được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Ở người suy giảm chức năng gan, nửa đời huyết tương có thể tăng. Một lượng nhỏ urokinase bài tiết qua nước tiểu và qua mật.

Chỉ định

Nghẽn mạch phổi:

Urokinase được chỉ định cho người lớn để: Làm tiêu cục nghẽn mạch phổi rất lớn, cấp tính, gây tắc động máu tới một thùy hoặc nhiều phân thùy; làm tiêu cục nghẽn mạch phổi kèm theo huyết động không ổn định, nghĩa là không duy trì được huyết áp khi không có biện pháp hỗ trợ. Cần khẳng định chẩn đoán bằng những biện pháp khách quan như chụp mạch phổi qua một tĩnh mạch ở chi trên, hoặc những phương pháp không xâm nhập như chụp cắt lớp phổi. Điều trị urokinase phải càng sớm càng tốt sau khi có triệu chứng của nghẽn mạch phổi, nên trước 7 ngày sau khi có triệu chứng.

Huyết khối động mạch vành:

Urokinase được chỉ định để làm tiêu cục huyết khối cấp tính làm tắc động mạch vành trong nhồi máu cơ tim xuyên thành tiến triển. Tiêm tĩnh mạch hoặc vào trong động mạch vành trong vòng 6 giờ sau khi có triệu chứng.

Thông (cathete) tĩnh mạch bị tắc:

Urokinase được chỉ định để làm thông ống thông tĩnh mạch, kể cả ống thông tĩnh mạch trung tâm, bị tắc do máu đông hoặc fibrin (sợi

huyết). Cũng có loại thuốc riêng để dùng trước cathete: Abbokinase Open-Cath.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với thuốc hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân mới phẫu thuật trong vòng 10 ngày, kể cả sinh thiết cơ quan, chọc mạch máu không ép được, chấn thương nặng, hồi sức tim phổi.

Chảy máu đường tiêu hóa nặng trong vòng 3 tháng.

Tiền sử bệnh tăng huyết áp (huyết áp tâm trương > 110 mmHg).

Rối loạn chảy máu hoặc đang chảy máu.

Tai biến mạch máu não trước đây hoặc khói u nội sọ hoạt động, đặc biệt chảy máu, phẫu thuật não hoặc cột sống trong vòng hai tháng.

Phình mạch tách.

Viêm màng ngoài tim cấp.

Thận trọng

Urokinase chỉ được dùng do bác sĩ có kinh nghiệm điều trị huyết khối tại bệnh viện có điều kiện chẩn đoán và theo dõi. Phải đánh giá cẩn thận toàn bộ tình trạng lâm sàng và tiền sử bệnh trước khi bắt đầu liệu pháp urokinase.

Nếu đã dùng heparin, phải ngừng heparin trong khi truyền tĩnh mạch urokinase để điều trị nghẽn mạch phổi, trừ khi heparin được dùng kết hợp với urokinase để tiêm truyền động mạch vành. Thời gian thrombin hoặc thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần phải nhỏ hơn hai lần trị số kiểm chứng bình thường trước khi bắt đầu liệu pháp tan huyết khối.

Trong khi truyền urokinase, có thể thực hiện những xét nghiệm về đông máu và/hoặc đo hoạt tính tiêu fibrin, nếu muốn. Tuy vậy, kết quả xét nghiệm không tiên đoán hiệu lực của thuốc hoặc nguy cơ chảy máu một cách đáng tin cậy. Phải thường xuyên quan sát đáp ứng lâm sàng, và phải kiểm tra những dấu hiệu quan trọng như mạch, nhiệt độ, tần số hô hấp và huyết áp, ít nhất cứ 4 giờ một lần. Không được đo huyết áp ở chi dưới để tránh bong cục huyết khối có thể có ở tĩnh mạch sâu.

Sau khi truyền tĩnh mạch urokinase để điều trị nghẽn mạch phổi, trước khi dùng lại heparin, thời gian thrombin và thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần phải nhỏ hơn hai lần giới hạn trên của trị số bình thường. Sau khi truyền động mạch vành urokinase, phải xác định những thông số đông máu, và tiếp tục liệu pháp heparin phù hợp.

Ở người có rung nhĩ hoặc những bệnh khác có nguy cơ nghẽn mạch não, liệu pháp urokinase có thể nguy hiểm do nguy cơ chảy máu ở vùng bị nhồi máu.

Nguy cơ do liệu pháp urokinase có thể tăng và phải được cân nhắc với lợi ích có thể có của liệu pháp này ở người mới được đại phẫu thuật (trong vòng 10 ngày), người có chảy máu đường tiêu hóa nặng, người có làm sinh thiết cơ quan, sinh đẻ, hoặc trước đây chọc mạch máu không ép được và người có nguy cơ cao huyết khối tim trái (ví dụ, hẹp van hai lá với rung nhĩ), viêm màng trong tim nhiễm khuẩn, mang thai, bệnh mạch não, bệnh võng mạc chảy máu, đái tháo đường, hoặc những khiếm khuyết về cầm máu, kể cả do bệnh gan hoặc thận nặng. Phải dùng urokinase rất thận trọng trong bất kỳ bệnh nào mà chảy máu là một nguy cơ đáng kể hoặc đặc biệt khó giải quyết do vị trí của nó.

Phải chú ý các vị trí tiêm, rạch da, đặt ống cathete vì nguy cơ chảy máu cao. Phải ép trực tiếp nơi tiêm ít nhất 30 phút. Nếu chảy máu tự phát nặng (không ép trực tiếp được), phải ngừng urokinase ngay.

Thời kỳ mang thai

Cho tới nay chưa có công trình nghiên cứu đầy đủ hoặc có kiểm chứng về việc dùng urokinase ở người mang thai, do đó chỉ nên dùng urokinase trong thời kỳ mang thai khi thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Vì không biết urokinase có phân bố trong sữa mẹ hay không, nên phải dùng thận trọng thuốc này ở người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR chủ yếu của tất cả các thuốc tan huyết khối là chảy máu. Tùy mục đích dùng urokinase để tạo một lượng plasmin đủ để tiêu lấp đọng fibrin trong mạch máu, nhưng các lấp đọng fibrin khác (như ở vị trí tiêm) để cầm máu cũng bị tiêu, nên có thể bị chảy máu ở vị trí đó. Các bệnh nhân có khiếm khuyết cầm máu từ trước có nguy cơ cao chảy máu tự phát.

Tình trạng cầm máu của người bệnh thay đổi với liệu pháp urokinase nhiều hơn so với liệu pháp heparin hoặc các thuốc chống đông thuộc dẫn chất coumarin.

Thường gặp, ADR >1/100

Tim mạch: Giảm huyết áp, loạn nhịp.

Da: Phù thâm kinh mạch.

Huyết học: Chảy máu ở nơi chấn thương xuyên da.

Mắt: Sung quanh hố mắt.

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Khác: Phản vệ.

Ít gặp, ADR <1/1 000

TKTW: Nhức đầu, rét run.

Da: Ban.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Huyết học: Thiếu máu.

Mắt: Chảy máu mắt.

Hô hấp: Chảy máu cam.

Khác: Vã mồ hôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu chảy máu ở vị trí xâm nhập không nặng, có thể tiếp tục liệu pháp urokinase và theo dõi chặt chẽ người bệnh; những biện pháp cụ bộ như băng ép phải được thực hiện ngay.

Nếu xảy ra chảy máu tự phát nặng, phải ngừng truyền urokinase ngay. Có thể dùng dịch truyền tăng thể tích huyết tương, trừ dextran, để bồi phụ thiếu hụt thể tích máu; nếu mất máu nhiều, truyền khói hồng cầu được dùng hơn là máu toàn bộ. Nếu cần đảo ngược nhanh tình trạng tiêu fibrin, có thể dùng thuốc chống tiêu fibrin như acid aminocaproic, mặc dù chưa có tư liệu chứng minh giá trị lâm sàng của acid aminocaproic trong kiểm soát chảy máu sau liệu pháp urokinase.

Điều trị triệu chứng thường đủ để giảm nhẹ trạng thái khó chịu do sốt gây bởi urokinase; tuy vậy không được dùng aspirin.

Sự tiêu nhanh cục huyết khối động mạch vành đôi khi có thể gây loạn nhịp nhĩ hoặc thất do tưới máu trở lại, cần phải điều trị ngay.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Để điều trị nghẽn mạch phổi, truyền tĩnh mạch urokinase qua một máy bơm truyền có khả năng chứa 195 ml. Để điều trị huyết khối động mạch vành, truyền urokinase vào tĩnh mạch hoặc vào trong động mạch vành. Để thông ống thông tĩnh mạch bị tắc, cho urokinase vào trong ống thông.

Bột urokinase để pha chỉ được pha bằng nước vô trùng, không có các chất bảo quản để tiêm, ngay trước khi dùng nếu thấy các sợi trong vẫn không làm giảm hiệu lực của dung dịch tiêm. Xoay nhẹ lọ tiêm, không lắc. Nếu dung dịch để tiêm tĩnh mạch bị sẫm màu không được dùng nữa. Dung dịch urokinase có thể phải lọc qua một màng lọc cellulose 0,45 micromet hoặc nhỏ hơn trước khi truyền.

Liều lượng:

Nghẽn mạch phổi:

Để điều trị nghẽn mạch phổi, người lớn liều urokinase thường dùng là 4 400 dvqt/kg pha với 15 ml dung dịch natri clorid 0,9%, tiêm

tĩnh mạch trong thời gian 10 phút (nghĩa là tốc độ bơm truyền đặt ở mức 90 ml/giờ), tiếp theo sau là truyền tĩnh mạch liên tục 4 400 dvqt/kg/giờ (nghĩa là tốc độ bơm truyền đặt ở mức 15 ml/giờ), trong 12 giờ. Để đảm bảo đưa đủ liều urokinase vào cơ thể, lượng thuốc còn lại trong ống thông phải làm sạch bằng một lượng dung dịch tiêm tĩnh mạch phải đặt xấp xỉ bằng lượng thuốc trong ống thông. Nói chung phải xác định thời gian thrombin 3 - 4 giờ sau khi bắt đầu liệu pháp để đảm bảo có sự hoạt hóa đầy đủ (nghĩa là thời gian thrombin lớn hơn hai lần trị số kiểm chứng bình thường) của hệ tiêu fibrin.

Vào lúc cuối của liệu pháp urokinase, cần thực hiện liệu pháp chống đông bằng truyền tĩnh mạch liên tục heparin, tiếp theo dùng một thuốc chống đông uống. Tuy vậy, không được bắt đầu liệu pháp heparin cho tới khi thời gian thrombin đã giảm tới mức nhỏ hơn hai lần trị số kiểm chứng bình thường (thường khoảng 3 - 4 giờ sau khi ngừng truyền urokinase).

Huyết khối động mạch vành và nhồi máu cơ tim:

Liệu pháp tan huyết khối truyền động mạch vành urokinase nói chung đã được thay thế bởi liệu pháp truyền tĩnh mạch thí dụ với alteplase hoặc streptokinase. Nếu dùng truyền động mạch vành urokinase để điều trị huyết khối gây tắc động mạch vành cấp, trong nhồi máu cơ tim xuyên thành tiền triều, phải bắt đầu liệu pháp trong vòng 6 giờ từ khi xuất hiện các triệu chứng. Thêm vào việc theo dõi huyết học, phải theo dõi cẩn thận về loạn nhịp đối với người được truyền động mạch vành urokinase để làm tiêu cục huyết khối động mạch vành.

Trước khi truyền động mạch vành urokinase, phải tiêm tĩnh mạch nhanh một liều heparin 2 500 đến 10 000 đơn vị; nếu trước đó đã dùng heparin phải xem xét để lựa chọn liều. Sau khi đã tiêm heparin, truyền dung dịch urokinase đã pha vào động mạch vành bị huyết khối với tốc độ 6 000 dvqt/phút, trong thời gian 2 giờ cho tới liều tối đa 720 000 dvqt. Để xác định đáp ứng với liệu pháp urokinase, cần chụp mạch nhiều lần, cách nhau 15 phút. Phải tiếp tục liệu pháp urokinase cho tới khi động mạch được mở thông tối đa, thường 15 - 30 phút sau khi bắt đầu mở, hoặc cho tới khi đã truyền thuốc được 2 giờ. Sau khi có được tình trạng tưới máu trở lại, nên tiếp tục liệu pháp heparin.

Ống thông (cathete) tĩnh mạch bị tắc:

Để thông ống thông tĩnh mạch bị tắc, tháo ống truyền tĩnh mạch nối với trực ống thông một cách vô khuẩn và thay bằng một bơm tiêm tuberculin chứa đầy dung dịch urokinase 5 000 dvqt/ml. Tiêm chậm và nhẹ nhàng vào ống thông một lượng dung dịch urokinase bằng thể tích bên trong của ống thông; sau đó, bỏ bơm tiêm tuberculin ra một cách vô khuẩn và thay bằng bơm tiêm 5 ml. Sau ít nhất 5 phút, thử hút dung dịch urokinase và cục đông máu còn lại với bơm tiêm 5 ml. Thủ hút nhiều lần, cứ 5 phút một lần. Nếu ống thông không thông trong vòng 30 phút, có thể đập nắp ống thông và để urokinase ở lại trong ống thông trong 30 - 60 phút trước khi thử hút lại; trong trường hợp khó thông có thể cần phải tiêm urokinase lần thứ hai. Khi ống thông đã thông, hút 4 - 5 ml máu để đảm bảo đã lấy đi hết thuốc và cục đông máu còn lại. Sau đó tưới nhẹ nhàng ống thông với dung dịch natri clorid 0,9% bằng bơm tiêm 10 ml. Tiếp theo, bỏ bơm tiêm 10 ml ra, và nối lại ống truyền tĩnh mạch vào trực ống thông một cách vô khuẩn. Để ngăn ngừa không khí vào ống thông để mở, người bệnh được hướng dẫn thở ra và nhịn thở mỗi khi ống thông không được nối với ống truyền tĩnh mạch hoặc bơm tiêm. Phải tránh áp lực quá mức khi tiêm urokinase vào ống thông vì áp lực như vậy có thể gây vỡ ống thông hoặc đẩy cục đông máu vào tuần hoàn.

Tương tác thuốc:

Thuốc chống đông: Không sử dụng đồng thời urokinase truyền tĩnh mạch và thuốc chống đông uống hoặc heparin vì có thể làm tăng

nguy cơ chảy máu. Tuy vậy, có thể cần sử dụng đồng thời heparin trong khi truyền động mạch vành urokinase: Cần theo dõi cẩn thận sự chảy máu quá mức.

Thuốc ảnh hưởng đến chức năng tiêu cầu: Không dùng đồng thời urokinase và thuốc ảnh hưởng đến chức năng tiêu cầu (ví dụ, aspirin, dipyradomol, indomethacin, phenylbutazon, sulfapyrazon), để tránh tăng nguy cơ chảy máu.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản bột urokinase đẻ tiêm ở 2 - 8 °C, và bột đẻ pha dung dịch ở dưới 25 °C. Tránh không để bột đẻ pha dung dịch bị đông băng.

Sau khi pha với nước vô khuẩn đẻ tiêm, dung dịch urokinase phải dùng ngay và phần dung dịch không dùng phải loại bỏ.

Quá liều và xử trí

Những triệu chứng quá liều gồm chảy máu cam, chảy máu lợi, khối tụ máu, bầm máu tự phát, rỉ máu ở nơi đặt ống thông.

Trong trường hợp quá liều, phải ngừng truyền urokinase và điều trị chảy máu với những chế phẩm máu, chúng chứa các yếu tố đông máu.

Thông tin qui chế

Urokinase có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Nakinase; Urokinase-Green Cross.

VẮC XIN BẠCH HẦU HẤP PHỤ

Tên chung quốc tế: Vaccinum diphtheriae adsorbatum.

Mã ATC: J07AF01 (Diphtheria toxoid, Diphtheria vaccine).

Loại thuốc: Vắc xin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ hoặc bơm tiêm chứa 0,5 ml hỗn dịch tiêm: Hàm lượng thay đổi theo độ tuổi đối tượng sử dụng. Thành phần vắc xin bạch hầu trong các vắc xin khác nhau là khác nhau thay đổi từ 2 - 25 Lf (đơn vị lít bông) và liều sử dụng theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Các thành phần khác: Nhôm hydroxyd hoặc nhôm phosphat; methiolat (thimerosal) (chất bảo quản); dung dịch nước muối sinh lý.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin bạch hầu được điều chế từ độc tố vi khuẩn bạch hầu thu được từ môi trường nuôi cấy chủng vi khuẩn *Corynebacterium diphtheriae* đã được xử lý bằng formaldehyd. Chế phẩm được hấp phụ bằng nhôm hydroxyd hoặc nhôm phosphat dưới dạng hỗn dịch, vì thế cần lắc kỹ trước khi tiêm. Vắc xin bạch hầu thường tồn tại ở dạng phối hợp như: Vắc xin bạch hầu - ho gà - uốn ván hoặc vắc xin bạch hầu - uốn ván và một số vắc xin khác. Lượng kháng nguyên của vắc xin được biểu hiện bằng đơn vị lít bông (Lf) hoặc đơn vị quốc tế (IU).

Vắc xin bạch hầu hấp phụ kích thích miễn dịch chống độc tố của *Corynebacterium diphtheriae* bằng cách sản sinh ra kháng thể đặc hiệu. Lượng độc tố bạch hầu (hàm lượng Lf) có thể thay đổi giữa các sản phẩm khác nhau. Bởi vì các phản ứng bất lợi khi dùng vắc xin bạch hầu thường liên quan đến nồng độ kháng nguyên và độ tuổi người tiêm vắc xin, những sản phẩm sử dụng cho người lớn thường có nồng độ độc tố bạch hầu thấp hơn. Miễn dịch cơ bản phòng bạch hầu làm giảm nguy cơ phát triển bệnh bạch hầu và mức độ nặng của bệnh nhưng không ngăn ngừa hoặc loại bỏ được vi khuẩn bạch hầu *C. diphtheriae* cư trú ở họng, mũi, da người.

Để gây miễn dịch phòng bệnh bạch hầu cần phải tiêm 3 liều vắc xin. Hoàn thành các mũi miễn dịch cơ bản với các vắc xin bạch

hầu phù hợp với lứa tuổi là cần thiết để tạo nồng độ kháng thể tối ưu có tác dụng bảo vệ. Nồng độ có tác dụng bảo vệ của kháng độc tố bạch hầu (từ 0,1 IU/ml trở lên) có được ở hơn 95% số người đã tiêm đầy đủ các mũi tiêm chủng cơ bản. Sau miễn dịch cơ bản, nồng độ kháng độc tố có tác dụng bảo vệ có thể duy trì trong vòng 10 năm. Tuy nhiên nồng độ này giảm dần theo thời gian và xuống dưới nồng độ tối ưu 10 năm sau mũi tiêm cuối cùng.

Để có được miễn dịch trong cộng đồng, phải có 80 - 90% trẻ em được tiêm phòng.

Chỉ định

Gây miễn dịch chủ động phòng bệnh bạch hầu.

Chống chỉ định

Những người có tiền sử phản ứng thần kinh và phản vệ; rối loạn đông máu do giảm tiểu cầu hoặc các nguyên nhân khác; các phản ứng dị ứng tại chỗ hoặc toàn thân; mẫn cảm với vắc xin bạch hầu hoặc bất cứ một thành phần nào của chế phẩm (thiomersal); khi bệnh bại liệt đang bùng phát; người bệnh đang dùng các thuốc ức chế miễn dịch.

Thận trọng

Thận trọng với những người có tiền sử dị ứng với mủ cao su tự nhiên do bao bì đóng gói có thể chứa cao su khô tự nhiên.

Liều sử dụng vắc xin ở những người suy giảm miễn dịch do bệnh hoặc do điều trị ức chế miễn dịch được khuyến cáo giống như liều ở người bình thường. Tuy nhiên, đáp ứng miễn dịch với vắc xin và tính hiệu quả khi sử dụng vắc xin có thể giảm.

Nên hoàn tiêm vắc xin ở những người đang mắc các bệnh cấp tính để tránh các phản ứng không mong muốn xảy ra đồng thời. Quyết định này phụ thuộc vào mức độ nặng và nguyên nhân của bệnh, các bệnh cấp tính nhẹ như nhiễm trùng hô hấp hoặc tiêu chảy nhẹ không ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch.

Phải hết sức thận trọng khi tiêm bắp vắc xin cho bệnh nhân giảm tiểu cầu hoặc mắc các rối loạn chảy máu (bệnh hemophili) hoặc đang dùng liệu pháp chống đông máu vì có nguy cơ chảy máu. Nếu nhất định phải tiêm bắp có thể sử dụng kim tiêm cỡ nhỏ (số 23) và ấn mạnh vào vị trí tiêm trong ít nhất 2 phút, không day. Với những bệnh nhân đang điều trị rối loạn đông máu, vắc xin nên được tiêm ngay sau liều điều trị theo phác đồ điều trị rối loạn đông máu.

Thời kỳ mang thai

Vắc xin bạch hầu có thể được tiêm cho người đang mang thai. Khuyến cáo nên đợi đến ba tháng thứ hai của thai kỳ (và trước 36 tuần) khi tiêm vắc xin bạch hầu cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Vắc xin bạch hầu có thể tiêm cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Toàn thân: Sốt, đau đầu.

Da: Nổi ban đỏ, phản ứng tại chỗ (tại nơi tiêm có thể sưng tấy đỏ).

Liều lượng và cách dùng

Lắc kỹ trước khi dùng.

Tiêm sâu vào bắp vùng cơ delta ở cánh tay hoặc phần trước bên của đùi.

Với người lớn và trẻ em trên 6 tuổi:

Nên tạo miễn dịch cơ bản chống bạch hầu bằng vắc xin bạch hầu - uốn ván hấp phụ dành cho người lớn (Td). Các mũi cơ bản gồm 2 liều 0,5 ml Td tiêm cách nhau 1 - 2 tháng và 1 liều tiêm 6 - 12 tháng sau đó. Sau khi hoàn thành miễn dịch cơ bản, mũi tiêm nhắc lại nên được tiêm mỗi 10 năm.

Với trẻ em từ 6 tuần tuổi - 6 tháng tuổi:

Sử dụng vắc xin bạch hầu - ho gà - uốn ván cho trẻ em (DTaP) hoặc các chế phẩm phối hợp vắc xin bạch hầu với các vắc xin khác để

tạo miễn dịch cơ bản và nâng cao phòng bệnh bạch hầu cho trẻ em từ 6 tuần tuổi đến 6 tuổi. Miễn dịch cơ bản bao gồm 4 liều vắc xin: 3 liều đầu cách nhau 4 - 8 tuần (thường tiêm vào lúc 2, 4 và 6 tháng tuổi), liều thứ 4 tiêm sau liều thứ 3 là 6 - 12 tháng. Mũi nhắc lại được tiêm lúc 4 - 6 tuổi trước khi đi học (không cần tiêm nếu liều miễn dịch cơ bản thứ 4 tiêm sau 4 tuổi). Sau đấy vắc xin Td dùng cho người lớn nên được tiêm mỗi 10 năm kể từ mũi cuối cùng. Cũng có thể tiêm 3 mũi liền cách nhau một tháng như chương trình tiêm chủng quốc gia.

Tương tác thuốc

Kháng độc tố bạch hầu có thể dùng đồng thời với vắc xin bạch hầu (tiêm ở vị trí tiêm khác nhau, không sử dụng bom, kim tiêm chung), không làm giảm đáp ứng miễn dịch với vắc xin bạch hầu. Vắc xin bạch hầu có thể dùng đồng thời hoặc tại bất cứ thời điểm nào trước hoặc sau khi sử dụng globulin miễn dịch (sử dụng bom tiêm và vị trí tiêm khác nhau).

Những người đang sử dụng thuốc ức chế miễn dịch (các thuốc alkyl hóa, kháng chuyên hóa, corticosteroid, xạ trị) có thể làm giảm đáp ứng miễn dịch với vắc xin. Điều trị bằng corticoid liều thấp đến trung bình trong thời gian ngắn (dưới 14 ngày); hoặc corticoid có thời gian tác dụng ngắn, liều pháp cách ngày, trong thời gian dài ở liều thấp đến trung bình; corticoid bôi ngoài; hoặc tiêm corticoid vào ổ khớp, túi cơ, gân không gây ức chế đáp ứng sinh kháng thể khi tiêm vắc xin. Có bằng chứng cho thấy ở trẻ em được điều trị bằng các liệu pháp ức chế miễn dịch vẫn có đáp ứng sinh kháng thể đầy đủ với vắc xin bạch hầu - uốn ván, các trẻ này có thể sử dụng vắc xin với liều thường dùng và khoảng cách dùng như khuyến cáo. Nếu sử dụng vắc xin tạo miễn dịch cơ bản ở những người đang điều trị ức chế miễn dịch, các xét nghiệm huyết thanh cần được thực hiện để đảm bảo đáp ứng kháng thể đầy đủ và có thể cần dùng thêm các liều bổ sung. Nếu có thể, các thuốc ức chế miễn dịch nên được tạm hoãn nếu mũi tiêm khẩn cấp vắc xin cần dùng.

Vắc xin chứa vắc xin bạch hầu có thể dùng đồng thời hoặc bất cứ thời điểm nào trước hoặc sau vắc xin virus sống bao gồm vắc xin sởi, quai bị, rubella; vắc xin bắt buộc như vắc xin viêm gan B, vắc xin viêm màng não và vắc xin bại liệt (sử dụng bom kim tiêm khác nhau và vị trí tiêm khác nhau).

Độ ổn định và bảo quản

Vắc xin phải được bảo quản ở nơi lạnh có nhiệt độ từ 2 - 8 °C.

VẮC XIN BẠCH HẦU - HO GÀ - UỐN VÁN HẤP PHỤ (VẮC XIN DPT)

Tên chung quốc tế: *Vaccinum diphtheriae, pertussis et tetani adsorbatum* (Diphtheria, pertussis and tetani vaccine, adsorbed; DPT vaccine)

Loại thuốc: Vắc xin tạo miễn dịch (chủ động).

Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng kháng giải độc tố trong vắc xin DPT được thể hiện bằng đơn vị lỏng Lf (flocculation units).

Vắc xin DTP (Bạch hầu - Uốn ván - Ho gà toàn bộ bào hấp phụ).

Vắc xin DTaP (Bạch hầu - Uốn ván - Ho gà vô bào hấp phụ) gồm có một số biệt dược sau:

Tripedia®: Liều 0,5 ml vắc xin chứa 6,7 Lf giải độc tố bạch hầu hấp phụ, 5 Lf giải độc tố uốn ván hấp phụ và kháng nguyên ho gà gồm 23,4 microgam giải độc tố ho gà và 23,5 microgam kháng nguyên ngưng kết hồng cầu dạng sợi (FHA-Filamentous hemagglutinin).

Daptacel®: Liều 0,5 ml vắc xin chứa 15 Lf giải độc tố bạch hầu, 5 Lf giải độc tố uốn ván và kháng nguyên ho gà gồm 10 microgam giải độc tố ho gà; 5 microgam FHA; 3 microgam pertactin (protein

màng ngoài); 5 microgam fimbriae typ 2 và 3 và tá dược khác gồm 1,5 mg nhôm phosphat (0,33 mg nhôm) là chất hấp phụ; formaldehyd tồn dư ≤ 5 microgam; glutaraldehyd tồn dư < 50 nanogam và 3,3 mg (0,6% v/v) 2-phenoxyethanol (không phải là chất bảo quản).

Infanrix®: Liều 0,5 ml vắc xin chứa 25 Lf giải độc tố bạch hầu, 10 Lf giải độc tố uốn ván và kháng nguyên ho gà gồm 25 microgam giải độc tố ho gà; 25 microgam FHA; 8 microgam pertactin và tá dược gồm chất hấp phụ hydroxyd nhôm (không quá 0,625 mg nhôm); 4,5 mg natri clorid; formaldehyd tồn dư ≤ 100 microgam và Tween 80 ≤ 100 microgam.

Tdap (Uốn ván - Bạch hầu và Ho gà vô bào giảm liều hấp phụ) gồm có biệt dược sau:

Adacel®: Liều 0,5 ml vắc xin chứa 5 Lf giải độc tố uốn ván, 2 Lf giải độc tố bạch hầu và kháng nguyên ho gà gồm 2,5 microgam giải độc tố ho gà; 5 microgam FHA; 3 microgam pertactin; 5 microgam fimbriae typ 2 và 3; và tá dược khác gồm 1,5 mg nhôm phosphat (0,33 mg nhôm) là chất hấp phụ; formaldehyd tồn dư ≤ 5 microgam; glutaraldehyd tồn dư < 50 nanogam và 3,3 mg (0,6% v/v) 2-phenoxyethanol (không phải là chất bảo quản).

Boostrix®: Liều 0,5 ml vắc xin chứa 5 Lf giải độc tố uốn ván, 2,5 Lf giải độc tố bạch hầu và kháng nguyên ho gà gồm 8 microgam giải độc tố ho gà; 2,5 microgam FHA; 2,5 microgam pertactin và tá dược khác gồm hydroxyd nhôm (không quá 0,39 mg); 4,5 mg natri clorid; formaldehyd tồn dư ≤ 100 microgam và Tween 80 ≤ 100 microgam.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin Bạch hầu - Uốn ván - Ho gà hấp phụ (DTP, DtaP, Tdap) kích thích cơ thể tạo miễn dịch chủ động sản sinh ra các kháng thể đặc hiệu kháng các độc tố phòng ngừa các bệnh bạch hầu, uốn ván và ho gà.

Thành phần giải độc tố bạch hầu hấp phụ bảo vệ cơ thể chống lại ngoại độc tố do *Corynebacterium diphtheriae* tiết ra. Gây miễn dịch cơ bản phòng bệnh bạch hầu có thể làm giảm nguy cơ mắc bệnh và làm bệnh nhẹ đi nhưng không ngăn chặn được hoặc không khống chế được sự phát triển hoặc mang mầm bệnh *C. diphtherium* ở họng, mũi hoặc trên da người được tiêm phòng. Mức độ bảo vệ của kháng độc tố bạch hầu (được xác định ít nhất bằng 0,1 đơn vị quốc tế (dvqt/ml) đạt được trên 95% ở người sau khi tiêm phòng đủ theo lịch tiêm cơ bản. Sau một liệu trình gây miễn dịch cơ bản, nồng độ bảo vệ của kháng độc tố bạch hầu có thể kéo dài khoảng 10 năm. Tuy nhiên mức độ bảo vệ sẽ giảm dần theo thời gian và dưới mức tối ưu 10 năm sau mũi tiêm phòng cuối cùng ở nhiều người.

Giải độc tố uốn ván hấp phụ tạo kháng thể kháng độc tố đặc hiệu để trung hoà ngoại độc tố do *Clostridium tetani* sinh ra. Khi tiêm phòng đủ lịch tiêm cơ bản chế phẩm có chứa giải độc tố bạch hầu hấp phụ sẽ tạo được kháng độc tố uốn ván ở mức độ bảo vệ có thể kéo dài khoảng 10 năm. Hai liều cho cách nhau ít nhất 4 tuần có thể phòng được bệnh uốn ván, còn 1 liều duy nhất ít tác dụng. Trước đây mức bảo vệ của kháng độc tố uốn ván được xác định ít nhất là 0,01 dvqt/ml bằng thử nghiệm trung hoà độc tố *in vivo*, nhưng hiện nay được xác định ít nhất bằng 0,1 dvqt/ml bằng thử nghiệm ELISA hoặc bằng phương pháp khác. Mặc dù có một số người được bảo vệ suốt đời sau khi hoàn thành tiêm phòng uốn ván với lịch tiêm cơ bản, nồng độ kháng độc tố giảm dần theo thời gian và thấp hơn nồng độ tối ưu 10 năm sau liều vắc xin cuối cùng ở đa số người đã tiêm phòng.

Vắc xin DTP toàn bộ bào chứa vi khuẩn ho gà nguyên vẹn trong khi vắc xin DTaP vô bào chỉ chứa độc tố ho gà đã được giải độc và một số thành phần kháng nguyên ho gà khác vì vậy ít gây phản ứng hơn, tuy nhiên sinh miễn dịch thấp hơn nhưng vẫn ở mức độ bảo

vệ. Hiện nay nhiều nước không dùng loại vắc xin DTP toàn tế bào nữa vì có nhiều phản ứng phụ.

Thành phần ho gà trong vắc xin vô bào gồm 1 số kháng nguyên ho gà (số lượng kháng nguyên khác nhau tùy theo biệt dược) đã tạo ra kháng thể đặc hiệu kháng vi khuẩn ho gà; tuy nhiên, cơ chế bảo vệ chống lại bệnh chưa được xác định đầy đủ. Thời gian miễn dịch sau khi hoàn thành tiêm phòng đầu tiên ước khoảng từ 5 đến 10 năm hoặc lâu hơn. Nhưng khả năng bảo vệ giảm dần theo thời gian và người đã tiêm phòng có thể lại bị mắc ho gà tuy bệnh có thể diễn biến nhẹ hơn.

Do các chế phẩm vắc xin DTaP khác nhau về thành phần, nên có gắng dùng cùng 1 chế phẩm để hoàn thành tiêm miễn dịch cơ bản và nhắc lại, vì dữ liệu về độ an toàn, hiệu quả hoặc tính sinh miễn dịch của 3 chế phẩm khác nhau đó còn hạn chế khi dùng thay đổi lẫn nhau.

Vắc xin Tdap: Đáp ứng miễn dịch đã được đánh giá khi tiêm 1 liều Tdap (Adacel) nhắc lại cho lứa tuổi từ 11 - 64 chưa tiêm phòng vắc xin có chứa giải độc tố uốn ván và bạch hầu trong vòng 5 năm qua. Một tháng sau liều nhắc lại, đáp ứng kháng thể kháng độc tố uốn ván và bạch hầu ở người tiêm Tdap tương tự như ở người tiêm Td (giải độc tố uốn ván và giảm giải độc tố bạch hầu) liều người lớn. Ngoài ra, đáp ứng kháng thể kháng kháng nguyên ho gà ở người tiêm Tdap cũng tương tự như ở trẻ nhỏ tiêm phòng lần đầu 3 liều bằng vắc xin DTaP (Daptacel).

Chỉ định

Vắc xin DTaP hấp phụ (ít dùng DTP hấp phụ vì nhiều tác dụng phụ) chỉ được dùng để tạo miễn dịch cơ bản và tăng cường miễn dịch phòng bệnh bạch hầu, uốn ván, và ho gà cho tất cả các trẻ em từ 6 tuần tuổi đến 6 tuổi, trừ khi có chống chỉ định đối với một thành phần nào của vắc xin. Trẻ đẻ non (ngay cả khi còn nằm trong bệnh viện), nếu không có chống chỉ định, cũng phải tiêm phòng cơ bản với liều thông thường và vào đúng lịch tiêm chủng thông thường. Người suy giảm miễn dịch, nếu có chỉ định, có thể tiêm phòng DTaP (suy giảm miễn dịch bẩm sinh, bệnh bạch cầu, lymphoma, thiếu máu giảm sản, ung thư, hoặc điều trị bằng các thuốc alkyl hoá, kháng chất chuyển hoá, xạ trị, corticosteroid, bệnh nhân không lách, suy thận hoặc đái tháo đường). Vắc xin Tdap chỉ được dùng cho thiếu niên và người lớn từ 11 - 64 tuổi để tạo miễn dịch nhắc lại (1 liều duy nhất) vào lúc 11 - 12 tuổi cho tất cả những người từ 11 đến 18 tuổi đã hoàn thành tiêm phòng cơ bản bằng DTaP, DTP, DT dùng cho trẻ em, hoặc Td dùng cho người lớn, trừ khi có chống chỉ định với thành phần ho gà. Nếu có chống chỉ định, dùng Td cho người lớn thay thế.

Vắc xin Tdap cũng được dùng để tạo miễn dịch cơ bản cho thiếu niên và người lớn từ 11 - 64 tuổi tuy độ an toàn và tính hiệu quả chưa được xác định (1 liều duy nhất Tdap).

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với bất cứ một thành phần nào của vắc xin, đã từng có những phản ứng dị ứng nặng (thí dụ phản vệ) sau 1 liều trước đây của DTaP hoặc của bất cứ vắc xin nào có kháng nguyên uốn ván, bạch hầu, ho gà.

Người đã từng bị các biểu hiện về não (hôn mê, bất tỉnh, co giật kéo dài) xảy ra trong vòng 7 ngày do trước đó đã dùng 1 vắc xin chứa kháng nguyên ho gà, ngoài ra không tìm được nguyên nhân nào khác. Vắc xin DTaP và Tdap cũng có chống chỉ định đối với người mắc các chứng thần kinh tiến triển (chứng co thắt trẻ em, động kinh không kiểm soát được hoặc bệnh não tiến triển).

Những người bị giảm tiêu cầu hoặc bất cứ rối loạn đông máu nào không cho phép tiêm bắp. Cần cân nhắc lợi hại khi chỉ định.

Sốt vừa hoặc cao (trên 40,5 °C): Hoãn lại cho tới khi hết sốt.

Thận trọng

Vắc xin ho gà toàn tế bào hay gây ADR hơn các thuốc tiêm chủng

khác như DTaP, ít gây ADR, thường được ưa dùng cho trẻ em 6 tuần đến 6 tuổi.

Trước khi tiêm DTaP hoặc DTP liều tiếp sau, cần phải phỏng vấn bố mẹ đứa trẻ xem có ADR nào sau khi tiêm liều trước không. Nếu bệnh não (tổn thương nặng tri giác hoặc co giật toàn thân hoặc khu trú kéo dài vài giờ mà không hồi phục trong vòng 24 giờ) xảy ra trong vòng 7 ngày sau khi tiêm chủng, phải dùng giải độc tố bạch hầu - uốn ván (DT) để hoàn tất tiêm chủng cho trẻ, nhưng tốt nhất là phải hoãn tiêm DT trong vài tháng để có thể làm rõ tình trạng thần kinh của trẻ. Để giảm nguy cơ co giật do sốt cao, có thể dùng paracetamol (15 mg/kg) vào lúc tiêm và 4 giờ sau khi tiêm DTP. Cần thận trọng khi tiêm liều nhắc lại thứ 4 và 5 vì có thể có phản ứng tăng so với 3 lần tiêm trước (toàn bộ đùi vùng tiêm sưng to nhưng thường tự hết), cần phải phân biệt với các bệnh khác như viêm mô tế bào.

Cần hết sức thận trọng khi xảy ra hội chứng Guillain Barré trong vòng 6 tuần sau khi tiêm phòng vắc xin chứa giải độc tố uốn ván. Quyết định cho liều tiếp theo DTaP, Tdap hoặc bắt cứ 1 vắc xin nào chứa giải độc tố uốn ván cũng phải được cân nhắc kỹ lợi hại.

Thời kỳ mang thai

Không dùng vắc xin DPT cho người đang mang thai. Nhà sản xuất cho rằng chỉ dùng Tdap trong khi mang thai khi thật cần thiết. Mang thai thường không coi là một chống chỉ định đối với Tdap khi cần để phòng ho gà. Khi dùng, nên tiêm vào 3 tháng thứ 2 hoặc thứ 3.

Thời kỳ cho con bú

Không biết vắc xin Tdap có phân bố vào sữa mẹ hay không, nhà sản xuất cho rằng phải thận trọng khi dùng cho bà mẹ đang cho con bú. Hội đồng tư vấn về thực hành tiêm phòng (ACIP) cho rằng mẹ cho con bú không phải chống chỉ định dùng Tdap và các phụ nữ, bao gồm cả người cho con bú, phải tiêm 1 liều duy nhất Tdap ngay trong thời kỳ hậu sản nếu trước đây họ chưa tiêm phòng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Áp xe hoặc phản ứng tại chỗ: Sờ nắn đau, ban đỏ, rắn tại chỗ tiêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Sốt 39 - 40 °C, thường kéo dài tới 48 giờ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Hạch cổ, phản ứng phản vệ; co giật có sốt hoặc không, thường xảy ra trong vòng 3 ngày sau khi tiêm phòng; kêu khóc kéo dài, không đỡ được thường xảy ra trong vòng 48 giờ và lâu khoảng 3 giờ hoặc hơn; bệnh não xảy ra trong vòng 7 ngày; sốt 40,5 °C hoặc cao hơn xảy ra trong vòng 48 giờ. Triệu chứng bệnh não cấp (kích thích, ngủ quá mức hoặc nôn nặng liên tục).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vắc xin DTaP và Tdap chỉ tiêm bắp sâu, không được tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch. Ở trẻ lớn và người lớn, thường tiêm vào cơ delta, còn trẻ nhỏ thường vào mặt trước - bên đùi. Tránh tiêm vào cơ mông vì ở đó có giây thần kinh lớn.

Lắc kỹ trước khi dùng. Không trộn với bất cứ một vắc xin hoặc dung dịch nào khác.

Ngắt có thể xảy ra khi tiêm, nên cần phải theo dõi người tiêm khoảng 15 phút sau khi tiêm.

DTaP hoặc Tdap có thể tiêm đồng thời với globulin miễn dịch uốn ván (TIG) nhưng phải dùng bơm tiêm riêng và tiêm ở vị trí khác.

Liều lượng:

Vắc xin DTaP chỉ được dùng cho trẻ em từ 6 tuần tuổi đến 6 năm tuổi. Vắc xin Tdap chỉ được dùng cho thiếu niên và người lớn từ 11 - 64 tuổi. Tiêm chủng bị gián đoạn không ảnh hưởng đến miễn dịch cuối

cùng, bất luận khoảng cách giữa các liều. Không cần phải tiêm thêm liều hoặc phải tiêm lại từ đầu.

Đối với trẻ từ 6 tuần tuổi đến 6 tuổi, khoảng cách tối thiểu giữa liều DTaP thứ nhất, thứ hai và thứ ba là 4 tuần; khoảng cách tối thiểu giữa liều thứ 3, thứ 4, thứ 5 là 6 tháng.

Đối với thiếu niên và người lớn, thường khuyến cáo một khoảng cách ít nhất là 5 năm giữa Tdap và liều cuối cùng của bất cứ vắc xin nào chứa kháng nguyên bạch hầu, uốn ván, hoặc ho gà.

Liều lượng vắc xin DTaP: 0,5 mg/1 liều tiêm bắp sâu.

Tạo miễn dịch cơ bản cho trẻ em từ 6 tuần tuổi đến 6 tuổi: 3 liều cơ bản và 1 hoặc 2 liều tăng cường. Ba liều đầu DTaP cho cách nhau từ 4 - 8 tuần (thường vào 2, 4 và 6 tháng tuổi) và liều thứ 4 thường cho vào quãng 6 - 12 tháng sau liều thứ 3. Một số nhà sản xuất khuyến cáo liều thứ 4 nên cho vào lúc 15 - 18 tháng tuổi, một số khác lại cho là nên cho vào lúc 15 - 20 tháng tuổi. Liều thứ 4 có thể cho sớm vào lúc 12 tháng tuổi, miễn là ít nhất phải qua 6 tháng kể từ liều thứ 3.

Lúc 4 - 6 tuổi (thường ngay trước khi đi học), nếu trẻ đã tiêm liều thứ 4 DTaP trước 4 tuổi, phải cho liều thứ 5. Liều thứ 5 không cần thiết nếu liều thứ 4 đã cho lúc 4 hoặc hơn 4 tuổi.

Trường hợp trẻ em 4 tháng đến 6 tuổi chưa được tiêm phòng DTaP theo lịch: Liều thứ nhất DTaP cho vào lúc khám đầu tiên, liều thứ 2 và 3 cho cách nhau 4 tuần sau liều thứ nhất. Liều thứ 4 và thứ 5 DTaP phải cho cách nhau 6 tháng sau liều thứ 3. Liều thứ 5 không cần thiết nếu liều thứ 4 cho vào lúc 4 tuổi hoặc hơn.

Chương trình tiêm chủng mở rộng của Việt Nam đã triển khai lịch tiêm DPT cho trẻ em từ 2 - 4 tháng tuổi để gây miễn dịch cơ bản như sau:

Từ 2 tháng tuổi 1 liều; 3 tháng tuổi 1 liều; 4 tháng tuổi 1 liều.

Liều lượng vắc xin Tdap: 0,5 ml/1 liều tiêm bắp sâu.

Khi Tdap dùng để tăng cường miễn dịch, phải cách ít nhất 5 năm sau liều cuối cùng vắc xin chứa kháng nguyên bạch hầu, uốn ván, ho gà, như vậy để giảm bớt phản ứng tại chỗ và toàn thân.

Tăng cường miễn dịch ở lứa tuổi 11 - 18 tuổi: Tất cả những người đã được miễn dịch cơ bản bằng DTaP, DTP, DT dùng cho trẻ em, hoặc Td dùng cho người lớn, lúc 11 - 12 tuổi, được tiêm 1 liều tăng cường ché phẩm chứa giải độc tố bạch hầu, uốn ván và cù 10 năm lại tiêm tăng cường thường quy Td dùng cho người lớn để duy trì miễn dịch thoả đáng phòng bạch hầu và ho gà. Hiện nay, Uỷ ban tư vấn thực hành tiêm phòng Mỹ (ACIP), Viện hàn lâm nhi khoa Mỹ (AAP), viện hàn lâm thầy thuốc gia đình Mỹ (AAFP) khuyến cáo dùng 1 liều duy nhất Tdap thay thế Td dùng cho người lớn để tăng cường miễn dịch cho lứa tuổi 11 - 18 tuổi, trừ khi thành phần ho gà có chống chỉ định.

Tăng cường miễn dịch ở lứa tuổi 19 - 64: ACIP cũng khuyến cáo dùng 1 liều duy nhất Tdap thay thế Td dùng cho người lớn khi cần 1 liều tăng cường cho lứa tuổi 19 - 64, trừ khi có chống chỉ định dùng thành phần ho gà. Liều tăng cường Tdap này chỉ được dùng cho người lớn 19 - 64 tuổi trước đây chưa tiêm Tdap.

Tạo miễn dịch cơ bản cho lứa tuổi 11 - 64 trước đây chưa tiêm phòng: Tính an toàn và hiệu quả chưa được xác định. Tuy nhiên, ACIP khuyến cáo dùng 1 liều duy nhất Tdap, trừ khi có chống chỉ định với thành phần ho gà. Sau đó, cho 1 liều Td dùng cho người lớn cách ít nhất 4 tuần sau liều Tdap. Liều thứ nhì Td cho 6 - 12 tháng sau liều Td thứ nhất.

Tương tác thuốc

Các thuốc ức chế miễn dịch và liệu pháp phong xạ, tùy theo liều lượng, có thể tương tác với DPT. Vì cơ chế phòng vệ bình thường bị ức chế, dùng các chất ức chế miễn dịch hoặc liệu pháp phong xạ đồng thời với DPT có thể làm giảm sự đáp ứng tạo kháng thể

của người bệnh đối với DPT hoặc có thể dẫn đến những đáp ứng sai lệch đối với quy trình tiêm chủng. Sự thận trọng này không áp dụng cho trường hợp dùng liệu pháp corticosteroid ngắn hạn (dưới 2 tuần) đường toàn thân hoặc các đường sử dụng khác mà không gây úc chế miễn dịch. Nếu ngừng ngắn hạn liệu pháp úc chế miễn dịch, thì việc tiêm chủng DPT phải hoãn lại 1 tháng sau khi ngừng liệu pháp úc chế miễn dịch. Nếu liệu pháp úc chế miễn dịch vẫn tiếp tục, thì vẫn phải tiêm chủng theo thường quy.

DPT có thể dùng đồng thời với các vắc xin cộng hợp *Haemophilus B*, vắc xin bại liệt bất hoạt, vắc xin bại liệt sống dùng đường uống, vắc xin viêm gan B, vắc xin virus sởi sống, vắc xin quai bị sống, và vắc xin rubella sống.

Trước đây khuyến cáo không dùng đồng thời vắc xin cúm trong vòng 3 ngày sau khi tiêm chủng DPT vì lo ngại các phản ứng sốt đối với các vắc xin này có thể cộng hợp. Nhưng vì phản ứng sốt không phải là vấn đề lớn trong sử dụng vắc xin cúm hiện nay ở phần lớn trẻ em, nên để đơn giản hóa các Chương trình tiêm chủng cho trẻ em, có thể tiêm vắc xin cúm đồng thời với DPT (nhưng ở vị trí khác).

Độ ổn định và bảo quản

Vắc xin cần được bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8 °C. Không để đông băng vắc xin.

Thông tin qui chế

Vắc xin bạch hầu - ho gà - uốn ván hấp phụ có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

Adacel.

VẮC XIN BẠI LIỆT BẤT HOẠT

Tên chung quốc tế: *Vaccinum poliomyelitis inactivatum.*

Mã ATC: J07BF03 (Poliomyelitis, trivalent, inactivated, whole virus).

Loại thuốc: Vắc xin bất hoạt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm dạng hỗn dịch 0,5 ml hoặc 5 ml, mỗi 0,5 ml chứa 40 đơn vị kháng nguyên D của virus bại liệt typ 1, 8 đơn vị kháng nguyên D của virus typ 2 và 32 đơn vị kháng nguyên typ 3.

Thành phần khác: Streptomycin < 200 mg, neomycin < 5 mg, polymyxin B < 25 mg, phenoxyethanol tối đa 0,5%, formaldehyd tối đa 0,02%, môi trường 199.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin bại liệt bất hoạt (IPV), trước đây còn gọi là vắc xin Salk, là loại vắc xin bất hoạt bằng formaldehyd chứa kháng nguyên của 3 typ vắc xin bại liệt (typ 1, typ 2 và typ 3). Hiện nay, ngoài IPV, trên thị trường còn có loại vắc xin hiệu lực tăng cường (e IPV).

Vắc xin bại liệt bất hoạt thúc đẩy miễn dịch chủ động bằng cách tạo ra kháng thể trong huyết thanh kháng lại virus bại liệt. Các kháng thể trong huyết thanh ngăn chặn virus bại liệt xâm nhập hệ thần kinh trung ương, bảo vệ 85 - 90% người được tiêm chủng. Ngoài ra, IPV còn tạo miễn dịch tại chỗ bằng kháng thể IgA, chủ yếu ở họng. Đáp ứng miễn dịch tại chỗ tạo bởi IPV không mạnh như khi dùng vắc xin bại liệt sống. IPV có thể chỉ đủ làm hạn chế sự lây truyền virus hoang dại từ họng, ít có tác dụng đối với virus lây truyền qua đường phân. Do đó, khi có dịch bùng nổ, IPV không ngăn chặn được virus bại liệt hoang dại phát triển ở ruột và lây truyền qua phân. Nhưng IPV có ưu điểm là không gây bại liệt do tiêm vắc xin.

Khi tiêm 2 liều (vào lúc 2 và 4 tháng tuổi), hoặc 3 liều (vào lúc 2, 4, 12 hoặc 18 tháng tuổi), tỷ lệ kháng thể đặc hiệu kháng virus bại liệt typ 1, 2, 3 đạt tới 98 - 100% ở trẻ nhỏ khỏe mạnh. Nếu tiêm liều duy nhất, tỷ lệ tạo kháng thể phụ thuộc vào tuổi của trẻ và vào việc có kháng thể từ mẹ hay không. Ở trẻ dưới 6 tháng tuổi, nếu chỉ tiêm 1 liều IPV duy nhất, tỷ lệ tạo kháng thể biến đổi rất nhiều (27 - 90%) và khó đánh giá vì còn có kháng thể nhận từ mẹ. Nếu tiêm liều duy nhất cho trẻ 6 tháng tuổi hoặc lớn hơn, tỷ lệ kháng thể là trên 90%.

Thời gian miễn dịch: Sau khi tiêm vắc xin bại liệt bất hoạt IPV, thời gian miễn dịch kéo dài có thể suốt đời. Một nghiên cứu đánh giá trước đây cho thấy nồng độ kháng thể huyết thanh có khuynh hướng giảm trong năm đầu sau khi tiêm phòng nhưng sau đó lại duy trì ở mức thấp trong ít nhất 6 - 12 năm. Khi bổ sung thêm 1 liều IPV hoặc OPV (vắc xin bại liệt uống) cho người đã được tiêm phòng bằng IPV hoặc OPV trước đây, thường có tác dụng tăng cường nhanh nồng độ kháng thể huyết thanh.

Chỉ định

Phòng bệnh bại liệt cho trẻ nhỏ (6 tuần tuổi trở lên) và cho tất cả các trẻ em và thiếu niên độ tuổi 18 chưa được tiêm chủng, cho khách du lịch đến vùng có virus bại liệt hoang dại thành dịch hay lưu hành, cho một số cán bộ y tế và cho những cá nhân suy giảm miễn dịch.

Độ an toàn của vắc xin đối với trẻ dưới 6 tuần tuổi chưa được xác định.

Chống chỉ định

Có tiền sử mẫn cảm với các thành phần có trong vắc xin như neomycin, streptomycin và polymyxin B.

Bị nhiễm khuẩn cấp có sốt, nên hoãn tiêm vắc xin.

Thận trọng

Nếu xảy ra sốc phản vệ trong vòng 24 giờ sau khi tiêm 1 liều IPV, nên ngưng dùng tiếp.

Chưa có đủ dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả khi dùng IPV cho trẻ dưới 6 tuần tuổi.

Vì IPV là vắc xin bất hoạt nên có thể dùng cho những người bị suy giảm miễn dịch nhưng có khả năng những người này sẽ không sản xuất đủ lượng kháng thể cần thiết để có được miễn dịch đủ bảo vệ. Nên tiêm vắc xin này trước khi bắt đầu đợt trị liệu ức chế miễn dịch hoặc ngưng dùng vắc xin cho đến khi kết thúc đợt trị liệu ức chế miễn dịch.

Thận trọng khi tiêm bắp cho người bị rối loạn chảy máu hoặc đang dùng thuốc chống đông máu vì có nguy cơ gây huyết khối. Nếu có thể, nên tiêm dưới da. Đối với người bị hemophilia, khi tiêm bắp phải dùng kim nhọn, án chát tại chỗ tiêm trong 2 phút hoặc hơn, không day, và tiêm ngay sau liều điều trị hemophilia theo phác đồ thông thường.

Đối với trẻ sơ sinh thiếu tháng, cho dù cân nặng lúc sinh là bao nhiêu, cần tiêm phòng bại liệt vào đúng thời điểm và đúng liều thông thường được khuyến cáo.

Thời kỳ mang thai

Chỉ nên dùng vắc xin cho người đang mang thai nếu thực sự có nguy cơ tiếp xúc với nguồn lây.

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù chưa có dẫn liệu về vấn đề này nhưng cho con bú không phải là chống chỉ định của việc dùng vắc xin bại liệt bất hoạt vì các vi sinh vật đã bất hoạt trong những vắc xin này không nhân lên trong cơ thể và vắc xin này không làm nảy sinh những vấn đề đặc biệt đối với người mẹ hoặc trẻ đang bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

IPV thường được dung nạp tốt. Không có tài liệu nào đề cập đến tác dụng phụ nghiêm trọng sau khi dùng vắc xin phòng bại liệt bất

hoạt. Không như vắc xin bại liệt uống (OPV), chưa có trường hợp nào bị bệnh bại liệt do tiêm IPV, kể cả ở người bị suy giảm miễn dịch. Vì vắc xin có chứa kháng sinh như streptomycin, neomycin và polymyxin B nên có thể xảy ra các phản ứng quá mẫn đối với các kháng sinh này.

Thường gặp (ADR > 10/100)

Trên hệ TKTW: Khó chịu, mệt mỏi, sốt trên 39 °C.

Trên hệ tiêu hóa: Chán ăn.

Tại chỗ tiêm: Cứng, đau, sưng tấy.

Ít gặp (1/100 < ADR < 10/100)

Trên hệ tiêu hóa: Nôn.

Tại chỗ tiêm: Ban đỏ xuất hiện trong vòng 6 giờ - 48 giờ sau khi tiêm. Tuy nhiên, tần suất và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng này tương tự như thuốc vắc.

Các ADR khác: Khó thở, ngắt nghẽo trong vòng 72 giờ sau khi tiêm. Hội chứng Guillain Barré, tử vong có liên quan đến công thức IPV trước đây, khác với công thức IPV hiện nay.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Luôn chuẩn bị sẵn một số thuốc như adrenalin, corticoid và kháng histamin, những trang bị cần thiết cho điều trị sốc phản vệ nếu xảy ra (oxygen, máy trợ hô hấp).

Nếu sốt cao có thể dùng paracetamol.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Không dùng tiêm tĩnh mạch. Lịch tiêm phụ thuộc vào tuổi và tình trạng hệ miễn dịch của bệnh nhân:

Người lớn:

Đối với người chưa từng dùng vắc xin bại liệt: Cần tiêm 3 mũi, mỗi mũi 0,5 ml (đối với Ipol), hai mũi đầu cách nhau 1 - 2 tháng, mũi thứ ba cách mũi thứ hai 6 - 12 tháng (thông thường là 12 tháng). Nếu không có điều kiện theo lịch trên, có thể thực hiện như sau: Nếu thời gian < 3 tháng nhưng > 2 tháng: Tiêm 3 mũi cách nhau ít nhất 1 tháng.

Nếu thời gian < 2 tháng nhưng > 1 tháng: Tiêm 2 mũi cách nhau ít nhất 1 tháng.

Nếu thời gian < 1 tháng: 1 mũi tiêm duy nhất.

Những người chưa dùng vắc xin bại liệt sẽ có nguy cơ bị bại liệt khi dùng vắc xin bại liệt uống. Vì vậy, những người này nên dùng vắc xin bại liệt bất hoạt.

Những người chưa được tiêm chủng đầy đủ lộ trình tiêm phòng bại liệt và có nguy cơ tiếp xúc với virus bại liệt cần tiêm bổ sung những mũi tiêm còn thiếu, không kể khoảng cách với lần tiêm trước là bao lâu.

Những người đã tiêm phòng bại liệt đầy đủ nhưng có gia tăng nguy cơ tiếp xúc với virus bại liệt có thể dùng thêm 1 liều vắc xin bại liệt bổ sung (loại bất hoạt hay loại vắc xin bại liệt uống).

Trẻ em:

Lịch tiêm phòng bại liệt ở trẻ em là 4 mũi (0,5 ml/mũi) để tạo miễn dịch cơ bản: 1 mũi lúc 2 tháng, 1 mũi lúc 4 tháng, 1 mũi lúc 8 - 18 tháng và 1 mũi lúc 4 - 6 tuổi. Liều cuối cùng trong lịch tiêm nên vào lúc 4 tuổi trở lên. Khoảng cách tối thiểu giữa mũi 1 và mũi 2 cũng như giữa mũi 2 và mũi 3 là 4 tuần; giữa mũi 3 và mũi 4 là 6 tháng. Nếu mũi thứ ba được tiêm vào lúc tròn 4 tuổi hoặc sớm hơn, đồng thời cách mũi thứ hai ít nhất 6 tháng thì không cần tiêm tiếp mũi thứ 4. Tuy nhiên nếu cả 4 mũi tiêm đều được thực hiện trước khi tròn 4 tuổi, cần tiêm thêm 1 mũi vào lúc 4 - 6 tuổi. Chỉ áp dụng tuồi tối thiểu và khoảng cách liều tối thiểu trên đây trong vòng 6 tháng đầu đời khi trẻ em có nguy cơ phơi nhiễm với virus bại liệt (như đi du lịch, ở nơi đang có dịch).

Tương tác thuốc

Có thể dùng đồng thời IPV với vắc xin bạch hầu - uốn ván và ho gà háp phụ (vắc xin DTP). Vắc xin phối hợp cố định bạch hầu - uốn ván - ho gà - IPV đã được dùng rộng rãi ở một số nước.

Có thể dùng đồng thời IPV với vắc xin cộng hợp polysacarid *Haemophilus b* (Hib). Nói chung, IPV có thể tiêm đồng thời nhưng khác vị trí với các vắc xin bất hoạt khác. Tiêm đồng thời với đa số các vắc xin sống và bất hoạt không ảnh hưởng đến đáp ứng tạo kháng thể hoặc tăng tỷ lệ ADR.

Những người đang dùng liệu pháp ức chế miễn dịch (thí dụ corticotropin, corticoid, tác nhân alkyl hóa, chất kháng chuyển hóa, liệu pháp phóng xạ) có thể giảm đáp ứng miễn dịch với IPV. Thường phải hoãn tiêm vắc xin cho tới khi ngừng liệu pháp ức chế miễn dịch.

Vắc xin bại liệt IPV có thể dùng đồng thời với các chế phẩm globulin miễn dịch nhưng lưu ý dùng bơm tiêm riêng và tiêm tại các vị trí khác nhau.

Độ ổn định và bảo quản

Vắc xin IPV cần được lưu giữ ở nhiệt độ lạnh trong khoảng từ 2 - 8 °C và không để đông lạnh. Nếu đã để đông lạnh, không được dùng, vì hoạt lực của IPV đã bị mất.

Nếu bảo quản đúng theo hướng dẫn, IPV ổn định trong vòng 1 năm.

VẮC XIN BẠI LIỆT (UỐNG)

Tên chung quốc tế: Vaccinum poliomyelitis per orale.

Mã ATC: J07BF01 (Poliomyelitis, oral, monovalent, live attenuated); J07BF02 (Poliomyelitis, oral, trivalent, live attenuated); J07BF04 (Poliomyelitis, oral, bivalent, live attenuated).

Loại thuốc: Vắc xin sống giảm độc lực.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hỗn dịch dùng để uống.

Vắc xin bại liệt uống là chế phẩm có chứa virus bại liệt sống giảm độc lực, gồm 3 typ 1, 2 và 3 được nuôi cấy trên các dòng tế bào thích hợp. Vắc xin bao gồm một trong 3 typ hoặc phối hợp cả 3 typ virus bại liệt nói trên và được pha chế thích hợp cho đường uống.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin phòng bệnh bại liệt uống (OPV), còn gọi là vắc xin Sabin là một hỗn dịch gồm một trong 3 typ hoặc cả 3 typ 1, 2, 3 virus bại liệt sống, giảm độc lực để tạo ra miễn dịch chủ động bằng cách tạo ra tình trạng nhiễm miễn virus tự nhiên mà không gây các triệu chứng của bệnh bại liệt.

Muốn vậy, virus phải nhân lên trong đường tiêu hóa để tạo ra miễn dịch tại ruột nhưng không còn khả năng lan truyền sang hệ thống thần kinh trung ương. Cần uống 3 liều OPV cách nhau mới tạo ra nồng độ kháng thể đặc hiệu đủ bảo vệ.

Ưu điểm nổi bật của OPV là không những tạo ra miễn dịch tại chỗ mà còn tạo được miễn dịch toàn thân (miễn dịch dịch thể). Miễn dịch dịch thể chính là kháng thể đặc hiệu chống lại 3 typ virus bại liệt và khi xảy ra nhiễm virus lần sau, miễn dịch này giúp bảo vệ người đã được miễn dịch bằng cách ngăn không cho virus xâm nhập hệ thần kinh trung ương. Các chủng OPV cũng tạo ra đáp ứng miễn dịch tại chỗ ở niêm mạc ruột (IgA tiết). Các kháng thể này ức chế sự nhân lên của các virus bại liệt hoang dại. Đáp ứng miễn dịch tại ruột này của OPV là lí do tại sao chiến dịch uống vắc xin OPV trong cộng đồng đã giúp ngăn chặn sự lan truyền bệnh từ người này sang người khác. Rất hiếm khi xảy ra trường hợp bị bại liệt vì uống vắc xin OPV do các chủng virus vắc xin phục hồi độc tính thần kinh. Tại các nước có virus bại liệt hoang dại đang lưu hành mà điều kiện vệ sinh thấp thì OPV là biện pháp phòng bệnh tốt nhất

(do con đường lây nhiễm chủ yếu là đường phân miếng). Hiệu quả ngăn ngừa bại liệt của OPV ở các nước đang phát triển đạt từ 72 đến 98% và là vắc xin được lựa chọn để thanh toán bệnh bại liệt.

Chỉ định

Tạo miễn dịch chủ động cho trẻ nhỏ từ 6 - 12 tuần tuổi, tất cả trẻ em chưa được miễn dịch cho tới 18 tuổi và người lớn có nguy cơ cao. Tuy nhiên, người lớn nên dùng vắc xin bại liệt bất hoạt IPV.

Chống chỉ định

Bệnh bạch cầu, u lympho, và các bệnh ác tính toàn thân khác; các bệnh suy giáp hoặc không có miễn dịch tế bào (giảm hoặc không có gammaglobulin huyết); dùng các thuốc ức chế miễn dịch hoặc tiếp xúc với những người bị suy giảm miễn dịch.

Các trường hợp nhiễm virus nặng (nôn; ỉa chảy).

Những người có tiền sử dị ứng với bất kỳ thành phần nào có trong vắc xin.

Đối với các bệnh cấp tính sốt cao, bệnh mạn tính nặng, nhiễm khuẩn cấp tính kèm sốt, nên hoãn dùng vắc xin.

Thận trọng

Trước khi cho uống vắc xin, cần kiểm tra tình trạng sức khoẻ bằng cách hỏi, quan sát cũng như các phương pháp cần thiết khác để thực hiện chống chỉ định.

Cần thận khi dùng cho người dị ứng với các thành phần kháng sinh có thể có trong vắc xin.

Thận trọng khi dùng đồng thời với vắc xin tả, thương hàn, dịch hạch. 4 - 6 tuần sau khi uống vắc xin bại liệt, cần tránh tiếp xúc gần với những người bị suy giảm miễn dịch.

Không uống OPV cùng với thức ăn có chất bảo quản.

Chú ý rửa tay sạch sau khi thay tã lót hoặc tiếp xúc với trẻ mới uống vắc xin OPV.

Cần thận trọng khi dùng cho người cao tuổi vì tạo miễn dịch kém. Sau khi uống OPV, cần tránh tiêm bắp 30 - 60 ngày, nhất là tiêm kháng sinh, để tránh nguy cơ bị bại liệt.

Người bị suy giảm miễn dịch cần tránh tiếp xúc gần với người vừa uống OPV trong vòng 4 - 6 tuần.

Thời kỳ mang thai

Không nên dùng vắc xin khi mang thai, mặc dù dùng vắc xin khi mang thai cũng không gây tác hại cho thai nhi và nhau thai (không tăng chết thai và sảy thai tự nhiên, không có dị tật bẩm sinh cao hơn so với chúng). Trong trường hợp thật cần thiết, có thể dùng OPV cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Sữa mẹ có kháng thể chống virus bại liệt có liên quan gián tiếp đến hiệu giá có trong huyết thanh người mẹ.

Khi cho trẻ đang ở thời kỳ bú mẹ uống vắc xin bại liệt ngay sau khi mới sinh, những kháng thể bại liệt, đạt nồng độ cao nhất trong sữa non của mẹ, có thể ngăn cản sự hình thành đáp ứng miễn dịch với vắc xin bại liệt. Do đó, để ngăn vắc xin mất tác dụng, cần ngừng cho bú trước và sau khi uống vắc xin 6 giờ. Một vài tác giả đề nghị thời gian này có thể rút ngắn hơn.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi uống vắc xin bại liệt, virus có thể di chuyển đến hệ thần kinh trung ương và gây liệt, tuy rất hiếm. Ở những người trên 30 tuổi, tai biến này dễ xảy ra hơn so với những người trẻ tuổi. Ngoài ra, virus có thể bị đột biến trong quá trình nhân lên, và trở lại dạng có độc lực cao đối với thần kinh. Đặc biệt, các virus typ 3 rồi đến typ 2, do tính giảm độc lực không ổn định nên có thể gây tai biến bại liệt do virus của vắc xin. Tai biến gây ra liệt xảy ra sau khi uống liều vắc xin bại liệt tam liên đầu tiên với tỷ lệ rất thấp (một trong hơn một triệu trường hợp).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vắc xin chỉ được dùng đường uống. Liều mỗi lần được ghi trên nhãn 0,1 - 0,5 ml. Ở Việt Nam, mỗi liều thường dùng 2 giọt (0,1 ml). Dùng ống nhỏ giọt nhỏ trực tiếp 2 giọt vắc xin vào miệng. Trẻ phải uống ít nhất 3 liều vắc xin, mỗi liều cách nhau ít nhất 4 tuần.

Liều 1: 2 tháng tuổi

Liều 2: 3 tháng tuổi

Liều 3: 4 tháng tuổi.

Miễn dịch bổ sung được tiến hành cho trẻ dưới 5 tuổi: Uống 2 lần, mỗi lần 2 giọt, cách nhau khoảng 1 tháng trong các chiến dịch tiêm chủng mở rộng quốc gia.

Theo Tổ chức y tế thế giới:

Miễn dịch cơ bản ở trẻ em: Uống 3 giọt lúc mới sinh và vào lúc 6, 10 và 14 tuần tuổi.

Miễn dịch nhắc lại ở trẻ em: Uống 3 giọt ít nhất 3 năm sau khi hoàn thành miễn dịch cơ bản lần đầu và uống thêm 3 giọt nữa vào lúc 15 - 19 tuổi.

Miễn dịch cơ bản ở người lớn chưa được miễn dịch từ trước: Uống 3 liều, mỗi liều 3 giọt, các liều cách nhau ít nhất 4 tuần.

Miễn dịch nhắc lại ở người lớn: Uống 3 giọt sau 10 năm kể từ khi uống OPV lần đầu.

Đối với người lớn, một số nước cho rằng nhắc lại miễn dịch là không cần thiết.

Một số nước chỉ dùng vắc xin uống khi có dịch bùng phát.

Tương tác thuốc

Vắc xin bại liệt có thể dùng phối hợp với các loại vắc xin khác như vắc xin bạch hầu - uốn ván, vắc xin bạch hầu - ho gà - uốn ván, vắc xin BCG, vắc xin sởi, vắc xin rubella, vắc xin quai bị và vắc xin sốt vàng. Không được dùng kết hợp với các vắc xin thương hàn và vắc xin tả.

Đối với những người đã dùng các loại thuốc có tác động đến hệ thống miễn dịch như các loại steroid, các thuốc chống ung thư, chiếu tia xạ hoặc phải trải qua phẫu thuật nặng hoặc quá mệt nhọc, đều không nên dùng vắc xin bại liệt uống.

Việc dùng vắc xin bại liệt uống có thể làm giảm phản ứng với test thử lao (tuberculin test), do đó nên làm test sau khi chủng ngừa bại liệt từ 4 - 6 tuần.

Độ ổn định và bảo quản

Vắc xin phải được bảo quản ở nhiệt độ - 20 °C trong suốt thời gian còn hạn dùng ghi trên nhãn hộp. Sau khi làm tan băng, vắc xin cần để tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8 °C trong thời gian không quá 6 tháng. Tránh ánh sáng.

Thông tin qui chế

Vắc xin bại liệt OPV (uống) có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

Imovax Polio.

VẮC XIN BCG

Tên chung quốc tế: *Vaccinum BCG cryodesiccatum*

Mã ATC: J07AN01 (Tuberculosis, live attenuated);
L03AX03 (BCG vaccine).

Loại thuốc: Vắc xin BCG sống giảm độc lực; thuốc điều hòa đáp ứng miễn dịch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng tiêm trong da: Vắc xin BCG do Việt Nam sản xuất chứa 1 mg BCG đông khô trong 1 ống; dung dịch để pha tiêm là dung dịch natri clorid 0,9%, mỗi ống chứa 2 ml.

Vắc xin BCG Viện Pasteur: Lọ 10 liều bột đông khô BCG kèm theo 1 ống 1 ml dung dịch để pha tiêm và 1 borm tiêm với kim tiêm. Dạng châm qua da, nhiều mũi: Biệt dược TICE BCG (Organon) chứa $1 - 8 \times 10^8$ CFU BCG.

Dạng để nhỏ giọt vào bàng quang: Biệt dược TICE BCG chứa $1 - 8 \times 10^8$ CFU BCG. Biệt dược TheraCys BCG Aventis chứa $10,5 \pm 8,7 \times 10^8$ CFU BCG chủng Connaugh.

Immucyst chứa 81 mg BCG giảm độc lực, chủng Connaugh.

Các tá dược có trong thuốc có thể có tác dụng lâm sàng quan trọng, cần tham khảo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin BCG (BCG: *Bacillus Calmette Guerin*) là một chế phẩm dạng bột đông khô của chủng trực khuẩn Calmette Guerin giảm độc lực, có nguồn gốc từ trực khuẩn *Mycobacterium bovis*. Vắc xin BCG dùng để tạo miễn dịch chủ động đối với bệnh lao. Vì chủng Calmette Guerin của vi khuẩn *M. bovis* trong vắc xin BCG có đặc tính miễn dịch học tương tự như chủng gây ra bệnh lao ở người là *M. tuberculosis*, nên tiêm vắc xin BCG kích thích nhiễm *M. tuberculosis* tự nhiên và thúc đẩy miễn dịch qua trung gian tế bào chống lại bệnh lao.

Tiêm vắc xin BCG nói chung gây được nhạy cảm với tuberculin, nhưng mức độ nhạy cảm này rất khác nhau và phụ thuộc một phần vào chủng BCG trong vắc xin. Khả năng gây được nhạy cảm với tuberculin của một loại vắc xin BCG thường liên quan đến khả năng tạo miễn dịch của vắc xin đó và test tuberculin (tuberculin test) chuyển thành dương tính sau khi tiêm phòng chứng tỏ đã có miễn dịch chống lại bệnh lao. Tuy nhiên, mối liên quan giữa nhạy cảm với tuberculin sau khi tiêm phòng vắc xin BCG và khả năng miễn dịch chống lao cho tới nay vẫn còn chưa được nghiên cứu thỏa đáng. Hiệu quả của các loại vắc xin BCG hiện có còn chưa được chứng minh một cách trực tiếp và chỉ có thể là suy đoán. Mặc dù khả năng bảo vệ của vắc xin chống lại bệnh lao do *M. tuberculosis* có thể dao động nhiều, nhưng bằng chứng về chẩn đoán và lâm sàng đã chứng minh tỷ lệ mắc bệnh lao của những đối tượng được tiêm chủng đã giảm so với người chưa được tiêm phòng.

Thời hạn bảo vệ chống lại nhiễm lao sau tiêm vắc xin BCG vẫn chưa được xác định và phụ thuộc vào hoạt lực và liều lượng của loại vắc xin dùng. Trong một số công trình nghiên cứu, nhạy cảm tuberculin tồn tại 7 - 10 năm sau khi tiêm vắc xin BCG; tuy nhiên chưa xác định được mối liên quan rõ ràng giữa nhạy cảm tuberculin và miễn dịch.

Vắc xin BCG và chất tồn dư của BCG được chiết bằng methanol đã được chứng minh là những chất kích thích miễn dịch mạnh của các cơ chế phòng vệ của túc chủ. Ở động vật sau khi cấy các tế bào u, BCG làm giảm mạnh khối u tăng trưởng. Sau khi tiêm vắc xin BCG vào trong khối u cũng có chứng cứ u bị teo đi (như u melanin ác tính). Các vắc xin chứa kháng nguyên u có gắn BCG đã được thông báo có khả năng làm tăng đáp ứng miễn dịch đặc hiệu đối với u. Tác dụng kích thích miễn dịch của các chế phẩm BCG đặc hiệu thay đổi theo thông báo. Cơ chế tác dụng kích thích miễn dịch của BCG chưa được biết đầy đủ. Chưa biết các kháng thể hay các tế bào nhạy cảm đặc hiệu có liên quan đến tác dụng kháng u của BCG. Ở người bị u melanin đã được điều trị bằng liệu pháp BCG, hàm lượng kháng thể kháng u melanin tăng lên. Tuy BCG đã kích thích hoạt tính của các tế bào giết tự nhiên NK và của đại thực bào, nhưng mối liên quan của các tác dụng đó với hoạt tính kháng u của vắc xin chưa được xác định. Đối với BCG để có tác dụng kháng u, người có khối u phải là người có khả năng đáp ứng miễn dịch, phải dùng BCG đủ liều, khối u phải tương đối nhỏ, BCG phải kết hợp chặt chẽ với tế bào u, và khối u phải sinh miễn dịch.

Ở những nước đang phát triển có bệnh lao lưu hành và không có điều kiện thực hiện dự phòng ngắn ngày bằng thuốc (như isoniazid)

hoặc thực hiện test tuberculin trong da thì vắc xin BCG thường được sử dụng thường xuyên để kiểm soát lao. Ngoài phòng lao, hiện nay vắc xin BCG còn được dùng làm liệu pháp miễn dịch để điều trị ung thư bàng quang. Cơ chế tác dụng chưa được biết đầy đủ, tuy nhiên có thể liên quan đến cả hai tác dụng gây viêm và kích thích đáp ứng miễn dịch.

Dược động học: BCG được cho vào trong bàng quang đồng thời với dùng qua da. Đã phát hiện được các vi khuẩn kháng cồn kháng acid trong nước tiểu. Nuôi cấy và nhuộm để phát hiện các vi khuẩn kháng cồn kháng acid ở các vị trí khác thường cho kết quả âm tính, ngay cả trường hợp nghi ngờ có phản ứng toàn thân (nhiễm BCG lan tỏa). Tuy nhiên, thông bàng quang gây tổn thương hoặc điều trị sau cắt bỏ một khối u lớn hoặc sau khi bị thủng bàng quang có thể gây ra phản ứng toàn thân (nhiễm BCG lan tỏa).

Chỉ định

Phòng bệnh lao: Vắc xin BCG được chỉ định trong lịch tiêm chung mở rộng của Việt Nam cho tất cả các trẻ em ngay sau khi sinh hoặc bất cứ thời gian nào sau đó, nhưng 3 tháng tuổi là tuổi tiêm phòng tốt nhất đối với trẻ đẻ thiếu tháng hoặc nhẹ cân.

Vắc xin BCG được khuyến cáo dùng cho các nhóm sau đây nếu trước đó chưa được dự phòng bằng vắc xin BCG:

Tất cả các trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ (0 - 12 tháng) sinh ra ở những vùng có tỷ lệ nhiễm lao cao hơn 40 /100 000.

Tất cả các trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và trẻ em dưới 16 tuổi có bố mẹ hoặc ông bà sinh ra ở các nước có tỷ lệ nhiễm lao lớn hơn 40 /100 000.

Tất cả các đối tượng dưới 36 tuổi tiếp xúc với người bị lao phải đang hoạt động (không áp dụng tuổi đối với cán bộ y tế tiếp xúc với bệnh phẩm hoặc người bệnh).

Đối với người bị HIV, Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo tiêm phòng BCG cho các trẻ nhiễm HIV *không có triệu chứng* nhưng có nguy cơ bị nhiễm lao cao (như các trẻ em ở các nước có tỷ lệ mắc lao cao) nhưng không khuyến cáo tiêm phòng BCG cho các trẻ em bị nhiễm HIV *có triệu chứng* hoặc những người bị hoặc nghi bị nhiễm HIV nhưng ít nguy cơ mắc lao.

Liệu pháp miễn dịch: Điều trị và dự phòng carcinom *in situ* bàng quang. Dự phòng u nhú bẹ mặt bàng quang tiên phát hay tái phát sau khi cắt bỏ qua niệu đạo.

Dạng thuốc để nhỏ giọt vào bàng quang không được chỉ định để phòng lao.

Chống chỉ định

Dự phòng lao:

Không được dùng vắc xin BCG cho người quá mẫn với vắc xin. Chống chỉ định dùng vắc xin BCG cho người có test tuberculin dương tính cao, người vừa mới chủng vắc xin đậu mùa, người bị bong.

Không được dùng vắc xin BCG cho những người bị giảm gammaglobulin trong máu, suy giảm miễn dịch bẩm sinh, bệnh sarcoid, bệnh bạch cầu, u limpho, bệnh ác tính lan tỏa, nhiễm HIV hoặc bất cứ bệnh nào mà đáp ứng miễn dịch tự nhiên bị tổn thương. Cũng chống chỉ định dùng vắc xin BCG đối với những người có đáp ứng miễn dịch bị ức chế do điều trị kéo dài bằng liệu pháp ức chế miễn dịch (corticosteroid, một vài thuốc chống ung thư, tia xạ). Không dùng vắc xin BCG cho người đang dùng thuốc chống lao (như isoniazid) hoặc người có tiền sử lao. Trẻ sơ sinh ở trong gia đình có người nghi bị hoặc bị lao đang hoạt động.

Liệu pháp miễn dịch: Không nhỏ giọt BCG vào trong bàng quang: Người bệnh đang điều trị ức chế miễn dịch (hóa trị liệu, xạ trị hoặc các điều trị ức chế khác) hoặc suy giảm miễn dịch, do nguy cơ BCG gây phản ứng toàn thân.

Người bị lao đang hoạt động, do nguy cơ bệnh lao nặng lên, hoặc phản ứng toàn thân do BCG.

Người bệnh có các triệu chứng hoặc có tiền sử phản ứng toàn thân do BCG (nhiễm BCG lan tỏa).

Người bệnh có sốt trừ khi biết nguyên nhân. Nếu nhiễm khuẩn đường tiết niệu, phải chờ hết nhiễm khuẩn.

Phải hoãn điều trị từ 7 - 10 ngày sau bất kỳ can thiệp nào đến đường tiết niệu bao gồm cắt bỏ u qua đường niệu đạo, sinh thiết hoặc thông bàng quang, tiền sử xạ trị vùng bàng quang.

Thận trọng

Vắc xin BCG có thể tiêm phòng cùng một thời gian với các vắc xin sống khác nhưng nếu không tiêm cùng thời gian thì phải chờ cách nhau 4 tuần, tuy vậy thời gian này có thể rút xuống 10 ngày nếu thật cần thiết.

Không được tiêm các vắc xin khác vào cánh tay đã được tiêm vắc xin BCG trong ít nhất 3 tháng để tránh nguy cơ bị viêm hạch bạch mạch.

Phải thận trọng theo dõi những trẻ sơ sinh có mẹ bị nhiễm HIV dương tính, có thể tiêm phòng một khi loại được nhiễm HIV.

Phải thận trọng đối với trẻ mắc bệnh ngoài da, eczema, phải tiêm vắc xin BCG ở vùng da lành.

Test tuberculin, tốt nhất là phương pháp Mantoux, phải được thực hiện trong thời gian 6 tuần trước khi dùng vắc xin BCG (loại trừ trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 2 tháng tuổi); vắc xin BCG chỉ được tiêm cho người có test tuberculin âm tính hoặc phản ứng ở da không đáng kể.

Bảo vệ chống lao bằng vắc xin BCG chỉ là tương đối, không thường xuyên và hoàn toàn không tiên đoán được. Cần phải chẩn đoán phân biệt bệnh lao với bất cứ bệnh nào tương tự bệnh lao ở người đã tiêm vắc xin BCG, vì không thể bảo đảm chắc chắn khả năng bảo vệ kéo dài và đầy đủ của vắc xin BCG.

Phải chú ý đặc trưng dụng cụ cần thận vì vắc xin chứa các vi khuẩn Mycobacterium sống giảm hoạt lực. Tránh gây tổn thương đường tiết niệu khi nhỏ giọt vào bàng quang.

Phải hoãn nhỏ giọt BCG vào bàng quang từ 7 - 14 ngày sau bất cứ can thiệp nào đến đường tiết niệu bao gồm cắt bỏ u qua niệu đạo, sinh thiết, và chấn thương do thông đái.

Phải hoãn điều trị khi người bệnh sốt, nhiễm khuẩn đường tiết niệu hoặc đái ra máu nhiều.

Trước khi điều trị nhỏ giọt BCG vào bàng quang, phải làm test tuberculin trong da vì BCG nhỏ giọt bàng quang cũng làm test tuberculin trong da dương tính.

Thời kỳ mang thai

Chưa rõ vắc xin có thể gây tổn hại đối với bào thai khi dùng cho người mang thai hoặc có tác động tới khả năng sinh sản hay không. Vắc xin BCG chỉ dùng cho người mang thai khi thật cần.

Thời kỳ cho con bú

Hiện chưa có các dữ liệu về vấn đề này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR xảy ra trong 1 - 10% người tiêm vắc xin BCG. Tần suất và mức độ nghiêm trọng của các ADR phụ thuộc vào các chủng BCG được dùng trong sản xuất vắc xin, liều lượng, cách thức và kỹ năng đưa vắc xin vào cơ thể cũng như tuổi đối tượng được tiêm vắc xin. Vắc xin BCG tiêm trong da hiện nay ở một số nước không còn dùng nữa và ADR do loại vắc xin này có thể không xảy ra với loại vắc xin BCG châm (nhiều mũi châm) qua da. ADR của BCG thường nhẹ và không thường xuyên, tuy nhiên ADR có thể nghiêm trọng và đôi khi có thể xảy ra một năm lâu sau khi tiêm vắc xin.

Phản ứng thông thường tại chỗ sau khi tiêm đúng kỹ thuật trong da đối với vắc xin tiêm trong da là trong vòng 7 - 10 ngày sau khi

tiêm, xuất hiện một tổn thương da ban đầu có đặc điểm là một vết sần đỏ, nhô ở vết tiêm. Trong vòng 5 tuần sau khi tiêm, vết sần đó có đường kính tối đa 8 mm. Đinh của vết sần thành vảy, loét, và khô và toàn bộ tổn thương co dần lại thành một vảy nhẵn màu hồng hay xanh nhạt khoảng 3 tháng sau khi tiêm chủng; sau đó tổn thương trở thành một sẹo nhẵn hoặc trắng lõm. Sau khi chủng vắc xin BCG châm qua da, tổn thương da thường xuất hiện 10 - 14 ngày sau ở vùng châm dưới dạng các vết sần nhỏ có đường kính tối đa khoảng 3 mm sau 4 - 6 tuần. Các tổn thương có thể thành sẹo và rút dần. Thường sau 6 tháng không còn nhìn thấy dấu hiệu tiêm chủng; tuy vậy có thể lờ mờ nhìn thấy các vết mũi châm, nhất là ở những người có khuynh hướng lên sẹo dạng sẹo lồi (cheloid).

Thường gặp, ADR > 1/100

Niệm mạc, da: Loét nặng hoặc kéo dài ở vùng tiêm, áp xe da ở vùng tiêm.

Toàn thân: Viêm hạch bạch huyết, nổi hạch tại chỗ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Lỗ rò, sốc phản vệ.

Rất hiếm gặp (1 ca cho 1 triệu người tiêm chủng):

Toàn thân: Viêm cốt túy xương, nhiễm BCG lan tỏa.

ADR do truyền nhỏ giọt vào trong bàng quang: Truyền nhỏ giọt BCG vào bàng quang qua ống thông cathete trong điều trị và điều trị ung thư bàng quang thường gây ra một đáp ứng viêm, dai khó nhát thời, tiểu tiện luôn, đôi khi sốt hoặc có hội chứng giống cúm và dai ra máu đặc biệt khi điều trị lặp lại. Rất hiếm xảy ra co thắt bàng quang và viêm mào tinh hoàn. Đôi khi phản ứng mãn cảm như phát ban, đau khớp, viêm màng bồ đào, viêm màng tiếp hợp, viêm mống mắt, viêm giác mạc. Cũng giống như tiêm phòng lao, rất hiếm xảy ra nhiễm BCG lan tỏa có khả năng gây tử vong.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các phản ứng tại chỗ và ở da do BCG có khuynh hướng nặng hơn nhiều ở người đã được tiêm phòng trước đó với vắc xin. Các tổn thương này có thể do kỹ thuật tiêm sai (thí dụ tiêm quá sâu) hoặc bội nhiễm hoặc chọn sai vị trí tiêm (thí dụ quá gần vai). Cần tiêm đúng kỹ thuật, vô khuẩn tốt và chọn đúng vị trí tiêm.

Nếu có lỗ rò, vị trí dẫn lưu phải được giữ sạch và đê tổn thương tự liền không cần điều trị.

Phải có sẵn adrenalin để dùng ngay khi có sốc phản vệ.

Chống chỉ định tiêm BCG cho những người suy giảm miễn dịch.

Xử trí ADR do nhỏ giọt BCG vào bàng quang: Các ADR này phụ thuộc vào đặc tính của chủng, phản ứng dị ứng hoặc bội nhiễm khuẩn trong bệnh viện. Nhỏ giọt BCG vào bàng quang gây một đáp ứng viêm trong bàng quang và thường có sốt, dai ra máu, dai nhiều lần hoặc dai khó. Các phản ứng này có thể chứng tỏ là BCG có đáp ứng mong muôn. Các triệu chứng này thường hết trong vòng 48 giờ, có thể dùng thuốc giảm đau, thuốc chống co thắt. Cần phải theo dõi chặt chẽ tình trạng bộ máy tiết niệu. Phải hoàn truyền BCG đến khi các triệu chứng hết, nếu không hết, phải thăm khám kiểm tra kỹ lưỡng.

Nếu các triệu chứng kích thích bàng quang kéo dài trong vòng 48 giờ: Điều trị triệu chứng. Nếu triệu chứng kích thích bàng quang kéo dài trên hoặc bằng 48 giờ, phải ngừng điều trị BCG và bắt đầu điều trị bằng quinolon. Nếu không khỏi hoàn toàn sau 10 ngày điều trị bằng quinolon, cho isoniazid (INH) trong 3 tháng. Trong trường hợp đã dùng thuốc chống lao, phải vĩnh viễn ngừng BCG.

Nếu bị viêm tuyến tiền liệt u hạt có triệu chứng, viêm tinh hoàn - mào tinh hoàn, tắc niệu quản hoặc apxe thận, phải ngừng điều trị bằng BCG. Điều trị INH và rifampicin từ 3 - 6 tháng tùy theo mức độ nặng. Trong trường hợp dùng thuốc chống lao, phải ngừng vĩnh viễn BCG.

Sốt dưới 38,5 °C trong thời gian dưới 48 giờ, điều trị triệu chứng bằng paracetamol.

Phát ban, đau khớp hoặc viêm khớp phản ứng hoặc hội chứng Reiter, cho thuốc kháng histamin hoặc thuốc chống viêm không steroid. Nếu không có đáp ứng, điều trị INH trong 3 tháng. Khi đã dùng thuốc chống lao, phải ngừng vĩnh viễn BCG.

Phản ứng toàn thân do BCG (nhiễm BCG lan tỏa) không có dấu hiệu của sốc nhiễm khuẩn, phải ngừng vĩnh viễn điều trị bằng BCG. Tham vấn bác sĩ chuyên khoa lây. Cho điều trị chống lao kết hợp 3 thuốc trong 6 tháng.

Phản ứng toàn thân do BCG (nhiễm BCG lan tỏa) kèm theo dấu hiệu của sốc nhiễm khuẩn, phải ngừng vĩnh viễn điều trị bằng BCG. Cho cấp cứu kết hợp 3 loại thuốc chống lao cùng liệu pháp corticoid liều cao và tác dụng ngắn. Tham vấn bác sĩ chuyên khoa lây.

Chú ý: Các chủng BCG (kể cả chủng Connaugh) đều nhạy cảm với tất cả các thuốc chống lao hiện nay trừ pyrazinamid. Trong trường hợp cần phải kết hợp 3 thuốc, kết hợp thường được khuyến cáo là INH, rifampicin và ethambutol.

Liều lượng và cách dùng

Vắc xin BCG tiêm trong da để phòng lao:

Tổ chức y tế thế giới hiện nay khuyên cáo rằng vắc xin BCG nên dùng loại tiêm trong da hơn là theo phương pháp châm nhiều điểm, nhằm cung cấp lượng thuốc đồng đều và đáng tin cậy; vắc xin BCG sản xuất tại Việt Nam được tiêm trong da. Vắc xin BCG để châm qua da, (châm nhiều điểm) không được dùng để tiêm trong da.

Vắc xin BCG tiêm trong da (Việt Nam): Vắc xin BCG tiêm trong da (Việt Nam) được pha bằng cách thêm 2 ml dung dịch natri clorid 0,9% ở nhiệt độ 0 - 8 °C vào mỗi ống 1 mg vắc xin đông khô. Lắc ống để bảo đảm trộn đều. *Trẻ nhỏ dưới 1 tuổi:* Tiêm trong da, vùng trên cánh tay trái (vùng cơ delta), với liều 0,1 ml (0,05 mg BCG). *Trẻ trên 1 tuổi:* Vắc xin BCG tiêm trong da (Việt Nam) được pha bằng cách thêm 1 ml dung dịch natri clorid 0,9% ở nhiệt độ 0 - 8 °C vào mỗi ống 1 mg vắc xin đông khô. Lắc ống để đảm bảo trộn đều. Tiêm liều 0,1 ml (0,1 mg BCG) vào trong da, vùng trên cánh tay trái (vùng cơ delta).

Vắc xin BCG châm qua da nhiều mũi để phòng lao:

Cách dùng:

Người lớn và trẻ nhỏ trên 1 tháng tuổi: Cho 1 ml nước vô khuẩn để tiêm và không có chất bảo quản vào ống chứa 2 ml vắc xin. Dùng bơm tiêm hút dung dịch ra và phun dung dịch 3 lần trở lại ống tiêm để trộn đều. *Trẻ sơ sinh dưới 1 tháng tuổi:* Vắc xin phải được pha với 2 ml nước vô khuẩn để tiêm và không có chất bảo quản. Đẽ châm vắc xin qua da, liều BCG phải cho nhỏ giọt trên vùng da đã làm sạch và dùng đĩa có nhiều kim châm đặt lên vắc xin. Vắc xin phải để chảy vào vết châm và để cho khô; không cần phải băng, nhưng phải giữ khô trong 24 giờ.

Liều lượng:

Người lớn và trẻ nhỏ từ 1 tháng tuổi trở lên: 0,2 - 0,3 ml dung dịch pha như hướng dẫn. Làm test tuberculin (5 đơn vị tuberculin) sau 2 - 3 tháng. Nếu test âm tính, châm phòng lại.

Trẻ nhỏ dưới 1 tháng tuổi, liều 0,2 - 0,3 ml vắc xin BCG pha loãng một nửa và không có chất bảo quản. Làm test tuberculin (5 đơn vị tuberculin) sau 2 - 3 tháng. Châm phòng lại sau 1 năm tuổi nếu test tuberculin âm tính và vẫn còn cần phải châm phòng.

Liệu pháp miễn dịch: Trước khi dùng, cần tham khảo kỹ hướng dẫn của Nhà sản xuất. Một số phác đồ điều trị đã được thử nghiệm. Phác đồ điển hình gồm có nhỏ giọt vào bàng quang mỗi tuần 1 lần hỗn dịch chứa từ 1 đến 16×10^8 CFU BCG trong khoảng 50 ml dung dịch natri clorid 0,9% vô trùng và không có chất bảo quản, trong 6 tuần liên tiếp. Phác đồ điều trị duy trì cũng thay đổi nhiều từ liều đơn hoặc liều trình ngắn (1 lần 1 tuần trong 3 tuần) trong khoảng thời gian từ 3 - 6 tháng cho tới nhỏ giọt 1 lần 1 tháng; thời gian gọi ý điều trị duy trì cũng thay đổi từ 6 tháng đến 3 năm. Dung

dịch nhỏ giọt phải giữ trong bàng quang trong 2 giờ nếu có thể và khi đi tiểu phải ngồi vì lý do an toàn.

Chế phẩm theracys điều trị ung thư bàng quang: Người lớn: 1 liều nhỏ giọt vào bàng quang (trong 2 giờ) mỗi tuần 1 lần trong 6 tuần, sau đó cho 1 liều vào lúc 3, 6, 12, 18 và 24 tháng sau điều trị ban đầu (1 liều 81 mg bột đông khô pha loãng thành 53 ml).

Chế phẩm TICE BCG: 1 liều nhỏ giọt vào bàng quang (trong 2 giờ) mỗi tuần 1 lần trong 6 tuần, sau đó mỗi tháng 1 lần trong 6 - 12 tháng.

Chế phẩm IMMUCYST: Người lớn: điều trị phải bắt đầu ít nhất 15 ngày, thậm chí 3 tuần sau khi làm sinh thiết hoặc cắt bỏ u qua niệu đạo và không có chảy máu nhìn thấy. Điều trị ban đầu gồm có nhỏ giọt 1 lần mỗi tuần trong 6 tuần. Sau khi nghỉ điều trị tạm thời 6 tuần, cho 1 liều mới vào bàng quang mỗi tuần 1 lần, trong 1 đến 3 tuần. Cần thiết phải cho đến 3 tuần đối với người bệnh vẫn còn dấu hiệu của ung thư bàng quang. Các nghiên cứu lâm sàng đã chứng tỏ là đợt thứ hai cho 3 lần nhỏ giọt trong 3 tháng làm tăng đáng kể tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn lúc 6 tháng. Cần thiết phải điều trị duy trì: Nhỏ giọt vào bàng quang mỗi tuần 1 lần, trong 1 đến 3 tuần. Cho nhỏ giọt 6 tháng sau khi bắt đầu điều trị, sau đó cứ 6 tháng 1 lần cho tới 36 tháng. Điều trị duy trì phòng được tái phát và làm tăng tuổi thọ nhưng phải chú ý đến dung nạp thuốc tại chỗ và toàn thân. 1 liều Immucyst: 81 mg bột đông khô BCG. Mỗi liều (1 lọ đã pha trong 3 ml) lại được pha loãng vào 50 ml dung dịch muối đăng trưng, vô trùng và không có chất bảo quản, như vậy tổng số là 53 ml để nhỏ giọt vào bàng quang.

Tương tác thuốc

Có thể dùng đồng thời vắc xin BCG với vắc xin bại liệt và vắc xin viêm gan B.

Người bệnh dùng đồng thời theophyllin với tiêm vắc xin BCG bị ức chế tạm thời sự chuyển hóa ở gan (có thể do sản xuất interferon), làm tăng nửa đời và nồng độ theophyllin trong huyết thanh, do đó có khả năng nhiễm độc theophyllin.

Thuốc ức chế miễn dịch: Người đang điều trị thuốc ức chế miễn dịch (thí dụ corticotropin, corticosteroid, thuốc alkyl hóa, thuốc chống chuyển hóa, liệu pháp tia xạ) có thể bị giảm đáp ứng với vắc xin BCG và tăng sự nhẫn lén của BCG. Tiêm phòng BCG phải hoãn lại cho tới khi ngừng liệu pháp ức chế miễn dịch.

Thuốc chống lao: Một số thuốc chống lao (thí dụ isoniazid, rifampicin, streptomycin) ức chế sự nhẫn lén của BCG, do đó vắc xin BCG có thể không tác dụng nếu tiến hành tiêm chủng trong khi đang điều trị với các thuốc này.

BCG nhạy cảm với nhiều thuốc kháng sinh, liệu pháp kháng sinh có thể làm giảm hiệu quả của BCG.

Độ ổn định và bảo quản

Vắc xin BCG dạng đông khô dùng để tiêm cần tránh ánh sáng và bảo quản trong điều kiện lạnh dưới 5 °C, ở - 20 °C đối với vắc xin BCG sản xuất tại Việt Nam.

Nhà sản xuất thông báo rằng, vắc xin BCG tiêm chủng qua da sau khi pha cần phải giữ trong điều kiện lạnh, tránh ánh sáng và sử dụng trong vòng 2 giờ sau đó.

Vắc xin BCG sản xuất ở Việt Nam để tiêm trong da sau khi pha, phải được bảo quản lạnh và chỉ dùng trong vòng 4 giờ.

Bột đông khô BCG để nhỏ giọt vào bàng quang và các dung dịch pha do nhà sản xuất cung cấp phải được bảo quản ở điều kiện lạnh 2 - 8 °C. Bột đông khô phải tránh ánh nắng trực tiếp và gián tiếp; phải hạn chế chiếu ánh sáng nhân tạo.

Quá liều và xử trí

Nếu xảy ra quá liều cấp vắc xin BCG và nghi có thể phát triển nhiễm khuẩn BCG toàn thân, phải bắt đầu dùng isoniazid hoặc

các thuốc chống lao thích hợp khác. Nếu điều trị ngay quá liều cấp BCG bằng liệu pháp chống lao, thì thường các biến chứng sẽ không xảy ra. Nếu không được điều trị ngay thì liệu pháp thuốc chống lao có thể vẫn có kết quả nhưng có thể xảy ra các biến chứng như viêm hạch tại chỗ, lupus thông thường, áp xe lạnh dưới da, và tổn thương mắt.

Thông tin qui chế

Vắc xin Lao (BCG) có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân được ban hành lần thứ VI, năm 2013.

VẮC XIN DẠI

Tên chung quốc tế: Vaccinum rabiei ex cellulis ad usum humanum

Mã ATC: J07BG01 (Rabies, inactivated, whole virus; rabies vaccine).

Loại thuốc: Vắc xin virus bất hoạt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Vắc xin đại té bào lưỡng bôi người (HDCV): Imovax rabies.

Dạng bột đông khô kèm dung môi để pha hỗn dịch tiêm.

Sau khi hoàn nguyên, một liều (1 ml) chứa: Virus dại (bất hoạt, chủng wistar rabies PM/WI 38-1503-3M) ≥ 2,5 đơn vị.

Tá dược: Albumin < 100 mg, neomycin sulfat < 150 microgam, đồ phenol 20 microgam.

Imovax chỉ dùng tiêm bắp.

Vắc xin đại té bào phôi gà tinh khiết (PCEV): Rabipur.

Dạng bột đông khô kèm dung môi pha tiêm.

Sau khi hoàn nguyên, một liều (1 ml) chứa:

Virus dại (bất hoạt, chủng Flury LEP) ≥ 2,5 đơn vị.

Tá dược: Trometamol (3,5mg), natri clorid (4,5 mg), dinatri edetat (0,25 mg), monokali glutamate (0,9 mg), polygelin (10,5 mg), sucrose (60 mg), có khả năng còn vết neomycin, clortetracycline, amphotericin B.

Vắc xin đại té bào vero tinh chế (PVRV): Verorab

Dạng bột đông khô kèm theo dung dịch pha loãng cho mỗi liều đơn 0,5 ml.

Mỗi liều đơn chứa:

Virus dại (chủng virus dại Wistar PM/WI 38-1503-3M) được nhân giống trên tế bào vero, được bất hoạt bằng β-propiolacton ≥ 2,5 đơn vị.

Tá dược: Maltose 52,5 mg, albumin người 2,5 mg.

Vắc xin dai trên tế bào nguyên bào sợi tiên phát gà: RabAvert.

Dạng bột đông khô kèm dung môi pha tiêm. Sau khi hoàn nguyên, một liều (1 ml) chứa: Polygelin < 12 mg, albumin người < 0,3 mg, ≥ 2,5 đơn vị kháng nguyên dại và các thành phần khác đáp ứng tiêu chuẩn đối với vắc xin dại.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Các vắc xin dại dùng để tạo miễn dịch chủ động phòng chống bệnh dại. Hiện nay có nhiều vắc xin dại dùng cho người. Một số được điều chế từ mô thần kinh động vật, một số từ mô gia cầm và một số từ nuôi cấy tế bào. Theo khuyến cáo của WHO, không nên dùng các vắc xin dại điều chế từ mô thần kinh của động vật vì có thể có các tai biến như liệt, viêm não. Hiện nay, đa số các nước dùng vắc xin dại HDCV (từ tế bào lưỡng bôi người), PCEV (từ phôi gà), PVRV (từ tế bào vero). Ít có sự khác nhau về độ an toàn và tính sinh kháng thể giữa các loại vắc xin này.

Các vắc xin dại đều thuộc loại vắc xin virus bất hoạt. Sản xuất kháng thể đặc hiệu cần khoảng 7 - 10 ngày. Tác dụng tối đa: 30 - 60 ngày. Thời gian ≥ 1 năm.

Hiệu giá kháng thể cao đủ để huyết thanh pha loãng 1 : 5 có thể trung hòa hoàn toàn virus trong test ức chế nhanh điểm huỳnh

quang (RFFIT).

Theo khuyến cáo của WHO, nồng độ có hiệu lực chấp nhận được là $\geq 0,5$ IU/ml.

Đối với người lớn, hiệu giá kháng thể cao đối với vắc xin đại HDCV đã được chứng minh trong thử nghiệm lâm sàng. Chuyển đổi huyết thanh được ghi nhận sau 1 liều. Ở người tiêm 2 liều cách nhau 1 tháng, tất cả đều có kháng thể đặc hiệu và hiệu giá trung bình nhân (GMT) khoảng 10 IU. Nếu tiêm bắp 3 liều trong vòng 1 tháng, GMT đạt 12,9 IU/ml và 5,1 IU/ml vào ngày thứ 49 và ngày thứ 90. Đáp ứng kháng thể dao động trong phạm vi 2,8 - 55 IU/ml vào ngày 49 và 1,8 - 12,4 IU/ml vào ngày 90.

Khi tiêm bắp 3 liều theo lịch khuyến cáo với vắc xin đại PCEV, hiệu giá kháng thể $> 0,5$ IU/ml đạt được vào ngày 28 ở tất cả những người tiêm trong thử nghiệm ở Mỹ, còn ở Thái Lan và Croatia, hiệu giá kháng thể đạt $> 0,5$ IU/ml vào ngày thứ 14 ở tất cả những người tiêm. Vắc xin đại tiêm bắp tạo miễn dịch dài hơn tiêm trong da.

Đối với trẻ em, vắc xin đại PVRV dùng an toàn và có hiệu quả hơn khi tiêm trong da hoặc tiêm bắp. Trong một nghiên cứu trên học sinh Thái Lan, 190 trẻ em đã được tiêm phòng lần đầu bằng PVRV với 3 liều vào ngày 0, 7, 28 bằng đường tiêm trong da (liều 0,1ml) hoặc tiêm bắp (liều 0,5 ml). Sau 1 năm, cho một liều nhắc lại theo đường tiêm như lần đầu, GMT thấp hơn ở nhóm tiêm trong da nhưng không có sự khác biệt giữa các đường tiêm về hiệu giá kháng thể đạt yêu cầu theo tiêu chuẩn quy định của WHO và CDC. Vào ngày thứ 56 sau khi bắt đầu tiêm phòng, tất cả trẻ em đều đạt hiệu giá kháng thể thỏa đáng. 1 năm sau liều tiêm đầu tiên, 53% nhóm tiêm trong da và 91% nhóm tiêm bắp có hiệu giá kháng thể đạt tiêu chuẩn của WHO. Khi bổ sung một liều nhắc lại làm tăng GMT lên tới mức thỏa đáng. Tiêm trong da làm giảm chi phí tiêm phòng (do nhiều liều trong 1 lọ) và thích hợp với các nước có bệnh đại lưu hành. Tuy nhiên, tiêm bắp vẫn là đường dùng được lựa chọn đối với những người có miễn dịch suy giảm và người đang dùng thuốc chống sốt rét, đặc biệt là cloroquin.

Đối với người có nguy cơ cao tiếp xúc với bệnh đại (người làm việc với virus đại sống, người bào chế vắc xin), phải làm test định lượng hiệu giá kháng thể 6 tháng một lần. Nếu hiệu giá kháng thể trong huyết thanh không đạt mức tối thiểu về khả năng trung hòa hoàn toàn virus với huyết thanh pha loãng 5 lần (test RFFIT), cần tiêm 1 liều nhắc lại.

Chỉ định

Tạo miễn dịch trước khi nhiễm: Tiêm vắc xin cho những người có nguy cơ cao vì lý do nghề nghiệp như nhân viên thú y, kiêm lâm, huấn luyện thú, nhân viên một số phòng thí nghiệm, và những người sống hoặc đi đến các nước có bệnh đại lưu hành và lưu lại đó trên 1 tháng. Trẻ em đặc biệt có nhiều nguy cơ tiếp xúc với bệnh đại.

Phòng bệnh sau khi phơi nhiễm: Trong trường hợp bị một con vật cắn nếu không bắt được nó để theo dõi, thì cần phải tiêm ngay globulin miễn dịch kháng đại và vắc xin đại. Đối với người đã tiêm phòng bệnh đại từ trước thi không tiêm globulin miễn dịch đại nữa vì có thể ức chế đáp ứng ký ức, mà chỉ tiêm phòng đại sau nhiễm. Chỉ định theo phân loại của WHO:

Loại 1: Vuốt ve, cho con vật nghi bị đại ăn, hoặc con vật liếm trên da lành: Không cần xử trí.

Loại 2: Bị cắn ở vùng da trần, bị xước nhẹ không chảy máu hoặc con vật liếm lên vùng da bị xước: Tiêm vắc xin ngay lập tức.

Ngừng tiêm nếu con vật vẫn khỏe mạnh trong vòng 10 ngày sau hoặc xét nghiệm âm tính với virus đại.

Loại 3: Bị một hay nhiều vết cắn, xước, con vật liếm lên vùng da bị xước: Globulin miễn dịch đại (RIg) kết hợp tiêm vắc xin và điều trị vết cắn.

Chống chỉ định

Trước phơi nhiễm: Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào trong chế phẩm vắc xin. Khi có sốt cao hoặc nhiễm khuẩn nặng, cần hoãn tiêm. Sau phơi nhiễm, không có chống chỉ định.

Thận trọng

Các phản ứng dị ứng toàn thân từ phát ban cho đến sốc phản vệ hiếm gặp sau khi tiêm HDCV hay PCEV. Nên dùng vắc xin thận trọng cho những người có tiền sử dị ứng hoặc những người đã biểu hiện phản ứng dị ứng toàn thân với HDCV, RVA hay bất kỳ một thành phần nào có trong vắc xin (ví dụ neomycin). Các phản ứng quá mẫn nếu nặng, có thể điều trị bằng kháng histamin hay adrenalin.

Các biến chứng thần kinh sau khi tiêm vắc xin đại thê hệ 3, nuôi cấy trong các mô không phải là thần kinh, được xem là rất hiếm. Các trường hợp viêm tủy và các biến chứng thần kinh khác đã được công bố là do tiêm vắc xin đại điều chế từ mô não.

Thận trọng khi tiêm bắp cho người có rối loạn chảy máu như bệnh Hemophili hoặc đang dùng thuốc chống đông máu.

Thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế miễn dịch như corticoid vì có thể gây cản trở quá trình tạo kháng thể.

Phải chú ý xử lý vết cắn rộng hoặc vết cắn ở đầu. Nếu cần, phải tiêm RIg xung quanh vết cắn.

Không nên dùng vắc xin đại cho những người đã được chẩn đoán bị bệnh đại vì có thể gây bất lợi cho người bệnh.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu nào được tiến hành trên người. Nhưng vì hậu quả nặng khi nhiễm virus đại và vì không có biểu hiện bất thường nào đối với bào thai liên quan đến việc dùng vắc xin đại ở người mang thai, nên việc tiêm phòng đại sau khi nhiễm không được coi là chống chỉ định đối với người mang thai. Hơn nữa, nếu có nguy cơ thực sự tiếp xúc đại thi việc tiêm phòng bệnh trước khi nhiễm cũng có thể được chỉ định trong khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Các vấn đề trên người chưa có tài liệu.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Đau bụng; ón lạnh; chóng mặt, mệt mỏi; sốt; đau đầu, ngứa, đau; sưng đỏ tại chỗ tiêm; khó chịu; đau cơ hoặc khớp, buồn nôn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản ứng kiểu phức hợp miễn dịch (phát ban ngoài da); ít gặp hơn đối với các liều nhắc lại.

Tim mạch: Phù mạch, đánh trống ngực.

Thần kinh trung ương: Sốt, hội chứng Guillain-Barres, viêm màng não, đa xơ cứng, liệt thần kinh, viêm cột sống, viêm não.

Da: Đỏ màu da, mề đay.

Thần kinh cơ, xương: Đau chi, viêm khớp, liệt nhẹ, dị cảm nhẹ.

Các giác quan: Rối loạn thị giác.

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Các phản ứng khác: Dị ứng, sốc phản vệ, quá mẫn, nóng bừng.

Vắc xin đại té bào hiện nay ít gây tai biến, thường là các tác dụng phụ nhẹ tại chỗ tiêm (đau, ngứa) và toàn thân như sốt, chóng mặt, đau đầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Luôn chuẩn bị sẵn một số thuốc như adrenalin (1:1 000) và những trang bị cần thiết cho điều trị sốc phản vệ nếu xảy ra (oxygen, máy trợ hô hấp).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Theo khuyến cáo của WHO, nên dùng các vắc xin HDCV và PCEV để tiêm trong da trong phác đồ (8-0-4-0-1-1) và PVRV hoặc PCEV trong phác đồ (2-2-2-0-1-1).

Vắc xin đông khô cần được hoàn nguyên với dung dịch pha loãng kèm theo. Vắc xin hoàn nguyên cần sử dụng ngay, không để dùng sau. Tiêm bắp: Tiêm vào vùng cơ delta (người lớn) hoặc mặt đùi trước - ngoài (trẻ em). Không tiêm vào mông.

Tiêm trong da: Cần người tiêm có kỹ thuật thành thạo, được huấn luyện tốt.

Liều lượng:

Một liều tiêm bắp nguyên lọ 1 ml hoặc 0,5 ml.

Một liều tiêm trong da: 0,1 ml.

Dự phòng trước phơi nhiễm:

Liều dự phòng cơ bản (đầu tiên) tiêm bắp 3 liều vào ngày 0, 7, 21 hoặc 28.

Những người có nguy cơ phơi nhiễm cần kiểm tra hiệu giá kháng thể 6 tháng một lần. Nếu hiệu giá kháng thể trong huyết thanh không đạt mức tối thiểu về khả năng trung hòa hoàn toàn virus với huyết thanh pha loãng 5 lần (test RFFIT), cần tiêm 1 liều nhắc lại.

Dự phòng sau phơi nhiễm:

Phác đồ tiêm bắp:

Với người chưa tiêm phòng:

Người có đáp ứng miễn dịch tốt thì sử dụng lịch tiêm 4 liều (vào ngày 0, 3, 7, 14). Trong trường hợp loại 3 theo phân loại của WHO: phải tiêm RIg kết hợp với vắc xin càng sớm càng tốt vào ngày 0. Nếu không có sẵn RIg, có thể tiêm trong vòng 7 ngày kể từ ngày bắt đầu tiêm vắc xin. Nếu không có RIg, có thể dùng huyết thanh kháng dại liều 40 IU/kg.

Vắc xin và RIg phải được tiêm bằng 2 bơm tiêm riêng và ở 2 vị trí khác nhau. Nếu đến muộn hoặc vết cắn nặng, có thể dùng phác đồ rút ngắn với nhiều vị trí tiêm (phác đồ 2-1-1): Tiêm 2 liều vào ngày 0, 1 liều vào ngày 7 và 1 liều vào ngày 21.

Với người có đáp ứng miễn dịch không tốt thì sử dụng lịch tiêm 5 liều (vào ngày 0, 3, 7, 14 và 28). Trong trường hợp loại 3 theo phân loại của WHO: Phải tiêm RIg kết hợp với vắc xin càng sớm càng tốt vào ngày 0. Nếu không có sẵn RIg, có thể tiêm trong vòng 7 ngày kể từ ngày bắt đầu tiêm vắc xin. Nếu không có RIg, có thể dùng huyết thanh kháng dại liều 40 IU/kg.

Vắc xin và RIg phải được tiêm bằng 2 bơm tiêm riêng và ở 2 vị trí khác nhau. Nếu đến muộn hoặc vết cắn nặng, có thể dùng phác đồ rút ngắn với nhiều vị trí tiêm (phác đồ 2-1-1): Tiêm 2 liều vào ngày 0, 1 liều vào ngày 7 và 1 liều vào ngày 21.

Với người đã tiêm phòng trước đây bằng vắc xin dại nuôi cấy tế bào: Tiêm 2 liều vào ngày 0 và ngày 3. Không được tiêm RIg cho người đã tiêm phòng dại trước đây.

Phác đồ tiêm trong da (với các vắc xin được WHO khuyến cáo)

Người chưa tiêm phòng trước đây: Có thể dùng 2 phác đồ (phác đồ 8 vị trí và phác đồ 2 vị trí):

Phác đồ 8 vị trí, còn gọi là phác đồ 8-0-4-0-1-1: Ngày 0, tiêm 0,1 ml vào 8 vị trí mỗi bên cánh tay, mỗi bên đùi, mỗi bên vùng trên bả vai, mỗi bên ở 1/4 dưới ổ bụng). Vào ngày thứ 7, tiêm 0,1 ml vào 4 vị trí (mỗi bên cánh tay, mỗi bên đùi). Vào ngày 30 và 90, tiêm 1 liều vào cánh tay trên. Liều đơn vào ngày 90 có thể thay bằng 2 liều tiêm trong da vào ngày 30.

Phác đồ 2 vị trí, còn gọi là phác đồ 2-2-2-0-1-1 hoặc 2-2-2-0-2: Tiêm 0,1 ml liều vắc xin dại trong da ở 2 vị trí vào ngày 0, 3, 7, 28. Người đã tiêm phòng trước đây bằng vắc xin nuôi cấy tế bào: Khuyến cáo tiêm liều nhắc lại 0,1 ml vào ngày 0 và 3. Không tiêm RIg cho người đã tiêm phòng dại trước đây.

Cần chú ý xử lý vết cắn bằng cách rửa sạch với xà phòng, sau đó bôi cồn 70%, cồn iod.

Tương tác thuốc

Những tương tác thuốc dưới đây và những vấn đề có liên quan đã được chọn lọc trên cơ sở ý nghĩa lâm sàng của chúng:

Dùng đồng thời cloroquin với vắc xin dại, loại tế bào lưỡng bội người sẽ làm giảm đáp ứng sinh kháng thể.

Các loại corticosteroid và các thuốc ức chế miễn dịch có thể ảnh hưởng tới khả năng đáp ứng sinh kháng thể chủ động của vắc xin dại và dẫn đến bị dại; bởi vậy, nên tránh dùng những loại thuốc này trong khi tiêm phòng sau khi nhiễm, trừ phi chúng là thiết yếu để điều trị các trường hợp nghiêm trọng khác.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ giữa 2 - 8 °C. Không được để đông lạnh.

Thông tin qui chế

Vắc xin dại có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

Abhayrab; Lyssavac N; Rabipur; Verorab.

VẮC XIN HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYP B CỘNG HỢP

Tên chung quốc tế: *Vaccinum Haemophili stirpi b coniugatum*

Mã ATC: J07AG01 (*Haemophilus influenzae* type b, purified antigen conjugated).

Loại thuốc: Vắc xin polysaccharid bất hoạt công hợp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Vắc xin *Haemophilus* b cộng hợp (cộng hợp với protein não mỏ cầu) (PRP-OMP, Pedvax HIB): Mỗi liều tiêm bắp 0,5 ml chứa 7,5 microgam polyribosylribitol phosphate (PRP) vỏ *Haemophilus* b tinh khiết, 125 microgam phức hợp protein màng ngoài (OMP) của *N. meningitidis* và 225 microgam nhôm dưới dạng nhôm hydroxyphosphat sulfat vô định hình (trước đây dùng nhôm hydroxyd).

Vắc xin *Haemophilus* b cộng hợp (liên kết với giải độc tố uốn ván) (PRP-T, Act HIB): Mỗi liều tiêm bắp 0,5 ml chứa 10 microgam Polysaccharid vỏ *Haemophilus* b tinh khiết; 24 microgam giải độc tố uốn ván và 8,5% sucrose.

Vắc xin *Haemophilus* b cộng hợp (liên kết với giải độc tố uốn ván) (PRP-T, Hiberix): Mỗi liều tiêm bắp 0,5 ml chứa 10 microgam Polysaccharid vỏ *Haemophilus* b tinh khiết; 25 microgam giải độc tố uốn ván; 126 mg lactose và ≤ 0,5 microgam formaldehyd tồn dư.

Vắc xin *Haemophilus* b liên kết (cộng hợp với giải độc tố bạch hầu) (PRP-D, ProHIBIT).

Các loại vắc xin trên được gọi chung là vắc xin Hib.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tất cả các vắc xin *Haemophilus influenzae* typ b (vắc xin Hib) được sử dụng để gây miễn dịch chủ động đối với nhiễm khuẩn *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) bằng cách tạo kháng thể đặc hiệu kháng polyribosylribitol phosphate (PRP) - một thành phần của vỏ vi khuẩn *Haemophilus influenzae* typ b. Bản thân PRP chỉ tạo ra một đáp ứng miễn dịch yếu, đặc biệt đối với trẻ nhỏ. Đáp ứng sinh kháng thể kháng PRP không phụ thuộc tế bào T mà phụ thuộc nhiều vào tế bào B. Hệ thống tế bào B chưa phát triển đầy đủ ở trẻ nhỏ và không tạo đáp ứng ký ức mạnh. Do PRP đơn độc gây miễn dịch kém nên PRP được cộng hợp với một protein mang, nhằm tăng đáp ứng của tế bào T và tăng cường ký ức miễn dịch.

Các vắc xin Hib chứa PRP dùng cho trẻ nhỏ và trẻ em được cộng hợp với các protein như protein màng ngoài của *N. meningitidis*, giải độc tố uốn ván.

Tác dụng bảo vệ

Nồng độ bảo vệ chính xác của kháng thể kháng *Haemophilus* typ b polysaccharid chưa được xác định.

Ít nhất 95% trẻ nhỏ có nồng độ kháng thể bảo vệ sau đợt tiêm phòng cơ bản đầu tiên. Tuy nhiên, có thể chưa có bảo vệ chống nhiễm Hib cho tới 1 - 2 tuần sau đợt tiêm phòng cơ bản.

Hiệu quả và độ an toàn của 2 dạng vắc xin PRP-T và PRP-OMP là tương đương nhau và có thể dùng thay cho nhau trong cả đợt tiêm phòng cơ bản và đợt tiêm phòng nhắc lại. Tuy nhiên, một số chứng cứ cho thấy vắc xin PRP-OMP cho nồng độ kháng thể bảo vệ nhanh hơn trong 6 tháng đầu đời.

Thời gian kéo dài nồng độ kháng thể sau khi tiêm phòng vắc xin Hib phụ thuộc nhiều yếu tố như loại vắc xin, tuổi và tình trạng miễn dịch của người tiêm phòng, số liều vắc xin được tiêm, nồng độ IgG định lượng được sau 1 năm kể từ khi tiến hành liệu trình dự phòng.

Dược động học

Phân bố: Phân bố kháng nguyên vỏ Hib sau khi tiêm vắc xin Hib vào các mô và dịch cơ thể chưa được biết rõ. Cũng chưa rõ các kháng nguyên vỏ Hib có qua nhau thai hay không. Tuy vậy, nồng độ kháng thể kháng vỏ Hib trong máu cuống rốn trẻ sơ sinh khi mẹ đã tiêm phòng vắc xin Hib không cộng hợp trong thời kỳ mang thai lúc 34 - 36 tuần cao hơn 100 lần so với trẻ sơ sinh mà mẹ không tiêm phòng Hib.

Thái trù: Sự thai trù cuối cùng của kháng nguyên vỏ Hib chưa được biết đầy đủ. Trong một số ít trường hợp, đã tìm thấy kháng nguyên vỏ Hib trong nước tiểu tới 7 ngày sau khi tiêm vắc xin Hib không cộng hợp hoặc vắc xin PRP-OMP.

Chỉ định

Vắc xin được chỉ định tiêm chủng định kỳ cho tất cả trẻ em từ 2 tháng tuổi đến 5 tuổi để phòng các bệnh do vi khuẩn *Haemophilus influenzae* typ b gây ra. Vắc xin này không bảo vệ được với các bệnh do các typ khác của *H. influenzae* gây ra (thí dụ các chủng typ a, c, d, e không có vỏ, thường gây viêm tai giữa và viêm xoang). Tạo miễn dịch cho các trẻ em trên 5 tuổi, mặc dù một bệnh mạn tính được biết có nguy cơ gia tăng nhiễm *Haemophilus influenzae* typ b. Đặc biệt những người thiếu lách thực thể hay do chức năng, thiếu máu hồng cầu hình liềm hay những người đã cắt bỏ lách thì cần tiêm vắc xin Hib.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của vắc xin.

Trẻ em dưới 6 tuần tuổi.

Trẻ em sốt vừa hay nặng hay đang có nhiễm khuẩn tiến triển; trẻ em dùng thuốc ức chế miễn dịch.

Thận trọng

Trước khi dùng vắc xin Hib, cần hỏi tiền sử bệnh nhân về các phản ứng dị ứng và phản ứng phụ từng xảy ra. Cần chuẩn bị sẵn sàng adrenalin và các phương tiện cấp cứu phản vệ và dị ứng khác. Người bệnh mẫn cảm với vắc xin polysacarid *Haemophilus influenzae* typ b cũng có thể nhạy cảm với các vắc xin loại cộng hợp này. Một số chế phẩm vắc xin có thể chứa nấm men, do đó không dùng cho người bị quá mẫn với nấm men.

Người bệnh nhạy cảm với giải độc tố bạch hầu, vắc xin viêm màng não hoặc protein của giải độc tố uốn ván cũng có thể nhạy cảm với các vắc xin loại cộng hợp này.

Không khuyến cáo tiêm chủng cho trẻ em dưới 2 tháng tuổi vì tính an toàn và hiệu quả của vắc xin cộng hợp chưa được xác định ở nhóm tuổi này.

Không khuyến cáo dùng cho trẻ trên 6 tuổi vì nguy cơ mắc *H. influenzae* b rất thấp.

Vắc xin Hib có thể dùng cho người bị suy giảm miễn dịch. Tuy nhiên, có thể xảy ra nguy cơ giảm đáp ứng miễn dịch ở người suy giảm miễn dịch.

Hiệu lực bảo vệ của vắc xin Hib có thể chỉ xuất hiện sau 1 - 2 tuần sau khi hoàn thành liệu trình gây miễn dịch cơ bản (sau 2 - 3 mũi tiêm).

Việc phát hiện kháng nguyên trong nước tiểu trong vòng 1 - 2 tuần sau khi tiêm phòng không có giá trị chẩn đoán.

Thời kỳ mang thai

Chưa có các nghiên cứu tiền hành trên người hay trên động vật. Hiện nay không có tư liệu nào ủng hộ việc dùng các vắc xin Hib cho người mang thai. Không khuyến cáo dùng bất kỳ vắc xin nào thuộc những loại này trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có báo cáo nào về vấn đề này trên người.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR nhìn chung nhẹ và chỉ kéo dài trong vòng 48 giờ hoặc ít hơn. Hơn nữa, không có ADR toàn thân nghiêm trọng nào xảy ra.

Thường gặp, ADR > 1/100

Chán ăn, hồng ban tại nơi tiêm, sốt tới 39 °C, kích động, ngủ lịm, nhạy cảm đau tại chỗ tiêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Ía chảy, sốt trên 39 °C, nổi cứng, sưng hoặc có cảm giác nóng tại chỗ tiêm, phát ban trên da, nôn, mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản ứng phản vệ, co giật.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Luôn chuẩn bị sẵn một số thuốc như adrenalin, corticoid và kháng histamin, những trang bị cần thiết cho điều trị sốc phản vệ nếu xảy ra (oxygen, máy trợ hô hấp).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vắc xin Hib (loại PRP-OMP và PRP-T) đều dùng tiêm bắp (người lớn, trẻ lớn: Cơ delta, trẻ nhỏ: Mặt ngoài trước đùi). Vắc xin Hib đơn giá hoặc vắc xin phối hợp với các kháng nguyên khác không được tiêm tĩnh mạch, dưới da, trong da, không được tiêm mỏng. Phải lắc thuốc tiêm trước khi dùng.

Có thể tiêm đồng thời với các vắc xin khác phù hợp với tuổi, nhưng phải dùng bơm tiêm khác và tiêm và vị trí khác nhau.

Liều lượng:

Lịch tiêm phòng khuyến cáo để tạo miễn dịch cơ bản phòng Hib thay đổi tùy theo vắc xin Hib đặc hiệu và tuổi bắt đầu tiêm phòng. Tuy nhiên, liều dùng khuyến cáo cho từng loại vắc xin khác nhau phải được tuân thủ.

Vắc xin Hib (ActHIB và PedvaxHIB) được chọn tiêm mũi đầu tiên trong đợt tiêm phòng cơ bản, lý tưởng nhất là các mũi sau cũng dùng các loại trên, nhưng có thể dùng hoán đổi lẫn nhau trong cả đợt tiêm phòng cơ bản và đợt tiêm phòng nhắc lại.

Trẻ sinh thiếu tháng hoặc trẻ sinh nhẹ cân ổn định về sức khỏe phải được tiêm phòng theo lịch tiêm phòng đúng tuổi với liều thông thường.

Khoảng cách liều kéo dài hơn khuyến cáo không cần trở đạt mức miễn dịch cuối cùng. Nếu khoảng cách giữa các liều dài hơn khuyến cáo, không cần thiết phải thêm liều hoặc bắt đầu tiêm lại.

PRP-OMP (PedvaxHIB): Dùng cho trẻ nhỏ và trẻ em từ 2 tháng tuổi đến hết 71 tháng tuổi. Mỗi liều: 0,5 ml.

Tiêm phòng cơ bản thường quy: 2 liều cơ bản và 1 liều nhắc lại. Tiêm vào lúc 2 tháng tuổi, 4 tháng tuổi, 12 tháng tuổi đến hết 15 tháng tuổi (liều tiêm có thể bắt đầu sớm vào lúc 6 tuần tuổi).

Khoảng cách tối thiểu giữa 2 lần tiêm là 2 tháng.

Tiêm phòng cơ bản bắt đầu muộn ở trẻ 11 tháng đến hết 14 tháng tuổi: 2 liều cơ bản cách nhau 2 tháng; liều nhắc lại (liều thứ 3)

không được sớm hơn 2 tháng sau liều thứ 2 và chỉ cần thiết khi liều thứ 2 được tiến hành trước khi trẻ tròn 12 tháng tuổi.

Tiêm phòng cơ bản cho trẻ từ 7 tháng đến 11 tháng tuổi: 2 liều cơ bản phải tiêm hành cách nhau ít nhất 4 tuần và liều thứ 3 tiêm hành lúc 12 đến 15 tháng tuổi (ít nhất 8 tuần sau khi tiêm liều thứ 2).

Tiêm phòng cơ bản cho trẻ 15 đến 54 tháng tuổi: 1 liều duy nhất. PRP-T (ActHIB): Dùng cho trẻ từ 2 đến hết 18 tháng tuổi. Mỗi liều 0,5 ml.

Tiêm phòng cơ bản cho trẻ nhỏ: 3 liều cơ bản và 1 liều nhắc lại vào lúc 2 tháng tuổi, 4 tháng tuổi, 6 tháng tuổi, 15 tháng tuổi đến hết 18 tháng tuổi (bắt đầu có thể vào lúc trước 6 tuần tuổi).

Tiêm phòng cơ bản cho trẻ từ 7 đến 11 tháng tuổi: 2 liều cơ bản và 1 liều nhắc lại. 2 liều đầu có thể cách nhau khoảng 2 tháng (tối thiểu 4 tuần) và liều thứ 3 tiêm lúc 12 đến hết 15 tháng tuổi (ít nhất 8 tuần sau khi tiêm liều thứ 2). Nhà sản xuất khuyến cáo 2 liều đầu cách nhau 8 tuần và liều thứ 3 tiêm vào lúc từ 15 đến hết 18 tháng tuổi.

Tiêm phòng cơ bản cho trẻ từ 12 đến hết 14 tháng tuổi: 2 liều.

Liều thứ nhất tiêm ngay khi bắt đầu, liều thứ hai (nhắc lại) vào lúc 8 tuần sau khi tiêm liều thứ nhất.

Tiêm phòng cơ bản cho trẻ từ 15 đến hết 18 tháng tuổi chưa được tiêm phòng trước đây: 1 liều duy nhất.

PTP-T (Hiberix): Không được dùng để gây miễn dịch cơ bản chống Hib. Hiberix được dùng làm liệu pháp tiêm phòng nhắc lại cho trẻ nhỏ và trẻ em 15 tháng tuổi đến hết 4 năm tuổi đã được tiêm phòng cơ bản bằng một vắc xin Hib thích hợp (gồm 2 hoặc 3 liều tùy theo nhà sản xuất).

Hiberix: Liều duy nhất 0,5 ml. Liều nhắc lại Hiberix có thể tiêm sớm lúc 12 tháng tuổi.

Nếu vô tình dùng Hiberix tạo miễn dịch cơ bản, liều đó được coi là có giá trị nếu tiêm vào thời điểm thích hợp trong lịch tiêm chủng cơ bản PRP-T đã được khuyến cáo.

Tương tác thuốc

Vắc xin có thể được dùng đồng thời với các loại vắc xin khác như vắc xin sởi, quai bị, rubella, DTP hoặc DTP Polio vắc xin, vắc xin viêm gan B nhưng phải tiêm ở vị trí khác.

Người đang dùng liệu pháp ức chế miễn dịch (corticotropin, corticosteroid, tác nhân alkyl hóa, chất kháng chuyển hóa, liệu pháp phóng xạ) có thể giảm đáp ứng miễn dịch tạo kháng thể khi tiêm chủng vắc xin Hib cộng hợp. Vì vậy, tốt nhất là phải tiêm vắc xin ít nhất là 10 - 14 ngày trước khi bắt đầu dùng liệu pháp ức chế miễn dịch. Nhưng nếu điều này không thể thực hiện được thì phải hoãn tiêm chủng 3 tháng hoặc lâu hơn sau khi đã ngừng liệu pháp ức chế miễn dịch.

Vắc xin này có thể dùng đồng thời với các chế phẩm globulin miễn dịch nhưng lưu ý dùng bom tiêm riêng và tiêm tại các vị trí khác nhau.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong tủ lạnh (2 - 8 °C). Không được để đông băng.

Tên thương mại

ACT-HIB; Hiberix; Quimi-Hib.

VẮC XIN NÃO MÔ CẦU

Tên chung quốc tế: *Vaccinium meningococcale polysaccharidicum*

Mã ATC: J07AH04 (Meningococcus A, C, Y, W-135, tetravalent purified polysaccharides antigen).

Loại thuốc: Vắc xin polysaccharid bất hoạt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Vắc xin polysaccharid não mô cầu nhóm A, C, Y và W135 phối hợp (Menomune, vắc xin tứ liên không liên kết, MPSV4) để tiêm dưới

da: 50 microgam kháng nguyên vỏ polysaccharid não mô cầu mỗi loại A, C, Y và W135/0,5 ml. Bột đông khô pha tiêm với dung môi (thể tích dung môi ghi trên nhãn kèm theo của nhà sản xuất), sau khi hoàn nguyên cung cấp 1 ml dung dịch trong, không màu.

Vắc xin liên kết polysaccharid não mô cầu (nhóm huyết thanh A, C, Y và W135) với protein giải độc tố bạch hầu (*Corynebacterium diphtheria*) (Menactra, vắc xin tứ liên liên kết, MCV4) dùng để tiêm bắp: 4 microgam mỗi kháng nguyên polysaccharid vỏ não mô cầu nhóm A, C, Y và W135 liên kết riêng rẽ với 48 microgam chất mang là protein giải độc tố bạch hầu (*Corynebacterium diphtheria*)/0,5ml. Vắc xin não mô cầu BC (VA-MENGOC-BC) là một phức hợp màng ngoài tinh khiết nhóm huyết thanh B và polysaccharid vỏ nhóm huyết thanh C của não mô cầu được hấp phụ trên gel hydroxid nhôm. Vắc xin chứa 0,01% thiromersal làm chất bảo quản, phosphat và natri clorid. Dạng dùng là hỗn dịch để tiêm, tạo miễn dịch chủ động phòng bệnh do não mô cầu nhóm B, C. Vắc xin chứa 50 microgam protein màng ngoài não mô cầu nhóm B và 50 microgam polysaccharid vỏ não mô cầu nhóm C/0,5 ml.

Vắc xin não mô cầu C (Menjugate kit): Một liều (0,5 ml hỗn dịch tạo thành) chứa 10 microgam kháng nguyên oligosaccharid vỏ não mô cầu nhóm C liên kết với protein giải độc tố bạch hầu *Corynebacterium diphtheria* (12,5 - 25 microgam) được hấp phụ trong 0,3 - 0,4 mg hydroxid nhôm. Tiêm bắp.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin não mô cầu có tác dụng kích thích miễn dịch chủ động đối với các nhóm huyết thanh não mô cầu (*Neisseria meningitidis*) có trong vắc xin. Hiện nay, đã biết ít nhất 13 nhóm huyết thanh khác nhau của não mô cầu. Các nhóm huyết thanh gây bệnh ở người gồm A, B, C, X, Y, W135 và L, trong đó, khoảng 90% các trường hợp bị bệnh là do nhóm huyết thanh A, B, C. Tỷ lệ các nhóm huyết thanh gây bệnh thay đổi theo thời gian và theo tuổi. Kháng thể diệt khuẩn tạo ra do nhiễm não mô cầu hoặc dùng vắc xin là các kháng thể IgG, IgM và IgA.

Đối với vắc xin não mô cầu không liên kết, các polysaccharid vỏ đặc hiệu nhóm có trong vắc xin là các kháng nguyên không phụ thuộc tế bào T. Các kháng nguyên này kích thích đáp ứng miễn dịch ban đầu sau khi tiêm và không thể gây được khả năng miễn dịch kéo dài hoặc ký ức miễn dịch giúp tạo kháng thể nhanh chóng sau khi tiếp xúc với kháng nguyên lần sau. Các kháng thể kháng vỏ tạo thành bởi vắc xin không liên kết thường xuất hiện trong vòng 7 ngày trong huyết thanh và đạt tới đỉnh trong vòng 14 ngày. Chưa xác định được nồng độ kháng thể kháng vỏ cần thiết trong huyết thanh để bảo vệ chống não mô cầu nhóm huyết thanh A, C, Y và W135, tuy nhiên, nồng độ kháng thể từ 2 microgam/ml trở lên được coi là có tác dụng bảo vệ. Nồng độ kháng thể có khả năng bảo vệ đạt được trong vòng 7 - 10 ngày sau khi tiêm. Đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên polysaccharid vỏ não mô cầu trong vắc xin không liên kết là như nhau, cho dù các kháng nguyên này ở dưới dạng vắc xin đơn giá hay nhị liên hoặc tứ liên. Đáp ứng miễn dịch với mỗi kháng nguyên là độc lập, không ảnh hưởng đến đáp ứng của các kháng nguyên khác. Mức độ đáp ứng của mỗi kháng nguyên đặc hiệu thường tỷ lệ nghịch với nồng độ kháng thể có sẵn trước khi tiêm phòng. Ngoài ra, mức độ và thời gian đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin không liên kết thay đổi theo tuổi của người tiêm vắc xin. Sự tạo kháng thể do vắc xin ở trẻ dưới 2 tuổi kém hơn so với trẻ lớn và người trưởng thành.

Khi tiêm một liều vắc xin tứ liên chứa 50 microgam mỗi kháng nguyên vỏ nhóm A, C, Y và W135 dạng không liên kết cho trẻ 6 - 23 tháng tuổi, đáp ứng đối với nhóm A là lớn nhất vì sự chuyển đổi huyết thanh (tăng gấp ≥ 4 lần nồng độ kháng thể) đối với nhóm A được ghi nhận ở 90 - 97% trẻ nhỏ, không kể lứa tuổi. Trong khi

đó, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh đối với nhóm C, Y và W135 lần lượt chỉ là 40, 45 và 50% ở trẻ 6 - 11 tháng tuổi, tỷ lệ huyết thanh chuyển đổi tăng tới 81, 70 và 81% ở trẻ 12 - 17 tháng tuổi và 90, 79, 85% ở trẻ 18 - 23 tháng tuổi.

Khi tiêm 1 liều đơn vắc xin tự liên không liên kết cho trẻ 2 - 12 tuổi, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh đối với nhóm A, C, Y (tăng gấp ≥ 2 lần nồng độ kháng thể IgG) là 100%, trong khi đó tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh đối với nhóm W135 chỉ là 21%.

Đối với người lớn 18 - 54 tuổi, nếu tiêm một liều đơn vắc xin tự liên không liên kết chứa 50 microgam cho mỗi kháng nguyên vỏ não mô cầu nhóm A, C, Y và W135, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh (tăng gấp ≥ 4 lần nồng độ kháng thể) đối với mỗi nhóm sau 4 tuần tiêm phòng đạt lần lượt là 92 - 100%, 93 - 100%, 87 - 100%, và 90 - 100%. Sự chuyển đổi huyết thanh thường xảy ra ở người có nồng độ thấp hoặc không có kháng thể kháng khuẩn trước khi tiêm phòng. Tỷ lệ huyết thanh chuyển đổi đối với nhóm huyết thanh A, C, Y và W135 trong vắc xin tự liên tương tự như tỷ lệ huyết thanh chuyển đổi do vắc xin nhị liên hoặc đơn liên chứa các kháng nguyên đó.

Liên kết giữa các kháng nguyên polysaccharid vỏ não mô cầu với protein giải độc tố vi khuẩn bạch hầu làm thay đổi đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên polysaccharid: Từ kháng nguyên không phụ thuộc tế bào T trở thành kháng nguyên phụ thuộc tế bào T, làm tăng đáp ứng lần đầu với kháng nguyên và tăng đáp ứng ký ức khi phơi nhiễm với kháng nguyên lần sau. Các dữ liệu về đáp ứng miễn dịch của vắc xin cộng hợp còn hạn chế nhưng có chứng cứ cho thấy mức độ sinh miễn dịch của vắc xin liên kết ít nhất cũng bằng vắc xin không cộng hợp ở người 2 - 55 tuổi.

Thời gian duy trì miễn dịch sau khi tiêm liều đơn đầu tiên vắc xin tự liên liên kết hoặc không liên kết chưa được xác định. Kháng thể kháng khuẩn sau khi tiêm vắc xin tự liên không liên kết giảm rõ rệt trong 2 - 3 năm đầu sau tiêm. Mức độ giảm thay đổi giữa những đối tượng khác nhau: sự suy giảm lượng kháng thể xảy ra nhanh hơn ở trẻ nhỏ và trẻ em.

Đáp ứng nhắc lại do tiêm liều thứ hai vắc xin không liên kết thường kém và không tiên đoán được. Khi tiêm vắc xin không liên kết chưa kháng nguyên nhóm A và/hoặc C lần 2 thường cho đáp ứng miễn dịch tương tự hoặc kém hơn so với lần đầu. Theo kinh nghiệm ở Anh, vắc xin cộng hợp não mô cầu nhóm C có tác dụng bảo vệ lâu dài chống *N. meningitidis* nhóm C.

Chỉ định

Tạo miễn dịch cho trẻ em từ 2 tuổi trở lên và người lớn có nguy cơ cao bị bệnh não mô cầu (đang sống trong các vùng có bệnh lưu hành hay có dịch; người bị thiếu hụt bô thể thành phần cuối, người bị cắt lách; những người sẽ đi vào vùng có dịch hoặc có người trong gia đình bị bệnh não mô cầu). Cần chú ý đến lứa tuổi 17 - 20 tuổi vì nguy cơ mắc bệnh gấp 2 lần so với các lứa tuổi khác. Nguy cơ mắc bệnh não mô cầu nhóm C thường giảm theo tuổi. Thường không khuyến cáo tiêm phòng miễn dịch sau 25 tuổi.

Tùy thuộc nhóm huyết thanh của chúng vi khuẩn gây bệnh đang lưu hành mà chọn vắc xin có kháng nguyên thuộc nhóm huyết thanh phù hợp.

Chống chỉ định

Nói chung không nên dùng cho trẻ em dưới 2 tuổi, do chưa xác định được độ an toàn và tính hiệu quả của vắc xin.

Người dị ứng với vắc xin, nhạy cảm với thimerosal hay bất cứ một thành phần nào khác có trong vắc xin; phụ nữ mang thai.

Tạm ngừng tiêm vắc xin khi đang bị nhiễm khuẩn cấp tính (trừ các bệnh nhẹ như nhiễm khuẩn nhẹ đường hô hấp trên (có hoặc không có sốt nhẹ) hoặc ia chảy nhẹ).

Thận trọng

Người bệnh bị cắt lách sau khi bị chấn thương hoặc bị các khối u không thuộc hệ lympho đáp ứng tốt với vắc xin; những người không còn lách, có các u lympho và đang dùng hóa trị liệu hoặc chiếu tia sê có đáp ứng miễn dịch kém.

Trong trường hợp quá mẫn hoặc sốc phản vệ xảy ra khi tiêm vắc xin, cần cấp cứu ngay bằng adrenalin 1:1 000 hoặc các liệu pháp tương đương.

Không dùng để phòng hoặc điều trị *N. meningitidis* nhóm B.

Cần thận trọng khi dùng vắc xin không cộng hợp cho trẻ nhỏ vì đáp ứng miễn dịch đối với nhóm huyết thanh C có thể dưới mức bảo vệ. Tiêm vắc xin không bảo vệ được 100%.

Thận trọng với người bị giảm tiêu cầu hoặc người có rối loạn về đông máu vì tiêm bắp có thể gây tụ máu.

Thời kỳ mang thai

Khi dùng cho phụ nữ mang thai, chưa rõ vắc xin có gây độc cho bào thai hay không. Trong khi còn chưa có số liệu về tính an toàn của vắc xin tự liên hiện có đối với phụ nữ mang thai thì vắc xin nhị liên đã được tiêm cho phụ nữ mang thai và đã không gây ra bất cứ một tác dụng phụ nào rõ rệt cho thai nhi. Cũng không có bằng chứng nào về việc tiêm phòng vắc xin nhị liên có chứa 2 loại kháng nguyên polysaccharid A và C cho phụ nữ mang thai đã gây ra bất cứ một tác dụng nào đối với đáp ứng kháng thể ở đứa trẻ sau này được tiêm phòng vắc xin polysaccharid não mô cầu.

Nhà sản xuất khuyến cáo không được dùng vắc xin tự liên gồm 4 nhóm huyết thanh A, C, Y và W135 cho phụ nữ mang thai, đặc biệt trong 3 tháng đầu, vì thiếu thông tin về tính an toàn và lợi ích của vắc xin đối với người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ các kháng nguyên polysaccharid của vắc xin tự liên A, C, Y và W135 hoặc các kháng thể kháng vỏ của chúng có vào trong sữa hay không. Vắc xin này có thể dùng một cách thận trọng ở người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của vắc xin ít gặp và nhẹ, bao gồm các phản ứng xảy ra tại chỗ hoặc toàn thân.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tại chỗ: Đau, ban đỏ, rắn cục tại chỗ tiêm, thường chỉ kéo dài 1-2 ngày. Toàn thân: Nhức đầu, mệt mỏi, sốt, khó thở, ngủ lịm, rét run, ngoại ban, sổ mũi và rối loạn tiêu hóa. Chúng thường kéo dài 1 - 3 ngày.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Vô cảm hoặc dị cảm, co giật.

Phản ứng mẫn cảm: Mày đay, ngoại ban, ngứa, co thắt phế quản, phù mặt. Thường xảy ra 1 giờ sau khi tiêm.

Phản ứng phản vệ rất hiếm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Luôn chuẩn bị sẵn một số thuốc nhu adrenalin, corticoid và kháng histamin, những trang bị cần thiết cho điều trị sốc phản vệ nếu xảy ra (oxygen, máy trợ hô hấp).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vắc xin cộng hợp polysaccharid vỏ não mô cầu (nhóm huyết thanh A, C, Y và W135) liên kết với giải độc tố bạch hầu (Menactra): Chỉ tiêm bắp vào cơ delta hoặc mặt ngoài đùi, tránh tiêm mông. Không pha loãng. Lắc đều trước khi tiêm.

Vắc xin tự liên (A, C, Y và W135) (Menomune): Chỉ tiêm dưới da. Phải theo dõi 15 phút sau khi tiêm vì có thể bị ngất, nhất là thanh thiếu niên.

Vắc xin nhị liên (B, C) hoặc dạng VA-Mengoc-BC: Tiêm bắp sâu, tốt nhất là cơ delta hoặc mặt trước ngoài cơ đùi (trẻ em). Cần lắc nhẹ lọ vắc xin trước khi hút tiêm.

Vắc xin nhị liên (A, C): Sau khi pha loãng có thể tiêm dưới da hoặc tiêm bắp.

Vắc xin não mô cầu nhóm C: Hỗn dịch tiêm, phải tiêm bắp.

Liều lượng:

Tạo miễn dịch cơ bản:

Vắc xin liên kết tự liên: Dùng cho trẻ từ 2 tuổi trở lên, một liều duy nhất 0,5 ml.

Vắc xin phối hợp tự liên không liên kết: Dùng cho trẻ từ 2 tuổi trở lên, một liều duy nhất 0,5 ml.

Tiêm nhắc lại: Thời gian tạo miễn dịch sau liều đầu tiên của Menactra hoặc Menomune chưa được biết đầy đủ.

Nếu tiếp tục có nguy cơ mắc bệnh, có thể tiêm nhắc lại sau 3 năm bằng Menactra. Nếu tiêm phòng trước 7 tuổi, sau 5 năm có thể tiêm nhắc lại nếu vẫn còn nguy cơ mắc bệnh.

Vắc xin não mô cầu BC: Dùng cho trẻ từ 3 tháng tuổi trở lên. Tiêm bắp sâu. Dùng 2 liều, mỗi liều 0,5 ml, cách nhau 6 - 8 tuần. Bắt buộc phải tiêm liều thứ hai để đạt được mức bảo vệ.

Vắc xin não mô cầu AC: Dùng cho người lớn và trẻ em trên 18 tháng. Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp một liều duy nhất 0,5 ml. Thời gian miễn dịch sau tiêm phòng thường kéo dài 3 năm. Có thể tiêm phòng lại trong vòng 2 - 4 năm.

Vắc xin liên kết đơn giá nhóm C (Meningitec): Dùng cho trẻ từ 2 tháng tuổi trở lên. Người lớn và trẻ em trên 1 tuổi: Liều duy nhất 0,5 ml. Trẻ em trên 2 tháng tuổi đến 1 tuổi: 2 liều, mỗi liều 0,5 ml. Liều đầu tiên không tiêm trước 2 tháng tuổi, khoảng cách giữa 2 liều ít nhất 2 tháng. Trẻ em trên 12 tháng tuổi, thiếu niêm, người lớn trước đây chưa tiêm phòng: Liều duy nhất 0,5 ml. Vắc xin cộng hợp đơn giá nhóm C được khuyến cáo với bất kỳ người nào dưới 25 tuổi trước kia chưa tiêm phòng, người trên 1 tuổi mới tiêm một liều duy nhất.

Tương tác thuốc

Với các vắc xin khác

Vắc xin não mô cầu có thể dùng đồng thời với các vắc xin khác nhưng phải tiêm ở các vị trí khác nhau. Có một vài chứng cứ phối hợp vắc xin virus sởi sống với vắc xin nhị liên não mô cầu trong cùng 1 bơm tiêm trước khi tiêm đã làm giảm đáp ứng vắc xin sởi ở một số người tiêm phòng.

Với các thuốc ức chế miễn dịch: Những người đang dùng các thuốc ức chế miễn dịch (chẳng hạn như corticotropin, corticosteroid, các thuốc alkyl hóa, thuốc kháng chuyển hóa, chiếu tia xạ) có thể không có đáp ứng miễn dịch đầy đủ đối với vắc xin tự liên não mô cầu. Nên tiêm vắc xin 2 tuần trước khi bắt đầu liều pháp ức chế miễn dịch hoặc phải hoãn lại ít nhất 3 tháng sau khi ngừng liều pháp ức chế miễn dịch.

Vắc xin não mô cầu có thể dùng đồng thời với các chế phẩm globulin miễn dịch nhưng lưu ý dùng bơm tiêm riêng và tiêm tại các vị trí khác nhau.

Độ ổn định và bảo quản

Vắc xin cần được bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8 °C. Không được đông băng. Tránh ánh sáng. Nếu đã để đông băng, không được dùng, vì hoạt lực của vắc xin đã bị mất.

Vắc xin sau khi hoàn nguyên cần dùng trong vòng 30 phút.

Tên thương mại

Polysaccharide meningococcal A+C.

VẮC XIN RUBELLA

Tên chung quốc tế: Vaccinum rubellae vivum

Mã ATC: J07BJ01 (Rubella, live attenuated).

Loại thuốc: Vắc xin sống giảm độc lực.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm (mỗi lọ chứa một liều đơn dạng bột đông khô, hoàn nguyên thành 0,5 ml ngay trước khi sử dụng): Chế phẩm chứa chủng virus rubella phù hợp đã làm giảm độc lực được nuôi cấy trong tế bào lưỡng bội người (WI-38 cell hoặc MRC 5) hoặc tế bào phôi vịt hoặc theo lựa chọn của nhà sản xuất. Mỗi liều vắc xin chứa không ít hơn 1 000 CCID₅₀.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin rubella là loại vắc xin virus sống giảm độc lực, được dùng để tạo miễn dịch chủ động phòng bệnh rubella. Triệu chứng nhiễm rubella thường nhẹ, tuy nhiên ở giai đoạn đầu thai kỳ, bệnh có thể gây tổn thương bào thai ở đa số trường hợp. Đối với tiêm phòng cơ bản thường dùng vắc xin phối hợp sởi, quai bị, rubella.

Miễn dịch với rubella xuất hiện khoảng 15 ngày sau khi tiêm phòng và trên 97% người được tiêm phòng có kháng thể, phát hiện được bằng phản ứng ức chế ngưng kết hồng cầu, trong khoảng thời gian 4 - 6 tuần sau khi tiêm phòng. Trong một số trường hợp, đáp ứng miễn dịch có thể xuất hiện chậm hơn, trong khoảng thời gian 6 - 8 tuần sau khi tiêm phòng.

Tác dụng miễn dịch thu được của vắc xin duy trì ổn định trong thời gian dài (ít nhất 15 năm, thậm chí suốt đời).

Chỉ định

Vắc xin rubella được chỉ định để tạo miễn dịch chủ động phòng bệnh rubella. Mục đích chủ yếu tạo miễn dịch chủ động phòng bệnh rubella là để ngăn lây nhiễm thai nhi trong tử cung, có thể dẫn đến sẩy thai, đẻ non hoặc thai chết lưu, hoặc hội chứng rubella bẩm sinh ở trẻ sơ sinh.

Chính sách chọn lọc nhằm bảo vệ phụ nữ độ tuổi sinh đẻ tránh các nguy cơ do rubella khi mang thai đã được thay thế bằng chính sách loại trừ rubella ở trẻ em. Tiêm phòng thường được khuyến cáo thực hiện thường quy cho mọi người từ 12 tháng tuổi đến tuổi dậy thì. Vắc xin phối hợp sởi, quai bị, rubella được ưa dùng đối với phần lớn trẻ em và nhiều người lớn.

Phụ nữ ở tuổi mang thai, nếu huyết thanh âm tính, phải tiêm phòng rubella. Phụ nữ có huyết thanh âm tính trong khi mang thai phải được tiêm phòng ngay rubella ở giai đoạn đầu sau khi sinh (thời kỳ hậu sản). Phụ nữ đã tiêm phòng rubella phải tránh mang thai ít nhất 01 tháng sau khi tiêm.

Để tránh nguy cơ lây truyền rubella sang người mang thai, tất cả cán bộ y tế có tiếp xúc với phụ nữ trong tuổi mang thai, phải được sàng lọc và tiêm phòng rubella cho những người có huyết thanh âm tính.

Chống chỉ định

Vắc xin rubella là vắc xin virus sống giảm độc lực do đó chống chỉ định trong những trường hợp sau:

Suy giảm miễn dịch bẩm sinh.

U ác tính đang được điều trị bằng liệu pháp hóa trị hoặc xạ trị hoặc kết thúc điều trị chưa quá 6 tháng.

Ghép nội tạng và đang trong quá trình dùng thuốc ức chế miễn dịch.

Sau khi ghép tuỷ và ngưng thuốc ức chế miễn dịch chưa quá 12 tháng.

Bệnh nhân dùng liều cao corticosteroid và ngưng thuốc chưa quá 3 tháng, bao gồm bệnh nhân dùng đường uống hoặc đặt trực tràng với liều 2 mg/kg/ngày trong ít nhất 1 tuần hoặc 1 mg/kg/ngày trong 1 tháng hoặc người lớn dùng với liều ≥ 40 mg/ngày trong 1 tuần. Chống chỉ định này không áp dụng cho trường hợp bệnh nhân phải dùng corticosteroid làm liều pháp thay thế như trong bệnh Addison hoặc hen.

Chi tiêm vắc xin sau khi đã sử dụng immunoglobulin ít nhất 3 tháng; chỉ dùng immunoglobulin cho người đã tiêm vắc xin ít nhất 3 tuần.

Nhiễm virus HIV và có suy giảm miễn dịch nặng.

Người bị bệnh lao tiền triển chưa được điều trị.

Ngoài ra chống chỉ định tiêm vắc xin cho:

Người đã có phản ứng quá mẫn với liều đầu tiên của vắc xin hoặc phản ứng quá mẫn với vắc xin da liều chúa rubella.

Người mẫn cảm với neomycin và/hoặc polymycin.

Phụ nữ khi đang mang thai. Tốt nhất không nên có thai trong vòng 01 tháng sau khi tiêm vắc xin đơn độc rubella; với vắc xin kết hợp sởi, quai bị, rubella tốt nhất không nên có thai trong vòng 03 tháng sau khi tiêm phòng.

Thận trọng

Giảm tiểu cầu có thể trở lên nặng thêm khi tiêm vắc xin rubella. Cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ trước khi chỉ định vắc xin rubella cho những người bị giảm tiểu cầu.

Luôn có sẵn thuốc tiêm epinephrin (1 : 1 000) để có thể dùng ngay nếu xảy ra phản ứng phản vệ.

Thận trọng để không tiêm vắc xin vào mạch máu.

Thời kỳ mang thai

Không dùng vắc xin rubella cho người đang mang thai. Trước khi tiêm cho phụ nữ trưởng thành, cần phải loại trừ khả năng mang thai, và phải dùng thuốc tránh thai trong 3 tháng tiếp theo tiêm vắc xin.

Hội nghị lần thứ 2 của Tổ chức y tế thế giới về chính sách tiêm chủng đã đi đến kết luận rằng, có hơn 300 phụ nữ đã được tiêm vắc xin trước hoặc sau 3 tháng mang thai và đã mang thai đến khi sinh nở, không ai trong số họ sinh ra những đứa trẻ bị di tật bẩm sinh có liên quan đến rubella, mặc dù ở một số trẻ, xét nghiệm huyết thanh học chứng tỏ đã nhiễm rubella trong tử cung mẹ.

Dẫn liệu này đã chỉ ra rằng tiêm vắc xin rubella ngẫu nhiên khi mang thai không coi là nguyên nhân tất yếu gây sảy thai. Tuy nhiên, số liệu này còn chưa đủ lớn để tuyên bố rằng tiêm chủng phòng rubella là an toàn trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Virus trong vắc xin có thể truyền sang trẻ em qua sữa mẹ. Không có báo cáo nào đề cập đến tác dụng có hại đối với trẻ đang bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Đau khớp hierrick và viêm khớp tạm thời có thể xuất hiện sau khi tiêm vắc xin rubella sống. Triệu chứng cứng khớp trong thời gian ngắn không gặp thường xuyên ở trẻ em nhưng xuất hiện ở 12 - 26% trường hợp phụ nữ sau tuổi dậy thì được tiêm vắc xin, triệu chứng này ở phụ nữ trưởng thành gặp với tỷ lệ cao hơn.

Đau khớp có thể bắt đầu vào ngày 3 - 25 sau khi tiêm vắc xin và kéo dài 1 - 11 ngày với tỷ lệ 13 - 25% ở phụ nữ trưởng thành tiêm vắc xin rubella, và với tỷ lệ thấp hơn nhiều ở trẻ em, ở tuổi vị thành niên và ở nam giới trưởng thành.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Sốt, đau đầu, đau họng, khó thở.

Da: Phát ban trên da tương tự rubella xung quanh vị trí tiêm dưới da, mày đay.

Cơ, xương: Đau khớp.

Bộ phận khác: Nỗi hạch tùng vùng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Rất hiếm gặp viêm não, giảm tiểu cầu, ban xuất huyết (1/30 000).

Chú ý: Sốt, phát ban và đau khớp, giống triệu chứng khi mắc rubella, có thể gặp sau khi tiêm vắc xin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Không coi các ADR hierrick và nhẹ là chứng có để chống dùng vắc xin. Lợi ích tiêm vắc xin rubella hơn hẳn so với nguy cơ rất thấp của ADR. Trường hợp người bệnh có cơ địa rất dễ bị dị ứng thì

nên tiến hành kiểm tra nguy cơ dị ứng với vắc xin trước khi tiêm. Luôn chuẩn bị sẵn adrenalin tiêm, corticoid tiêm và kháng histamin tiêm (các chất đối kháng thụ thể H₁ và H₂) cùng với thiết bị cần thiết khác để điều trị trong trường hợp sốc phản vệ.

Liều lượng và cách dùng

Tiêm vắc xin dưới da, tốt nhất là vùng trước cánh tay. Trước khi tiêm, pha vắc xin với dịch kèm theo. Người lớn và trẻ em: Mỗi liều 0,5 ml. Trẻ em đã được tiêm phòng trước 12 tháng tuổi cần được tiêm nhắc lại.

Tương tác thuốc

Không phối hợp đồng thời vắc xin rubella với các vắc xin sốt vàng và BCG. Khoảng cách giữa tiêm vắc xin rubella và các vắc xin khác nói trên phải ít nhất 3 tháng.

Các chế phẩm tiêm khác như globulin miễn dịch, huyết tương hay truyền máu đều coi là không thích hợp để dùng phối hợp với vắc xin rubella. Lý do là các chế phẩm có nguồn gốc từ máu này có khả năng cung cấp các kháng thể có tác dụng chống lại và làm bất hoạt virus rubella. Điều đó có thể làm tổn hại tới sự sinh trưởng của các virus có trong vắc xin và làm giảm hiệu quả của vắc xin. Vì vậy, ít nhất là 3 tháng sau khi dùng các chế phẩm này mới được phép tiêm vắc xin rubella. Sau khi tiêm vắc xin rubella, cần phải chờ đợi ít nhất 2 tuần mới được tiêm globulin miễn dịch cho người bệnh.

Tuy vắc xin sởi, quai bị và rubella có trên thị trường dưới dạng phối hợp (vắc xin tam liên sởi - quai bị - rubella), và được tiêm một mũi đơn, nhưng với các loại vắc xin nói trên mà được cung cấp riêng rẽ trên thị trường thì không được trộn trong cùng một borm tiêm hoặc tiêm vào cùng một chỗ trên cơ thể. Vắc xin sởi có chứa vết protein của nguyên bào sợi phôi gà trong đó tiến hành nhân giống virus nên phải hết sức thận trọng khi tiêm phòng cho người có phản ứng phản vệ với trứng gà. Phần lớn các loại vắc xin chết như vắc xin bại liệt, vắc xin uốn ván và bạch hầu có thể dùng cùng lúc với vắc xin rubella, nhưng phải tiêm ở những vị trí khác nhau.

Vắc xin rubella cũng không chống chỉ định cho những người trước đây đã mắc bệnh rubella hoặc cho những ai đã từng được tiêm loại vắc xin này từ trước.

Không được dùng đồng thời vắc xin rubella với thuốc ức chế miễn dịch hoặc chiết tia. Khoảng cách ngừng giữa các loại thuốc biến thiên từ 3 tháng đến 1 năm, phụ thuộc vào liều và loại thuốc ức chế miễn dịch đã dùng, bệnh cơ bản và các yếu tố khác.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8 °C và tránh ánh sáng. Bảo quản vắc xin đã hoàn nguyên trong lọ đựng vắc xin, ở nhiệt độ từ 2 - 8 °C, tránh ánh sáng và phải loại bỏ nếu để quá 8 giờ.

Thông tin qui chế

Vắc xin rubella có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

MMR -II; PRIORIX; Trimovax Merieux (R.O.R); Trivivac.

VẮC XIN SỎI

Tên chung quốc tế: Vaccinum morbillorum vivum.

Mã ATC: J07BD01 (Measles, live attenuated).

Loại thuốc: Vắc xin sống giảm độc lực.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: Lọ hoặc ống tiêm chúa 1 liều, 5 liều, 10 liều vắc xin đông khô. Mỗi liều 0,5 ml vắc xin sau khi pha chúa không dưới một

lượng tương đương 1 000 CCID₅₀ và thành phần khác: Khoảng 25 microgam neomycin. Vắc xin không chứa chất bảo quản, chất sát khuẩn và chất tẩy rửa.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin sởi là chế phẩm đông khô virus sởi giảm độc lực. Chế phẩm hiện có chứa dòng virus sởi Ender giảm độc lực hơn, tách từ chủng Edmonston giảm độc lực bằng cách cấy truyền nhiều lần trên nuôi cấy tế bào phôi gà ở nhiệt độ thấp. Vắc xin đơn giá virus sởi sống, giảm độc lực được dùng để kích thích tạo miễn dịch chủ động phòng bệnh sởi bằng cách kích thích cơ thể tạo ra các kháng thể đặc hiệu IgG và IgM (miễn dịch thể dịch). Nghiên cứu vắc xin đơn giá virus sởi cho thấy đáp ứng kháng thể đối với tiêm phòng lần đầu tiên giống như khi bị mắc bệnh sởi nguyên phát, tăng nhất thời đầu tiên IgM huyết thanh và sau đó tăng IgG huyết thanh, tuy nhiên hiệu giá đạt được do tiêm phòng thấp hơn. Tương tự khi bị nhiễm sởi tự nhiên, hiệu giá kháng thể IgG giảm chậm theo thời gian nhưng miễn dịch được duy trì nhiều năm, thậm chí có thể suốt đời ở đa số người được tiêm phòng. Người có kích thích kháng nguyên ban đầu do mắc bệnh sởi tự nhiên hoặc do tiêm phòng thường có đáp ứng ký ức khi tiêm phòng lại hoặc nhiễm sởi sau này. Đáp ứng ký ức có đặc điểm là tăng IgG nhanh nhưng nhất thời, còn IgM tăng ít hoặc không phát hiện được.

Thực tế hiện tại vắc xin virus sống giảm độc lực phối hợp có định sởi, quai bị, rubella (MMR) được sử dụng rộng rãi hơn để gây miễn dịch phòng cả bệnh sởi, bệnh quai bị và bệnh rubella trong cùng một mũi tiêm hơn là sử dụng vắc xin đơn độc chứa từng thành phần virus sống giảm độc lực. Khi tiêm phòng MMR cho trẻ ≥ 9 tháng tuổi 1 liều đơn, khoảng 88% có hiệu quả. Nếu tiêm phòng cho trẻ ≥ 12 tháng tuổi, vắc xin có hiệu quả 98% sau 1 liều duy nhất và 99% sau 2 liều.

Thời gian miễn dịch sau tiêm phòng sởi chưa được xác định một cách chính xác, tuy nhiên có chứng cứ về huyết thanh và miễn dịch học cho thấy miễn dịch do tiêm phòng sởi kéo dài ít nhất 13 - 23 năm và có thể suốt đời ở đa số người được tiêm phòng. Hiệu giá kháng thể do tiêm phòng sởi (do bằng phương pháp úc chế ngưng kết hồng cầu) giảm chậm và thấp hơn hiệu giá kháng thể do sởi mắc phải.

Chỉ định

Vắc xin virus sởi sống giảm độc lực được chỉ định để tạo miễn dịch chủ động chống lại sự lây nhiễm virus sởi.

Tiêm phòng cơ bản để phòng sởi cho trẻ em từ 12 tháng tuổi trở lên và tiêm nhắc lại liều thứ 2 vào lúc 4 - 6 tuổi. Hiện vắc xin kết hợp sởi, quai bị, rubella được sử dụng thay thế vắc xin sởi đơn độc để tiêm phòng cơ bản vào lúc trẻ 12 - 15 tháng tuổi.

Theo lịch tiêm chủng mở rộng tại Việt Nam: Vắc xin virus sởi sống giảm độc lực, tiêm lần đầu vào lúc 9 tháng tuổi, lần hai lúc 18 tháng tuổi.

Trường hợp bùng nổ dịch sởi: Y tế địa phương có thể khuyến cáo tiêm phòng cho trẻ em từ 6 - 12 tháng tuổi trong vùng dịch. Các trẻ em này có thể thất bại đáp ứng miễn dịch với bệnh sởi. Trẻ càng nhỏ tuổi huyết thanh chuyển đổi càng thấp nên cần tiêm thêm mũi thứ 2 vào lúc 12 - 15 tháng tuổi, tiêm thêm một mũi nữa vào lúc 4 - 6 tuổi.

Tất cả những người (cả trẻ nhỏ và người lớn) có nguy cơ nhiễm sởi cao đều phải tiêm phòng nếu không có chống chỉ định, bao gồm cả người có thể có miễn dịch với sởi nhưng thiếu chứng cứ thích đáng. Người nhiễm HIV: Trẻ em và người lớn nhiễm HIV, có triệu chứng hoặc không có triệu chứng, mà không có chứng cứ bị suy giảm miễn dịch nặng đều phải tiêm phòng vắc xin sởi. Vì đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin có thể giảm khi bệnh AIDS tiến triển nên tiêm

phòng sớm trong quá trình nhiễm HIV thì có nhiều khả năng gây được đáp ứng miễn dịch.

Tiêm phòng sau phơi nhiễm: Tiêm phòng 01 liều vắc xin sởi trong vòng 72 giờ sau phơi nhiễm vẫn có thể có tác dụng tạo miễn dịch chủ động. Tiêm phòng một vài ngày trước khi phải đối mặt với nguy cơ phơi nhiễm cũng có thể bảo vệ được phần nào.

Chống chỉ định

Vắc xin sởi đông khô là loại vắc xin sống giảm độc lực do đó được chống chỉ định trong những trường hợp sau:

Suy giảm miễn dịch bẩm sinh nặng.

U ác tính đang được điều trị bằng liệu pháp hóa trị hoặc xạ trị hoặc kết thúc điều trị chưa quá 6 tháng.

Ghép cơ quan đang trong quá trình dùng thuốc úc chế miễn dịch.

Sau khi ghép tuỷ và ngưng thuốc úc chế miễn dịch chưa quá 12 tháng.

Bệnh nhân dùng liều cao corticosteroid và ngưng thuốc chưa quá 3 tháng, bao gồm bệnh nhân nhi dùng đường uống hoặc đặt trực tràng với liều 2 mg/kg/ngày trong ít nhất 1 tuần hoặc 1 mg/kg/ngày trong 1 tháng, hoặc người lớn dùng với liều ≥ 40 mg/ngày trong 1 tuần.

Chỉ tiêm vắc xin sau khi đã sử dụng immunoglobulin ít nhất 3 tháng; chỉ dùng immunoglobulin cho người đã tiêm vắc xin ít nhất 3 tuần.

Nhiễm virus HIV và có suy giảm miễn dịch nặng.

Không chỉ định vắc xin cho người bị bệnh lao tiến triển chưa được điều trị.

Ngoài ra:

Không chỉ định vắc xin cho những người có tiền sử dị ứng với protein trứng.

Chống chỉ định với người mẫn cảm với neomycin.

Không chỉ định vắc xin cho phụ nữ mang thai.

Không chỉ định vắc xin cho người có nhiễm khuẩn cấp.

Thận trọng

Với những người đang ốm hoặc đang có vấn đề về tâm thần không nên tiêm vắc xin.

Alcohol hoặc chất hoạt động bề mặt dùng làm sạch da tại vị trí tiêm vắc xin cần chờ cho bay hơi hết mới tiến hành tiêm vắc xin.

Vắc xin sống giảm độc lực nên được tiêm đồng thời với các vắc xin khác ở nhiều vị trí khác nhau hoặc tiêm cách nhau ít nhất 3 tuần.

Triệu chứng nhiễm sởi không điển hình: Xuất hiện ở những người nhiễm sởi lần đầu từ môi trường tự nhiên hoặc sau khi tiêm vắc xin với biểu hiện: Sốt cao, ngứa không điển hình; đau bụng; viêm phổi. Cho dù triệu chứng nhiễm sởi không điển hình thường xuất hiện ở những bệnh nhân được tiêm vắc xin sởi chứa virus bất hoạt nhưng cũng đã được ghi nhận khi tiêm vắc xin sởi sống chứa virus giảm hoạt lực, các triệu chứng này thường nhẹ hoặc thoáng qua không phát hiện được.

Co giật: Vắc xin sởi phải dùng thận trọng ở trẻ em có tiền sử sốt cao, co giật, tồn thương não hoặc bất cứ bệnh nào mà cần tránh stress gây ra do sốt. Trẻ em có tiền sử cá nhân hoặc gia đình (nghĩa là anh chị em ruột, bố mẹ) bị co giật có nguy cơ cao co giật sau khi tiêm phòng vắc xin sởi.

Giảm tiêu cầu: Cá nhân có tiền sử xuất huyết dưới da do giảm tiêu cầu hoặc giảm tiêu cầu, có triệu chứng lâm sàng sau khi tiêm phòng vắc xin sởi.

Bệnh có sốt: Quyết định tiêm phòng hay trì hoãn khi đang bị sốt hoặc mới khỏi sốt phụ thuộc nhiều vào mức độ nặng và nguyên nhân của bệnh. Bệnh nhẹ, như viêm đường hô hấp trên nhẹ (kèm sốt nhẹ hoặc không) không cần trả tiêm phòng.

Lao: Bệnh lao có thể nặng lên về lâm sàng khi bị mắc bệnh sởi

nhưng không có chứng cứ vắc xin có tác dụng như vậy đối với bệnh lao và không cần thiết phải làm test tuberculin trước khi tiêm phòng.

Thời kỳ mang thai

Với phụ nữ đang mang thai, chỉ nên tiêm vắc xin (nếu cần) sau khi đã kết thúc mang thai. Trong khi mang thai, nếu vô tình tiêm vắc xin thì việc kết thúc mang thai là không bắt buộc.

Không nên dùng vắc xin sống cho phụ nữ đang mang thai; tránh thụ thai trong vòng 1 - 3 tháng sau khi tiêm vắc xin.

Chưa có nghiên cứu đầy đủ về tác dụng của vắc xin sởi đối với sự phát triển của bào thai, tuy nhiên về lý thuyết có nguy cơ ADR trong vòng 3 tháng sau khi tiêm vắc xin.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ virus sởi trong vắc xin có vào trong sữa hay không. Nhà sản xuất khuyến cáo vắc xin cần dùng thận trọng đối với người cho con bú. Vì sinh vật có trong vắc xin sẽ nhân lên trong cơ thể và một số có thể vào sữa sau khi dùng vắc xin cho mẹ. Tuy nhiên, không có bằng chứng là vắc xin có tác động xấu đối với trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Sốt 38,3 - 39,4 °C hoặc hơn gấp ở 5 - 15% trường hợp sau khi tiêm vắc xin khoảng 1 tuần và thường kéo dài vài ngày.

Phát ban (ban nhô, giống sởi) gấp ở khoảng 5% trường hợp sau khi tiêm vắc xin từ 5 - 12 ngày.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tác dụng toàn thân: Co giật, đa số co giật sau khi tiêm phòng giống sốt cao co giật (xảy ra 5 - 11 ngày sau khi tiêm phòng).

Phản ứng dị ứng: Mày đay tại chỗ tiêm.

Tại chỗ: Sưng to, rắn, ban đỏ, nốt phồng và phù ở chỗ tiêm, mày đay. Cơ xương: Có thể đau khớp, viêm khớp.

Hiem hoặc rất hiếm gặp

Trên da: Hội chứng Stevens-Johnson đã được ghi nhận trên 01 ca trẻ em 10 tháng tuổi sau khi tiêm vắc xin sởi.

Thần kinh: Viêm não, bệnh não trong vòng 30 ngày sau tiêm phòng, viêm toàn não xơ cứng bán cấp; liệt mắt (nhìn đôi): 3 - 24 ngày sau tiêm phòng, ghi nhận 1/1 triệu liều.

Huyết học: Giảm tiểu cầu, bệnh hạch bạch huyết nhẹ.

Toàn thân: Nhức đầu, ho, đau họng, sổ mũi, viêm mũi, đau mắt, mệt mỏi toàn thân, tiêu chảy. Có thể có triệu chứng sởi không điển hình, rất nhẹ.

Phản ứng phản vệ (khó thở, hạ huyết áp...) có thể đe dọa tính mạng đã xảy ra ở một vài trẻ em có tiền sử phản ứng phản vệ với trứng, tỷ lệ ghi nhận 33 ca trên 70 triệu liều và chỉ có 11 ca trong 33 ca xảy ra ngay khi tiêm vắc xin.

Rất hiếm xảy ra các phản ứng nặng sau khi tiêm phòng vắc xin sởi.

Một ít số liệu chứng tỏ phản ứng không phụ thuộc vào tuổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Sốt cao co giật: Trẻ em có nguy cơ có thể dùng thuốc hạ nhiệt trước khi sốt và tiếp tục dùng thuốc trong 5 - 7 ngày.

Phản ứng phản vệ: Có thể có phản ứng dị ứng với trứng, neomycin hoặc gelatin thùy phân có trong vắc xin virus sởi sống trên thị trường. Phải có sẵn adrenalin để dùng ngay khi tiêm phòng vắc xin sởi xảy ra phản ứng phản vệ.

Liều lượng và cách dùng

Vắc xin sởi loại virus sống chỉ được tiêm dưới da và tốt nhất ở mặt ngoài cánh tay. Vắc xin sau khi pha cần được tiêm ngay, càng sớm càng tốt, bơm tiêm và kim tiêm phải vô trùng và không có các chất bảo quản, sát trùng và tẩy rửa, vì các chất này có thể làm bất hoạt virus sống của vắc xin.

Liều 0,5 ml cho trẻ em và người lớn. Tạo miễn dịch cho trẻ 12 - 15 tháng tuổi (cho trẻ 12 tháng tuổi tại khu vực có sởi tái phát lan truyền).

Trong thời kỳ dịch bệnh, tạo miễn dịch cho trẻ em 6 - 12 tháng tuổi và tạo miễn dịch lần thứ hai lúc 12 - 15 tháng tuổi. Tiêm nhắc lại trước khi vào trường mẫu giáo hoặc trước khi vào trường cấp II.

Tương tác thuốc

Tiêm vắc xin sởi kết hợp với uống vitamin A cho trẻ em là một phần thuộc chương trình tiêm chủng mở rộng của WHO và chương trình này đã được áp dụng tại Việt Nam. Có 1 nghiên cứu báo cáo rằng đáp ứng miễn dịch giảm nếu tiêm vắc xin lúc 6 tháng tuổi (trước tuổi thường tiêm vắc xin sởi), trong khi các nghiên cứu khác nói chung không tìm thấy sự thay đổi nào đáng kể về việc biến đổi huyệt thanh hoặc đáp ứng miễn dịch đối với trẻ em tiêm vắc xin lúc 9 tháng tuổi (lứa tuổi thường bắt đầu tiêm vắc xin).

Với các vắc xin khác

Vắc xin virus sống có thể được tiêm đồng thời với một vắc xin bất hoạt khác như vắc xin bại liệt sống uống, vắc xin Rubella sống và/hoặc vắc xin virus quai bị sống. Ngoài 3 loại vắc xin trên, các vắc xin virus sống khác nên tiêm cách ít nhất 1 tháng khi dùng vắc xin sởi sống.

Có thể dùng đồng thời với các loại vắc xin như vắc xin liên hợp *Haemophilus typ b*, vắc xin viêm gan B hoặc các giải độc tố bạch hầu, uốn ván và vắc xin ho gà.

Với các thuốc ức chế miễn dịch

Tiêm vắc xin virus sởi sống cần hoãn lại ít nhất 3 tháng đối với người đang dùng thuốc corticosteroid toàn thân trong 2 tuần hoặc lâu hơn. Tiêm phòng cũng nên tránh khi xảy ra ức chế miễn dịch toàn thân do dùng corticosteroid tại chỗ lâu dài.

Tuberculin

Vắc xin sởi có khả năng ức chế tạm thời phản ứng tuberculin ở da. Do đó, khi cần làm test tuberculin, phải làm trước, đồng thời hoặc 4 - 6 tuần sau khi tiêm phòng.

Ché phẩm globulin miễn dịch và sản phẩm máu

Kháng thể chứa trong các ché phẩm globulin miễn dịch và sản phẩm máu có thể cản trở đáp ứng miễn dịch đối với một số vắc xin virus sống bao gồm cả vắc xin sởi. Vắc xin sống giảm động lực nên dùng ít nhất cách 3 tuần trước hoặc ít nhất sau 3 tháng khi sử dụng immunoglobulin.

Độ ổn định và bảo quản

Vắc xin dạng đông khô cần được bảo quản và vận chuyển trong điều kiện nhiệt độ từ 2 - 8 °C. Lọ dung dịch pha do nhà sản xuất cung cấp có thể giữ ở nhiệt độ trong phòng. Trong khi chuyên chở, vắc xin phải được bảo quản ở nhiệt độ ≤ 10 °C và đóng gói trong carbon dioxyd dạng rắn. Sau khi pha với dung dịch do nhà sản xuất cung cấp, vắc xin cần giữ ở nhiệt độ 2 - 8 °C và loại bỏ nếu không dùng sau 8 giờ. Dung dịch vẫn đặc không được dùng. Vắc xin dạng đông khô và đã pha phải tránh ánh sáng.

Thông tin qui chế

Vắc xin sởi có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

MVVAC; ROUVAX.

VẮC XIN SỐT VÀNG

Tên chung quốc tế: *Vaccinum febris flavae vivum.*

Mã ATC: J07BL01 (Yellow fever, live attenuated; Yellow fever vaccine).

Loại thuốc: Vắc xin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Vắc xin dạng đông khô pha tiêm kèm theo dung môi hòi chỉnh là dung dịch natri clorid 0,9%; Đóng lọ 1 liều kèm hoặc 5 liều.

Sau khi hồi nguyên, mỗi 0,5 ml chứa không ít hơn $4,74 \log_{10}$ PFU (plaque-forming unit - đơn vị tạo đóm hoại tử).

Thuốc tiêm: Vắc xin phòng bệnh sốt vàng là ché phẩm đông khô virus sống, giảm độc lực của chủng 17D - 204 của virus sốt vàng. Vắc xin được điều chế bằng cách nuôi cấy virus sốt vàng (*Flavivirus hominis*) sống, chủng 17D - 204 trên trứng gà SFP (specific pathogen free) có phôi.

Vắc xin không chứa huyết thanh người, chất bảo quản hoặc chất kháng khuẩn; vắc xin không bị nhiễm virus bạch cầu chim. Sau khi được hồi nguyên bằng dung dịch natri clorid 0,9%, vắc xin có màu vàng cam nhạt và hơi đặc.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin sốt vàng chứa virus sốt vàng chủng 17D sống giảm độc lực có tác dụng kích thích tạo miễn dịch chủ động đối với bệnh sốt vàng, được dùng cho những người ở khu vực, lanh thổ có nguy cơ nhiễm virus sốt vàng cao. Sau khi tiêm vắc xin, virus nhân lên ở các tế bào hạ bì hoặc mô dưới da gần vị trí tiêm. Sau đó phát triển dần và kích thích hệ miễn dịch cơ thể sinh miễn dịch đặc hiệu trung hòa virus sốt vàng khi cơ thể bị virus xâm nhập. Quá trình này giống như nhiễm virus sốt vàng tự nhiên nhưng là chủng giảm độc lực nên chỉ có khả năng sinh miễn dịch mà không có khả năng gây bệnh. Đáp ứng miễn dịch thể dịch với protein cấu trúc của virus vắc xin có thể phát hiện do tạo các kháng thể đặc hiệu có thể phát hiện dưới dạng kháng thể có khả năng trung hòa. Miễn dịch, nhìn chung được hình thành trong vòng 10 ngày sau khi tiêm dưới da một liều đơn vắc xin sốt vàng và duy trì được ít nhất là 30 - 35 năm, có thể suốt đời. 90% người tiêm vắc xin xuất hiện kháng thể trong vòng 10 ngày, 100% xuất hiện kháng thể trong 14 ngày. 70% người lớn bị HIV có CD4+ số lượng tế bào T > 200/mm³ có kháng thể trung hòa sau khi tiêm vắc xin. Tỷ lệ huyết thanh chuyên đổi ở nữ mang thai cũng giảm (38,6%) so với nữ không mang thai (81,5%).

Chỉ định

Dự phòng chủ động chống lại bệnh sốt vàng cho người lớn và trẻ em trên 9 tháng tuổi cho:

Du khách hay những người sống trong những vùng có bệnh sốt vàng lưu hành như Nam Mỹ và châu Phi. Tổ chức y tế thế giới đòi hỏi cứ 10 năm phải tái chủng vắc xin sốt vàng để duy trì giấy chứng nhận tiêm chủng của du khách.

Những người làm việc trong phòng thí nghiệm có thể bị phơi nhiễm với virus sốt vàng.

Chống chỉ định

Vắc xin phòng bệnh sốt vàng chống chỉ định đối với người có mẫn cảm với protein của trứng gà, và các thành phần trong vắc xin. Với người đã có tiền sử mẫn cảm với protein này, cần thực hiện test trong da bằng cách tiêm trong da 0,02 ml vắc xin sốt vàng đã pha loãng 1 : 100 bằng dung dịch tiêm natri clorid 0,9%. Vắc xin này chống chỉ định đối với người có phản ứng test trong da dương tính. Không dùng vắc xin khi ốm nặng có sốt để tránh lây lộn giữa biểu hiện của bệnh và ADR có thể xảy ra của vắc xin. Quyết định sử dụng hay hoãn sử dụng vắc xin phụ thuộc vào cá nhân đang bị bệnh. Tuy nhiên, đối với các cá nhân đang mắc bệnh cấp tính, nên đợi đến khi bình phục mới dùng vắc xin. Ốm nhẹ (không sốt hoặc sốt nhẹ) hoặc ỉa chảy, vẫn có thể tiêm phòng.

Chống chỉ định dùng vắc xin sốt vàng đối với người mắc các bệnh trầm trọng như bệnh bạch cầu, u lympho, u ác tính thể lan tỏa, thiếu hụt gamma globulin, suy giảm miễn dịch thứ phát do AIDS hay các biểu hiện khác của nhiễm HIV, hoặc những người đang dùng các loại thuốc giảm miễn dịch (corticosteroid, chiếu xạ, một vài thuốc chống ung thư). Do các cơ chế phòng vệ bị suy giảm hoặc ức chế, việc dùng các vắc xin sống bao gồm vắc xin sốt vàng có thể làm

tăng cường sự sao chép của virus vắc xin và/hoặc làm giảm sự đáp ứng tạo kháng thể của người bệnh đối với bệnh sốt vàng.

Vắc xin sốt vàng chống chỉ định đối với trẻ em < 9 tháng tuổi do tăng nguy cơ xảy ra phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở trẻ em đặc biệt là nguy cơ mắc bệnh thần kinh liên quan đến vắc xin (viêm não). Trẻ em từ 4 - 6 tháng tuổi, chỉ tiêm phòng trong điều kiện rất đặc biệt (nguy cơ nhiễm bệnh cao). Trẻ từ 6 - 8 tháng tuổi chỉ tiêm phòng khi đi vào vùng đang lưu hành dịch bệnh mà các biện pháp chống muỗi đốt không thể thực hiện được.

Chống chỉ định với người suy giảm chức năng tuyến ức, tiền sử u tuyến ức, cắt bỏ tuyến ức, nhược cơ do tăng nguy cơ mắc các bệnh liên quan đến nội tạng do sử dụng vắc xin.

Thận trọng

Sốc phản vệ có thể xảy ra ở người có tiền sử hoặc không có tiền sử dị ứng với protein trứng và các thành phần khác trong vắc xin, nên chuẩn bị sẵn adrenalin.

Trong trường hợp, quy định đối với du khách quốc tế là nguyên nhân duy nhất để tiêm vắc xin đối với những người chống chỉ định với vắc xin sốt vàng, giấy xác nhận của bác sĩ về chống chỉ định của du khách có thể được chấp nhận ở một số quốc gia. Phải làm test mẫn cảm da và nếu dương tính phải giải mẫn cảm trước khi tiêm phòng.

Nên hoãn hiến máu trong vòng 2 tuần sau tiêm vắc xin.

Người tiêm vắc xin trên 60 tuổi có thể tăng nguy cơ gặp tác dụng bất lợi toàn thân. Tỷ lệ gặp tác dụng bất lợi toàn ở người tiêm từ 65 - 74 tuổi cao hơn 2,5 lần so với người dùng ở độ tuổi 25 - 44 tuổi. Nếu việc sử dụng vắc xin là cần thiết ở những người trên 60 tuổi, cần đánh giá tình trạng sức khỏe trước khi tiêm vắc xin và theo dõi cẩn thận các tác dụng bất lợi trong vòng 10 ngày sau khi dùng vắc xin.

Những người nhiễm HIV, nhìn chung, nên tránh sử dụng vắc xin. Nếu họ không thể tránh khỏi nguy cơ phơi nhiễm với dịch sốt vàng, phải tiêm vắc xin, thì phải được theo dõi cẩn thận ADR có thể xảy ra khi tiêm vắc xin. Tỷ lệ kháng thể trong huyết thanh ở những người nhiễm HIV có thể thấp hơn, nên xem xét làm các xét nghiệm xác định kháng thể trung hòa để xác nhận rằng nồng độ kháng thể có tác dụng bảo vệ trước khi đi du lịch.

Các ADR nghiêm trọng như các bệnh thần kinh và nội tạng đã được ghi nhận sau khi dùng vắc xin sốt vàng nên chỉ nên tiêm vắc xin cho những cá nhân thực sự có nguy cơ nhiễm virus sốt vàng. Cảnh báo cáo ngay nếu phát hiện bất cứ bệnh nhân nào xuất hiện các triệu chứng bệnh thần kinh hay nội tạng hoặc sốt trên 38,5 °C trong vòng hơn 24 giờ hoặc bệnh khởi phát trong vòng 30 ngày sau tiêm vắc xin.

Thời kỳ mang thai

Chưa có công trình nghiên cứu nào về sự sinh sản ở động vật khi sử dụng vắc xin sốt vàng. Còn chưa rõ là vắc xin có gây tổn hại đối với bào thai khi dùng cho người mang thai hay không. Chỉ nên dùng vắc xin sốt vàng cho người mang thai khi thật cần. Người mang thai nên cố gắng trì hoãn các chuyến đi tới các vùng có nguy cơ thực sự đối với căn bệnh này cho tới khi sinh đẻ xong. Nếu như phải dùng vắc xin sốt vàng cho phụ nữ mang thai thì tiêm vắc xin vào 3 tháng giữa hoặc 3 tháng cuối của thai kỳ sẽ hạn chế tối thiểu sinh quái thai. Nếu người mẹ tiêm vắc xin, trẻ sơ sinh phải được theo dõi sát để phát hiện sự nhiễm bệnh và các phản ứng bất lợi có thể xảy ra. Có dữ liệu khẳng định rằng tỉ lệ kháng thể trong huyết thanh ở phụ nữ mang thai sau khi miễn dịch giảm đáng kể so với người lớn khỏe mạnh.

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù chưa có thông báo về sự truyền virus sốt vàng từ mẹ cho con bú sang trẻ nhỏ nhưng có giả thuyết rằng virus có thể phân bố

vào sữa mẹ. Có thể sử dụng vắc xin cho phụ nữ cho con bú nhưng nếu có thể, nên tránh sử dụng vắc xin ở phụ nữ đang cho con bú, đặc biệt khi trẻ dưới 9 tháng tuổi. Cần cân nhắc kỹ giữa lợi ích dùng vắc xin và những nguy cơ xảy ra đối với trẻ bú mẹ khi người mẹ tiêm vắc xin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nhìn chung, ADR của vắc xin sốt vàng là nhẹ và ít gặp, nếu có thì thường xảy ra vào khoảng 5 - 14 ngày sau khi tiêm vắc xin.

Thường gặp

Hội sốt, đau đầu nhẹ, đau cơ, khó chịu, hoặc các triệu chứng nhẹ khác, thường gặp ở dưới 5% số người được tiêm vắc xin. Tác dụng tại vị trí tiêm: nổi ban, quá mẫn, đau

Hiếm gặp

Bệnh viêm não hậu tiêm chủng rất hiếm gặp sau khi tiêm vắc xin sốt vàng và nếu có thì thường ở các trẻ em dưới 9 tháng tuổi. Mặc dù nguy cơ gây viêm não sau khi tiêm vắc xin sốt vàng còn chưa được xác định rõ ràng, nhưng hình như là có liên quan đến lứa tuổi. Trong hầu hết các trường hợp đã được thông báo, thì tai biến viêm não thường không nặng và đều phục hồi mà không để lại di chứng. Tuy nhiên, đã có một trường hợp tử vong ở 1 trẻ 3 tuổi. Cho đến nay, trong hơn 34 triệu liều vắc xin sốt vàng đã được dùng tại Hoa Kỳ thì mới chỉ xảy ra 2 ca viêm não, tạm thời là có liên quan đến tiêm vắc xin.

Tai biến nhiễm virus máu do virus có trong vắc xin có thể xảy ra sau khi tiêm vắc xin sốt vàng 3 - 9 ngày.

Sốc phản vệ, hoặc các phản ứng mẫn cảm tức thì như phát ban, nổi mày đay và/hoặc hen suyễn có thể xảy ra nhưng hiếm (tỷ lệ dưới 1 phần triệu) sau khi tiêm vắc xin sốt vàng và chủ yếu xảy ra ở những người có tiền sử dị ứng với trứng. Cân chuẩn bị sẵn adrenalin trước khi tiêm vắc xin sốt vàng để kịp thời xử trí nếu như có xảy ra sô phản vệ. Chỉ dùng vắc xin sốt vàng cho người thực sự có nguy cơ phơi nhiễm bệnh sốt vàng do đã có các báo cáo gần đây về ADR nghiêm trọng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vắc xin được tiêm dưới da. Chỉ pha vắc xin sốt vàng với dung dịch pha loãng kèm theo do nhà sản xuất cung cấp (dung dịch natri clorid 0,9% không có chất bảo quản). Dung môi được bơm từ từ vào lọ bột đóng khít, để yên trong 1 - 2 phút, xoay nhẹ (tránh lắc mạnh) đến khi thu được hỗn dịch đồng nhất. Vắc xin nên được dùng trong vòng 1 giờ sau khi hoàn nguyên, bao bì và hỗn dịch còn lại không được sử dụng, phải được tiệt trùng và loại bỏ.

Người lớn và trẻ em trên 3 tuổi: Tiêm dưới da ở vùng cơ delta, trẻ nhỏ dưới 3 tuổi tiêm tại cơ đùi. Cần đảm bảo kim tiêm không vào mạch máu. Nếu thấy máu hay bất cứ sự biến màu bất thường nào, rút ngay kim tiêm ra; phải tiệt trùng bơm tiêm có vắc xin trước khi loại bỏ. Tiêm lại liều khác ở vị trí khác với bơm và kim tiêm vô khuẩn mới.

Liều lượng:

Liều thông thường cho người lớn và trẻ em trên 9 tháng tuổi là liều đơn 0,5 ml. Mặc dù khả năng miễn dịch của vắc xin có thể tồn tại lâu dài, nhưng theo quy định quốc tế về tiêm chủng vắc xin sốt vàng hiện nay, thì phải tiêm nhắc lại 0,5 ml, 10 năm một lần.

Test dị ứng da và giải mẫn cảm:

Với những người dị ứng hoặc nghi ngờ dị ứng với protein trung và gà, xét nghiệm dị ứng da nên được làm trước khi tiêm vắc xin. Epinephrin nên có sẵn trong trường hợp phản ứng dị ứng xảy ra. Vói test lây (gãi) da, dùng dung dịch vắc xin sốt vàng pha loãng theo tỉ lệ 1:10 bằng dung dịch natri clorid 0,9%. Nhỏ 1 giọt dung dịch 1:10 lên chỗ gãi (lấy) nồng trên mặt trước trong cẳng tay và

đối chứng với mẫu dương tính (histamin) và mẫu âm tính (dung dịch natri clorid 0,9%). Đọc kết quả sau 15 - 20 phút. Phản ứng dương tính khi đường kính ban sần lớn hơn 3 mm so với mẫu đối chứng âm tính (natri clorid), thường có hồng ban bao quanh. Đối chứng histamin phải dương tính mới có giá trị. Nếu test lây da âm tính, thực hiện test trong da.

Test trong da: Tiêm trong da 0,02 ml dung dịch vắc xin sốt vàng pha loãng 1:100 với dung dịch natri clorid 0,9% vào mặt trước trong cẳng tay, mẫu đối chứng âm tính và dương tính được đưa cùng lúc ở các vị trí khác nhau. Kết quả dương tính khi đường kính ban sần 5 mm hoặc lớn hơn so với mẫu âm tính, xung quanh có quầng đỏ.

Nếu việc sử dụng vắc xin là cần thiết bắt chấp kết quả test dị ứng da dương tính, giải mẫn cảm có thể thực hiện. Tiêm dưới da lần lượt các liều sau với khoảng cách giữa các liều là 15 - 20 phút: 0,05 ml mẫu pha loãng 1:10; 0,05 ml vắc xin không pha loãng; 0,1 ml vắc xin không pha loãng; 0,15 ml vắc xin không pha loãng; 0,2 ml vắc xin không pha loãng.

Giải mẫn cảm phải được thực hiện dưới sự giám sát của thày thuốc có kinh nghiệm xử trí sốc phản vệ cùng trang thiết bị cấp cứu sẵn sàng.

Tương tác thuốc

Với các vắc xin khác:

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin sốt vàng không bị úc chế khi dùng các vắc xin khác đồng thời hoặc dùng cách nhau từ một vài ngày tới một tháng. Các loại vắc xin như vắc xin sởi, vắc xin thủy đậu và vắc xin sốt vàng đã được dùng phối hợp với nhau mà vẫn đảm bảo hiệu quả của từng loại. Vắc xin BCG và vắc xin sốt vàng đã được dùng đồng thời mà không ảnh hưởng đến nhau. Vắc xin viêm gan virus B loại bất hoạt có thể được dùng một cách an toàn cùng với vắc xin sốt vàng. Hiện tại chưa có thông tin về khả năng tương tác của vắc xin sốt vàng với các loại vắc xin khác, như vắc xin thương hàn, vắc xin phó thương hàn, vắc xin dịch hạch, vắc xin đại hoặc vắc xin viêm não Nhật Bản. Dùng đồng thời vắc xin sốt vàng và vắc xin tả đã được thông báo là có ảnh hưởng tới khả năng đáp ứng miễn dịch của mỗi loại.

Với globulin miễn dịch:

Nhà sản xuất thông báo rằng nếu đã dùng globulin miễn dịch thì vắc xin sốt vàng nên tiêm 2 tháng sau đó; tuy nhiên, các dẫn liệu đã chỉ ra rằng globulin miễn dịch không ảnh hưởng gì tới khả năng đáp ứng miễn dịch của vắc xin, vì thế vắc xin có thể được dùng đồng thời và vào bất kỳ thời điểm nào, trước hoặc sau khi dùng globulin miễn dịch.

Với các thuốc úc chế miễn dịch:

Vì cơ chế phòng vệ bình thường bị úc chế, sử dụng các thuốc úc chế miễn dịch đồng thời với vắc xin phòng bệnh sốt vàng có thể tăng cường sự sao chép của virus vắc xin, tăng tác dụng phụ của virus vắc xin và/hoặc làm giảm đáp ứng kháng thể của người bệnh đối với vắc xin phòng bệnh sốt vàng. Nên hoãn việc tiêm vắc xin cho đến khi nào ngừng điều trị các loại thuốc nói trên, khoảng 3 - 12 tháng.

Đối với truyền máu:

Với những người đang được truyền máu hay truyền huyết tương, việc tiêm vắc xin sốt vàng nên được hoãn lại 2 tháng sau truyền máu, nhưng thận trọng này không cần thiết vì ở Việt Nam ít có khả năng máu chứa nhiều kháng thể kháng virus sốt vàng.

Đối với cloroquin:

Mặc dù cloroquin có tác dụng úc chế việc sao chép của virus *in vitro*, nhưng loại thuốc này không có ảnh hưởng xấu tới đáp ứng miễn dịch của vắc xin sốt vàng ở những người đang được uống cloroquin để phòng bệnh sốt rét.

Độ ổn định và bảo quản

Bột đông khô của vắc xin sốt vàng có khả năng chịu nhiệt rất kém nên nhất thiết phải bảo quản ở nhiệt độ thấp, từ -30 - 5 °C, tốt nhất là dưới 0 °C trong khi vận chuyển. Khi chuyên chở, bột vắc xin phải được đóng gói trong các hộp có chứa carbon dioxyd rắn (dưới dạng đá khô) hoặc trong tủ lạnh và các dụng cụ làm lạnh khác để luôn đảm bảo nhiệt độ dưới 0 °C. Khi nhận về, vắc xin sốt vàng đông khô phải bảo quản ở 0 - 5 °C và không được làm đông lạnh lại. Sau khi hoàn nguyên, dung dịch vắc xin sốt vàng cần được lưu giữ ở điều kiện nhiệt độ từ 5 - 10 °C và dùng trong vòng 1 giờ.

VẮC XIN TĂ

Tên chung quốc tế: Vaccinum cholerae inactivatum.

Mã ATC: J07AE01 (Cholera, inactivated, whole cell).

Loại thuốc: Thuốc tạo miễn dịch chủ động (vắc xin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng uống:

Vắc xin Tă uống với tên thương mại Dukoral là loại vắc xin đơn giá toàn tế bào phẩy khuẩn tă

V. cholerae typ O1 (cô điển và El Tor; Inaba và Ogawa) được bát hoạt bằng formalin và nhiệt có bổ sung thêm thành phần tiêu đơn vị B tái tổ hợp (WC/rBS - Whole Cell/recombinant B Subunit). Vắc xin này do Công ty SBL của Thụy Điển nghiên cứu phát triển và được cấp phép lưu hành vào năm 1991.

Vắc xin Tă uống với tên thương mại mORCVAX được sản xuất ở Việt Nam tại Công ty vắc xin và sinh phẩm số 1 (VABIOTECH) có cải biên: là vắc xin nhị liên toàn tế bào phẩy khuẩn tă *V. cholerae* typ 01 và 0139 được bát hoạt bằng formalin và nhiệt, không chứa thành phần tiêu đơn vị B tái tổ hợp.

Dạng tiêm:

Thuốc tiêm dạng hổn dịch.

Vắc xin phòng bệnh tă là một hổn dịch chứa phẩy khuẩn tă *V. cholerae* typ 01 bát hoạt trong dung dịch đệm natri clorid, đường tiêm bao gồm các chủng Ogawa và Inaba với số lượng vi khuẩn bằng nhau tương đương 8 tý vi khuẩn trong 1 ml, được thu hoạch từ canh khuẩn và được pha trong dung dịch đệm natri clorid sau khi đã được làm bát hoạt bằng phenol. Các thành phần khác: Vắc xin có chứa một chất kháng khuẩn thích hợp và chất bảo quản là phenol.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin tă được dùng để thúc đẩy quá trình miễn dịch chủ động phòng với bệnh tă ở người có nguy cơ phơi nhiễm cao với bệnh này. Phẩy khuẩn tă *V. cholerae* bát hoạt có trong vắc xin thúc đẩy sản sinh kháng thể diệt khuẩn và nếu vắc xin có rBS thì sẽ tạo kháng thể chống độc tố vi khuẩn tă. Các kháng thể kháng khuẩn ở ruột ngăn vi khuẩn bám dính vào thành ruột, như vậy làm vi khuẩn *V. cholerae* O1 không tụ tập được. Các kháng thể kháng độc ở ruột ngăn chặn độc tố vi khuẩn bám vào niêm mạc ruột, như vậy tránh được ia chảy do độc tố vi khuẩn tă gây ra. Độc tố không chịu nhiệt (LT) của *E. coli* gây nhiễm độc ruột (ETC) tương tự với độc tố vi khuẩn tă về mặt cấu trúc, chức năng và miễn dịch học. Về miễn dịch học, có phản ứng chéo giữa 2 độc tố đó.

Hiệu quả phòng bệnh tă:

Dạng uống: Vắc xin Dukoral (WC/rBS). Theo hướng dẫn của nhà sản xuất một lịch gây miễn dịch cơ bản bao gồm 02 liều uống cách nhau ≥ 7 ngày (nhưng không được quá 6 tuần) cho người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên. Trẻ em từ 2 - 5 tuổi cần phải uống 03 liều cách nhau ≥ 7 ngày (nhưng không được quá 6 tuần). Cần tránh ăn và uống trong vòng 1 giờ trước và sau khi uống vắc xin. Nếu khoảng

cách giữa các liều uống cơ bản quá 6 tuần, thì lịch gây miễn dịch cơ bản phải được thực hiện lại từ đầu. Hiệu quả bảo vệ có thể có được trong khoảng 1 tuần sau liều uống cuối cùng. Nhà sản xuất cũng khuyến cáo cần uống một liều nhắc lại sau 02 năm cho người lớn và trẻ em ≥ 6 tuổi trong những vùng có nguy cơ lưu hành dịch. Nếu khoảng cách giữa lịch gây miễn dịch cơ bản và liều uống nhắc lại quá 02 năm thì phải thực hiện lịch gây miễn dịch cơ bản lại từ đầu. Thuốc đã được thử nghiệm ở Bangladesh, Peru, đã cho hiệu quả bảo vệ là 85 % sau khi uống 4 - 6 tháng ở tất cả các đối tượng > 2 tuổi đã được uống vắc xin và giảm xuống 62% sau 1 năm. Thủ nghiệm lâm sàng cho thấy thuốc dùng an toàn.

Vắc xin tă uống sản xuất tại Việt Nam chứa phẩy khuẩn tă *V. cholerae* O1 và O139 toàn tế bào, bát hoạt, nhưng không tiêu đơn vị B tái tổ hợp của độc tố Tă (rBS). Vắc xin công thức gốc ORCVAX đã được cấp giấy phép lưu hành tại Việt Nam vào năm 1997. Từ năm 1997 đến năm 2009, hơn 20 triệu liều vắc xin này đã được sử dụng để gây miễn dịch cho trẻ em trong các vùng có nguy cơ cao ở Việt Nam và đây là vắc xin đầu tiên được sử dụng để tạo miễn dịch cơ bản cho cộng đồng trong vùng dịch. Năm 2004, VABIOTECH phối hợp với Viện vắc xin quốc tế tại Hàn Quốc (International Vaccine Institute - IVI), ORCVAX đã được nghiên cứu pha chế lại theo công thức mới dựa trên nồng độ kháng nguyên đặc hiệu (Lipopolysaccharide -LPS) nhằm đáp ứng các qui định của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) và Thực hành sản xuất tốt (GMP). Hiệu quả bảo vệ tương tự như vắc xin WC/rBS nhưng có ưu điểm dùng được cho trẻ nhỏ từ 2 năm tuổi và giá thành rẻ hơn nhiều so với các vắc xin khác.

Chỉ định

Vắc xin tă được dùng để thúc đẩy quá trình miễn dịch chủ động đối với bệnh tă cho những người sinh sống và làm việc trong vùng tă lưu hành có điều kiện vệ sinh kém, cho nhân viên y tế hoặc xét nghiệm viên thường xuyên tiếp xúc với người bệnh hoặc đang vận hành xử lý vi khuẩn *V. cholerae*.

Vắc xin tă còn được dùng để thúc đẩy quá trình miễn dịch chủ động đối với bệnh tă cho những người đi du lịch tới những vùng có bệnh tă đang lưu hành hay thành dịch và điều kiện để nhập cảnh đòi hỏi phải có chứng chỉ tiêm chủng quốc tế phòng tă.

Có thể chỉ định dùng vắc xin uống hiệu lực cao cho những trường hợp khẩn cấp như vùng xảy ra lũ lụt, thiên tai, ô nhiễm môi trường, nguồn nước. Uống 2 liều cách nhau 2 tuần, đến tuần thứ 3 mới bắt đầu sinh kháng thể (lịch uống có thể theo hướng dẫn của từng nhà sản xuất).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc với 1 thành phần nào của vắc xin. Đang mắc các bệnh nhiễm trùng đường ruột cấp tính. Đang mắc các bệnh nhiễm trùng cấp tính. Hoặc uống hoặc tiêm khi có ịa chảy cấp hoặc sốt. Trong trường hợp bị dị ứng hoặc sốc phản vệ ở liều uống đầu.

Thận trọng

Đối với vắc xin WC/rBS (Dukoral), còn ít dữ liệu về tính dung nạp và tính sinh miễn dịch đối với trẻ nhỏ < 2 tuổi và hiệu quả bảo vệ ở lứa tuổi này chưa được nghiên cứu, vì vậy không khuyến cáo dùng vắc xin loại này cho trẻ < 2 tuổi. Thông tin về tác dụng phòng bệnh của vắc xin WC/rBS cũng còn ít đối với người 65 tuổi trở lên.

Chưa có số liệu lâm sàng về hiệu quả bảo vệ của Dukoral chống lại bệnh tă sau khi uống liều nhắc lại (liều tăng cường).

Dukoral bảo vệ đặc hiệu chống lại *V. cholerae* nhóm huyết thanh O1 nhưng không bảo vệ chống được *V. cholerae* nhóm huyết thanh O139 hoặc các chủng vibron khác.

Các dữ liệu về tính dung nạp và tính sinh miễn dịch của vắc xin đối với người nhiễm HIV còn ít. Tất cả các loại vắc xin hiện có không thể thay thế được các biện pháp bảo vệ thông thường.

Thời kỳ mang thai

Hiện không có các dữ liệu riêng của vắc xin tă dùng cho người đang mang thai. Cũng như các loại vắc xin vi khuẩn bất hoạt khác, nói chung vắc xin tă không chống chỉ định trong khi mang thai, trừ khi cá nhân đó đã từng bị phản ứng toàn thân hoặc dị ứng sau liều tiêm vắc xin tă trước đây; tuy nhiên, vắc xin chỉ nên dùng cho người mang thai khi thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa rõ vắc xin tă có phân bố vào sữa mẹ hay không và vắc xin tă truyền sang trẻ đang bú mẹ có gây ra rủi ro bất thường nào không. Mặc dù chưa có dữ liệu chuyên biệt về vấn đề này nhưng nuôi con bằng sữa mẹ không được xem là chống chỉ định đối với các loại vắc xin bất hoạt, bởi vì các vi khuẩn bất hoạt có trong các vắc xin này không thể nhân lên được trong cơ thể và do đó không đặt ra bất cứ một vấn đề nào cho người mẹ và đứa con đang bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Gây miễn dịch cơ bản bằng vắc xin tă đường tiêm chỉ có tác dụng bảo vệ vừa phải và ngắn hạn. Các vắc xin tă uống cho kết quả hứa hẹn hơn cả. Các kết quả thể hiện có cải thiện rõ rệt so với các kết quả thu được trước đây đối với loại vắc xin tiêm. Vắc xin tă tiêm hiện vẫn còn được dùng trên thế giới, nhưng không được khuyến cáo. Vắc xin này là hỗn dịch gồm các chủng Inaba và Ogawa của phẩy khuẩn tă *Vibrio cholerae*, Serovar 01 đã bị bất hoạt bằng nhiệt và bảo quản bằng phenol.

Các số liệu thu thập được cho thấy tần suất của các tác dụng không mong muốn (đau tại nơi tiêm, buồn nôn, tiêu chảy) là thấp. Khoảng 1 % số người tiêm vắc xin bị tổn thương ngoài da nhẹ, như đau nhứt thời tại nơi tiêm trong vòng 5 - 7 ngày sau khi tiêm, với các biểu hiện ban đỏ, sưng đau, cứng và rất ít khi gây loét. Các phản ứng thường hơn là các phản ứng dị ứng như sốt nhẹ, đau đầu và khó chịu. Các biến chứng nghiêm trọng liên quan đến tiêm phòng tă (hoặc phối hợp) rất hiếm gặp và mối quan hệ nhân quả luôn luôn đáng ngờ, song khi biến chứng xảy ra thì chống chỉ định cho các lần tiêm vắc xin tă sau đó.

Vắc xin uống WC/rBS:

Ít gấp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Ía chảy, đau bụng, co thắt cơ bụng, sôi bụng, đầy bụng và nhức đầu.

Hiếm gấp, 1/10 000 < ADR < 1/1 000

Sốt, khó chịu, buồn nôn, nôn, chán ăn, biểu hiện hô hấp như viêm mũi, ho và chóng mặt.

Rất hiếm gấp, ADR < 1/10 000

Mệt mỏi, buồn ngủ, đầy bụng, rét run, đau khớp, đau họng, mất vị giác, ra mồ hôi, cơ thể mất nước, bất tỉnh và phát ban ở da.

Liều lượng và cách dùng

Dạng uống:

Vắc xin WC/rBS (Dukoral), trước khi uống phải hòa vắc xin và đệm natri bicarbonat dưới dạng hạt sủi bọt kèm theo vào khoảng 150 ml nước mát cho đối tượng trên 5 tuổi và 75 ml cho trẻ em từ 2 - 5 tuổi và uống trong vòng 2 giờ sau khi pha. Phải tránh uống hoặc ăn hoặc uống thuốc 1 giờ trước và 1 giờ sau khi uống vắc xin.

Uống phòng lần đầu: Người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên, uống 2 liều cách nhau ít nhất 1 tuần, nếu quá 6 tuần phải uống lại từ đầu. Trẻ em từ 2 đến 6 tuổi: Uống 3 liều, cách nhau như trên. Uống phòng phải hoàn thành ít nhất 1 tuần trước khi phơi nhiễm với vi khuẩn tă. Liều lặp lại (liều tăng cường): Người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên: Uống 1 liều sau 2 năm. Trẻ em từ 2 - 6 tuổi, uống 1 liều sau 6 tháng. Chưa có số liệu về hiệu quả lâm sàng khi uống liều tăng cường. Nếu thời gian uống phòng quá 2 năm kể từ lần uống cuối cùng, phải uống lại từ đầu.

Vắc xin MORCVAX : Liều sử dụng là 1,5 ml. Lịch gây miễn dịch cơ bản: 02 liều, cách nhau 14 ngày. Liều nhắc lại được áp dụng cho các vùng có nguy cơ cao xảy ra dịch: 02 liều cách nhau 14 ngày.

Dạng tiêm:

Hiện nay hầu như không dùng. Tổ chức Y tế thế giới cũng không khuyến cáo dùng.

Vắc xin tă tiêm thường tiêm bắp hoặc dưới da. Không được tiêm bắp cho những người bị giảm tiểu cầu hoặc có bất cứ một rối loạn đông máu nào có chống chỉ định tiêm bắp. Không được tiêm tĩnh mạch vắc xin tă.

Trước khi rút dung dịch vắc xin ra khỏi lọ phải lắc lọ thật kỹ. Nút cao su lọ vắc xin và vùng da tiêm cần sát khuẩn bằng các dung dịch sát khuẩn thích hợp.

Đối với người lớn và trẻ từ 3 tuổi trở lên, vị trí tiêm thích hợp nhất là tiêm bắp hoặc tiêm dưới da vào vùng cơ delta của cánh tay. Với trẻ dưới 3 tuổi nên tiêm bắp hoặc dưới da, nơi tiêm thích hợp nhất tương ứng với phần trên hoặc mặt ngoài đùi. Ở những trẻ từ 5 tuổi trở lên, tiêm vắc xin dưới da tốt hơn cả là ở mặt trong cẳng tay.

Không được tiêm vắc xin tă vào mạch máu hoặc vùng gần các mạch máu.

Để tạo miễn dịch cơ bản bằng vắc xin tă cần thực hiện 2 liều tiêm cách nhau từ 1 tuần đến 1 tháng hoặc hơn. Khi tiêm bắp hay dưới da vắc xin tă, liều thường dùng cho người lớn và trẻ trên 10 tuổi là 0,5 ml, cho trẻ từ 5 - 10 tuổi là 0,3 ml, và cho trẻ từ 6 tháng đến 4 tuổi là 0,2 ml.

Các liều cung cố nên tiêm 6 tháng một lần nếu tiếp tục có nguy cơ tiếp xúc bệnh tă. Tại những vùng bệnh tă xảy ra theo mùa kéo dài 2 - 3 tháng, sẽ có kết quả bảo vệ tối ưu nếu tiêm liều cung cố vào đầu mùa dịch bệnh.

Tương tác thuốc

Với vắc xin sốt vàng:

Dùng đồng thời 2 loại vắc xin dạng tiêm và vắc xin sốt vàng có ảnh hưởng tới việc đáp ứng miễn dịch của mỗi loại vắc xin. Mặc dù các hàm lượng kháng thể trong huyết thanh giảm vào thời gian đầu khi dùng đồng thời cả 2 loại vắc xin trong vòng 3 tuần, so với tiêm vắc xin cách nhau trên 3 tuần, nhưng các tỷ lệ chuyển đổi trong huyết thanh không bị ảnh hưởng và tầm quan trọng về lâm sàng của tác dụng này còn chưa rõ. Vắc xin dạng uống không ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch của vắc xin phòng bệnh sốt vàng

Với các loại vắc xin khác:

Nói chung có thể tiêm tại các vị trí khác nhau vắc xin tă và các loại vắc xin khác đồng thời (tức là trong cùng một ngày) hay vào bất cứ thời điểm nào trước hoặc sau một loại vắc xin bất hoạt khác mà không làm giảm đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin ấy.

Cần tránh uống thuốc, kể cả các loại vắc xin uống khác, 1 giờ trước và 1 giờ sau khi uống vắc xin tă.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Tránh ánh sáng. Không làm đông băng vắc xin.

Thông tin qui chế

Vắc xin tă có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

Morcvax.

VẮC XIN SỎI - QUAI BỊ - RUBELLA (Vắc xin MMR)

Tên chung quốc tế: Vaccinum morbillorum, parotiditis et rubella vivum.

Mã ATC: J07BD52 (Measles, combinations with mumps and rubella, live attenuated).

Loại thuốc: Vắc xin virus sống (giảm độc lực).

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm (bột đông khô và dung môi để hoàn nguyên thành 0,5 ml ngay trước khi sử dụng) chứa một liều đơn chủng virus sởi, quai bị và rubella thích hợp sống, giảm độc lực. Mỗi nhà sản xuất có quy định chi tiết về liều đơn từng chủng virus sống giảm độc lực. Trimovax (Sanofi Pasteur): Một liều vắc xin chứa virus sống giảm độc lực trong đó chứa: Sởi (chủng Schevarz) nuôi cấy chủ yếu trên tế bào phôi gà, ít nhất 1 000 CCID₅₀ (liều gây nhiễm 50% tế bào nuôi cấy); quai bị (chủng Urabe-AM-9) nuôi cấy trên tế bào phôi gà, ít nhất 5 000 CCID₅₀; rubella (chủng Wistar RA 27/3M) nuôi cấy trên tế bào lưỡng bội người, ít nhất 1 000 CCID₅₀.

M-M-Rvax-Pro: Một liều vắc xin chứa virus sống giảm độc lực trong đó chứa: Sởi (chủng Edmonston Ender) nuôi cấy trên tế bào phôi gà, ít nhất 1 000 CCID₅₀; quai bị (chủng Jeryl Lym) nuôi cấy trên tế bào phôi gà, ít nhất 12 500 CCID₅₀; rubella (chủng Wistar RA 27/3) nuôi cấy trên tế bào lưỡng bội người, ít nhất 1 000 CCID₅₀.

M-M-RII: Một liều vắc xin chứa virus sống giảm độc lực trong đó chứa: Sởi ít nhất 1 000 CCID₅₀; quai bị ít nhất 12 500 CCID₅₀; rubella ít nhất 1 000 CCID₅₀.

Vắc xin có thể chứa một lượng rất nhỏ kháng sinh neomycin hoặc kanamycin, cũng như protein trứng là phụ phẩm tồn dư của quá trình nuôi cấy virus giảm hoạt lực. Cần lưu ý các thành phần này để dự phòng và xử trí các phản ứng ADR có thể gặp phải trong quá trình sử dụng vắc xin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin kết hợp virus sống giảm độc lực sởi, quai bị, rubella (vắc xin tam liên) dạng đông khô được sử dụng để tạo miễn dịch chủ động chống lại bệnh sởi, bệnh quai bị và bệnh rubella.

Nghiên cứu lâm sàng về đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin tam liên sống giảm độc lực sởi, quai bị và rubella trên đối tượng trẻ em (từ 11 tháng tuổi - 7 tuổi) có huyết thanh âm tính đối với cả 3 virus (284 trẻ) cho thấy 1 mũi tiêm vắc xin đã tạo ra kháng thể kháng sởi ở 95% người nhạy cảm; kháng thể kháng virus quai bị ở 96% số người nhạy cảm và kháng thể kháng virus rubella ở 99% số người nhạy cảm.

Nghiên cứu về đường tiêm sử dụng vắc xin M-M-Rvax Pro cho thấy: Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da đều cho khả năng gây miễn dịch tương tự nhau.

Nghiên cứu so sánh khả năng dung nạp của 02 chế phẩm vắc xin kết hợp sởi, quai bị, rubella là M-M-Rvax Pro và M-M-RII (trên 1 279 đối tượng tiêm) cho thấy khả năng dung nạp và gây miễn dịch tương đương nhau giữa 2 sản phẩm.

Với người phơi nhiễm chủng hoang dại virus sởi, tiêm vắc xin bảo vệ được nếu tiêm trong vòng 72 giờ kể từ khi phơi nhiễm; nếu tiêm vắc xin trong vòng 1 vài ngày trước khi phơi nhiễm cũng đạt hiệu quả bảo vệ. Chưa có chứng cứ rõ ràng tiêm vắc xin cho người mới phơi nhiễm với chủng hoang dại virus quai bị hoặc virus rubella có đạt hiệu quả bảo vệ hay không.

Hiệu quả trên thực địa: Trên 400 triệu liều vắc xin kết hợp sởi, quai bị, rubella (M-M-R II) đã được phân phối khắp thế giới (trong giai đoạn 1978 - 2003); tiêm phòng 2 mũi đã làm giảm trên 99% tỷ lệ mắc một trong 3 bệnh sởi, quai bị, rubella.

Chỉ định

Phòng đồng thời 3 bệnh sởi, quai bị, rubella cho trẻ em từ 12 tháng tuổi trở lên:

Mũi tiêm đầu tiên: Trong giai đoạn 12 - 15 tháng tuổi; mũi tiêm thứ 2: Trong thời gian 4 - 6 tuổi (trước khi đi học trường tiểu học); Theo chương trình tiêm chủng mở rộng (Bộ Y tế): Vắc xin phòng sởi lần 1: 9 tháng tuổi, lần 2: 18 tháng tuổi. Trẻ em từ 1 - 5 tuổi (chưa tiêm phòng): Tiêm 01 lần trong chiến dịch bổ sung.

Trong thời gian bùng nổ dịch sởi: Hiện chưa có dữ liệu về tính hiệu quả và độ an toàn đối với vắc xin sởi dùng cho trẻ em dưới 12 tháng tuổi. Trẻ em từ 6 - 12 tháng tuổi tiêm phòng sởi khi có dịch sởi có thể không có đáp ứng với vắc xin vì còn có kháng thể lưu hành trong máu có nguồn gốc từ mẹ. Các trẻ này phải được tiêm phòng lại giữa 12 - 15 tháng tuổi và thêm 1 liều theo quy định (4 - 6 tuổi, trước khi đi học).

Dự phòng rubella cho phụ nữ không mang thai: Tránh có thai trong vòng 3 tháng sau khi tiêm vắc xin.

Tiêm phòng nguy cơ phơi nhiễm: Tiêm vắc xin trong vòng 72 giờ sau khi phơi nhiễm hoặc 1 vài ngày trước khi phải đối diện với nguy cơ phơi nhiễm.

Đối với trẻ em nhiễm HIV: vắc xin kết hợp sởi, quai bị, rubella được tiêm thường lệ vào lúc 15 tháng tuổi.

Chống chỉ định

Vắc xin kết hợp sởi, quai bị, rubella là vắc xin virus sống giảm độc lực do đó được chống chỉ định trong những trường hợp sau:

Suy giảm miễn dịch bẩm sinh;

U ác tính đang được điều trị bằng liệu pháp hóa trị hoặc xạ trị hoặc kết thúc điều trị chưa quá 6 tháng;

Ghép nội tạng và đang trong quá trình dùng thuốc ức chế miễn dịch;

Sau khi ghép tuỷ và ngừng thuốc ức chế miễn dịch chưa quá 12 tháng; Người bệnh dùng liều cao corticosteroid và ngừng thuốc chưa quá 3 tháng, bao gồm bệnh nhi dùng đường uống hoặc đặt trực tràng với liều 2 mg/kg/ngày trong ít nhất 1 tuần hoặc 1 mg/kg/ngày trong 1 tháng, hoặc người lớn dùng với liều ≥ 40 mg/ngày trong 1 tuần. Chống chỉ định này không áp dụng cho trường hợp người bệnh phải dùng corticosteroid làm liệu pháp thay thế như trong bệnh Addison hoặc hen.

Chi tiêm vắc xin sau khi đã sử dụng immunoglobulin ít nhất 3 tháng; chỉ dùng immunoglobulin cho người đã tiêm vắc xin ít nhất 3 tuần.

Nhiễm virus HIV và có suy giảm miễn dịch nặng.

Ngoài ra chống chỉ định tiêm vắc xin cho:

Người đã có phản ứng quá mẫn với liều đầu tiên của vắc xin hoặc phản ứng quá mẫn với vắc xin đơn giá sởi, quai bị, rubella;

Người mẫn cảm với gelatin, neomycin và/hoặc kanamycin;

Người đã biết có phản ứng phản vệ với protein trứng (phản ứng phản vệ sau khi ăn trứng);

Người bị bệnh lao tiến triển chưa được điều trị;

Người sau khi truyền máu hoặc huyết tương trong vòng 3 tháng;

Không tiêm vắc xin cho người đang bị bệnh đường hô hấp có sốt hoặc bệnh có sốt cao, trừ trường hợp nhẹ như viêm đường hô hấp trên, tiêu chảy nhẹ.

Thận trọng

Khả năng sinh miễn dịch đối với bệnh sởi bị suy giảm nếu tiêm vắc xin trong vòng 6 tháng sau khi tiêm globulin miễn dịch.

Phải có sẵn adrenalin trong và sau khi tiêm vắc xin.

Nếu dùng cồn để sát trùng, phải chờ cồn bay hơi hết mới tiêm phòng vì cồn có thể làm bất hoạt vắc xin sống.

Thời kỳ mang thai

Phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ cần kiểm tra chắc chắn không mang thai vào thời điểm tiêm và tránh thụ thai trong vòng 3 tháng sau khi tiêm vắc xin.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ các vắc xin sởi và quai bị có phân bố vào sữa hay không.

Virus vắc xin rubella có thể truyền vào trẻ qua sữa mẹ.

Chưa có báo cáo khoa học nào nêu tác dụng có hại của vắc xin đối với trẻ.

Nhà sản xuất khuyến cáo rằng vắc xin sởi - quai bị - rubella nên được dùng thận trọng cho các bà mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Vắc xin phối hợp được dung nạp tốt ở trẻ em. Phản ứng nhẹ có thể xảy ra 5 ngày sau khi tiêm: Sốt (có thể dự phòng bằng các loại thuốc hạ nhiệt), các triệu chứng hô hấp và mũi họng thoáng qua và ban nhẹ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Khó chịu, đau họng, phát ban, sốt, ban đỏ và đau chấn thương.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Viêm tuyỷn mang tai, viêm tinh hoàn, hạch bạch huyết to từng vùng, giảm tiêu cầu, ban xuất huyết, phản ứng dị ứng, viêm khớp, đau khớp, viêm đa dây thần kinh.

Rất hiếm gặp: Co giật, viêm não.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vắc xin có thể tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Sau khi hồi nguyên vắc xin có màu từ vàng nhạt đến đỏ tím. Vắc xin sau khi pha cần được tiêm ngay, tuy nhiên cũng có thể lưu giữ trong khoảng thời gian theo khuyến cáo của nhà sản xuất ở nhiệt độ từ 2 - 8 °C tránh ánh sáng. Nên tiêm vào vùng trên của mặt trước bên đùi ở trẻ nhỏ và vùng cơ delta ở trẻ lớn (thiếu niên) và người lớn. Phải tiêm dưới da ở người giảm tiêu cầu hoặc có rối loạn đông máu, không được tiêm vào mạch máu.

Liều lượng:

Phụ thuộc theo chỉ định của nhà sản xuất. Tiêm liều thứ nhất vào lúc 12 tháng tuổi, liều thứ 2 vào lúc 4 - 6 tuổi.

Với trẻ em ≥ 12 tháng tuổi (không tuân thủ được hướng dẫn trên): Tiêm liều đầu tiên vào một thời điểm sau đó liều thứ 2 được tiêm sau liều thứ nhất ít nhất 4 tuần. Liều thứ 2 là để cho người không đáp ứng với liều thứ nhất.

Theo lịch tiêm chủng của Bộ Y tế: Dùng vắc xin đơn sởi, lần 1 tiêm vào lúc 9 tháng tuổi, lần 2: 18 tháng tuổi.

Trẻ em từ 6 tháng tuổi - 12 tháng tuổi: Hiện chưa có dữ liệu về tính hiệu quả và độ an toàn của vắc xin cho đối tượng này. Trẻ ở lứa tuổi này nếu được tiêm phòng trong vụ dịch sởi, phải tiêm phòng lại trong khoảng thời gian giữa 12 và 15 tháng tuổi và thêm 1 liều vắc xin đơn độc sởi.

Tương tác thuốc

Do nguy cơ bị bất hoạt nên không được tiêm vắc xin trong vòng 3 tháng sau khi tiêm globulin miễn dịch hoặc sản phẩm máu có chứa globulin miễn dịch (máu toàn phần, huyết tương, v.v....).

Cũng vì lý do này, không nên tiêm globulin miễn dịch trong vòng 3 tuần sau khi tiêm vắc xin.

Các kết quả dương tính của phản ứng ngoài da đối với tuberculin có thể trở thành âm tính tạm thời sau khi tiêm vắc xin.

Có thể dùng đồng thời vắc xin sởi, quai bị, rubella với các vắc xin khác như vắc xin *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) dạng liên kết, vắc xin viêm gan B, các giải độc tố bạch hầu, uốn ván và vắc xin ho gà vô bào hấp phụ, vắc xin bại liệt uống.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản vắc xin ở nhiệt độ 2 - 8 °C, tránh ánh sáng. Trong điều kiện này, hiệu lực của vắc xin sẽ được bảo đảm cho đến hạn dùng đã được ghi trên nhãn. Có thể làm đồng bằng cho riêng vắc xin mà không cho dịch pha. Sau khi hồi nguyên phải dùng ngay. Nếu chưa dùng, phải bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C, tránh ánh sáng và phải dùng trong vòng 8 giờ, quá thời gian trên phải loại bỏ.

Tên thương mại

MMR -II; PRIORIX; Trimovax Merieux (R.O.R); Trivivac.

VẮC XIN THƯƠNG HÀN

Tên chung quốc tế: Vaccinum Febris Typhoidi

Mã ATC: J07AP01(Typhoid, oral, live attenuated), J07AP02 (Typhoid, inactivated, whole cell), J07AP03 (Typhoid, purified polysaccharide antigen).

Loại thuốc: Vắc xin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Có 3 loại vắc xin phòng bệnh thương hàn khác nhau hiện dùng: Vắc xin thương hàn vỏ polysacarid Vi: Thuốc tiêm bắp 25 microgram/0,5 ml. Thành phần khác: Phenol, polydimethylsiloxan. Ngoài ra vắc xin thương hàn polysacarid Vi còn có dạng công hợp với giải độc tố uốn ván.

Vắc xin thương hàn bắt hoạt nhiệt/phenol: Bột đông khô pha tiêm. Sau khi hoàn nguyên, thuốc tiêm chứa ≤ 1 tỷ vi khuẩn *Salmonella typhi* Ty 2 trong 1 ml. Thành phần khác: Phenol.

Vắc xin thương hàn sống dùng uống: Nang tan trong ruột chứa 2 x 10⁹ đơn vị khuẩn lạc sống *Salmonella typhi* Ty 21a. Thành phần khác: Lactose, acid amin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin thương hàn dùng để kích thích tạo miễn dịch chủ động phòng chống bệnh thương hàn cho những người có nguy cơ phơi nhiễm cao. *Salmonella typhi* là vi khuẩn gây bệnh thương hàn có những nhóm kháng nguyên khác nhau (O, H, Vi). Nhiễm *S. typhi* tự nhiên gây tình trạng miễn dịch lâu dài; tuy nhiên, bản chất của loại miễn dịch này phức tạp, bao gồm cả miễn dịch thể dịch và miễn dịch trung gian tế bào.

Đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin polysacarid Vi

Vắc xin Typhim Vi là vắc xin bắt hoạt chứa kháng nguyên polysacarid chiết xuất từ *S. typhi* có tác dụng kích thích miễn dịch chống lại *S. typhi* do hình thành các kháng thể kháng kháng nguyên Vi. Kháng nguyên Vi được coi như là một yếu tố đặc tính của *S. typhi* giúp bảo vệ vi khuẩn chống lại tác dụng của bô thể và các kháng thể của kháng nguyên Vi có tác dụng bảo vệ cơ thể chống lại bệnh thương hàn.

Hiệu quả của việc tiêm bắp một liều đơn 25 microgam vắc xin Typhim Vi để phòng bệnh thương hàn đã được chứng minh qua nhiều thử nghiệm thực địa tại những vùng có dịch, thử nghiệm cho thấy kháng thể huyết thanh kháng kháng nguyên Vi tăng hơn 4 lần trong vòng 2 - 4 tuần. Nghiên cứu, theo dõi các trẻ em Nam Phi được tiêm chủng đã chứng tỏ hiệu quả của vắc xin là 61, 52 hoặc 50% sau 1, 2 hoặc 3 năm; hiệu quả tổng thể đạt 55%. Đáp ứng miễn dịch đầy đủ sau 2 tuần kể từ khi tiêm vắc xin. Thời gian miễn dịch là 2 năm.

Với dạng vắc xin polysacarid Vi cộng hợp giải độc tố uốn ván được chỉ định để tiêm cho trẻ em từ 2 - 5 tuổi, trong khi các vắc xin hiện lưu hành không bảo vệ được ở lứa tuổi này. Lịch tiêm là vào các tháng tuổi 2 - 4 - 6 và nhắc lại vào tháng thứ 12. Tỉ lệ cho đáp ứng miễn dịch là 95% ở những trẻ được tiêm.

Đáp ứng miễn dịch đối với loại vắc xin bắt hoạt bằng nhiệt/phenol

Gây miễn dịch cơ bản bằng loại vắc xin bắt hoạt có tác dụng kích thích sản sinh các kháng thể trong huyết thanh kháng một số nhóm kháng nguyên *S. typhi* và có lẽ các kháng thể trong tuần hoàn có tác dụng phòng bệnh chủ yếu. Bằng loại vắc xin này, cơ thể sẽ tạo các kháng thể kháng lại kháng nguyên H và có thể kháng cả kháng nguyên Vi để phòng chống bệnh thương hàn trong khi các kháng thể kháng kháng nguyên O thì không. Có thể là các loại kháng thể trong tuần hoàn có tác dụng hỗ trợ bảo vệ cơ thể trong quá trình nhiễm khuẩn ban đầu trước khi miễn dịch trung gian tế bào phát triển và cơ chế đại thực bào được phát động bằng hình thức làm

giảm đi số lượng các vi khuẩn có khả năng nhân lên trong tế bào. Cơ chế chính xác về tác dụng của các kháng thể chống lại kháng nguyên *S. typhi* còn chưa được hiểu rõ; kháng thể kháng kháng nguyên H có tác dụng ức chế sự vận động của vi khuẩn, nhưng tầm quan trọng của tác dụng này còn chưa chắc chắn. Có bằng chứng tuy còn hạn chế gợi ý rằng loại vắc xin bất hoạt này có thể có một ít tính gây miễn dịch đối với *S. paratyphi A*; vi khuẩn này có chung với *S. typhi* một loại kháng nguyên O, yếu tố 12, có thể tạo ra khả năng bảo vệ chéo nào đó.

Miễn dịch cơ bản bằng 2 liều vắc xin loại bất hoạt đã được thông báo là tạo được miễn dịch đối với bệnh thương hàn trong 70 - 90% trường hợp; tuy nhiên, mức độ bảo vệ do vắc xin tạo nên còn phụ thuộc một phần vào mức độ nhiễm tiếp sau đó hoặc vào vi khuẩn. Trong một số thử nghiệm trên thực địa gây miễn dịch cơ bản bằng 2 liều vắc xin bất hoạt dùng loại vắc xin đường tiêm hiện có, thì hiệu quả của vắc xin dao động trong khoảng 51 - 76%. Loại vắc xin tiêm phòng bệnh thương hàn bất hoạt bằng aceton hình như có tính miễn dịch cao hơn, với hiệu quả dao động từ 66 - 94%. Vắc xin tiêm phòng bệnh thương hàn bất hoạt bằng nhiệt/phenol thì khả năng miễn dịch có thể kéo dài ít nhất là 2 năm sau lần tiêm chủng cơ bản. Vắc xin này không hiệu quả hơn hai loại vắc xin thương hàn sống, đường uống và polysacarid Vi, thực tế gây ra nhiều tác dụng bất lợi hơn hai vắc xin còn lại. Hiện nay vắc xin này đã không còn được sản xuất và sử dụng ở nhiều nước trên thế giới.

Đáp ứng miễn dịch đối với loại vắc xin thương hàn sống, giảm độc lực, đường uống

Cơ chế chính xác của vắc xin sống giảm độc lực dùng đường uống trong việc tạo miễn dịch còn chưa rõ, tuy nhiên vắc xin sống đường uống kích thích hình thành kháng thể cả trong huyết thanh, cả trong ruột và đáp ứng qua trung gian tế bào. Sau khi gây miễn dịch cơ bản bằng vắc xin sống đường uống, hàm lượng kháng thể trong huyết thanh kháng kháng nguyên O của *Salmonella typhi* có tương quan với sự bảo vệ chống lại bệnh thương hàn.

Trong một loạt các thử nghiệm thực địa tiến hành tại Chi Lê, hiệu quả của vắc xin đường uống điều tra sau 33 tháng là 21% hoặc 54% tương ứng với chế độ uống 1 hoặc 2 liều ở trẻ em tuổi đến trưởng. Hiệu quả là 68% đối với miễn dịch ngắn (uống 3 liều, cách nhau 2 ngày/lần) sau 48 tháng.

Vắc xin uống có hiệu quả miễn dịch tốt hơn ở người lớn và trẻ lớn so với trẻ nhỏ (36% ở lứa tuổi 3 - 14 và 60% ở 15 - 44 tuổi), nhưng kinh nghiệm còn hạn chế ở trẻ dưới 5 tuổi.

Thời gian xuất hiện tác dụng bảo vệ: Một tuần sau khi dùng liều vắc xin thứ tư.

Thời gian duy trì hiệu quả bảo vệ: 5 năm.

Chỉ định

Tạo miễn dịch chủ động phòng sốt thương hàn ở người có nguy cơ phơi nhiễm với nguồn thương hàn đã biết, du khách đi đến những vùng có dịch, nhân viên phòng thí nghiệm thường xuyên tiếp xúc với *Salmonella typhi*.

Chống chỉ định

Vắc xin phòng bệnh thương hàn không được dùng cho những người quá mẫn cảm với bất cứ một thành phần nào có trong vắc xin hoặc trong môi trường nuôi cấy vi khuẩn hoặc có tiền sử mẫn cảm khi tiêm vắc xin thương hàn.

Các bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp tính hoặc các nhiễm khuẩn cấp tính khác, các bệnh có sốt cấp tính, bệnh đường tiêu hóa cấp tính, những người đang bị ỉa chảy hoặc nôn mửa kéo dài. Không được dùng vắc xin cho những người đang bị mắc bệnh thương hàn hoặc những người mang vi khuẩn thương hàn mạn tính. Đối với những trường hợp bị suy giảm miễn dịch: Bẩm sinh hoặc di truyền, tiên phát hay mắc phải (người bệnh nhiễm HIV có hoặc

không có triệu chứng), hoặc đang điều trị các thuốc ức chế miễn dịch đều không được uống vắc xin thương hàn sống. Nếu cần nên tiêm vắc xin polysacarid Vi.

Thận trọng

Vắc xin Typhim Vi phòng bệnh thương hàn cần được dùng rất thận trọng đối với những người bị giảm tiêu chảy hoặc bị rối loạn quá trình đông máu có chống chỉ định tiêm bắp.

Độ an toàn và hiệu quả vắc xin thương hàn tiêm hoặc uống ở trẻ em còn chưa được xác định đầy đủ. Nhà sản xuất thông báo vắc xin Typhim Vi là an toàn và có hiệu quả ở trẻ em 2 tuổi và lớn hơn. Vắc xin còn chưa được nghiên cứu ở trẻ em dưới 1 tuổi, chưa biết được tính an toàn và hiệu quả ở trẻ dưới 2 tuổi. Nhà sản xuất thông báo vắc xin thương hàn bất hoạt có thể dùng cho trẻ em dưới 6 tháng tuổi hoặc lớn hơn. Nhà sản xuất thông báo không nên dùng vắc xin thương hàn sống uống cho trẻ em dưới 6 tuổi, vì chưa xác định được độ an toàn và hiệu quả ở nhóm tuổi này.

Thận trọng khi sử dụng vắc xin tiêm với người mẫn cảm với nhựa mủ cây do bao gói vắc xin có thể chứa thành phần này.

Hoãn sử dụng vắc xin với ở những người đang mắc bệnh cấp tính vừa đến nặng cho đến khi người bệnh bình phục sau pha cấp tính để tránh phản ứng bất lợi xảy ra thêm vào các triệu chứng bệnh hoặc để tránh nhằm lẩn triệu chứng bệnh là do vắc xin.

Nên chuẩn bị sẵn epinephrin để điều trị tức thời khi xảy ra phản ứng phản vệ.

Thời kỳ mang thai

Chưa có số liệu đặc thù liên quan đến việc sử dụng vắc xin thương hàn tiêm hoặc uống đối với người mang thai. Về lý thuyết cần thận nhất là tránh dùng vắc xin cho người đang mang thai. Việc sử dụng các vắc xin thương hàn loại tiêm nhìn chung không chống chỉ định khi mang thai, trừ phi người đó đã có phản ứng rõ rệt toàn thân hay dị ứng đối với những liều vắc xin tiêm trước đây. Tuy nhiên, chỉ nên dùng vắc xin cho phụ nữ mang thai trong trường hợp thật cần thiết. Nhìn chung nên tránh dùng các vắc xin sống giảm hoạt lực cho người mang thai hoặc những ai sẽ mang thai trong vòng 3 tháng tiêm vắc xin. Các nhà sản xuất vắc xin sống uống và vắc xin tiêm Typhim Vi thông báo rằng các vắc xin này chưa được nghiên cứu về khả năng sinh sản ở động vật nên còn chưa biết liệu vắc xin có gây tổn hại đối với bào thai khi dùng cho phụ nữ mang thai hay không. Do đó, vắc xin chỉ nên dùng cho phụ nữ mang thai khi thực sự cần thiết. Trong trường hợp có thể được thì nên hoãn tiêm vắc xin cho đến 3 tháng giữa hoặc 3 tháng cuối nhằm hạn chế tối đa nguy cơ gây quái thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ các vắc xin thương hàn tiêm có phân bố vào sữa hay không hoặc việc truyền vắc xin thương hàn vào trẻ còn bú mẹ có biểu hiện nguy cơ bất thường nào không. Mặc dù chưa có các số liệu đặc thù, nhìn chung không phải là chống chỉ định các vắc xin bất hoạt cho trẻ bú mẹ bởi vì các vi khuẩn đã bị bất hoạt không còn khả năng nhân lên trong cơ thể. Cũng còn chưa rõ là liệu vắc xin uống chứa vi khuẩn đã được làm giảm độc lực có gây ra nguy cơ nào cho người mẹ hoặc trẻ còn bú và có được phân bố vào sữa hay không. Mặc dù, vi khuẩn trong vắc xin sống có nhân lên trong cơ thể người mẹ nhưng hầu hết không phân bố vào sữa. Nhà sản xuất vắc xin sống uống và vắc xin vỏ Typhim Vi thông báo rằng hiện không có số liệu nào đảm bảo rằng dùng các vắc xin này cho phụ nữ cho con bú là để truyền kháng thể thụ động cho trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Vắc xin thương hàn vỏ polysacarid Vi

Các tác dụng không mong muốn sau khi tiêm vắc xin thương hàn Typhim Vi chỉ gây ra những phản ứng tại chỗ nhẹ và thoáng qua và hiếm khi kéo dài quá 48 giờ.

Các phản ứng tại chỗ bao gồm đau tại nơi tiêm, tăng cảm, hồng ban và căng cứng có thể xảy ra tại vị trí tiêm vắc xin Typhim Vi. Ngứa, phát ban và dị cảm cũng đã được thông báo có gặp ở những người được tiêm phòng vắc xin Typhim Vi.

Phản ứng sốt xảy ra dưới 2% ở những người được tiêm vắc xin thương hàn Typhim Vi. Các phản ứng toàn thân khác đã được báo cáo xảy ra trong vòng 48 giờ sau khi dùng vắc xin bao gồm khó chịu/đau toàn thân: 4 - 37%, đau đầu: 11 - 27%, đau cơ: 2 - 28%, buồn nôn: 2 - 11%, ỉa chảy: 2 - 3%, sốt 3 - 10% và giảm hoạt động/ ngủ lịm: 2 - 4% hoặc nôn mửa: 2% các trường hợp. Các triệu chứng đường hô hấp cũng đã được báo cáo xảy ra ở một vài người sau khi tiêm vắc xin. Thể loại và mức độ nặng nhẹ của các tác dụng không mong muốn ở trẻ em tương tự như ở người lớn.

Vắc xin thương hàn bất hoạt bằng nhiệt/phenol

Hầu hết những người được tiêm phòng vắc xin bất hoạt nhiệt/phenol đều có các tác dụng không mong muốn tại chỗ và toàn thân ở các mức độ khác nhau, thường xảy ra 24 giờ sau khi tiêm và kéo dài trong 1 hoặc 2 ngày.

Tăng cảm, hồng ban và căng cứng thường gặp tại nơi tiêm, nhất là khi vắc xin bất hoạt được tiêm trong da. Đau nặng tại chỗ hoặc sưng tấy có thông báo gấp từ 6 - 60% trường hợp tiêm vắc xin thương hàn. Các phản ứng toàn thân bao gồm khó chịu, đau đầu, đau nhức cơ và sốt cũng có thể xảy ra khi tiêm vắc xin này. Các phản ứng nghiêm trọng hơn (hạ huyết áp, sốc) đôi khi cũng có xảy ra.

Vắc xin thương hàn sống uống

Các tác dụng không mong muốn đã được thông báo là hiếm gặp ở những người sử dụng vắc xin sống uống và thường thoáng qua không cần xử trí đặc biệt. Trên thử nghiệm thực địa, tần suất các tác dụng không mong muốn được giám sát một cách khách quan, bao gồm đau bụng, ỉa chảy, nôn mửa, sốt, đau đầu và phát ban, ở người lớn và trẻ em tuổi đến trường dùng vắc xin thương hàn uống là tương đương so với nhóm chứng. Hơn nữa, vắc xin uống dung nạp tốt hơn so với loại vắc xin bất hoạt nhiệt/phenol tiêm. Sự lây truyền thứ phát vi khuẩn sống có trong vắc xin không xảy ra bởi vì không thấy chủng *Salmonella typhi* Ty21a có khả năng sống trong phân của những người được tiêm chủng.

Liều lượng và cách dùng

Vắc xin thương hàn Typhim Vi để tiêm bắp, không tiêm tĩnh mạch. Ở người lớn, tốt nhất là tiêm vào vùng cơ delta. Ở trẻ em, nên tiêm vào vùng cơ delta hoặc cơ đùi. Tránh tiêm ở vùng cơ có dây thần kinh, không tiêm vào hoặc gần mạch máu. Liều vắc xin mới nên tiêm ở vị trí khác, sử dụng bơm và kim tiêm mới.

Để tạo miễn dịch cơ bản dùng vắc xin thương hàn Typhim Vi với liều đơn 25 microgam (0,5 ml). Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em 2 tuổi hoặc lớn hơn là 0,5 ml. Thời gian đáp ứng miễn dịch sau 10 ngày tiêm chủng và lịch tiêm nhắc lại tối ưu của vắc xin là sau 3 năm theo khuyến cáo của nhà sản xuất. Khuyến cáo cách 2 năm nên tiêm thêm 1 liều 0,5 ml nếu phải đi vào nơi có dịch lưu hành.

Vắc xin polysacarid Vi cộng hợp giải độc tố uốn ván được chỉ định để tiêm cho trẻ em từ 2 - 5 tuổi, vào các tháng tuổi 2 - 4 - 6 và nhắc lại vào tháng thứ 12.

Vắc xin loại bất hoạt nhiệt/phenol được tiêm dưới da hay tiêm trong da. Không được tiêm tĩnh mạch vắc xin này. Ở người lớn và trẻ lớn, nên tiêm sâu dưới da vùng cơ delta. Ở trẻ nhỏ nên tiêm bắp. Ở tất cả mọi người, tốt nhất là tiêm sâu trong da. Không được tiêm vắc xin vào gần mạch máu hoặc dây thần kinh. Tạo miễn dịch cơ bản bằng vắc xin bất hoạt bao gồm 2 liều cách nhau 4 tuần lẻ hoặc hơn. Trong những tình huống do không đủ thời gian cho 2 liều cách nhau 4 tuần hoặc hơn thì dùng 3 liều với khoảng cách hàng tuần; tuy nhiên, phác đồ này có thể kém hiệu quả. Liều thông thường của người lớn và trẻ trên 10 tuổi là

0,5 ml, tiêm dưới da; liều thông thường của trẻ em dưới 10 tuổi là 0,25 ml tiêm dưới da. Các liều tiêm cùng cố nên dùng ít nhất 3 năm một lần nếu có nguy cơ phơi nhiễm liên tục hoặc lặp lại đối với bệnh thương hàn. Ngay cả trong những tình huống khi thời gian giãn cách đã vượt quá 3 năm kể từ lần tạo miễn dịch cơ bản hay từ lần tiêm nhắc lại cuối cùng thì chỉ cần tiêm 1 liều đơn là đủ; không cần nhắc lại liều tạo miễn dịch cơ bản. Liều tiêm cùng cố thường dùng ở người lớn và trẻ em trên 10 tuổi là 0,5 ml tiêm dưới da hoặc 0,1 ml tiêm trong da; liều cung cố thường dùng cho trẻ dưới 10 tuổi là 0,25 ml tiêm dưới da hoặc 0,1 ml tiêm trong da.

Loại vắc xin thương hàn sống uống dưới dạng nang bao tan trong ruột, phải nuốt cả nang với nước lạnh hoặc hơi ấm (nhiệt độ $\leq 37^{\circ}\text{C}$) khoảng 1 giờ trước bữa ăn. Không được cắn vỡ nang và khi đặt nang vào mồm phải nuốt ngay, càng sớm càng tốt. Các nang vắc xin cũng cần để trong tủ lạnh (2 - 8 °C) trước khi đem uống, bởi có thể bị mất tác dụng khi để ở nhiệt độ ấm hơn; các viên chưa dùng đến nên đặt lại vào trong tủ lạnh.

Vắc xin chỉ định cho người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên. Tạo miễn dịch cơ bản bằng loại vắc xin này ở người lớn và trẻ em gồm tổng cộng 4 liều, cách một ngày một lần (chẳng hạn vào các ngày chủ nhật, thứ ba, thứ năm, và thứ bảy). Đáp ứng miễn dịch ngay sau khi hoàn thành lần uống cuối cùng. Thời gian duy trì đáp ứng miễn dịch và phác đồ tối ưu uống cũng cố còn chưa được thiết lập. Trong khi chờ các số liệu thu thập thêm, nên dùng các liều cung cố sau liệu trình tạo miễn dịch cơ bản ít nhất là 5 năm 1 lần nếu như liên tục có nguy cơ phơi nhiễm với bệnh thương hàn.

Tương tác thuốc

Vắc xin thương hàn tiêm loại bất hoạt bằng nhiệt/phenol nói chung có thể được tiêm vào một vị trí khác đồng thời (tức là cùng một ngày) hoặc trước hay sau các loại vắc xin bất hoạt khác, hoặc một loại vắc xin sống, mà không làm giảm đáp ứng miễn dịch đối với cả hai loại vắc xin.

Các nghiên cứu đặc thù về mối tương tác thuốc khi dùng vắc xin thương hàn Typhim Vi cùng với các vắc xin khác trước khi đi du lịch (chẳng hạn như vắc xin uốn ván, vắc xin bại liệt, vắc xin sốt vàng), cho đến nay chưa được tiến hành.

Vắc xin sống nhạy cảm với tác dụng của các kháng sinh. Nhiều loại thuốc uống có thể giết chết các vi khuẩn này. Bởi vậy, khi dùng vắc xin đường uống không nên dùng các loại thuốc uống khác.

Vắc xin thương hàn sống, đường uống và vắc xin thương hàn polysacarid Vi có thể dùng đồng thời hoặc tại bất cứ thời điểm nào trước hoặc sau khi tiêm vắc xin sống khác (như: vắc xin sởi, quai bị, rubella virus sống, vắc xin virus thủy đậu sống, vắc xin sốt vàng), globulin miễn dịch và các vắc xin bất hoạt. Có rất ít bằng chứng cho thấy vắc xin thương hàn đường uống gây ra đáp ứng interferon tại chỗ mạnh, tại đường tiêu hóa có thể ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch của vắc xin poliovirus đường uống (OPV). Nên để khoảng cách ít nhất 2 tuần kể từ liều cuối cùng vắc xin thương hàn đường uống đến khi sử dụng vắc xin OPV.

Các thuốc điều trị sốt rét có hoạt tính kháng khuẩn chống *Salmonella* có thể ảnh hưởng đến khả năng miễn dịch của vắc xin thương hàn đường uống. Tuy nhiên không có bằng chứng cho thấy mefloquine hay cloroquin ảnh hưởng đến đáp ứng của vắc xin đường uống. Có bằng chứng cho thấy sử dụng proguanil đồng thời với vắc xin thương hàn đường uống làm giảm miễn dịch vì vậy điều trị với proguanil nên hoãn 10 ngày sau liều cuối cùng sử dụng vắc xin.

Về mặt lý thuyết, các thuốc ức chế miễn dịch, hóa trị hoặc xạ trị trong điều trị ung thư có thể làm giảm đáp ứng miễn dịch của vắc xin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8 °C, tránh đông băng với vắc xin thương hàn polysacarid Vi.

Thông tin qui chế

Vắc xin thương hàn có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

Typhim Vi.

VẮC XIN VIÊM GAN B TÁI TỔ HỢP

Tên chung quốc tế: Vaccinum hepatitis B (ADNr)

Mã ATC: J07BC01 (Hepatitis B, purified antigen; Recombinant hepatitis B vaccine).

Loại thuốc: Vắc xin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hỗn dịch tiêm, đóng lọ hoặc bơm tiêm 0,5 ml hoặc 1 ml chứa 5 microgam, 10 microgam hoặc 20 microgam HBsAg (thay đổi tùy nhà sản xuất).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Có 2 loại vắc xin viêm gan B: Vắc xin viêm gan B ché xuất từ huyết tương và vắc xin viêm gan B tái tổ hợp ADN từ nấm men. Cả 2 loại vắc xin này đều là hỗn dịch kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B (HBsAg) hấp phụ vào gel hydroxyd nhôm hoặc chất hấp phụ tương tự. Hiện nay, vắc xin viêm gan B tái tổ hợp đang được sử dụng rộng rãi. Vắc xin viêm gan B tồn tại cả dưới dạng phôi hợp và đơn giá. Loại vắc xin ché xuất từ huyết tương thường không được sử dụng nữa.

Vắc xin viêm gan B tái tổ hợp kích thích miễn dịch chủ động chống lại virus viêm gan B (HBV). Các kháng nguyên bề mặt (HBsAg) có trong vắc xin thúc đẩy sản xuất kháng thể kháng HBsAg (anti-HBs), kháng thể này trung hòa HBV nên ức chế đặc tính lây nhiễm và gây bệnh của virus HBV. Tác dụng bảo vệ chống nhiễm HBV gần như hoàn toàn ở những người có khả năng miễn dịch, tạo ra được lượng kháng thể đủ sau khi tiêm vắc xin. Nồng độ anti-HBs có tác dụng bảo vệ là từ 10 mIU/ml trở lên, được đo sau khi hoàn thành các mũi tiêm vắc xin viêm gan B 1 - 2 tháng. Ngoài ra, các xét nghiệm xác định SRU (sample ratio units) bằng phương pháp RIA (radioimmunoassay) hoặc EIA (enzyme immunoassay) cũng có giá trị dự đoán khả năng đáp ứng miễn dịch sau khi tiêm vắc xin. Nồng độ kháng thể 10 mIU/ml tương đương với 10 SRU. Tuy nhiên một số ít cá nhân được xét nghiệm và được báo cáo có đáp ứng miễn dịch đầy đủ chỉ dựa vào chỉ số SRU bằng RIA hoặc EIA thi có thể không thực sự có đáp ứng miễn dịch đầy đủ như định lượng miễn dịch dương tính giả do các xét nghiệm quá nhạy cảm. Bởi vậy những người bị phơi nhiễm với nguồn HBsAg dương tính chưa xác định được chính xác nồng độ anti-HBs nên cân nhắc khi quyết định có cần thiết tiêm dự phòng lây nhiễm viêm gan B hay không.

Đáp ứng miễn dịch với vắc xin viêm gan B phụ thuộc vào cả yếu tố chủ thể và các yếu tố liên quan đến miễn dịch. Các yếu tố thuộc về chủ thể có thể làm giảm đáp ứng miễn dịch bao gồm: Tuổi cao, tăng cân, hút thuốc, nam giới, HIV, suy thận, hemophilia; đặc biệt typ HLA cũng có thể liên quan đến việc giảm đáp ứng miễn dịch. Ngoài ra các thuốc thay đổi đáp ứng sinh học (thymopentin và interferon), vị trí tiêm (tiêm mông làm giảm đáp ứng miễn dịch) cũng ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch. Thất bại gây miễn dịch viêm gan B ở trẻ nhỏ có thể liên quan đến virus cao trong máu mẹ lúc chu sinh hơn là do kháng nội tại vắc xin.

Việc tiêm vắc xin viêm gan B trong giai đoạn ủ bệnh (sau khi phơi nhiễm nhưng trước khi khởi phát triệu chứng lâm sàng) chỉ có thể làm thay đổi hoặc cải thiện chứ không phòng chống được lây

nhiễm HBV.

Đáp ứng miễn dịch chủ động do tiêm vắc xin viêm gan B hầu như không bị úc ché do globulin miễn dịch chống viêm gan B (HBIG) khi HBIG được đưa vào đồng thời nhưng ở vị trí tiêm khác nhau. Thời gian miễn dịch chống nhiễm HBV sau khi tiêm vắc xin viêm gan B và sự cần thiết tiêm thêm mũi vắc xin nhắc lại chưa được xác định đầy đủ. Một vài bằng chứng cho thấy ký úc miễn dịch có thể duy trì ít nhất 10 - 20 năm ở những người có đáp ứng miễn dịch với vắc xin và nồng độ kháng thể phát hiện được có thể không cần thiết phải tiêm mũi nhắc lại. Bởi vậy, mũi miễn dịch nhắc lại có thể không cần thiết ở những người có đáp ứng miễn dịch đầy đủ dù nồng độ kháng thể có giảm sau khi miễn dịch. Hiện nay, ở Anh vẫn khuyến cáo những người thường xuyên tiếp xúc với nguy cơ lây nhiễm nên tiêm 1 liều duy nhất và nhắc lại mũi vắc xin khoảng 5 năm sau khi hoàn thành miễn dịch.

Phòng ngừa thành công lây nhiễm virus viêm gan B thường đi kèm với phòng ngừa cả virus viêm gan D, vì sự lây nhiễm viêm gan D chỉ xảy ra như sự đồng nhiễm ở người bệnh nhiễm viêm gan B. Vắc xin viêm gan B không ngăn được viêm gan do lây nhiễm các virus viêm gan khác như viêm gan A (HAV), viêm gan C (HCV) và viêm gan E (HEV).

Chỉ định

Tạo miễn dịch chủ động chống nhiễm virus viêm gan B ở tất cả trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ, thiếu niên đến hết 18 tuổi trước đây chưa tiêm chủng vắc xin viêm gan B; người lớn có nguy cơ phơi nhiễm với HBV hoặc các nguồn dương tính với HBsAg (như máu, huyết thanh, huyết tương).

Dự phòng nhiễm HBV trong thời kỳ chu sinh cho trẻ sơ sinh có mẹ dương tính với HBsAg bằng cách kết hợp tạo miễn dịch chủ động với vắc xin viêm gan B và miễn dịch thụ động với HBIG.

Chống chỉ định

Người mẫn cảm bất cứ một thành phần nào của vắc xin, bao gồm cả nấm men.

Người có tiền sử mẫn cảm với vắc xin viêm gan B hoặc bất cứ thành phần nào của vắc xin (dạng phôi hợp).

Vắc xin phôi hợp có chứa kháng nguyên bạch hầu chống chỉ định với người viêm não trong vòng 7 ngày từ mũi tiêm trước.

Thận trọng

Sốc phản vệ và các triệu chứng mẫn cảm tức thời đã được báo cáo với vắc xin viêm gan B. Epinephrin và các thuốc cần thiết khác nên sẵn sàng để cấp cứu ngay khi sôc phản vệ xảy ra.

Vắc xin viêm gan B đơn giá và dạng phôi hợp chứa tới 5% protein nấm men. Nhà sản xuất khuyến cáo không nên sử dụng vắc xin viêm gan B cho những người dị ứng với nấm men. Nhưng đến nay, không có bằng chứng cho thấy phản ứng dị ứng xảy ra ở những người này khi sử dụng vắc xin viêm gan B.

Dạng vắc xin phôi hợp chứa kháng nguyên bạch hầu, ho gà, uốn ván, viêm gan B, bại liệt có chứa lượng nhỏ neomycin sulfat và/hoặc polymyxin. Dị ứng neomycin thường dẫn đến phản ứng quá mẫn muộn (qua trung gian tế bào) biểu hiện như viêm da tiếp xúc. Vắc xin chứa lượng nhỏ neomycin không nên sử dụng ở những người có tiền sử dị ứng với neomycin nhưng có thể sử dụng ở những người có tiền sử phản ứng quá mẫn muộn vì lợi ích của vắc xin.

Bao bì đóng gói vắc xin có thể có chứa muối cao su tự nhiên, có thể gây mẫn cảm ở một số người. Do đó cần thận trọng khi sử dụng các sản phẩm này cho những người có tiền sử dị ứng với nhựa, muối cát. Vắc xin viêm gan B có thể được sử dụng ở những người có hệ miễn dịch thay đổi (như những người nhiễm HIV hoặc bị suy giảm miễn dịch bẩm sinh, u lympho, bệnh bạch cầu, hoặc do liệu pháp hóa

tri, xạ trị, sử dụng corticosteroid) giống những người có hệ miễn dịch đầy đủ. Đáp ứng miễn dịch với vắc xin ở những người này có thể giảm và kháng thể kháng HBs có thể giảm trong thời gian ngắn hơn.

Đáp ứng kháng thể kháng HBs thường thấp hơn và giảm trong thời gian ngắn hơn ở người bệnh thâm tách máu so với người bình thường. Bởi vậy, liều vắc xin cao hơn (2 - 4 lần liều người lớn bình thường) được yêu cầu để tạo nồng độ kháng thể có tác dụng bảo vệ ở phần lớn người bệnh thâm tách máu.

Quyết định dùng hoặc hoãn dùng vắc xin viêm gan B ở người đang mắc hoặc vừa mắc bệnh cấp tính phụ thuộc nhiều vào mức độ nặng của triệu chứng và dịch tễ của bệnh. Bệnh cấp tính nhẹ như tiêu chảy nhẹ và viêm đường hô hấp trên nhẹ thường không ảnh hưởng đến sự miễn dịch, nhưng nên hoãn ở những người mắc bệnh cấp tính vừa đến nặng. Nên thận trọng và chăm sóc cẩn thận khi dùng vắc xin cho những người có tổn thương tim phổi nặng hoặc có phản ứng toàn thân, sốt. Đã có báo cáo về việc tăng mức độ trầm trọng của bệnh đa xơ cứng sau khi sử dụng vắc xin. Cần cân nhắc nguy cơ và lợi ích khi sử dụng vắc xin ở những đối tượng này.

Thận trọng khi tiêm bắp vắc xin viêm gan B ở những người giảm tiêu cầu hoặc rối loạn chảy máu (bệnh hemophili) hoặc đang điều trị liệu pháp chống đông máu. Chỉ nên tiêm dưới da vắc xin ở những người có nguy cơ xuất huyết khi tiêm bắp. Trong trường hợp quyết định tiêm bắp vắc xin cho người rối loạn đông máu hoặc đang điều trị liệu pháp chống đông máu, sử dụng kim tiêm cỡ 23 và ấn chặt vào vị trí tiêm trong 2 phút hoặc lâu hơn. Với những người bệnh đang điều trị chống bệnh hemophili, liều tiêm bắp phải tiêm trong thời gian ngắn ngay sau liều theo phác đồ điều trị bệnh hemophili.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù chưa có dẫn liệu về độ an toàn của vắc xin tái tổ hợp đối với phát triển bào thai, nhưng vắc xin viêm gan B chỉ nên dùng khi thật sự cần thiết. Vắc xin viêm gan B không chống chỉ định với phụ nữ mang thai do nguy cơ nhiễm viêm gan B ở đối tượng này và nguy cơ nhiễm virus mạn tính ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa rõ vắc xin có phân bố vào sữa mẹ hay không. Phụ nữ cho con bú nên tiêm vắc xin như khuyến cáo với người lớn khác.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nhin chung vắc xin có độ dung nạp tốt. Không thấy các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng do vắc xin trong suốt quá trình thử nghiệm trên lâm sàng.

Một số trường hợp gây ra hội chứng Guillain - Barré sau khi tiêm vắc xin viêm gan B loại tái tổ hợp đã được thông báo, nhưng mối quan hệ với vắc xin còn chưa rõ.

Thường gặp, ADR > 1/100

Dau ở vùng tiêm, ngứa, ban đỏ, xuất huyết dưới da, mệt mỏi, sốt nhẹ, nhức đầu, ban đỏ, rắn ở vùng tiêm.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Đô mồ hôi, chán ăn, đau khớp hoặc đau cơ, mặt đỏ bừng, triệu chứng giống cúm, mất ngủ, buồn nôn hoặc nôn, táo bón, đau bụng, khó tiêu, chán ăn, hội chứng giống lupus, chấm xuất huyết, đau chi, đánh trống ngực, hạ huyết áp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản ứng phản vệ, bệnh thần kinh, đau nửa đầu, ngất xỉu, liệt, ù tai, viêm kết mạc, giác mạc, rối loạn thị giác, viêm thần kinh thị giác, giảm tiêu cầu, bất thường xét nghiệm chức năng gan, xuất huyết, tê liệt máu lắng tăng, sốc phản vệ và phản ứng quá mẫn tức thời.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đối với trường hợp quá mẫn nhẹ: Dùng các loại kháng histamin, và nếu cần, dùng corticoid.

Đối với trường hợp quá mẫn nặng và phản ứng phản vệ: Dùng adrenalin. Cũng có thể dùng các thuốc kháng histamin hoặc corticoid.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vắc xin viêm gan B thường được tiêm bắp, chỉ tiêm dưới da khi cần thiết ở những người có nguy cơ xuất huyết nếu tiêm bắp, không tiêm tĩnh mạch hay tiêm trong da. Dạng phổi hợp chỉ được tiêm bắp. Kiểm tra bằng mắt thường phát hiện tiêu phán hoặc sự biến màu trước khi tiêm vắc xin. Lắc kỹ ngay trước khi tiêm. Không pha loãng hay trộn lẫn với vắc xin hay dung dịch khác. Tiêm bắp tại cơ delta hoặc cơ đùi trước: Người lớn và trẻ em trên 3 tuổi ưu tiên cơ delta, trẻ em dưới 3 tuổi ưu tiên cơ đùi trước. Không tiêm vắc xin ở gần mạch máu.

Hiện tượng tụt huyết áp có thể xảy ra khi tiêm vắc xin, thường gấp nhất ở thiếu niên và người trẻ trưởng thành. Người nhận vắc xin nên được theo dõi trong khoảng 15 phút sau tiêm. Nếu tụt huyết áp xảy ra, người bệnh nên được theo dõi cho đến khi hết triệu chứng. Vắc xin viêm gan B và HBIG có thể tiêm cùng lúc, không sử dụng cùng một kim tiêm và tiêm tại vị trí khác nhau.

Liều lượng:

Liều dùng khuyến cáo của vắc xin viêm gan B thay đổi phụ thuộc vào biệt dược cụ thể, độ tuổi, tình trạng HBsAg của mẹ (đối với trẻ sơ sinh) và sự hiện diện của các bệnh khác.

Các vắc xin viêm gan B đơn giá (Engerix-B, Recombivax HB) thường có thể dùng thay đổi lẫn nhau. Với mũi đầu tiên cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 6 tuần tuổi, chỉ được dùng vắc xin đơn giá. Liều dùng được trình bày theo hướng dẫn và bảng dưới đây:

Đối tượng		Số liều (*)	Loại liều (*)	Thời điểm
Sơ sinh	Mẹ có HBsAg dương tính hoặc không biết	3 + 1 liều HBIG	Liều trẻ em (5 hoặc 10 microgam/liều)	Ngay sau khi sinh (sớm nhất có thể); 1 - 2 tháng tuổi; 6 tháng tuổi. HBIG tiêm càng sớm càng tốt (trong vòng 12 giờ sau khi sinh).
	Thiếu tháng, mẹ có HBsAg (+), cân nặng dưới 2 kg	4		Ngay sau khi sinh (sớm nhất có thể); 1 tháng tuổi; 1 - 2 tháng sau mũi 2; 6 tháng sau mũi hai
	Mẹ có HBsAg âm tính	3		0; 1 - 2 tháng; 6 - 18 tháng tuổi
Dưới 10 tuổi	3	Liều trẻ em	0; 1; 6 tháng tính từ liều đầu	
11 - 19 tuổi	3 hoặc 2	Liều trẻ em hoặc liều người lớn	0; 1; 6 tháng tính từ liều đầu (3 liều) 0; 4 - 6 tháng sau liều đầu (2 liều - liều người lớn)	
Trên 20 tuổi	3	Liều người lớn (10 hoặc 20 microgam/liều)	0; 1 - 2; 4 - 6 tháng sau liều đầu	
Thâm tách máu	3 hoặc 4	Gấp đôi liều người lớn	0, 1, 6 tháng tính từ liều đầu 0, 1, 2, 6 tháng tính từ liều đầu	

(*) Tùy thuộc vào từng nhà sản xuất

Liều người lớn thường gấp đôi liều trẻ em với cùng nhà sản xuất.

Đối với vắc xin Việt Nam: Tiêm vào các thời điểm: 0, 2 và 4 tháng tính từ liều tiêm đầu tiên, sau đó nhắc lại vào lúc 12 tháng (trẻ em), 5 năm (người lớn).

Với các vắc xin phối hợp chứa kháng nguyên HBsAg, sử dụng theo hướng dẫn riêng của nhà sản xuất.

Chú ý: Cách dùng và liều dùng, theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Dự phòng viêm gan B sau phơi nhiễm
(máu, dung cụ, quan hệ tình dục...)

Tình trạng tiêm phòng và kháng thể ở người phơi nhiễm	Nguồn lây HBsAg dương tính	Nguồn lây HBsAg âm tính	Nguồn lây không rõ hoặc chưa có kết quả xét nghiệm
Chưa tiêm phòng	Tiêm bắp một liều HBIG duy nhất 0,06 ml/kg (trong vòng 24 giờ) và liều đầu tiên vắc xin viêm gan B (trong vòng 24 giờ)	Liều đầu tiên vắc xin viêm gan B	Liều đầu tiên vắc xin viêm gan B
Đã tiêm phòng			
Đáp ứng tốt (nồng độ kháng thể kháng HBsAg ≥ 10 đvqt/lít)	Không cần điều trị	Không cần điều trị	Không cần điều trị
Không đáp ứng	Tiêm bắp một liều duy nhất HBIG (0,06 ml/kg) và liều đầu tiên vắc xin viêm gan B lần 2 hoặc 2 liều HBIG (liều đầu tiên càng sớm càng tốt, liều 2 tiêm một tháng sau)	Không cần điều trị	Nguồn lây có nguy cơ cao điều trị như HBsAg dương tính
Chưa biết đáp ứng kháng thể	Làm test tìm kháng thể kháng HBsAg 1. Nếu đáp ứng không đủ (nồng độ kháng thể kháng HBsAg <10 đvqt/lít), tiêm một liều duy nhất HBIG và một liều tăng cường vắc xin viêm gan B 2. Nếu đáp ứng đủ, không điều trị.	Không cần điều trị	Làm test tìm kháng thể kháng HBsAg 1. Nếu đáp ứng không đủ (nồng độ kháng thể kháng HBsAg < 10 đvqt/lít), tiêm một liều tăng cường vắc xin viêm gan B và kiểm tra lại hiệu giá kháng thể trong 1 - 2 tháng. 2. Nếu đáp ứng đủ, không điều trị.

Tương tác thuốc

Có thể dùng phối hợp vắc xin viêm gan B với giải độc tố uốn ván - ho gà - bạch hầu, vắc xin BCG, vắc xin phòng bại liệt và globulin miễn dịch kháng virus viêm gan B, nhưng phải tiêm vào các vị trí khác.

Vắc xin viêm gan B có thể dùng đồng thời với các chất kháng khuẩn, các sản phẩm máu, globulin miễn dịch, HBIG nhưng phải sử dụng bơm tiêm và vị trí tiêm khác nhau.

Thuốc úc chế miễn dịch có thể làm giảm đáp ứng miễn dịch với vắc xin viêm gan B. Nên tiêm vắc xin 2 tuần trước khi bắt đầu liệu pháp úc chế miễn dịch hoặc hoãn lại ít nhất 3 tháng sau khi liệu pháp kết thúc. Có thể phải dùng liều cao hơn ở những người sử dụng liệu pháp úc chế miễn dịch để có được nồng độ kháng thể đầy đủ.

Đô ốc định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8 °C. Tránh làm đông băng

Thông tin qui chế

Vắc xin viêm gan B có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013

Tên thương mại

ENGERIX B; Gene-HBvax; Heberbiovac HB; Hepavax-Gene; r-HBvax; SCI-B-VAC

VĂC XIN VIÊM NÃO NHẬT BẢN BẤT HOẠT

Tên chung quốc tế: Vaccinium Encephalitidis japonicae

Mã ATC: J07BA02 (Japanese Encephalitis, inactivated, whole virus).

Loại thuốc: Vắc xin

Dang thuoc va ham luong

Vắc xin bắt buộc: Lọ bột đông khô kèm ống dung môi hoặc dạng dung dịch. Lọ 1 hoặc 10 liều kèm ống dung môi nước cất pha tiêm không chứa chất bảo quản 1,3 - 11 ml.

Vắc xin bất hoạt hấp phu: Lo hồn dịch tiêm 0,5 ml.

Các thành phần khác: Kali phosphat, natri monobasic và dibasic phosphat (chất đậm); natri clorid (chất tăng trương); gelatin tinh khiết hoặc tween 80 (chất ổn định); formaldehyd, thimerosal 0,01% (kl/tt) (chất bảo quản), protein huyết thanh chuột và nước cát để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Hai loại vắc xin viêm não Nhật Bản (VNNB) có chứa virus chủng Nakayama hoặc chủng Beijing -1 đã bất hoạt, được gây nhiễm trên mô não chuột khỏe mạnh dưới 5 tuần tuổi hoặc các dòng tế bào khác thường được dùng để tạo miễn dịch chủ động chống viêm não do virus VNNB gây ra.

Vắc xin chứa chủng Nakayama do Viện Nghiên cứu các bệnh do vi sinh vật gây ra thuộc trường đại học Osaka (Biken, Nhật Bản) nghiên cứu và phát triển. Chủng này được phân lập đầu tiên từ một người bệnh bị nhiễm virus vào năm 1935. Loại vắc xin này từng được sử dụng rộng rãi trên toàn cầu nhưng vào tháng 5/2005 chính phủ Nhật đã ngừng sử dụng vắc xin định kỳ có nguồn gốc từ não chuột do có báo cáo về viêm não tủy lan tỏa sau khi sử dụng vắc xin. Vắc xin VNNB bất hoạt nguồn gốc từ não chuột (JE-VAX) đã ngừng sản xuất từ năm 2006.

Một loại vắc xin VNNB bắt hoạt khác được sản xuất tại Trung Quốc từ chủng Beijing-3 và được nuôi cấy trên tế bào thận của chuột Hamster. Chương trình tiêm chủng Trung Quốc đang thay thế vắc xin này bởi vắc xin virus sống giảm độc lực (chủng SA 14-14-2) cũng được sản xuất chủ yếu trên tế bào chuột. Gần đây nhất, vắc xin IC-51 nghiên cứu phát triển ở Áo (vắc xin VNNB bắt hoạt hấp phụ sử dụng chủng SA 14-14-2, sản xuất trên tế bào Vero) đã được công nhận sử dụng ở một vài nước. Các vắc xin VNNB được dùng rộng rãi ở Trung Quốc, Nhật Bản và các nước châu Á có bệnh VNNB lưu hành và có thể là một phần trong chương trình tiêm chủng mở rộng của WHO.

Ở Anh có 2 loại vắc xin VNNB: Một loại chứa chủng Nakayama gây nhiễm trên não chuột, loại còn lại được sản xuất trên tế bào Vero nuôi cấy (loại bất hoạt hấp phụ). Ở Mỹ, vắc xin VNNB có

nguồn gốc từ não chuột đã không còn được dùng từ năm 2006. Ở Trung Quốc hiện đang sử dụng rộng rãi loại vắc xin sống giảm độc lực. Các vắc xin khác đang trong giai đoạn phát triển như vắc xin tái tổ hợp ADN.

Vắc xin VNNB bất hoạt có tác dụng kích thích cơ thể tạo miễn dịch chủ yếu là kháng thể trung hòa đặc hiệu. Nồng độ kháng thể trung hòa trong huyết thanh ở mức thấp nhất 1:10 được coi là có tác dụng bảo vệ khi nhiễm virus VNNB. Khi bị muỗi đốt và lượng virus truyền cho người đạt 10^4 hạt virus thì có thể gây nhiễm bệnh VNNB cho người nếu không có đủ kháng thể trung hòa đạt 1/10.

Mục đích tiêm phòng là tạo kháng thể trung hòa trong huyết thanh ở người được tiêm phòng trước mùa dịch VNNB và duy trì được kháng thể trong nhiều năm nếu tiêm đủ 3 liều vắc xin.

Kinh nghiệm của những người cư trú ở Mỹ và ở Anh cho thấy, vắc xin tạo miễn dịch ở quần thể người phương tây kém hơn so với người châu Á, rất có thể vì những quần thể người châu Á này đã tiếp xúc trước với virus VNNB hoặc các *flavivirus* khác như virus Tây sông Nile hay virus *dengue*. Trong khi hầu hết cư dân từ khi còn nhỏ tuổi ở các nước đang phát triển của châu Á đã tiếp xúc với *flavivirus* thì sự tiếp xúc tương tự lại hiếm gặp ở Bắc Mỹ và hầu khắp châu Âu.

Nếu gây miễn dịch cơ bản đủ 3 liều thì kháng thể sẽ lưu giữ được một thời gian khá lâu và sẽ tăng hiệu quả kháng thể sau khi tiêm bổ sung. Kết quả của một nghiên cứu giám sát cho thấy cứ 3 năm tiêm nhắc lại một lần đến 10 tuổi thì khả năng bảo vệ kéo dài từ 10 - 15 năm. Một du khách đã tiêm đủ 2 - 3 liều vắc xin VNNB để tạo miễn dịch cơ bản, khi đi tới một vùng có virus đang lưu hành, nếu tiêm chủng 1 liều bổ sung 1 - 2 tuần trước khi lên đường sẽ được coi có đủ khả năng bảo vệ chống nhiễm virus.

Hiệu giá kháng thể trung hòa có khả năng bảo vệ thường tồn lưu ít nhất 2 năm sau khi tiêm vắc xin VNNB loại bất hoạt đủ 3 mũi.

Chỉ định

Vắc xin được dùng để tạo miễn dịch chủ động chống VNNB cho người trên 1 tuổi cư trú hoặc đi du lịch qua các vùng Châu Á nằm trong vùng dịch tễ của bệnh VNNB (những người lưu trú ở vùng dịch tễ trong vòng hơn 1 tháng trong mùa truyền nhiễm virus VNNB).

Vắc xin VNNB bất hoạt còn được dùng để tạo miễn dịch chủ động cho nhân viên phòng thí nghiệm có nguy cơ tiếp xúc cao với virus.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với vắc xin hoặc bất cứ thành phần nào trong vắc xin, mẫn cảm với sản phẩm có nguồn gốc từ động vật, có phản ứng dị ứng nghiêm trọng khi dùng liều vắc xin trước.

Thận trọng

Vắc xin VNNB bất hoạt có thể gây ra các phản ứng không mong muốn, nhưng tỷ lệ phản ứng quá mẫn trầm trọng (như nổi mày đay toàn thể, phù mạch) thấp ($0,1 - 1,0\%$) có thể xảy ra trong vòng từ vài phút đến 17 ngày sau khi dùng vắc xin, phần lớn xảy ra trong vòng 48 giờ. Các biện pháp cấp cứu khi bị sốc phản vệ phải sẵn sàng khi sử dụng vắc xin. Người bệnh nên được theo dõi trong vòng 30 phút sau khi tiêm vắc xin. Không nên khởi hành du lịch trong vòng 10 ngày sau khi tiêm vắc xin và nên ở gần các trung tâm y tế để có được sự trợ giúp khi có dấu hiệu khởi phát bất cứ phản ứng bất lợi nào.

Những người sẽ được tiêm vắc xin, mà có tiền sử nổi mày đay khi dùng thuốc, dùng kích thích vật lý hoặc kích thích khác hoặc bị sưng mí mắt hoặc vì nguyên do đặc ứng, có thể tăng nguy cơ quá mẫn đối với vắc xin VNNB và cần được cảnh báo về nguy cơ này, đồng thời cần được theo dõi tích cực sau khi tiêm.

Các nhà sản xuất thông báo, không nên dùng cho những người có tiền sử mẫn cảm với protein của loài gà, nhím hay protein mô thần kinh và tử vong đã xảy ra, tuy rất hiếm, do dùng vắc xin cho người viêm não tuy. Một phản ứng cân lưu ý là viêm não tuy rác cấp tính (ADEM) với tần suất 1 - 2,3 phần triệu người tiêm phòng. Tỷ lệ các biến cố thần kinh sau khi tiêm vắc xin chưa được xác lập. Không được dùng vắc xin này cho người đã bị quá mẫn với thimerosal.

Không sử dụng rượu bia trong vòng 48 giờ sau khi tiêm vắc xin do có thể làm tăng nguy cơ xảy ra phản ứng bất lợi.

Thận trọng khi sử dụng đồng thời cùng các vắc xin khác.

Thận trọng sử dụng vắc xin khi đang mắc hoặc vừa mắc bệnh cấp tính có sốt. Quyết định sử dụng hay hoãn vắc xin phụ thuộc vào mức độ nặng của triệu chứng và dịch tễ của bệnh.

Những người có hệ miễn dịch tổn thương có thể giảm đáp ứng với vắc xin, chưa có thông tin cụ thể về vắc xin VNNB trong trường hợp này.

Tính an toàn và hiệu quả chưa được công bố khi sử dụng vắc xin cho trẻ dưới 1 tuổi

Thời kỳ mang thai

Hiện không có số liệu về vấn đề này. Có tài liệu nói nên chống chỉ định.

Thời kỳ cho con bú

Hiện không có số liệu về vấn đề này. Nhìn chung vắc xin được coi là an toàn cho phụ nữ cho con bú

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỷ lệ phản ứng bất lợi xảy ra phụ thuộc vào thời điểm tiêm vắc xin. Nhìn chung phản ứng bất lợi thường xảy ra sau liều đầu tiên hoặc sau những liều được tiêm gần nhau.

Thường gặp, ADR > 1/100

Phản ứng tại vị trí tiêm: Đau, cứng, ban đỏ. Phản ứng toàn thân: Đau đầu, sốt, ớn lạnh, nôn, buồn nôn, choáng. Ngoài ra còn có: triệu chứng giống cúm, cứng cổ, đau cơ, đau bụng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Xuất huyết tiêu hóa, phù mạch.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Sốc phản vệ, bệnh về não, tai biến, viêm não tuy, hội chứng Guillain-Bare.

Người được tiêm vắc xin phải được theo dõi 30 phút sau khi tiêm. Phải luôn sẵn có thuốc để xử lý phản vệ nếu xảy ra. Đối với người có tiền sử dị ứng, cần cân nhắc giữa rủi ro và lợi ích khi tiêm vắc xin để quyết định có nên tiêm hay không. Cũng không nên dùng vắc xin VNNB cho những người mà trước đây đã có phản ứng không mong muốn với vắc xin này hoặc đã có phản ứng quá mẫn với một vắc xin khác có nguồn gốc từ mô thần kinh.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vắc xin VNNB loại bất hoạt được tiêm dưới da. Với loại vắc xin đông khô, sau khi đã thêm dung môi, lọ chứa vắc xin cần được lắc thật kỹ cho đến khi hòa tan hết các thành phần có trong đó; vắc xin sau khi hồi nguyên cần bảo quản trong tủ lạnh có nhiệt độ 2 - 8 °C và chỉ dùng trong vòng 8 giờ.

Vắc xin VNNB loại bất hoạt hấp phụ chỉ được tiêm bắp. Lắc kỹ bơm tiêm trước khi tiêm, không sử dụng nếu có hạt tiểu phân sau khi lắc hoặc có sự biến màu. Không trộn lẫn với vắc xin khác trong cùng bơm tiêm hoặc cùng lọ. Tiêm tại cơ delta. Không tiêm cùng vị trí với các vắc xin khác sử dụng đồng thời.

Liều lượng:

Vắc xin bất hoạt nguồn gốc từ não chuột (JE-VAX): Vắc xin này đã ngừng sử dụng tại Mỹ và Nhật Bản, tuy nhiên vẫn được sử dụng ở một số nước khác trên thế giới

Trẻ em từ 1 - 3 tháng tuổi miễn dịch cơ bản bằng 3 liều 0,5 ml tiêm dưới da vào ngày 0, 7, 30.

Người lớn và trẻ em trên 3 tuổi: Miễn dịch cơ bản bằng 3 liều 1 ml, tiêm dưới da vào ngày 0, 7, 30.

Lịch tiêm nên hoàn thành trước khi phơi nhiễm 10 ngày. Có thể áp dụng lịch tiêm thay thế trong trường hợp không đủ thời gian ưu tiên theo thứ tự: Lịch 1: 3 liều vào ngày 0, 7, 14; lịch 2: 2 liều cách nhau 7 ngày (chỉ dùng trong trường hợp đặc biệt). Ở Mỹ vắc xin VNNB có nguồn gốc từ não chuột chỉ được phép sử dụng cho trẻ em dưới 17 tuổi.

Mũi nhắc lại nên được tiêm 12 tháng sau khi hoàn thành miễn dịch cơ bản và mỗi 3 năm sau đó.

Vắc xin bắt buộc sản xuất trên tế bào Vero (IXIARO): Ở Mỹ, vắc xin sản xuất trên tế bào Vero không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em và thiếu niên và được cấp phép sử dụng cho người lớn (trên 17 tuổi) với liều dùng tiêm bắp 0,5 ml 2 liều cách nhau 28 ngày. Mũi nhắc lại nên được tiêm sau khi hoàn thành miễn dịch cơ bản 12 - 24 tháng, trước khi có nguy cơ phơi nhiễm với virus VNNB.

Tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng vắc xin có nguồn gốc từ tế bào Vero cho trẻ em và thiếu niên (dưới 17 tuổi) chưa được xác định.

Tương tác thuốc

Các dữ liệu ít ỏi cho thấy khả năng sinh miễn dịch và độ an toàn của vắc xin không bị ảnh hưởng khi tiêm chung đồng thời tại các vị trí khác nhau, với các loại vắc xin khác như giải độc tố bạch hầu, giải độc tố uốn ván và vắc xin ho gà.

Độ ổn định và bảo quản

Vắc xin cần được bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8 °C và không được để đông băng. Hỗn dịch sử dụng trong vòng 8 giờ sau khi hoàn nguyên.

Thông tin qui chế

Vắc xin vien não Nhật Bản B có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

Japanese Encephalitis Vaccine- GCC; Jebevax; JEVAX; RS.JEV.

VALSARTAN

Tên chung quốc tế: Valsartan.

Mã ATC: C09CA03.

Loại thuốc: Đối kháng thụ thể angiotensin II.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 40 mg, 80 mg, 160 mg và 320 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Valsartan là thuốc đối kháng thụ thể typ 1 của angiotensin II (AT₁). Valsartan có tác dụng được lý tương tự losartan; tuy nhiên, khác với losartan, valsartan không phải tiền thuốc nên tác dụng được lý của thuốc không phụ thuộc vào phản ứng thủy phân ở gan.

Trong hệ renin-angiotensin-aldosteron, angiotensin I không có hoạt tính được chuyển thành angiotensin II có hoạt tính co mạch mạnh, gây tăng huyết áp, đồng thời, kích thích tuyến thượng thận bài tiết aldosteron. Ái lực gắn của angiotensin II trên thụ thể AT₁ và AT₂ tương tự nhau, trong khi đó, ái lực của valsartan đối với thụ thể AT₁ mạnh gấp khoảng 20 000 lần so với ái lực của thụ thể AT₂. Thụ thể AT₁ tham gia vào hầu hết hoặc tất cả các hoạt động trên tim mạch, thận và TKTW. Valsartan úc chế chọn lọc angiotensin II gắn vào thụ thể AT₁ ở nhiều mô khác nhau, trong đó có cơ trơn

mạch máu và tuyến thượng thận, làm hạ huyết áp bằng cách đối kháng các tác dụng gây ra bởi angiotensin II (co mạch, tăng bài tiết aldosteron, tăng bài tiết catecholamin ở tuyến thượng thận và trước synap, giải phóng arginin vasopressin, tái hấp thu nước và gây phì đại cơ tim).

So sánh với các thuốc đối kháng thụ thể AT₁, các thuốc úc chế enzym chuyển angiotensin úc chế chuyển angiotensin I thành angiotensin II không hoàn toàn vì angiotensin II có thể được tạo thành thông qua các enzym khác không bị các thuốc úc chế ACE chặn lại. Valsartan không úc chế giáng hóa bradykinin, do đó, không gây các phản ứng bất lợi như ho dai dẳng liên quan đến quá trình này thường xảy ra với các thuốc úc chế enzym chuyển angiotensin.

Tác dụng hạ huyết áp xuất hiện khoảng 2 giờ sau khi uống valsartan, đạt cực đại sau 4 - 6 giờ và duy trì tác dụng trong 24 giờ. Khi dùng liều lặp lại, tác dụng chống tăng huyết áp thể hiện rõ rệt sau 2 tuần, đạt tối đa sau 4 tuần và được duy trì khi điều trị dài ngày. Tỷ lệ đáy/dính của hiệu quả giảm huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương tương ứng là 78% và 74% cho thấy thuốc có thể sử dụng 1 lần/ngày trong kiểm soát huyết áp.

Dược động học

Hấp thu: Valsartan hấp thu nhanh sau khi uống. Sinh khả dụng đường uống đạt khoảng 25%. Thời gian đạt nồng độ cực đại trong huyết tương trong khoảng 2 đến 4 giờ sau khi dùng thuốc. Thức ăn có ảnh hưởng bất lợi đến hấp thu của valsartan, làm giảm AUC khoảng 40% và giảm nồng độ cực đại trong huyết tương khoảng 50%, nhưng nồng độ trong huyết tương sau khi uống 8 giờ tương tự nhau dù người bệnh đói hay không. Tuy vậy, AUC giảm không kèm theo giảm tác dụng lâm sàng có ý nghĩa, do đó có thể uống valsartan trong hoặc ngoài bữa ăn. AUC và nồng độ cực đại trong huyết tương của valsartan tăng tỷ lệ tuyến tính với liều trong khoảng liều được khuyến cáo trên lâm sàng.

Phân bố: Valsartan liên kết mạnh với protein huyết tương (khoảng 94 - 97%), chủ yếu liên kết với albumin. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định sau khi tiêm tĩnh mạch valsartan khoảng 17 lít, như vậy chứng tỏ không có sự phân bố quan trọng valsartan vào các mô.

Chuyển hóa: Valsartan không được chuyển hóa đáng kể, chỉ có 20% liều tìm thấy dưới dạng chất chuyển hóa. Chất chuyển hóa của valsartan là valeryl 4-hydroxy valsartan không có hoạt tính xác định được trong nước tiểu và phân. Hiện chưa xác định được chính xác các enzym tham gia chuyển hóa valsartan nhưng có thể valsartan không được chuyển hóa qua hệ enzym cytocrom P₄₅₀.

Thải trừ: Valsartan được thải trừ theo nhiều pha ($t_{1/2}$ alpha < 1 giờ, $t_{1/2}$ beta khoảng 9 giờ). Valsartan thải trừ chủ yếu qua đường mật vào phân (khoảng 83%) nhưng cũng qua thận vào nước tiểu (khoảng 13% liều), chủ yếu dưới dạng không đổi. Sau khi tiêm tĩnh mạch, độ thanh thải valsartan huyết tương khoảng 2 lit/giờ và độ thanh thải thận 0,62 lit/giờ (khoảng 30% độ thanh thải toàn bộ). Nửa đời của valsartan khoảng 6 giờ.

Ở bệnh nhân suy tim: Thời gian trung bình để đạt được nồng độ huyết tương đỉnh và nửa đời thải trừ của valsartan tương tự như người khỏe mạnh. Trí số AUC và C_{max} của valsartan tăng tuyến tính và hầu như tỷ lệ với liều trong phạm vi liều lâm sàng (40 - 160 mg, ngày 2 lần). Tỷ lệ tích lũy trung bình khoảng 1,7. Độ thanh thải biểu kiến của valsartan sau khi uống khoảng 4,5 lit/giờ. Tuổi không ảnh hưởng đến độ thanh thải biểu kiến ở người suy tim.

Người cao tuổi: Ở một số người, nồng độ valsartan máu hơi cao hơn người trẻ, nhưng không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Suy thận: Không có mối tương quan nào giữa chức năng thận và nồng độ valsartan huyết tương. Do đó không cần điều chỉnh liều đối với người bị tổn thương thận (Cl_{cr} > 10 ml/phút). Hiện nay chưa có kinh nghiệm với người bệnh có Cl_{cr} < 10 ml/phút.

Do gắn mạnh vào protein huyết tương, ít có khả năng loại bỏ valsartan bằng thẩm phân.

Suy gan: Khoảng 70% liều hấp thu được thải trừ qua mật, chủ yếu dưới dạng không đổi. Valsartan ít chuyển hóa. AUC gấp đôi đã thấy ở người bị suy gan nhẹ tới vừa so với người khỏe mạnh.

Tuy vậy, không có mối tương quan nào giữa nồng độ huyết tương của valsartan và mức độ nặng của bệnh gan. Valsartan chưa được nghiên cứu ở suy gan nặng.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp ở người lớn và trẻ em trên 6 tuổi, có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp loại khác.

Điều trị bệnh thận do đái tháo đường ở người tăng huyết áp.

Điều trị suy tim sung huyết, người tăng huyết áp suy tim (loạn nồng tâm thu hoặc tâm trương) có triệu chứng.

Điều trị sau nhồi máu cơ tim trên bệnh nhân suy thất trái hoặc rối loạn chức năng tâm thu thất trái nhằm giảm tỉ lệ tử vong do tim mạch.

Chống chỉ định

Quá mẫn với valsartan hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Suy gan nặng, xơ gan tắc mật, ứ mật.

Phụ nữ có thai (đặc biệt trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ).

Thận trọng

Nguy cơ hạ huyết áp: Hạ huyết áp nặng hiếm gặp ở người bệnh tăng huyết áp không biến chứng. Hạ huyết áp có biểu hiện triệu chứng thường xảy ra ở người bệnh có giảm khối lượng tuần hoàn do sử dụng thuốc lợi tiểu cao, có chế độ ăn hạn chế muối, đang thẩm tách máu, tiêu chảy hoặc nôn. Ở những người bệnh này, nên bù natri và/hoặc bù nước hoặc giảm liều thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu điều trị bằng valsartan. Cần giám sát chặt chẽ người bệnh trong giai đoạn bắt đầu điều trị. Nếu xảy ra hạ huyết áp có biểu hiện triệu chứng, nên đặt người bệnh ở tư thế nằm ngửa, đầu thấp. Trong trường hợp hạ huyết áp nặng, cần bù dịch bằng truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%. Hạ huyết áp thoáng qua không bắt buộc chống chỉ định sử dụng valsartan nhưng cần được hiệu chỉnh lại liều thuốc thận trọng sau khi huyết áp của người bệnh đã ổn định.

Thận trọng khi bắt đầu điều trị cho người bệnh suy tim hoặc có dấu hiệu lâm sàng rối loạn chức năng tâm thu thất trái sau nhồi máu cơ tim do thường xảy ra hạ huyết áp ở những người bệnh này.

Tuy nhiên, không cần ngừng thuốc nếu liều của thuốc đang ở trong khoảng liều khuyến cáo. Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận của người bệnh này trong thời gian điều trị.

Nguy cơ tăng kali máu, đặc biệt trên các bệnh nhân suy tim hoặc những người bệnh có suy thận kèm theo. Không nên sử dụng đồng thời các thuốc lợi tiểu giữ kali, các chế phẩm bổ sung kali hoặc các thuốc khác có khả năng tăng nồng độ kali huyết thanh (như heparin). Người bệnh cần theo dõi định kỳ nồng độ kali huyết thanh.

Thận trọng ở người bệnh còn một thận và hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận một bên do độ an toàn chưa được xác lập. Việc sử dụng các thuốc ức chế hệ renin-angiotension-aldosteron nói chung có thể làm tăng nồng độ creatinin huyết thanh hoặc tăng nitrogen urê máu (BUN) ở bệnh nhân hẹp động mạch thận. Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận ở những người bệnh này khi điều trị bằng valsartan.

Người bệnh suy thận có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 10 \text{ ml/phút}$ hoặc đang thẩm tách máu. Suy giảm chức năng thận liên quan đến việc sử dụng valsartan cũng như các thuốc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron nói chung chủ yếu xảy ra trên người bệnh suy tim nặng hoặc có các yếu tố nguy cơ như hẹp động mạch thận, tiền sử suy thận hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu.

Người bệnh suy gan nhẹ đến trung bình không mắc kèm ứ mật.

Người bệnh cường aldosteron nguyên phát do hệ renin-angiotensin-aldosteron không được hoạt hóa ở những bệnh nhân này.

Thận trọng với người bệnh hẹp van động mạch chủ hoặc hẹp van hai lá hoặc bệnh lý phì đại cơ tim.

Thời kỳ mang thai

Valsartan và các thuốc tác dụng trực tiếp trên hệ renin-angiotensin-aldosteron nói chung khi sử dụng ở phụ nữ có thai trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể gây tổn hại cho thai nhi (suy giảm chức năng thận, ít nước ối, chậm cốt hóa xương sọ) và trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết), thậm chí có thể gây chết thai. Vì vậy, chống chỉ định sử dụng valsartan cho phụ nữ có thai trong giai đoạn ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ. Không khuyến cáo sử dụng valsartan trong ba tháng đầu của thai kỳ. Mặc dù các nghiên cứu dịch tễ học hiện chưa chứng minh được nguy cơ gây quái thai khi sử dụng thuốc trong ba tháng đầu của thai kỳ nhưng không thể loại trừ được hoàn toàn nguy cơ này. Khi phát hiện có thai, người bệnh đang điều trị bằng valsartan cần ngừng ngay thuốc và điều trị thay thế bằng thuốc khác. Nếu đã sử dụng valsartan trong một thời gian dài từ ba tháng giữa thai kỳ, cần siêu âm kiểm tra chức năng thận và chụp sọ của thai nhi. Trẻ sơ sinh có mẹ sử dụng valsartan trong thời kỳ mang thai cần được theo dõi chặt chẽ nguy cơ hạ huyết áp.

Thời kỳ cho con bú

Dữ liệu thực nghiệm trên chuột cho thấy valsartan được bài tiết vào sữa mẹ. Hiện chưa rõ liệu valsartan có được bài tiết vào sữa mẹ ở người hay không. Do nguy cơ bất lợi trên trẻ bú mẹ, nên ngừng cho con bú trong thời gian điều trị bằng valsartan hoặc ngừng thuốc và điều trị thay thế bằng thuốc khác.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Hoa mắt, chóng mặt, mệt, đau đầu.

Thận: Tăng urê máu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế, ngất.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng kali máu.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, đau bụng, buồn nôn, đau bụng trên.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính.

Cơ xương: Đau khớp, đau lưng.

Mắt: Nhìn mờ.

Thận: Tăng creatinin máu, rối loạn chức năng thận.

Hô hấp: Ho khan.

Khác: Nhiễm virus.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Miễn dịch: Phản ứng dị ứng, ngứa, phát ban trên da, phản ứng phản vệ, phù mạch, tăng nhạy cảm với ánh sáng, rụng tóc.

Máu: Thiếu máu, thiếu máu tế bào nhỏ, giảm hematocrit/hemoglobin, giảm tiểu cầu.

Thần kinh: Lo âu, lờ mơ, mất ngủ, dị cảm, bát lực.

Tiêu hóa: Chán ăn, khô miệng, rối loạn vị giác, táo bón, khó tiêu, đầy hơi, nôn.

Hô hấp: Khó thở.

Gan mật: Viêm gan, các chỉ số xét nghiệm chức năng gan tăng.

Thần kinh - cơ xương: Co cơ, đau cơ, tiêu cơ vân cấp.

Tim mạch: Đánh trống ngực, đau ngực.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong quá trình nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát ở người tăng huyết áp, các ADR tương đương giữa nhóm điều trị bằng valsartan và nhóm dùng placebo. Tần suất ADR không phụ thuộc vào liều, thời gian điều trị, tuổi, giới tính hoặc dân tộc.

Liệu lượng và cách dùng

Valsartan được dùng theo đường uống. Mặc dù sự có mặt của thức ăn làm giảm tốc độ và mức độ hấp thu của thuốc, việc sử dụng valsartan có thể trong hoặc xa bữa ăn.

Liệu dùng cho người lớn:

Tăng huyết áp: Liều khởi đầu là 80 mg, 1 lần/ngày. Thuốc bắt đầu có tác dụng: 2 tuần, tác dụng tối đa: 4 tuần. Trong trường hợp cần thiết, có thể dùng liều 160 mg, 1 lần/ngày. Khoảng cách để hiệu chỉnh liều thuốc tối thiểu là 4 tuần. Liều tối đa là 320 mg, 1 lần/ngày.

Suy tim: Liều khởi đầu là 40 mg, 2 lần/ngày. Nếu người bệnh dung nạp tốt với thuốc, có thể tăng tối 80 - 160 mg, 2 lần/ngày. Khoảng cách để hiệu chỉnh liều thuốc tối thiểu là 2 tuần. Liều tối đa hàng ngày là 320 mg, chia thành các liều nhỏ. Cần nhắc giám liều valsartan cho người bệnh đang được điều trị bằng thuốc lợi tiểu. Không nên phối hợp 3 nhóm thuốc: Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc chẹn beta và valsartan.

Rối loạn chức năng thất trái sau nhồi máu cơ tim: Ở người bệnh ổn định về lâm sàng, điều trị có thể bắt đầu vào giờ thứ 12 sau nhồi máu cơ tim. Liều khởi đầu là 20 mg, 2 lần/ngày. Nếu người bệnh dung nạp tốt với thuốc, có thể tăng trong vòng 7 ngày tới 40 mg, 2 lần/ngày, sau đó tăng dần tới liều duy trì 160 mg, 2 lần/ngày nếu bệnh nhân có thể dung nạp được. Valsartan nên được bắt đầu sử dụng sớm trong vòng 12 giờ sau nhồi máu cơ tim. Trong trường hợp tụt huyết áp có triệu chứng hoặc loạn chức năng thận, có thể phải giảm liều. Valsartan có thể dùng với các điều trị khác của nhồi máu cơ tim như các thuốc tiêu cục máu, acid acetylsalicylic, thuốc chẹn beta, statin và thuốc lợi tiểu. Không khuyến cáo phối hợp với các thuốc ức chế ACE.

Trẻ em 6 - 16 tuổi:

Tăng huyết áp:

Nếu nuốt được viên, liều thông thường khuyến cáo ban đầu là 1,3 mg/kg/ngày, ngày uống 1 lần (tối đa 40 mg/ngày). Phải điều chỉnh liều theo đáp ứng của huyết áp. Liều cao hơn 2,7 mg/kg, ngày 1 lần (tối đa 160 mg), chưa được nghiên cứu ở trẻ em 6 - 16 tuổi.

Nếu không nuốt được viên hoặc liều lượng tính theo mg/kg không tương ứng với viên hiện có, nên dùng dịch treo uống (pha chế theo hướng dẫn của nhà sản xuất).

Người cao tuổi: Không cần hiệu chỉnh liều.

Bệnh nhân suy thận:

Trẻ em: Không khuyến cáo sử dụng valsartan ở bệnh nhân có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/phút}$.

Người lớn: Không cần hiệu chỉnh liều ở người bệnh có $\text{Cl}_{\text{cr}} \geq 10 \text{ ml/phút}$. Sử dụng thận trọng ở người bệnh có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 10 \text{ ml/phút}$.

Bệnh nhân suy gan:

Thận trọng khi sử dụng ở người bệnh mắc bệnh gan. Liều dùng của valsartan không vượt quá 80 mg ở người bệnh suy gan mức độ nhẹ đến trung bình không kèm theo ứ mật. Chống chỉ định dùng valsartan cho người bệnh suy gan nặng có kèm theo ứ mật.

Tương tác thuốc

Lithi: Dùng đồng thời với valsartan làm tăng nồng độ lithi trong máu, dẫn đến ngộ độc lithi. Theo dõi chặt chẽ người bệnh, giám sát biểu hiện độc tính của lithi và nồng độ lithi huyết tương.

Aliskiren: Không khuyến cáo dùng đồng thời với valsartan do nguy cơ tăng nồng độ kali huyết thanh và tụt huyết áp.

Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin: Không khuyến cáo dùng đồng thời với valsartan do nguy cơ tụt huyết áp, suy thận và tăng nồng độ kali huyết thanh.

Thuốc chống tăng huyết áp nhóm chẹn beta và chẹn kênh canxi: Dùng đồng thời với valsartan làm tăng tác dụng hạ huyết áp.

Thuốc lợi tiểu quai, thuốc lợi tiểu nhóm thiazid: Hạ huyết áp có

biểu hiện triệu chứng có thể xảy ra khi bắt đầu sử dụng valsartan ở người bệnh đang dùng thuốc lợi tiểu liều cao. Nồng độ kali huyết thanh có thể tăng, giảm hoặc không thay đổi khi phối hợp tùy theo từng người bệnh.

Thuốc lợi tiểu giữ kali, các chế phẩm bổ sung kali: Không khuyến cáo dùng đồng thời với valsartan do nguy cơ tăng nồng độ kali huyết thanh và tăng nồng độ creatinin huyết thanh ở người bệnh suy tim.

Thuốc chống viêm không có cấu trúc steroid (NSAIDs): Thận trọng khi dùng đồng thời với valsartan do giảm tác dụng hạ huyết áp, tăng nguy cơ suy thận và tăng nồng độ kali huyết thanh. Vì vậy, cần theo dõi chức năng thận trong giai đoạn bắt đầu điều trị và bù nước đủ cho người bệnh có suy giảm khả năng tuân thủ.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, tránh ẩm và nhiệt độ không quá 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều valsartan bao gồm hạ huyết áp nặng, nhịp tim nhanh, giảm ý thức, suy tuần hoàn có thể kèm theo sốc. Chậm nhịp tim cũng có thể xảy ra do kích thích thần kinh phó giao cảm. Nếu xảy ra hạ huyết áp triều chứng, cần đặt người bệnh trong tư thế nằm ngửa, đầu thấp, truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%. Xử trí quá liều phụ thuộc vào thời gian dùng quá liều thuốc, biểu hiện và mức độ nặng của các triệu chứng, nhưng biện pháp quan trọng nhất là ổn định huyết động cho người bệnh.

Thảm tách máu không loại bỏ được valsartan.

Thông tin qui chế

Valsartan có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Amfatinim 80; Cardival; Diovan 80; Dizantan; Doraval; Euvantal 40; Opevalsart 80; Overval 40; Rusartin; Sagasartan-V 160; SaVi Valsartan 160; Tabarex; Valsarfast 80; Valsar-H; Valsartan Stada; Valsita; Valzaar-80; Varsarley; Vasartim 80; Veesar 80; V-Sartan 80.

VANCOMYCIN

Tên chung quốc tế: Vancomycin.

Mã ATC: A07AA09, J01XA01.

Loại thuốc: Kháng sinh glycopeptid nhân 3 vòng phô hép.

Dạng thuốc và hàm lượng

Vancomycin được dùng ở dạng muối hydroclorid. Hàm lượng và liều dùng được tính theo dạng base.

Viên nang 125 mg, 250 mg.

Lọ bột tinh khiết đông khô để pha tiêm 500 mg; 750 mg, 1 000 mg. Dung dịch đẳng trương pha trong glucose 5% để truyền tĩnh mạch 500 mg/100 ml, 750 mg/150 ml, 1 000 mg/200 ml (đông lạnh).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vancomycin có tác dụng diệt khuẩn thông qua ức chế quá trình sinh tổng hợp vỏ tế bào vi khuẩn bằng cách gắn với nhóm carboxyl ở các tiêu đơn vị peptid chứa D-alanyl-D-alanin tự do, từ đó ức chế peptidoglycan polymerase và phản ứng transpeptid. Vancomycin còn tác động đến tính thấm màng tế bào và ức chế quá trình tổng hợp RNA của vi khuẩn. Do vị trí tác dụng khác nhau, không xảy ra kháng chéo của vi khuẩn giữa các kháng sinh beta-lactam và vancomycin.

Vancomycin có tác dụng diệt khuẩn với hầu hết các vi khuẩn Gram dương, tuy nhiên chỉ có tác dụng kìm khuẩn đối với *Streptococcus*

faecalis. Các vi khuẩn Gram âm đều kháng thuốc thông qua giảm tính thẩm của lớp màng ngoài.

Vancomycin có tác dụng tốt trên các vi khuẩn Gram dương và kỵ khí, bao gồm: Tụ cầu, đặc biệt là *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (kể cả các chủng kháng methicilin), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* và một số chủng *Streptococci* nhóm B.

Các viridans streptococci và enterococci như *Enterococcus faecalis* thường “dung nạp” vancomycin, tức là thuốc chỉ có tác dụng kìm khuỷu chứ không diệt khuỷu ở nồng độ thông thường trong máu.

Clostridium difficile và hầu hết các chủng clostridia khác nhạy cảm cao với vancomycin. Nhưng để tránh nguy cơ kháng thuốc, vancomycin chỉ được dùng điều trị nhiễm khuỷu *Clostridium difficile* khi các kháng sinh khác đã không còn tác dụng. Không dùng vancomycin cho các trường hợp mà *Clostridium difficile* đã phát triển quá mức sau khi dùng kháng sinh.

Actinomyces spp., *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium* spp., một số *Lactobacilli* và *Listeria* thường nhạy cảm với vancomycin.

Các vi khuẩn Gram âm, *Mycobacteria* và nấm đều kháng lại vancomycin.

Vancomycin có tác dụng hiệp đồng với aminoglycosid đối với các enterococci, kể cả với các chủng “dung nạp” vancomycin. Tác dụng hiệp đồng với gentamicin mạnh hơn với streptomycin. Thuốc cũng có tác dụng hiệp đồng với aminoglycosid trên *Staphylococcus aureus*. Tuy nhiên phôi hợp giữa vancomycin và rifampicin trên một số chủng *Staphylococcus aureus* lại cho các kết quả khác nhau kể cả đối kháng tác dụng diệt khuỷu, không hiệp đồng. Phôi hợp với cephalosporin thế hệ 3 có tác dụng hiệp đồng đối với *S. aureus* và enterococci.

Cho tới hiện nay vẫn ít xảy ra kháng vancomycin ở các chủng vi khuẩn nhạy cảm với thuốc mặc dù có những vi khuẩn có tính kháng nội tại với vancomycin như một số chủng *Lactobacillus*, *Leuconostoc* và *Erysipelothrix*. Các chủng *S. aureus* hầu như chưa kháng vancomycin. Ngược lại, đã xuất hiện các chủng *Staphylococcus haemolyticus* tan máu kháng vancomycin. Trong những năm gần đây, đã có sự gia tăng các chủng *E. faecium* kháng vancomycin. Cơ chế kháng thuốc của các *Enterococcus* thông qua plasmid, nguy cơ là có thể lan truyền sang các vi khuẩn Gram dương khác, đặc biệt là *S. aureus*. Hiện nay, *Enterococcus* kháng khá nhiều thuốc là một mối đe dọa khắp thế giới.

Độ nhạy cảm

Nồng độ tối thiểu ức chế (MIC) của vancomycin đối với hầu hết các chủng nhạy cảm từ 0,1 đến 2,0 microgam/ml. Nồng độ diệt khuỷu của thuốc không cao hơn nhiều so với MIC. Các chủng vi khuẩn có MIC dưới 4,0 microgam/ml được coi là nhạy cảm với vancomycin, các chủng có MIC từ 4,0 microgam/ml đến 16,0 microgam/ml là nhạy cảm vừa phải. Các chủng vi khuẩn có MIC từ 16 microgam/ml trở lên được xếp loại là kháng thuốc.

Nồng độ ức chế tối thiểu của vancomycin với một số vi khuẩn như sau:

Chủng vi khuẩn	MIC (microgam/ml)	Tỉ lệ nhạy cảm
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Nhạy cảm với oxacilin	1,0	100%
Kháng oxacilin	1,5	100%
Coagulase-âm tính <i>staphylococci</i>		
Nhạy cảm với oxacilin	2,0	100%

Kháng oxacilin	2,0	100%
<i>Enterococcus</i> (<i>Enterococcus casseliflavus</i> , <i>faecalis</i> , <i>faecium</i> và một số chủng chưa xác định)	256	>75,3%
Viridans nhóm <i>streptococci</i>	1,0	100%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,75	100%
<i>Streptococci</i> beta tan máu	1,0	100%
Các chủng <i>Corynebacterium</i>	0,75	100%
Các chủng <i>Bacillus</i>	4,0	90,5%

Dược động học

Vancomycin được hấp thu rất ít qua đường uống.

Với những người có chức năng thận bình thường, khi truyền tĩnh mạch 1 g vancomycin (15 mg/kg) trong 60 phút, nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương khoảng 63 microgam/ml, đạt được ngay sau khi truyền xong. Nồng độ thuốc trong huyết tương lần lượt là khoảng 23 microgam/ml và 8 microgam/ml tại thời điểm một giờ và 11 giờ sau khi truyền.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc được phân bố rộng rãi trong các tổ chức và các dịch của cơ thể. Thuốc đạt được nồng độ ức chế vi khuẩn trong dịch màng phổi, dịch màng ngoài tim, dịch cỗ trướng, hoạt dịch. Một lượng nhỏ thuốc được phân bố vào màng. Vancomycin hầu như không thẩm thấu vào dịch não tuy nếu màng não không viêm. Nồng độ thuốc trong dịch não tuy vào khoảng 21 - 22% nồng độ thuốc trong huyết tương khi nghiên cứu trên một số lượng nhỏ người bệnh bị viêm màng não.

Tỉ lệ liên kết protein huyết tương của thuốc khoảng 30 - 60%, có thể giảm xuống (19 - 29%) ở người bệnh bị giảm albumin máu (bi bong, suy thận giai đoạn cuối). Thuốc qua được nhau thai, phân bố vào máu cuống rốn. Vancomycin có thai trừ vào sữa.

Thể tích phân bố của thuốc dao động từ 0,2 đến 1,25 lít/kg. Nửa đời thai trừ của thuốc ở người bệnh có chức năng thận bình thường từ 4 đến 7 giờ, có thể kéo dài hơn ở người bị suy thận. Thuốc hầu như không chuyển hóa.

Vancomycin thai trừ chủ yếu qua thận. Ở người có chức năng thận bình thường, khoảng 75 - 90% liều dùng được thai trừ ở dạng không đổi qua nước tiểu nhờ lọc ở cầu thận, một lượng nhỏ được thai trừ qua màng. Chỉ loại bỏ được một lượng nhỏ vancomycin bằng phương pháp thẩm phân máu hay thẩm phân màng bụng. Thuốc được loại bỏ tốt hơn với lọc máu.

Chỉ định

Vancomycin là kháng sinh glycopeptid được chỉ định cho những trường hợp nhiễm khuẩn nặng đe dọa tính mạng gây bởi tụ cầu và các vi khuẩn Gram dương khác mà không thể sử dụng các kháng sinh thông thường như penicilin, cephalosporin (do bị kháng hoặc người bệnh không dung nạp được thuốc). Thuốc đặc biệt được sử dụng cho các trường hợp nhiễm khuẩn do tụ cầu kháng methicilin ở người bệnh bị áp xe não, viêm màng não, viêm phúc mạc do thẩm phân màng bụng lưu động liên tục và nhiễm khuẩn huyết.

Thuốc được sử dụng đơn độc hoặc phối hợp với các kháng sinh khác như aminosid để điều trị và phòng ngừa viêm màng trong tim, dự phòng nhiễm khuẩn phẫu thuật và trong điều trị, chăm sóc tích cực cho người bệnh suy giáp miễn dịch.

Sử dụng phối hợp vancomycin với các thuốc khác trong phác đồ điều trị bệnh than hô hấp hoặc tiêu hóa. Vancomycin có thể được

phối hợp với các kháng sinh khác để mở rộng phổ hoặc tăng hiệu quả điều trị, chủ yếu với gentamicin và các aminoglycosid khác, hoặc với rifampicin.

Vancomycin dùng đường uống được sử dụng trong điều trị viêm đại tràng do *Clostridium difficile* cho những bệnh nhân bị bệnh rất nặng đe dọa tính mạng, bệnh nhân bị dị ứng hoặc không đáp ứng với metronidazol uống.

Chống chỉ định

Người có tiền sử dị ứng với thuốc.

Thận trọng

Thuốc độc với thận và thính giác, vì vậy cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận và tránh dùng cho bệnh nhân đã bị giảm thính lực từ trước. Cần giảm liều thuốc nếu nhất thiết cần dùng cho các bệnh nhân này.

Các bệnh nhân có chức năng thận ở mức giới hạn hoặc người trên 60 tuổi cần định kỳ kiểm tra chức năng thính giác và định kỳ theo dõi nồng độ vancomycin trong máu.

Tất cả các bệnh nhân dùng vancomycin đều cần được phân tích nước tiểu và kiểm tra chức năng thận thường xuyên.

Theo dõi số lượng bạch cầu của người bệnh dùng thuốc kéo dài hoặc dùng phối hợp các thuốc có gây giảm bạch cầu vì vancomycin có thể gây giảm bạch cầu trung tính có hồi phục.

Để giảm thiểu nguy cơ xảy ra các phản ứng do truyền tĩnh mạch, bao gồm hạ huyết áp và đau tim, cần pha loãng mỗi 500 mg vancomycin với ít nhất 100 ml dịch và dung dịch pha loãng phải truyền trong ít nhất 60 phút. Ngừng truyền nếu phản ứng xảy ra. Thường xuyên thay đổi vị trí truyền thuốc.

Dùng đồng thời với các thuốc gây mê làm tăng nguy cơ gặp các phản ứng do truyền tĩnh mạch (giảm huyết áp, nóng bừng, ban đỏ, mày đay hoặc ngứa).

Dùng vancomycin kéo dài có thể làm phát triển quá mức các vi khuẩn không nhạy cảm, vì vậy cần phải theo dõi cẩn thận và áp dụng biện pháp điều trị thích hợp nếu xảy ra bội nhiễm.

Viêm niêm mạc ruột làm tăng nguy cơ hấp thu thuốc dùng đường uống và tăng độc tính. Cần theo dõi những bệnh nhân có nguy cơ cao gặp độc tính, bao gồm bệnh nhân suy thận và/hoặc viêm ruột hoặc dùng đồng thời với aminoglycosid đường uống.

Vancomycin gây kích ứng mô, nên bắt buộc phải tiêm tĩnh mạch. Đau, ấn đau và hoại tử xảy ra nếu tiêm bắp hoặc tiêm ra ngoài mạch. Viêm tắc tĩnh mạch có thể xảy ra. Truyền tốc độ chậm dung dịch thuốc pha loãng (2,5 - 5 mg/ml) và thay đổi vị trí tiêm giúp hạn chế tần suất và mức độ nặng của tác dụng phụ này.

Thận trọng khi sử dụng vancomycin đường tĩnh mạch cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ do chức năng thận chưa hoàn chỉnh, có nguy cơ tăng nồng độ thuốc trong máu.

Độ an toàn và hiệu quả của vancomycin dùng đường uống chưa được xác định ở trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Kinh nghiệm lâm sàng và các dữ liệu về dùng thuốc cho người mang thai còn ít. Chưa rõ thuốc có ảnh hưởng tới khả năng sinh sản hay không.

Mới có duy nhất một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng (1991), theo dõi khả năng gây độc trên thận và thính giác cho trẻ sơ sinh của 10 bà mẹ dùng vancomycin tiêm tĩnh mạch trong lúc mang thai. Không có trường hợp nào bị mất khả năng nghe và độc với thận do vancomycin. Thuốc được tìm thấy trong máu cuống nhau. Tuy nhiên, số lượng người bệnh trong nghiên cứu này còn ít và thuốc chỉ được dùng trong 6 tháng cuối của thai kỳ nên chưa rõ vancomycin có gây hại cho thai nhi hay không. Chỉ dùng vancomycin cho phụ nữ mang thai trong trường hợp thật cần thiết, cho những người bệnh nhiễm khuẩn rất nặng.

Dược động học của vancomycin có thể bị thay đổi trong quá trình mang thai: Thể tích phân bố và độ thanh thải toàn bộ tăng lên, vì vậy có thể phải dùng liều cao hơn cho phụ nữ mang thai. Cần theo dõi nồng độ thuốc trong máu để có điều chỉnh phù hợp. Vancomycin được chỉ định dùng cho phụ nữ có thai để ngăn ngừa các bệnh do streptococcal nhóm B khởi phát sớm ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Vancomycin tiết qua sữa mẹ. Ảnh hưởng của vancomycin trên trẻ đang bú mẹ có dùng vancomycin chưa được biết rõ. Vancomycin được hấp thu rất ít qua đường uống khi ống tiêu hóa bình thường, nguyên vẹn. Do vậy, hấp thu thuốc vào hệ tuần hoàn của trẻ không đáng kể. Tuy vậy, có ba vấn đề với trẻ đang bú sữa mẹ: Gây biến đổi vi khuẩn chí đường ruột, tác dụng trực tiếp lên trẻ đang bú mẹ (ví dụ như phản ứng dị ứng hay mẩn cảm) và làm sai kết quả nuôi cấy vi khuẩn. Cần cứ vào tầm quan trọng của thuốc đối với bà mẹ để quyết định ngừng thuốc hay ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng đường uống:

Rất hay gặp, ADR >1/10

Tiêu hóa: Vị đắng trong miệng, buồn nôn, nôn, viêm miệng.

Hay gặp, 1/10 >ADR >1/100

TKTW: Ốn lạnh, sốt do thuốc.

Huyết học: Giảm bạch cầu ura eosin.

Ít gặp, ADR <1/100 (giới hạn ở các phản ứng quan trọng hoặc đe dọa tính mạng)

Viêm thận kẽ, độc với thính giác, suy thận, ban da, giảm tiêu cầu, viêm mạch.

Dùng đường tiêm:

Rất hay gặp, ADR >1/10

Tim mạch: Hạ huyết áp đi kèm với nóng bừng.

Da: Ban đỏ ở mặt và phần trên cơ thể (hội chứng "cổ đỏ" hay "người đỏ"). Nguyên nhân một phần do giải phóng histamin và thường do truyền thuốc nhanh. Hội chứng được đặc trưng bởi tụt huyết áp đột ngột, có thể kèm theo nóng bừng và xuất hiện nhưng ban đỏ hoặc ban sần ở mặt, cổ, ngực và các chi trên. Thường tự hết sau khi ngừng truyền thuốc.

Hay gặp, 1/10 > ADR >1/100

TKTW: Ốn lạnh, sốt do thuốc

Huyết học: Giảm bạch cầu ura eosin, giảm bạch cầu trung tính có hồi phục

Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch.

Ít gặp, ADR <1/100 (giới hạn ở các phản ứng quan trọng hoặc đe dọa tính mạng)

Ban đỏ đi kèm với giảm bạch cầu ura eosin và các triệu chứng hệ thống (DRESS), độc với thính giác, suy thận, hội chứng Stevens-Johnson, giảm tiểu cầu, viêm mạch. Viêm đại tràng giả mạc do *C. difficile*.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để giảm thiểu nguy cơ xảy ra hội chứng "người đỏ" cần truyền thuốc chậm trong khoảng 60 phút. Dùng thuốc kháng histamin trước khi truyền vancomycin làm giảm bớt nguy cơ của các phản ứng này. Nếu bị tụt huyết áp nặng, cần sử dụng thuốc kháng histamin, corticosteroid, truyền dịch.

Độc tính trên thính giác thường được bắt đầu bằng ù tai. Do vậy phải ngừng thuốc ngay nếu thấy dấu hiệu này.

Các trường hợp viêm đại tràng nhẹ sẽ tự hết khi ngừng thuốc. Tuy nhiên các trường hợp nặng cần truyền dịch, điện giải, bổ sung protein và có thể cần dùng kháng sinh thích hợp (ví dụ metronidazol).

Liều lượng và cách dùng

Truyền tĩnh mạch

Liều dùng được tính theo vancomycin base.

Thuốc thường được truyền tĩnh mạch gián đoạn: Thêm 10 ml nước vô khuẩn vào lọ chứa 500 mg hoặc 20 ml vào lọ chứa 1 g bột vancomycin vô khuẩn. Như vậy, sẽ được dung dịch chứa 50 mg/ml. Dung dịch chứa 500 mg (hoặc 1 g) vancomycin phải được pha loãng trong dung môi (dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%) để tạo ra dung dịch pha loãng có nồng độ thuốc không quá 5 mg/ml và được truyền tĩnh mạch chậm ít nhất trong 60 phút (liều 500 mg) hoặc 100 phút (liều 1 g).

Tùy trường hợp cần giới hạn lượng dịch sử dụng cho người bệnh, có thể truyền dung dịch 10 mg/ml, tuy nhiên sẽ làm tăng nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn.

Có thể truyền tĩnh mạch liên tục: 1 - 2 g vancomycin được pha vào dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% vừa đủ để truyền nhỏ giọt trong 24 giờ.

Liều thông thường cho người lớn có chức năng thận bình thường: 500 mg, cứ 6 giờ một lần hoặc 1 g, cứ 12 giờ một lần. Đa số các trường hợp nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm có đáp ứng với điều trị trong vòng 48 - 72 giờ. Thời gian điều trị phụ thuộc vào loại và mức độ nhiễm khuẩn. Người bệnh viêm nội tâm mạc do tụ cầu cần phải điều trị ít nhất 3 tuần.

Trẻ em từ 1 tháng tuổi trở lên: 10 mg/kg, cứ 6 giờ một lần. Tối đa 2 g/ngày.

Trẻ sơ sinh: Liều đầu tiên 15 mg/kg, tiếp theo là 10 mg/kg, cứ 12 giờ một lần với trẻ dưới 1 tuần tuổi, hoặc tiếp theo là 10 mg/kg, cứ 8 giờ một lần cho trẻ từ 1 tuần tới 1 tháng tuổi.

Người suy giảm chức năng thận và người cao tuổi

Cần điều chỉnh liều ở người bệnh có chức năng thận suy giảm, trẻ đẻ non và người cao tuổi. Có thể áp dụng chế độ liều như sau: Dùng một liều khởi đầu 15 mg/kg, liều hàng ngày tiếp theo (tính bằng mg) gấp 15 lần tốc độ lọc cầu thận (tính bằng ml/phút), người bệnh vô niệu dùng liều 1 g mỗi 7 đến 10 ngày.

Có thể tính liều cho người bệnh dựa vào độ thanh thải creatinin theo bảng sau:

Bảng liều dùng của vancomycin cho người suy thận (theo Moellering và cộng sự)

Độ thanh thải creatinin Cl _{cr} (ml/phút)	Liều vancomycin (mg/24 giờ)
100	1545
90	1390
80	1235
70	1080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

Trong mọi trường hợp, điều chỉnh liều vancomycin căn cứ vào nồng độ thuốc trong máu là biện pháp an toàn, hiệu quả nhất. Nồng độ vancomycin trong máu 1 đến 2 giờ sau khi kết thúc truyền cần đạt 30 - 40 microgam/ml, nồng độ đáy (đo ngay trước khi dùng liều kế tiếp) cần dưới 10 microgam/ml. Để điều trị nhiễm *Staphylococcus aureus* kháng methicilin, duy trì nồng độ đáy 15 - 20 microgam/ml.

Các đường dùng khác:

Vancomycin được dùng đường uống để điều trị viêm ruột do tụ cầu và viêm đại tràng do dùng kháng sinh bao gồm cả viêm đại tràng giả mạc do phát triển quá mức *Clostridium difficile*. Liều dùng là 0,5 - 2 g mỗi ngày chia làm 3 - 4 lần, dùng 7 - 10 ngày. Liều cho trẻ em là 40 mg/kg mỗi ngày, chia làm 3 - 4 lần. Tối đa 2 g/ngày. Trong viêm màng não hoặc các nhiễm khuẩn TKTW khác, vancomycin có thể được dùng tiêm trong vòm hoặc trong não thất để đảm bảo đạt được nồng độ điều trị trong dịch não tủy.

Vancomycin cũng đã được dùng nhỏ mắt, tiêm dưới kết mạc hoặc vào thê thùy tinh, dùng đường hít. Thuốc có thể được thêm vào dung dịch thẩm phân để điều trị viêm phúc mạc do thẩm phân màng bụng lưu động liên tục.

Tương tác thuốc

Các thuốc gây mê dùng đồng thời với vancomycin có thể gây ban đỏ, nóng bừng giống phản ứng giải phóng histamin và phản ứng dạng phản vệ. Nếu người bệnh cần dùng cả hai loại thuốc, cần kết thúc truyền vancomycin trước khi bắt đầu khởi mê.

Các thuốc độc với thận và thính giác (dùng ngoài hoặc toàn thân) dùng đồng thời hoặc tiếp theo vancomycin, ví dụ amphotericin B, aminoglycosid, bacitracin, polymyxin B, colistin, thuốc lợi tiểu quai hay cisplatin làm tăng độc tính trên thận và thính giác, chỉ được sử dụng trong trường hợp cần thiết và phải theo dõi thật cẩn thận. Vancomycin làm tăng tác dụng phong bế thần kinh cơ của các thuốc như suxamethonium hay vecuronium.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nang và lọ bột pha tiêm cần được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trong bao bì kín.

Dung dịch sau khi hoàn nguyên với nước cất pha tiêm có thể được giữ ổn định trong 14 ngày ở nhiệt độ phòng hoặc trong tủ lạnh.

Dung dịch vancomycin sau khi pha loãng với dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%, có thể bền vững 14 ngày nếu để ở 2 - 8 °C tủ lạnh hoặc 7 ngày nếu để ở nhiệt độ phòng.

Dung dịch vancomycin trong glucose 5% để tiêm truyền (đông lạnh) cần được bảo quản ở nhiệt độ dưới -20 °C và ổn định trong ít nhất 90 ngày. Dung dịch này cần được làm tan chảy ở nhiệt độ phòng (25 °C) hoặc trong tủ lạnh (5 °C). Sau khi tan chảy, không được làm đông lạnh trở lại. Dung dịch đã tan chảy ổn định trong 72 giờ ở nhiệt độ phòng (25 °C) và 30 ngày nếu để trong tủ lạnh (5 °C).

Tương ky

Dung dịch vancomycin hydrochlorid có pH acid nên tương ky với các chế phẩm kiềm và các thuốc không bền vững ở pH thấp. Đã thấy có tương ky giữa vancomycin với aminophylin, aztreonam, barbiturat kể cả phenobarbiton, benzylpenicillin (đặc biệt là trong dung dịch dextrose), ceftazidim, ceftriaxon, cloramphenicol natri, dexamethason natri phosphat, dung dịch tăng thể tích huyết tương gelatin hoặc polygelin, heparin natri, idarubicin, methicilin natri, natri bicarbonat, ticarcillin và warfarin natri. Các báo cáo về tương ky nhiều khi không thống nhất. Nồng độ dung dịch và thành phần các dung dịch dùng pha loãng cũng ảnh hưởng đến tính tương ky.

Quá liều và xử trí

Dùng thuốc quá liều tăng nguy cơ gây độc của thuốc.

Xử lý khi dùng thuốc quá liều: Điều trị hỗ trợ, duy trì mức lọc cầu thận. Loại bỏ vancomycin bằng phương pháp thẩm phân ít có hiệu quả. Lọc máu qua màng và qua chất hấp phụ giúp tăng tốc độ thải trừ vancomycin.

Thông tin qui chế

Vancomycin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Arisvanco; Beervasmin; Celovan; Jekukvalco; Maxovan; Oscamicin; Tamiacin; Terena; Vagonxin; Vaklonal; Vammybivid's; Vancocef Inj; Vanco-Lyomark; Vancom; Vancorin; Vancostad; Vancotex; Vanmycos-CP; Vanzocis; Vecmid.

VASOPRESSIN (CÁC VASOPRESSIN)

Tên chung quốc tế: Vasopressins.

Mã ATC:

Vasopressin: H01BA01.

Desmopressin (Deamino-1-D-arginin-8-vasopressin): H01BA02 (xem Desmopressin).

Lypressin (Lysin-8-vasopressin): H01BA03.

Argipressin (D-arginin-8-vasopressin): H01BA06.

Loại thuốc: Hormon chống bài niệu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Vasopressin: 20 đvqt/1 ml (thuốc tiêm, nhô mũi).

Lypressin: Thuốc xịt mũi.

Desmopressin: Ông 4 microgam/1 ml (thuốc tiêm); dung dịch nhỏ mũi 100 microgam/ml; thuốc xịt mũi 10 microgam/xịt (60 liều xịt).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vasopressin là một hormon polypeptid do vùng các neuron của nhân trên bắt chéo thị giác và cận não thất của vùng dưới đồi tiết ra và lưu trữ ở thùy sau tuyến yên, có tác dụng trực tiếp chống loí tiêu, nên được gọi là hormon chống bài niệu (ADH). Vai trò sinh lý chủ yếu của vasopressin là duy trì độ thẩm thấu của huyết thanh trong phạm vi bình thường. Vasopressin làm cho nước tiểu cô đặc tương đối bằng cách tăng tái hấp thu nước ở ống thận. Tại ống thận, vasopressin kích thích hoạt tính của adenylcyclase, dẫn đến tăng adenosin monophosphat (AMP) vòng. AMP vòng làm tăng tính thẩm nước ở bề mặt lồng ống lượn xa và ống góp, kết quả là tăng độ thẩm thấu của nước tiểu và giảm lưu lượng nước tiểu. Tác dụng chống bài niệu của vasopressin có thể giữ lại tới 90% lượng nước lê ra được bài xuất qua nước tiểu. Vasopressin cũng tăng tái hấp thu urê ở ống góp, tăng tái hấp thu natri và giảm tái hấp thu kali, nhưng không gây phì.

Vasopressin có tác dụng co mạch tương đối ít ở người có huyết động bình thường, nhưng khi huyết động bị đe dọa (giảm mạnh thể tích máu, tụt huyết áp), vasopressin nội sinh trở thành một chất co mạch mạnh, được tăng tiết để ngăn chặn trụy tim mạch trong thời gian mất máu nặng và/hoặc giảm mạnh huyết áp. Vasopressin tỏ ra có hiệu quả tương tự như epinephrin ở người bị ngừng tim do rung thất hoặc do phân ly điện - cơ tim. Vasopressin đặc biệt giúp ích khi thời gian ngừng tim kéo dài vì tác dụng co mạch của vasopressin, không giống như epinephrin, không bị giảm do nhiễm toan nặng. Epinephrin tiêu thụ oxygen trong khi vasopressin làm tăng lưu lượng máu động mạch vành và cung cấp oxygen cho cơ tim. Do đó, vasopressin được dùng trong hồi sức tim mạch.

Vasopressin gây co mạch, đặc biệt ở các mao mạch và tiểu động mạch, nên làm giảm lưu lượng máu đến nội tạng, động mạch vành, đường tiêu hóa, tụy, da và cơ. Khi tiêm vào động mạch tạng hoặc động mạch mạc treo ruột trên, vasopressin làm co các động mạch dạ dày - tá tràng, dạ dày trái, mạc treo ruột trên và lách; tuy nhiên, các động mạch không co lại, mà lại tăng lưu lượng máu đến gan. Ở đường ruột, vasopressin làm tăng nhu động ruột, đặc biệt đại tràng. Vasopressin cũng làm tăng áp lực ở cơ thắt ở đường tiêu hóa và làm giảm bài tiết dịch dạ dày nhưng không có tác dụng đến nồng độ acid dạ dày. Thuốc cũng gây co cơ trơn túi mật và bàng quang.

Khi dùng liều cao, vasopressin có thể kích thích tử cung co bóp. Ngoài ra, vasopressin còn gây ra giải phóng corticotropin hormon tăng trưởng, hormon kích nang noãn và một số yếu tố đông máu. Có nhiều loại vasopressin: Loại tác dụng qua trung gian thụ thể V₁ gây co cơ trơn đường tiêu hóa và mạch máu như argipressin hoặc lypressin và loại tác dụng qua trung gian V₂ như desmopressin gây giữ nước và giải phóng một số yếu tố đông máu.

Dược động học

Vasopressin bị trypsin phá hủy ở đường tiêu hóa, do đó phải tiêm hoặc nhô mũi. Hấp thu vasopressin qua niêm mạc mũi tương đối kém. Sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp dung dịch vasopressin trong nước, thời gian tác dụng chống bài niệu thay đổi, nhưng thường duy trì được 2 - 8 giờ. Tính đáng trưng của nước tiểu vẫn duy trì được khi nồng độ vasopressin trong huyết tương khoảng 1 phần triệu đvqt trong 1 ml, trái lại nồng độ vasopressin trong huyết tương từ 4,5 đến 6 phần triệu đvqt trong 1 ml sẽ làm cô đặc nước tiểu ở mức tối đa.

Vasopressin được phân bố khắp dịch ngoài tế bào, chưa có bằng chứng về sự liên kết với protein huyết tương. Phần lớn vasopressin bị phá hủy nhanh ở gan và thận. Vasopressin có nửa đời trong huyết tương khoảng 10 - 20 phút. Khoảng 5% liều vasopressin tiêm dưới da thải qua nước tiểu sau 4 giờ dưới dạng không biến đổi; sau khi tiêm tĩnh mạch, 5 - 15% tổng liều vasopressin thấy ở nước tiểu.

Chỉ định

Đái tháo nhạt do thύy sau tuyến yên hoặc do chấn thương sọ não, hoặc sau phẫu thuật thần kinh để phòng và kiểm soát đái nhiều, uống nhiều, tình trạng mất nước.

Hồi sức tim mạch trong ngừng tim do rung thất, nhịp nhanh thất không mạch, vô tâm thu hoặc phân ly điện - cơ tim.

Dùng để chẩn đoán (test kích thích tuyến yên để giải phóng hormon tăng trưởng và corticotropin). Xuất huyết đường tiêu hóa: Thuốc bổ trợ trong điều trị tạm thời xuất huyết ở ống, cấp tính do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản, loét dạ dày tá tràng, để làm giảm áp lực tĩnh mạch cửa và tăng động máu và cầm máu, nhưng không loại bỏ được các biện pháp khác (như truyền máu, ép thực quản, liệu pháp làm xơ cứng, hoặc phẫu thuật cấp cứu).

Sốc do giãn mạch (trong sô nhiễm khuẩn) khi các thuốc adrenergic thông thường không tác dụng. Bệnh hemophilia A, bệnh von Willebrand typ I thể nhẹ tới trung bình.

Chống chỉ định

Chứng uống nhiều do tâm thần hoặc do thói quen, suy tim mắt bù và các trường hợp khác cần dùng thuốc lợi niệu. Nhồi máu cơ tim hoặc đau thắt ngực mới xảy ra. Viêm thận mạn kèm tăng urê - huyết.

Thận trọng

Phải dùng thận trọng desmopressin và lypressin khi điều trị cho trẻ nhỏ hoặc người cao tuổi (vì đặc biệt nhạy cảm với tác dụng của vasopressin), người bệnh rối loạn cân bằng nước và điện giải và người bệnh có nguy cơ tăng áp suất nội sọ hoặc tăng huyết áp. Nên tránh dùng vasopressin hoặc phải dùng rất thận trọng, với liều nhỏ, cho người bị bệnh về mạch máu, đặc biệt bệnh mạch vành.

Thời kỳ mang thai

Vasopressin làm giảm tưới máu tử cung. Vì số người mang thai dùng thuốc còn ít, do đó kinh nghiệm lâm sàng về mặt an toàn trong khi mang thai còn hạn chế. Những nghiên cứu thực nghiệm trên động vật không thấy xảy ra sinh quái thai. Do kinh nghiệm lâm sàng còn ít, thuốc chỉ được dùng cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Hiện còn chưa có tài liệu khoa học về mức độ tiệt vasopressin vào sữa mẹ. Tuy nhiên không chắc thuốc có thể được hấp thu nguyên vẹn qua đường tiêu hóa của trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu.

Tiêu hóa: Đau bụng, buồn nôn, ợ hơi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Chóng mặt, mệt mỏi, co cứng cơ. Tiêu hóa: Nôn, ợ chảy.

Ở phụ nữ có thể gây co cơ tử cung.

Điều trị thuốc mà không hạn chế uống nước có thể dẫn đến ú nước trong cơ thể, gây quá tải cho hệ tim mạch.

Trong điều trị xuất huyết do giãn tĩnh mạch thực quản, tác dụng gây co mạch toàn thân có thể gây ra tác hại như nhồi máu cơ tim, loạn nhịp tim, thiếu máu cục bộ ở mạc treo ruột, ở chi và tai biến mạch máu não.

Khi dùng thuốc dạng xịt (niêm mạc mũi) có thể gây sung huyết, kích thích và loét niêm mạc mũi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể xử trí tác dụng chống bài niệu gây ra ú nước và mất cân bằng natri bằng cách hạn chế uống nước và tạm thời ngừng dùng vasopressin. Ở những trường hợp nặng, có thể phải dùng thuốc lợi niệu thẩm thấu. Dùng liều cao, phải theo dõi các tai biến về tim mạch, theo dõi đái tháo đường khi truyền vasopressin. Ở người có bệnh động mạch vành, ngay cả với liều thấp, cũng có thể gây cơn đau ngực. Nếu xảy ra, dùng amyl nitrit hoặc nitroglycerin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vasopressin có thể tiêm bắp, tiêm dưới da, hoặc bôi tại chỗ (thuốc xịt mũi). Thuốc cũng có thể tiêm tĩnh mạch, vào trong tuy xương (trong hồi sức cấp cứu tim mạch), truyền tĩnh mạch hoặc động mạch (động mạch mạc treo ruột trên) trong xuất huyết đường tiêu hóa (giãn tĩnh mạch thực quản).

Liều lượng:

Điều trị đái tháo nhạt do thùy sau tuyến yên: Vasopressin: Liều thông thường ở người lớn, tiêm bắp hoặc dưới da: 5 - 10 đvqt/lần, 2 - 4 lần/ngày, nếu cần, liều dao động từ 5 - 60 đvqt/ngày. Trẻ em: Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da 2,5 - 10 đvqt/lần, 2 - 4 lần/ngày. Có thể dùng vasopressin qua đường mũi.

Liều giảm dần, cách nhau 24 giờ, để bài niệu nhẹ và tránh ngộ độc nước.

Desmopressin thường là thuốc được lựa chọn để điều trị đái tháo nhạt trung tâm (xem desmopressin). Cũng có thể dùng lypressin xịt mũi, nhưng thời gian tác dụng ngắn (4 - 6 giờ) nên không thuận lợi bằng desmopressin. 8-arginin vasopressin ít được dùng để điều trị lâu dài vì tác dụng ngắn và có nhiều tai biến phụ hơn.

Hồi sức tim mạch:

Người lớn liều khuyên cáo, vasopressin 1 liều duy nhất 40 đvqt tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm trong tuy xương.

Theo kinh nghiệm nhiều nước Châu Âu, thường cần thiết phải dùng 2 liều vasopressin, bổ sung thêm 1 liều adrenalin: Đầu tiên, cho vasopressin 1 liều 40 đvqt; 30 phút sau nếu tuần hoàn chưa tự phát trở lại, cho thêm liều thứ 2 vasopressin 40 đvqt. Nếu tuần hoàn tự phát vẫn chưa hồi phục sau liều vasopressin thứ 2, tiêm tĩnh mạch adrenalin (epinephrin) 1 mg.

Dùng để chẩn đoán:

Test kích thích giải phóng hormon tăng trưởng và corticotropin: Tiêm bắp 10 đvqt cho người lớn và 0,3 đvqt/kg cho trẻ em. Lấy máu để làm xét nghiệm 2 hormon đó;

Test thăm dò chức năng thận (chẩn đoán phân biệt đái tháo nhạt

trung tâm hay do thận): Người bệnh đi tiểu hết lúc bắt đầu tiêm desmopressin và hạn chế uống tối 500 ml từ 1 giờ trước cho tới 8 giờ sau khi tiêm bắp hoặc tiêm dưới da desmopressin. Người lớn và trẻ em: 2 microgam; trẻ bú mẹ 400 nanogam (hạn chế 50% dịch dưa vào cơ thể ở 2 bữa ăn sau).

Sau 1 liều tiêm bắp 2 microgam hoặc xịt vào mũi 20 microgam; kèm theo hạn chế đưa dịch vào cơ thể, nếu thận phục hồi được khả năng cọ đặc nước tiểu thì đái tháo nhạt là do thùy sau tuyến yên. *Xuất huyết đường tiêu hóa:*

Để tiêm truyền tĩnh mạch hoặc trong động mạch, vasopressin thường pha loãng với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5% để có nồng độ 0,1 - 1 đvqt/ml. Liều lượng vasopressin cho theo kinh nghiệm và phụ thuộc từng người bệnh, phải dùng liều thấp nhất có hiệu quả vì nhiều tai biến phụ. Liều bắt đầu thường là truyền với tốc độ 0,2 - 0,4 đvqt/phút và tăng dần tới 0,9 đvqt/phút nếu cần. Tiêm truyền trong động mạch đòi hỏi chuyên khoa cao. Sau 24 giờ, tốc độ truyền phải giảm dần tùy theo đáp ứng của người bệnh. Vasopressin đã từng được dùng trong 3 ngày tới 2 tuần.

Sốc do giãn mạch (sốc nhiễm khuẩn):

Chưa xác định được liều tối ưu. Truyền tĩnh mạch liên tục 0,02 - 0,1 đvqt/phút.

Bệnh hemophilia, bệnh von Willebrand typ I nhẹ tới trung bình: Xem Desmopressin.

Tương tác thuốc

Các thuốc gây giải phóng hormon chống bài niệu như thuốc chống trầm cảm ba vòng, clorpromazin và carbamazepin, khi phối hợp với vasopressin, sẽ làm tăng tác dụng chống bài niệu, gây nguy cơ ú nước trong cơ thể và làm tăng gánh nặng thêm cho hệ tim mạch, có thể gây ra tác dụng có hại cho người bệnh bị suy tim, đau thắt ngực và các bệnh tim mạch khác.

Độ ổn định và bảo quản

Không được để đông lạnh thuốc tiêm vasopressin; cần bảo quản ở 2 - 8 °C, nhưng cũng có thể ở 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Nếu xảy ra ngộ độc do ú nước, không được dùng thêm các dịch. Trong trường hợp nặng, có thể dùng một lượng nhỏ dung dịch natri clorid ưu trương. Trường hợp phù não, truyền urê và manitol có thể có ích. Nếu người bệnh bị đau thắt ngực, cho người amyl nitrit hoặc đặt dưới lưỡi glycercyl trinitrat.

Thông tin qui chế

Vasopressin, desmopresin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân được ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

VECURONIUM

Tên chung quốc tế: Vecuronium.

Mã ATC: M03AC03.

Loại thuốc: Thuốc giãn cơ; thuốc phong bế thần kinh - cơ không khử cự.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ông tiêm 4 mg bột dạng muối bromid kèm ống dung môi 1 ml để pha tiêm.

Lọ bột pha tiêm 10 mg, 20 mg dạng muối bromid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vecuronium bromid là thuốc phong bế thần kinh - cơ không khử cự, có cấu trúc aminosteroid, thời gian tác dụng trung bình. Thuốc gắn với thụ thể cholinergic ở màng sau sinap, do đó thuốc phong bế cạnh tranh tác dụng dẫn truyền của acetylcholin ở bản vận động của cơ vận. Các chất ức chế cholinesterase như neostigmin,

pyridostigmin, edrophonium làm tăng acetylcholin do đó khử tác dụng phong bế thần kinh - cơ của thuốc.

Tác dụng giãn cơ của vecuronium bromid mạnh hơn so với chất đồng đẳng pancuronium khoảng 1/3 lần, nhưng thời gian tác dụng của vecuronium bromid lại ngắn hơn khi dùng cùng liều lượng đương. Sau khi tiêm tĩnh mạch với liều làm giãn cơ hoàn toàn (0,08 - 0,10 mg/kg) trong vòng 1,5 - 2 phút, hệ cơ vân nói chung đều giãn với mức độ hoàn hảo, tạo điều kiện thuận lợi cho việc đặt ống nội khí quản hoặc cho bất kỳ một loại phẫu thuật nào. Thời gian tác dụng của thuốc kéo dài 20 - 30 phút.

Vecuronium bromid không có tác dụng phong bế hạch, ngăn cản hiện tượng khử cực ở các bản vận động, thuốc không làm liệt đối giao cảm và không làm giải phóng histamin, nên thuốc không gây ADR đối với hệ tim mạch và hô hấp.

Vecuronium bromid không tích lũy trong cơ thể, do đó có thể cho nhiều liều duy trì nối tiếp nhau với những khoảng cách tương đối đều nhau.

Dược động học

Sau khi tiêm tĩnh mạch, vecuronium bromid bắt đầu có tác dụng trong vòng 1 - 3 phút và thời gian tác dụng của thuốc (phụ thuộc vào liều) trong khoảng 30 - 40 phút. Sau khi tiêm, vecuronium bromid phân bố nhanh trong cơ thể, thể tích phân bố khoảng 300 - 400 ml/kg. Nửa đời phân bố sau khi dùng một liều tiêm tĩnh mạch đơn độc khoảng 4 phút. Trong huyết tương, 60 - 80% thuốc liên kết với protein. Thuốc được chuyển hóa một phần ở gan, các chất chuyển hóa cũng có một ít hoạt tính phong bế thần kinh - cơ. Chất chuyển hóa hoạt tính của thuốc là 3-desacetyl vecuronium (1/2 hoạt tính của vecuronium bromid). 25 - 50% vecuronium bài tiết qua mật trong vòng 42 giờ dưới dạng nguyên thể và chất chuyển hóa. Thuốc thải trừ qua thận tương đối thấp, thuốc thải trừ chủ yếu qua phân (40 - 75%), sau 24 giờ lượng vecuronium bromid phát hiện được trong nước tiểu dao động từ 3 - 35%, 10% thải trừ dưới dạng chất chuyển hóa. Nửa đời thải trừ của thuốc vào khoảng 65 - 75 phút ở người bệnh phẫu thuật khỏe mạnh và người suy thận đang chịu phẫu thuật mảnh ghép, vào khoảng 35 - 40 phút ở người mang thai vào thời kỳ cuối.

Chỉ định

Vecuronium bromid chủ yếu dùng để gây giãn cơ trong phẫu thuật và để tăng độ giãn nở của lồng ngực trong hô hấp hỗ trợ hoặc hô hấp điều khiển sau khi đã tiến hành gây mê. Thuốc còn dùng để tạo thuận lợi cho việc đặt ống nội khí quản.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với thuốc hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Cần hỗ trợ thông khí trong thời gian phong bế thần kinh - cơ.

Vecuronium không có tác dụng giảm đau hoặc gây an thần nên khi dùng thuốc phải kèm theo gây tê thích hợp hoặc an thần.

Ở người bệnh nhược cơ nặng hoặc có hội chứng nhược cơ (Eaton-Lambert), dùng vecuronium bromid liều thấp đã có thể gây nên những hiệu ứng sâu sắc, do đó phải rất thận trọng khi dùng vecuronium bromid và phải dùng liều rất thấp với những người bệnh trên, dùng liều thử thấp (0,005 - 0,02 mg/kg) có thể giúp ích theo dõi đáp ứng khi dùng các thuốc giãn cơ trên những người bệnh này.

Khi có bệnh thần kinh - cơ, bệnh béo phì nặng hoặc sau khi bị bệnh bại liệt, thì dùng thuốc phải thận trọng. Người bệnh có bệnh gan mật khi dùng vecuronium phải giảm liều. Người bệnh suy gián nhẹ chức năng thận vẫn dùng được vecuronium bromid. Tuy nhiên nếu suy thận nặng thì tốt nhất là dùng loại giãn cơ khác.

Khi phẫu thuật hạ thân nhiệt, tác dụng phong bế thần kinh - cơ của

vecuronium bromid thường kéo dài. Các trường hợp hạ natri huyết nặng, hạ kali huyết nặng, hạ calci huyết nặng, tăng magnesi huyết, giảm protein huyết, mất nước, toan huyết, hội chứng nhược cơ, tăng carbon dioxyd huyết, suy mòn cơ thể, bệnh thần kinh - cơ đều làm tăng tác dụng gây giãn cơ của vecuronium bromid.

Các trường hợp nhiễm kiềm, tăng calci huyết, thương tổn huy myelin, các bệnh thần kinh ngoại vi, cắt dây thần kinh, bất động, nhiễm khuẩn và chấn thương cơ đều có tác dụng đối kháng phong bế thần kinh - cơ, nên khi dùng thuốc cần phải tăng liều.

Các trường hợp có liên quan đến thời gian tuần hoàn chậm trong bệnh tim mạch, tuổi già, tình trạng phù nề đều có thể trì hoãn thời gian bắt đầu tác dụng của thuốc.

Ở người bệnh cần sử dụng thuốc dài ngày, bắt buộc phải khuyên cáo dùng máy kích thích thần kinh ngoại vi để theo dõi tác dụng của thuốc.

Tránh dùng thêm liều vecuronium hoặc thêm bất cứ chất phong bế nào khác, trừ khi đáp ứng kích thích thần kinh cho thấy chưa đủ phong bế thần kinh cơ.

Sốt cao ác tính: Chưa biết vecuronium có khả năng gây sốt cao hay không, song hiện tượng sốt cao ác tính được ghi nhận là có thể xảy ra ngay cả khi không có yếu tố thúc đẩy, nên các thày thuốc phải cảnh giác về khả năng này và chuẩn bị xử lý ở bất cứ người bệnh nào đang được gây mê.

Thời kỳ mang thai

Cho đến nay chưa biết rõ là dùng vecuronium bromid cho phụ nữ mang thai có thể gây tác hại cho thai nhi hoặc ảnh hưởng đến khả năng sinh đẻ của người mẹ hay không. Chỉ được sử dụng vecuronium bromid cho phụ nữ mang thai khi bác sĩ điều trị đã cân nhắc chắc chắn lợi ích lớn hơn nguy cơ.

Đối với phẫu thuật mổ lấy thai, kết quả nghiên cứu cho thấy dùng vecuronium bromid trong phẫu thuật này là an toàn.

Người bệnh đang dùng magnesi sulfat để điều trị nhiễm độc thai nghén, nếu sử dụng vecuronium bromid thì sự phục hồi chức năng cơ do phong bế thần kinh - cơ sẽ kém và chậm vì muối magnesi tăng cường phong bế thần kinh - cơ. Các trường hợp này phải giảm liều vecuronium bromid.

Thời kỳ cho con bú

Do chưa biết rõ vecuronium bromid có phân bố trong sữa hay không nên khi dùng cho phụ nữ đang thời kỳ cho con bú cần thận trọng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR do vecuronium bromid gây nên thường ít gặp và nhẹ, nói chung cũng chỉ là những biểu hiện tác dụng được lý thông thường của các thuốc gây giãn cơ không khử cực, bao gồm yếu hoặc liệt cơ, suy hô hấp, hoặc ngừng thở. Các đơn vị hồi sức tăng cường khi dùng vecuronium bromid dài ngày để hỗ trợ thông khí cơ học đã báo cáo có xảy ra liệt cơ, yếu cơ kéo dài và cả teo cơ.

Các phản ứng phản vệ đối với các thuốc phong bế thần kinh cơ, nói chung đã được nói tới, nhưng đối với vecuronium bromid thì rất hiếm gặp.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Cơ xương: Hội chứng bệnh cơ liệt tứ chi (dùng dài ngày), viêm cơ cốt hóa, yếu cơ, kéo dài phong bế thần kinh - cơ.

Tim mạch: Nhịp tim chậm, sôc.

Phản ứng quá mẫn: Co thắt phế quản, phù nề, đỏ bừng, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, ban, ban đỏ, mày đay, ngứa.

Hết gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Hô hấp: Suy hô hấp, ngừng thở.

Da: Phản ứng cục bộ ở vị trí tiêm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Vecuronium bromid có thể gây rối loạn nồng độ chất dẫn truyền thần kinh và hô hấp và gây liệt hô hấp, cho nên dùng thuốc phải thận trọng, phải có các thầy thuốc lâm sàng, có kinh nghiệm trong việc sử dụng các thuốc phong bế thần kinh - cơ và trong việc duy trì thông khí và hô hấp hỗ trợ, điều chỉnh liều lượng chính xác. Khi sử dụng vecuronium bromid phải chuẩn bị sẵn sàng phương tiện và nhân lực cần thiết cho việc đặt ống nội khí quản, sử dụng oxygen và hô hấp hỗ trợ hoặc hô hấp điều khiển.

Trong khi dùng thuốc nên có một máy kích thích thần kinh ngoại vi để theo dõi giãn cơ.

Phải theo dõi và điều chỉnh ngay các rối loạn nặng về điện giải, pH máu, thể tích tuần hoàn, trong quá trình sử dụng thuốc, để tránh sự gia tăng tác dụng phong bế thần kinh - cơ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vecuronium bromid chỉ được tiêm tĩnh mạch, không được tiêm bắp. Liều lượng dùng tùy theo từng người bệnh.

Vecuronium bromid 4 mg: Trước khi sử dụng, cho thêm 1 ml nước cất tiêm, để pha thành dung dịch đẳng trương có pH 4 với hàm lượng 4 mg vecuronium bromid/ml.

Vecuronium bromid 10 mg: Trước khi sử dụng, cho thêm 5 ml nước cất tiêm vào lọ, để pha thành dung dịch đẳng trương có pH 4 với hàm lượng 2 mg vecuronium bromid/ml. Không được trộn vecuronium bromid với các thuốc khác trong cùng một bơm tiêm hoặc với các dịch tiêm truyền tĩnh mạch khác, trừ những dịch truyền đã được biết là tương hợp với vecuronium bromid (xem phần sau).

Liều lượng:

Liều vecuronium bromid dùng cho đặt ống nội khí quản và các phẫu thuật tiếp theo như sau:

Liều dùng cho đặt ống nội khí quản: Liều khởi đầu thường dùng là 0,08 - 0,10 mg/kg, tiêm tĩnh mạch. Sau liều khởi đầu khoảng 2,5 - 3 phút có thể thực hiện đặt ống nội khí quản trên phần lớn người bệnh và đạt mức phong bế thần kinh - cơ tối đa trong vòng 3 - 5 phút. Thời gian tác dụng của thuốc kéo dài 25 - 30 phút. Nếu dùng succinylcholin để tiến hành đặt ống nội khí quản, phải giảm liều khởi đầu của vecuronium bromid xuống 0,04 - 0,06 mg/kg với gây mê hít hoặc 0,05 - 0,06 với gây mê phối hợp.

Liều duy trì: Trong những phẫu thuật kéo dài liều duy trì nên từ 0,01 - 0,015 mg/kg. Sau liều khởi đầu khoảng 25 - 40 phút tiêm liều duy trì thứ nhất và sau đó nếu cần thiết có thể tiêm tiếp các liều duy trì tiếp theo với các khoảng cách đều đặn từ 12 - 15 phút.

Liều tiêm truyền liên tục: Sau liều đặt ống nội khí quản (0,08 - 0,10 mg/kg) khoảng 20 - 40 phút, có thể tiến hành tiêm truyền liên tục với liều lượng 1 microgam/kg/phút. Chỉ bắt đầu tiêm truyền vecuronium bromid sau khi xuất hiện dấu hiệu ban đầu phục hồi co cơ sau liều đã tiêm. Sau đó cần điều chỉnh tốc độ tiêm truyền để duy trì 90% phong bế thần kinh - cơ; tốc độ tiêm truyền 0,8 - 1,2 microgam/kg/phút thường là đủ để duy trì phong bế thần kinh - cơ liên tục trên phần lớn người bệnh.

Liều dùng cho trẻ em

Trẻ em từ 10 - 17 tuổi: Liều dùng xấp xỉ như người lớn (theo mg/kg thể trọng) và cách xử trí cũng tương tự; có thể cần liều bổ sung mau thời gian hơn so với người lớn.

Trẻ em từ 1- 10 tuổi: Liều lượng dùng tùy theo từng trường hợp, có thể cần liều khởi đầu hơi cao hơn và liều bổ sung cũng hơi mau thời gian hơn so với người lớn (tính theo mg/kg thể trọng).

Trẻ nhỏ > 7 tuần tuổi đến dưới 1 tuổi: Hơi nhạy cảm với vecuronium (trên cơ sở mg/kg thể trọng) hơn so với người lớn và cần thời gian dài hơn khoảng 1,5 lần để hồi phục khỏi phong bế thần kinh - cơ.

Mặc dù những trẻ này có thể cũng dùng những liều tương tự như của người lớn (tính theo mg/kg thể trọng), nhưng có thể chỉ cần những liều duy trì thời gian hơn.

Chưa xác định được an toàn và hiệu lực của vecuronium bromid ở trẻ em dưới 7 tuần tuổi. Không nên dùng thuốc này cho trẻ sơ sinh. Không có đủ tư liệu về tiêm truyền liên tục vecuronium ở trẻ em, vì vậy không thể khuyến cáo về liều dùng.

Điều chỉnh liều:

Gây mê ổn định đồng thời với thuốc gây mê hít: Với thuốc gây mê hít enfluran hoặc isofluran, giảm liều khởi đầu khoảng 15% (0,06 - 0,085 mg/kg), giảm 25 - 60% tốc độ liều tiêm truyền, sau liều khởi đầu 45 - 60 phút.

Sau đặt ống nội khí quản bằng succinylcholin: Giảm liều khởi đầu đến 0,04 - 0,06 mg/kg với thuốc gây mê hít, 0,05 - 0,06 mg/kg với thuốc gây mê phối hợp.

Người cao tuổi: Khuyến cáo giảm liều.

Nhuộc cơ nặng: Liều thấp có thể có tác dụng mạnh, khuyến cáo giảm liều và theo dõi chặt chẽ đáp ứng.

Bệnh béo phì: Cho liều trên cơ sở thể trọng lý tưởng.

Suy thận: Nếu người bệnh bị thiểu năng thận (anephric) không thể chuẩn bị cho phẫu thuật không chọn lọc, cần xem xét đến việc dùng liều khởi đầu thấp hơn.

Tương tác thuốc

Một số thuốc có thể tương tác với vecuronium bromid. Tác dụng phong bế thần kinh - cơ của vecuronium bromid được tăng cường nhẹ bởi các thuốc gây mê đường hô hấp. Nếu đã dùng các thuốc gây mê enfluran, isofluran hoặc halothan được hơn 5 phút rồi mới dùng vecuronium liều đầu thì có thể giảm liều dùng của vecuronium khoảng 15%.

Dùng liều cao một số kháng sinh (aminoglycosid, tetracyclin, bacitracin, polymyxin B, colistin, natri colistimethat) có thể làm tăng tác dụng phong bế thần kinh - cơ.

Dùng succinylcholin trước có thể làm tăng tác dụng phong bế thần kinh - cơ.

Dùng thuốc hít gây mê bay hơi (enfluran, isofluran, halothan) làm tăng phong bế thần kinh - cơ.

Dùng đồng thời với các chất phong bế thần kinh - cơ không khử cực khác có thể có tác dụng hiệp lực.

Dùng đồng thời với thuốc tiêm magnesi làm tăng tác dụng phong bế thần kinh - cơ, với thuốc tiêm quinidin có thể gây tái phát liệt trong thời gian hồi phục khỏi phong bế thần kinh - cơ.

Sử dụng succinylcholin trước khi dùng vecuronium có thể làm tăng tác dụng phong bế thần kinh - cơ và thời gian tác dụng của vecuronium. Nếu dùng succinylcholin trước khi dùng vecuronium thì phải đợi cho người bệnh ra khỏi tình trạng phong bế thần kinh - cơ do succinylcholin gây nên mới được cho tiếp vecuronium.

Những thuốc sau đây đã được chứng minh là có ảnh hưởng đến mức độ và thời gian tác dụng của các thuốc phong bế thần kinh cơ khử cực:

Thuốc tăng tác dụng/độc tính: Các thuốc gây mê như halothan, enfluran, isofluran, cyclopropan, thiopentone, fentanyl, methohexitol, gama-hydroxybutyrate, etomidate, các thuốc giãn cơ không khử cực khác, suxamethonium đã được dùng trước vecuronium, các aminoglycosid và các kháng sinh loại polypeptid, thuốc lợi tiểu, các thuốc chẹn hệ adrenergic, thiamine, các chất ức chế MAO, quinidin, protamin, phenytoin, imidazol, metronidazole, clindamycin hydrochloride, furosemide, fosphenytoin, lincomycin, thuốc tiêm magnesi, nitrous oxide, nicardipine, piperacillin, procainamide, sevoflurane, verapamil.

Thuốc giảm tác dụng: Azathioprine, calci clorid, kali clorid, natri clorid, corticosteroid, pyridostigmine, neostigmine, noradrenalin,

theophylin, carbamazepin, betamethason, furosemid, dexamethason, hydrocortison, methylprednisolon, prednisolon, prednison, fosphenytoin, phenytoin, triamcinolon acetonid.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Tránh ánh sáng.

Khi thuốc đã được pha với nước cất tiêm hoặc với các dung dịch tiêm tĩnh mạch tương hợp khác, bảo quản trong tủ lạnh (2 - 8 °C), ổn định trong vòng 24 giờ. Chỉ dùng thuốc một lần. Bộ phận thuốc chưa dùng đến nếu còn.

Tương kỵ

Không được trộn chung các dung dịch kiềm như thuốc tiêm barbiturat trong cùng bơm tiêm hoặc tiêm đồng thời qua cùng kim tiêm tĩnh mạch với vecuronium.

Vecuronium bromid tương hợp với: Dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch glucose 5%, nước cất tiêm tiệt khuẩn, dung dịch glucose 5% và natri clorid 0,9%, Ringer lactat.

Quá liều và xử trí

Dùng quá liều vecuronium bromid sẽ gây ra những triệu chứng chủ yếu là những biểu hiện thái quá của các tác dụng dược lý thông thường của thuốc. Dùng thuốc quá liều thì thời gian phong bế thần kinh - cơ kéo dài hơn so với khi sử dụng những liều thường dùng, ngoài ra có thể xuất hiện yếu cơ, giảm dự trữ hô hấp, ngừng thở trong quá trình phẫu thuật và gây mê.

Cần sử dụng một máy kích thích thần kinh ngoại vi để theo dõi sự hồi phục của cơ sau phong bế và để phân biệt sự phong bế thần kinh - cơ kéo dài với các nguyên nhân khác gây nên giảm dự trữ hô hấp.

Khi dùng thuốc quá liều, cần xử trí bằng điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Duy trì thông khí và thực hiện hô hấp hỗ trợ hoặc hô hấp điều khiển khi cần. Phải lưu ý rằng các thuốc khác sử dụng trong quá trình phẫu thuật cũng có thể chịu trách nhiệm hoàn toàn hoặc một phần vào việc gây nên ức chế hô hấp. Phải điều trị hỗ trợ về tim mạch, khi có chỉ định. Người bệnh cần được đặt theo tư thế thích hợp, tiến hành truyền dịch tĩnh mạch và dùng các thuốc tăng huyết áp khi cần thiết.

Có thể dùng các thuốc ức chế cholinesterase, như neostigmin, pyridostigmin hoặc edrophonium để khử tác dụng phong bế thần kinh - cơ do vecuronium bromid gây ra.

Thông tin qui chế

Vecuronium bromid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Norcuron; Survec.

VENLAFAXIN

Tên chung quốc tế: Venlafaxine.

Mã ATC: N06AX16.

Loại thuốc: Chống trầm cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 25 mg, 37,5 mg; 50 mg; 75 mg và 100 mg.

Viên nang giải phóng kéo dài: 37,5 mg; 75 mg và 150 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Venlafaxin là một thuốc chống trầm cảm dẫn xuất từ phenylethylamin thuộc loại ức chế tái hấp thu serotonin và noradrenalin. Cơ chế tác dụng chính xác của thuốc chưa được

đánh giá một cách đầy đủ nhưng venlafaxin và chất chuyển hóa có hoạt tính là O-desmethylvenlafaxin có khả năng ức chế tái hấp thu serotonin mạnh và yếu hơn một chút đối với noradrenalin, thuốc ít ức chế tái hấp thu dopamin. Venlafaxin ức chế tái hấp thu setoroni không mạnh bằng các thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu setoroni. Thuốc không có ái lực đặc hiệu trên thụ thể histamin, muscarin và adrenalin-alpha hoặc beta. Venlafaxin không ức chế MAO. Venlafaxin không có tác dụng gây ngủ và kháng muscarin của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Dược động học

Venlafaxin hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa, thức ăn làm chậm hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. Sau khi uống, thuốc bị chuyển hóa bước một ở gan qua trung gian CYP 2D6 và CYP 3A4 chủ yếu tạo thành O-desmethylvenlafaxin (ODV) còn hoạt tính. Các chất chuyển hóa khác bao gồm: N-desmethylvenlafaxin và N, O-didesmethylvenlafaxin. Nồng độ đỉnh của venlafaxin và chất chuyển hóa O-desmethylvenlafaxin trong huyết tương đạt được sau khi dùng thuốc theo thứ tự là 2 giờ và 4 giờ.

Venlafaxin giải phóng từ viên nang giải phóng kéo dài phụ thuộc vào màng bao, không phụ thuộc vào pH. Tuy tốc độ hấp thu chậm hơn và nồng độ tối đa venlafaxin thấp hơn, nhưng mức độ hấp thu tương tự như viên thông thường.

Venlafaxin và chất chuyển hóa O-desmethylvenlafaxin liên kết với protein huyết tương thấp (theo thứ tự là 27% và 30%). Nửa đời thải trừ tương ứng là 5 giờ và 11 giờ. Ở người xơ gan, venlafaxin thải trừ ở gan giảm khoảng 50% và của ODV giảm khoảng 30%. Venlafaxin thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng đã chuyển hóa, chỉ 2% thải trừ qua phân. Ở người xơ gan, nửa đời đào thải tăng khoảng 30% đối với venlafaxin và khoảng 60% đối với ODV. Ở người suy thận, nửa đời đào thải tăng khoảng 50% đối với venlafaxin, khoảng 40% đối với ODV. Ở người làm thẩm phân, nửa đời đào thải venlafaxin tăng gấp 1,5 lần so với người bệnh có chức năng thận bình thường. Venlafaxin phân bố vào sữa mẹ.

Chỉ định

Bệnh trầm cảm.

Bệnh lo âu toàn thể, bệnh lo sợ tiếp xúc xã hội.

Các bệnh lo âu khác: Bệnh ám ảnh - xung lực, chứng hoảng sợ, stress sau chấn thương.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Các trường hợp có nguy cơ cao về loạn nhịp tim, tăng huyết áp không kiểm soát được.

Dùng đồng thời với IMAO. Phụ nữ mang thai.

Trẻ em dưới 18 tuổi.

Thận trọng

Thận trọng khi sử dụng venlafaxin cho người bệnh suy gan, suy thận vừa và nặng. Cần phải giảm liều dùng.

Thận trọng với người bệnh bị bệnh tim nhồi: Mới bị nhồi máu cơ tim hoặc bệnh tim không ổn định hoặc những trường hợp bệnh có thể nặng lên do tăng nhịp tim. Do nguy cơ tăng huyết áp phụ thuốc liều dùng nên cần phải theo dõi huyết áp trong quá trình điều trị khi dùng liều quá 200 mg/ngày. Định lượng nồng độ cholesterol huyết nếu bệnh nhân dùng thuốc trong thời gian dài.

Thận trọng với người bệnh có tiền sử động kinh, người bệnh tăng áp lực nội nhĩ hoặc glôcôm góc đóng, người bệnh có hưng cảm hoặc bệnh nhân rối loạn xuất huyết.

Bệnh nhân bị phát ban, mày đay hoặc dị ứng phải đến thầy thuốc khám để có hướng xử trí.

Vì người bệnh trầm cảm có nguy cơ tự sát cao nên cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị, nhất là trong giai đoạn đầu điều trị cho tới khi trầm cảm đỡ.

Cũng như các thuốc chống trầm cảm khác, venlafaxin có thể gây chóng mặt, hạ huyết áp thấp nhất là ở người cao tuổi, vì vậy không nên lái tàu xe hoặc vận hành máy móc.

Khi đang điều trị bằng venlafaxin mà ngừng thuốc hoặc giảm liều đột ngột có thể gây các triệu chứng mệt mỏi, ngủ gà, nhức đầu, buồn nôn, chán ăn, khô miệng, tiêu chảy, kích động, lo âu, căng thẳng, lú lẫn, hưng cảm nhẹ, cảm giác bất thường, tăng tiết mồ hôi và chóng mặt. Do đó, venlafaxin được khuyến cáo trước khi ngừng thuốc phải giảm liều dần dần ít nhất trong một tuần sau đợt điều trị kéo dài trên một tuần. Đồng thời phải giám sát người bệnh để làm giảm phản ứng khi ngừng thuốc.

Thời kỳ mang thai

Các bà mẹ mang thai dùng venlafaxin gần ngày sinh có thể gặp các phản ứng ngừng thuốc ở trẻ sau khi sinh. Một nghiên cứu ở 150 người dùng venlafaxin vào 3 tháng đầu của thai kỳ thấy 25 người xảy thai và thai chết, 2 người có thai dị dạng. Mặc dù tỉ lệ này cao hơn không có ý nghĩa so với nhóm chứng nhưng các nhà sản xuất khuyến cáo không dùng venlafaxin cho phụ nữ mang thai trừ khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Venlafaxin và chất chuyển hóa O-desmethylvenlafaxin bài tiết vào sữa mẹ nên có thể gây tác dụng không mong muốn trên trẻ bú mẹ. Không dùng thuốc cho phụ nữ nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Nhức đầu, mất ngủ, buồn ngủ, chóng mặt, suy nhược, lo âu, căng thẳng, kích động, ác mộng, hoang mang.

Tim mạch: Run rẩy, giãn mạch, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp phụ thuộc liều.

Tiêu hóa: Khô miệng, táo bón. Ngoài ra còn gặp buồn nôn, nôn, chán ăn, ăn không tiêu, đau bụng, tiêu chảy.

Chuyển hóa và nội tiết: Tăng hoặc giảm cân, tăng cholesterol máu, rối loạn chức năng sinh dục.

Dị ứng: Ngứa, phát ban, khó thở.

Khác: Cảm giác lạnh và sốt, tăng tiết mồ hôi, đi tiểu nhiều, rối loạn thị lực, đau cơ, đau khớp, ủ tai.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp thấp đứng, ngất, loạn nhịp tim, tim đập nhanh.

Thần kinh trung ương và tâm thần: Mát điệu phổi, rối loạn vận ngôn, rối loạn ngoại tháp, hưng cảm nhẹ, ảo giác, co giật, ngất.

Trên gan: Viêm gan, tăng enzym gan có hồi phục.

Nội tiết: Chảy sữa.

Dị ứng: Quá mẫn, ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens - Johnson, phù mạch.

Khác: Vết bầm tím trên da, xuất huyết tiêu hóa, bí tiểu tiện, mẩn cảm với ánh sáng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Rối loạn tạo máu như giảm bạch cầu hạt, thiếu máu bẩm sinh, giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu.

Tim: Khoảng QT dài.

Khác: Giảm natri huyết, viêm tụy và tăng tế bào ura eosin ở phổi. Ý nghĩ tự tử đặc biệt ở trẻ em.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đa số các tác dụng không mong muốn là do liên quan đến serotonin như buồn nôn, nôn, nhức đầu, mất ngủ hoặc buồn ngủ.

Do thức ăn không làm giảm hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa vì vậy để giảm tác dụng không mong muốn do không dung nạp thuốc như buồn nôn nên uống thuốc cùng với thức ăn.

Venlafaxin thường gây tăng huyết áp ở một số người bệnh khi dùng liều vượt quá 200 mg/ngày, nên nếu người bệnh đã có tăng huyết áp thì cần phải điều trị tăng huyết áp trước khi bắt đầu dùng venlafaxin và phải kiểm tra huyết áp thường xuyên trong suốt quá trình điều trị bằng venlafaxin. Với một số người bệnh nếu trong quá trình điều trị mà huyết áp tăng lên thì cần thiết phải giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Nếu trong khi điều trị thấy xuất hiện cơn co giật, phải ngừng thuốc ngay vì co giật thường xảy ra khi quá liều.

Giảm natri huyết thường xảy ra ở người cao tuổi và có thể do có hội chứng bài tiết hormon kháng niệu không thích hợp khi dùng các thuốc chống trầm cảm. Tuy nhiên, hội chứng này hay gặp ở loại thuốc ức chế tái hấp thu serotonin, trong đó có venlafaxin. Nếu thấy người bệnh nhất là người cao tuổi bị buồn ngủ, lú lẫn hoặc co giật khi dùng thuốc chống trầm cảm, phải chú ý ngay đến giảm natri huyết để điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Liều được tính theo venlafaxin. Venlafaxin hydrochlorid 28,3 mg tương đương khoảng 25 mg venlafaxin.

Điều trị bệnh trầm cảm

Người lớn và trẻ trên 18 tuổi (dùng viên thông thường):

Liều khởi đầu: Uống 75 mg/ngày chia 2 - 3 lần trong bữa ăn (một số bệnh nhân có thể khởi đầu với liều thấp 37,5 mg/ngày trong 4 - 7 ngày đầu sau đó tăng đến 75 mg/ngày), nếu cần thiết liều có thể tăng tối 150 mg/ngày sau vài tuần để đạt yêu cầu điều trị. Liều tối đa 225 mg/ngày.

Trầm cảm nặng hoặc nằm viện: Liều khởi đầu có thể dùng tối 150 mg/ngày, cứ sau 2 - 3 ngày điều trị có thể tăng thêm 75 mg/ngày đến liều tối đa là 375 mg/ngày. Sau đó liều phải giảm dần.

Dạng thuốc viên giải phóng kéo dài dùng ngày 1 lần, khởi đầu dùng 75 mg/lần/ngày trong bữa ăn sáng hoặc chiều (một số bệnh nhân có thể khởi đầu với liều thấp 37,5 mg/lần/ngày trong 4 - 7 ngày đầu, sau đó tăng đến 75 mg/ngày tùy theo đáp ứng của bệnh nhân). Liều dùng có thể tăng dần lên mỗi lần 75 mg/ngày sau từng khoảng thời gian ít nhất 4 ngày đến khi đạt yêu cầu điều trị. Liều tối đa khuyến cáo là 225 mg/ngày (viên giải phóng kéo dài).

Không dùng thuốc cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Điều trị trạng thái lo âu

Người lớn, liều khởi đầu 75 mg/lần/ngày, dạng viên giải phóng kéo dài (một số bệnh nhân có thể phải khởi đầu với liều thấp hơn 37,5 mg/ngày trong 4 - 7 ngày đầu sau đó mới tăng đến 75 mg/ngày). Tăng dần liều cách 4 ngày một lần tối đa là 225 mg/ngày. Ngừng thuốc dần dần nếu không có đáp ứng tốt sau 8 tuần điều trị.

Điều trị trạng thái hoảng sợ

Dùng dạng viên giải phóng kéo dài. Người lớn, liều khởi đầu 37,5 mg/lần/ngày, trong 7 ngày, sau đó tăng lên 75 mg/lần/ngày. Liều có thể tăng thêm 75 mg/ngày, cách 7 ngày một lần tối khi đạt yêu cầu điều trị, cho đến liều tối đa là 225 mg/ngày.

Người bệnh suy gan, suy thận

Với người bệnh suy gan, suy thận nhẹ không cần điều chỉnh liều. Người bệnh suy gan, suy thận trung bình, liều giảm một nửa và dùng ngày 1 lần. Không dùng cho người bệnh suy gan, suy thận nặng.

Tương tác thuốc

Một số thuốc khi dùng đồng thời với venlafaxin có thể gây hội chứng serotonin: Thuốc cường serotonin, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin và noradrenalin, serotonin, thuốc làm giảm chuyển hóa serotonin. Khi bắt buộc phải dùng đồng thời venlafaxin với một trong các thuốc

trên, phải giám sát chặt chẽ người bệnh, nhất là giai đoạn đầu điều trị. Đặc biệt không được dùng venlafaxin đồng thời với IMAO vì có thể gây tương tác nguy hiểm đến tính mạng. Phải ngừng dùng IMAO ít nhất 14 ngày mới được bắt đầu dùng venlafaxin và phải ngừng dùng venlafaxin ít nhất 7 ngày mới bắt đầu dùng thuốc chống trầm cảm khác.

Thuốc chống đông máu: Tác dụng chống đông máu của warfarin có thể tăng lên khi dùng cùng với venlafaxin.

Thuốc chống sốt rét: Nhà sản xuất artemether cùng với lumefantrin khuyến cáo tránh dùng phối hợp với venlafaxin.

Thuốc điều trị bệnh tâm thần: Nồng độ clozapin tăng trong huyết tương khi dùng cùng với venlafaxin.

Thuốc dopaminergic (entacapon): Nhà sản xuất entacapon khuyên cẩn thận khi dùng phối hợp với venlafaxin.

Sibutramin: Tăng nguy cơ độc cho hệ thần kinh. Nhà sản xuất khuyên cẩn thận tránh dùng đồng thời.

Moclobemid (một thuốc ức chế MAO - A hồi phục được): Tránh dùng phối hợp. Phải có một thời gian từ 3 - 7 ngày nghỉ thuốc khi muốn dùng thuốc kia.

Thuốc serotonergic: Tăng nguy cơ gây hội chứng serotonin khi phối hợp các thuốc serotonergic với nhau, khi phối hợp một thuốc serotonergic với venlafaxin. Hội chứng serotonin xảy ra trong vài giờ hoặc vài ngày gồm có: vật vã, vã mồ hôi, ỉa chảy, sôt, tăng phản xạ gân xương, mất điều phối, thay đổi trạng thái tâm thần (lú lẫn, hung cảm nhẹ), rung giật cơ, rét run hoặc run, loạn nhịp tim, hôn mê, đông máu rải rác nội mạch, tăng hoặc giảm huyết áp, suy thận, suy thở, co giật và sốt cao.

Cimetidin: Gây ức chế enzym chuyển hóa venlafaxin ở gan nhưng nó không ảnh hưởng tới chất chuyển hóa có hoạt tính của venlafaxin là O-desmethyl venlafaxin, chất này có trong huyết tương với nồng độ cao. Do đó các nhà sản xuất khuyên cẩn thận khi sử dụng đồng thời venlafaxin với cimetidin chỉ cần theo dõi các triệu chứng lâm sàng đối với những bệnh nhân cao tuổi, suy chức năng gan hoặc trước đó đã từng bị tăng huyết áp.

Độ ổn định và bảo quản

Venlafaxin được bảo quản trong bao bì kín, ở nơi khô ráo, nhiệt độ 20 - 25 °C.

Quá liều và xử trí

Quá liều: Hôn mê, ngủ lịm, ngủ gà, thay đổi điện tâm đồ, loạn nhịp tim và xuất huyết nặng.

Xử trí: Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Dùng than hoạt, rửa dạ dày nếu phát hiện sớm. Biện pháp chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ hô hấp.

Do thể tích phân bố của venlafaxin lớn trong cơ thể, nên gây lợi niệu, thẩm phân, thận nhân tạo hoặc thay đổi máu có thể không có ích.

Thông tin qui chế

Venlafaxin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Efexor XR; Venlixor 75.

VERAPAMIL

Tên chung quốc tế: Verapamil.

Mã ATC: C08DA01.

Loại thuốc: Thuốc chẹn kênh calci nhóm non-dihydropyridin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao 40 mg, 80 mg, 120 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 120 mg, 180 mg, 240 mg.

Thuốc tiêm: Ống 5 mg/2 ml; 10 mg/4 ml và lọ 5 mg/2 ml; 20 mg/4 ml. Mỗi ml dung dịch chứa 2,5 mg verapamil hydrochlorid và 8,5 mg natri clorid hòa tan trong nước cất pha tiêm, pH 4,1 - 6,0.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Verapamil là một thuốc chẹn kênh calci, thuộc dẫn xuất phenylalkylamin và là thuốc chống loạn nhịp nhóm IV. Thuốc làm giảm dẫn truyền qua nút nhĩ thất, do đó làm chậm tốc độ đáp ứng nhịp thất nhanh, thường xuất hiện trong rung nhĩ và cuồng động nhĩ. Tác dụng chống đau thắt ngực chủ yếu là do giãn mạch vành và mạch ngoại vi, mặc dù thuốc cũng ức chế sự co thắt động mạch vành. Sự giảm sức kháng động mạch ngoại vi làm giảm tiêu thụ oxy ở tế bào cơ tim và giảm huyết áp.

Dược động học

Trên 90% liều uống được hấp thu, nhưng sinh khả dụng chỉ khoảng 20% vì chuyển hóa bước đầu qua gan mạnh, tạo ra ít nhất 12 sản phẩm, trong đó norverapamil vẫn còn chút hoạt tính. Verapamil có động học thải trừ 2 hoặc 3 pha, có thời gian bán thải cuối cùng là 2 - 8 giờ sau khi uống 1 liều đơn hoặc sau khi tiêm tĩnh mạch. Với liều lặp lại đường uống, thời gian bán thải có thể tăng lên 4,5 đến 12 giờ. Verapamil có tác dụng trong vòng 5 phút sau khi tiêm tĩnh mạch và trong vòng 1 - 2 giờ sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 1 - 2 giờ. Có sự khác nhau đáng kể về nồng độ thuốc trong huyết tương giữa các cá thể dùng thuốc. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương của verapamil là 90%. Khoảng 70% liều dùng được thải qua thận dưới dạng chất chuyển hóa, nhưng khoảng 16% được đào thải qua mật và qua phân. Dưới 4% được bài tiết dưới dạng không đổi. Verapamil qua được nhau thai và sữa mẹ.

Verapamil được sử dụng dưới dạng hỗn hợp racemic. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng dạng S-verapamil có hiệu lực mạnh hơn dạng racemic 3,3 lần và hơn dạng R-verapamil 11 lần. Vì thế, tác dụng của verapamil trên tim không chỉ liên quan đến nồng độ verapamil trong huyết tương, trừ với dạng S-verapamil và việc điều chỉnh nồng độ huyết tương sẽ ít có giá trị trong việc thiết lập mối liên quan giữa nồng độ thuốc với chế độ dùng đường uống đa liều.

Chỉ định

Điều trị đau thắt ngực các dạng: Cơn đau thắt ngực ổn định hoặc không ổn định, cơn đau Prinzmetal.

Điều trị và phòng ngừa nhịp nhanh kịch phát trên thất.

Tăng huyết áp vô căn.

Phòng nhồi máu cơ tim thứ phát trong các trường hợp không dung nạp hoặc chống chỉ định với thuốc chẹn beta-adrenergic mà không có suy tim.

Chống chỉ định

Rối loạn dẫn truyền nặng: Blöc nhĩ thất độ 2 hoặc 3, blöc xoang nhĩ, hội chứng suy nút xoang (trừ khi người bệnh có đặt máy tạo nhịp).

Nhịp chậm, suy tim mắt bù.

Nhịp nhanh thất.

Hạ huyết áp (huyết áp tâm thu < 90 mmHg).

Sốc tim.

Rung nhĩ, cuồng động nhĩ, hội chứng Wolf-Parkinson-White: Nguy cơ gây nhịp nhanh thất.

Nhồi máu cơ tim cấp có biến chứng: Tim chậm, hạ huyết áp nhiều, suy thất trái.

Bệnh cơ tim phi đại.

Dị ứng với verapamil.

Không dùng verapamil tiêm tĩnh mạch cùng với thuốc chẹn beta-adrenergic.

Thận trọng

Cần theo dõi và tùy theo đáp ứng của từng người bệnh. Độ an toàn và hiệu quả tương quan với liều. Vì hiệu lực và tính an toàn của liều cao (uống trên 480 mg/ngày) còn chưa được xác định, phải thận trọng, không nên vượt.

Vì verapamil chuyển hóa chủ yếu ở gan, nên nửa đời thải trừ kéo dài ở những người bệnh suy gan nặng. Cần giảm liều trên người bệnh suy gan. (Xem liều dùng cho bệnh nhân suy gan)

Thận trọng khi dùng verapamil để điều trị loạn nhịp tim ở trẻ em vì trẻ em có thể nhạy cảm hơn với chứng loạn nhịp do verapamil gây ra. (Xem liều dùng ở trẻ nhỏ).

Không được ngừng verapamil đột ngột, có thể làm nặng hơn cơn đau thắt ngực.

Thời kỳ mang thai

Chưa có công trình nào được kiểm chứng đầy đủ về dùng thuốc trong thời kỳ mang thai, nên thuốc chỉ dùng khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Verapamil được bài tiết vào sữa mẹ. Thuốc có tiềm năng gây phản ứng phụ cho trẻ nhỏ, khi mẹ dùng verapamil thì không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR ít xảy ra khi thuốc được dùng với liều điều trị. Một số phản ứng gặp khi tiêm tĩnh mạch nhiều hơn khi uống thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, nhịp tim chậm (< 50 lần/phút), блок nhĩ thất hoàn toàn.

Toàn thân: Đau đầu, mệt mỏi.

Thần kinh: Chóng mặt.

Hô hấp: Khó thở.

Tiêu hóa: Táo bón, buồn nôn.

Da: Phát ban.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đỏ bừng.

Tuần hoàn: Bốc nhĩ thất độ 2 và độ 3, hạ huyết áp thể đứng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Nhịp tim nhanh, co giật (đường tiêm).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Xem mục Quá liều và xử trí.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị đau thắt ngực

Liều thường dùng là 80 - 120 mg x 3 lần/ngày, một số người bệnh đau thắt ngực ổn định có thể đáp ứng với liều 80 mg x 3 lần/ngày, tuy nhiên liều thấp này không có hiệu quả đối với các trường hợp đau thắt ngực khi nghỉ hoặc đau Prinzmetal. Dạng giải phóng kéo dài có thể dùng tới liều 480 mg/ngày.

Điều trị và phòng ngừa nhịp nhanh kịch phát trên thất

Để xử trí cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất, thường dùng đường tiêm tĩnh mạch, tốt nhất là dùng dưới sự kiểm soát liên tục của huyết áp và ECG. Liều khởi đầu là 5 - 10 mg tiêm tĩnh mạch chậm trong 2 - 3 phút. Nếu cần thiết có thể tiêm tiếp một liều thứ hai 5 mg sau khi tiêm lần đầu 5 - 10 phút, hoặc 10 mg sau liều đầu 30 phút.

Liều uống để điều trị nhịp nhanh kịch phát trên thất là 120 - 480 mg/ngày, chia 3 - 4 lần, tùy theo mức độ nghiêm trọng và đáp ứng của người bệnh.

Tăng huyết áp vô căn

Liều khởi đầu đường uống là 240 mg/ngày, chia 2 - 3 lần tùy theo đáp ứng. Có thể tăng liều đến 480 mg/ngày.

Dạng giải phóng kéo dài cũng dùng liều tương tự.

Phòng ngừa nhồi máu cơ tim thứ phát

Để phòng nhồi máu cơ tim thứ phát, thường dùng verapamil dạng

giải phóng kéo dài, bắt đầu 1 tuần sau khi có nhồi máu cơ tim cấp (ở những người bệnh không có suy tim) với liều 360 mg/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ.

Dùng thuốc cho trẻ em

Verapamil có thể dùng để kiểm soát nhịp nhanh trên thất và tăng huyết áp ở trẻ em, mặc dù phải theo dõi cẩn thận, đặc biệt đối với trẻ sơ sinh.

Liều tiêm tĩnh mạch trong trường hợp loạn nhịp trên thất:

Trẻ em dưới 1 tuổi: 100 - 200 microgam/kg.

Trẻ em từ 1 đến 15 tuổi: 100 - 300 microgam/kg (tối thiểu tối đa: 5 mg).

Liều này phải được dùng trong ít nhất 2 phút, có thể lặp lại sau 30 phút nếu thấy cần thiết. Nếu người bệnh đã có đáp ứng tốt, cần ngay lập tức ngừng dùng đường tiêm.

Đường uống cho trường hợp loạn nhịp trên thất hoặc tăng huyết áp ở trẻ em:

Trẻ em dưới 2 tuổi: 20 mg x 2 - 3 lần/ngày.

Trẻ em trên 2 tuổi: 40 - 120 mg x 2 - 3 lần/ngày, tùy theo tuổi và theo đáp ứng.

Dùng thuốc cho người cao tuổi

Chưa đủ cơ sở để giảm liều thuốc ở người cao tuổi, bởi mặc dù có nghiên cứu cho thấy có sự tăng thời gian bán thải ở người cao tuổi và tăng nồng độ thuốc trong huyết tương, tuy nhiên đáp ứng lâm sàng của thuốc không liên quan trực tiếp đến nồng độ thuốc trong huyết tương.

Dùng thuốc cho người suy gan, suy thận

Verapamil chuyển hóa mạnh qua gan và cần được dùng thận trọng ở những người bệnh suy gan. Giảm liều xuống còn 1/3 so với liều thông thường đối với những người bệnh suy gan nặng.

Đối với các trường hợp suy thận: Được lực học và được động học không bị thay đổi nhiều, do đó không cần thiết phải giảm liều, kể cả trong các trường hợp phải chạy thận nhân tạo hoặc thẩm phân phúc mạc.

Tương tác thuốc

Verapamil cần dùng thận trọng với những thuốc cũng có tác dụng chống loạn nhịp, hoặc thuốc chẹn beta-adrenergic, đặc biệt không phối hợp verapamil đường tiêm với thuốc chẹn beta. Verapamil chuyển hóa mạnh qua gan và có thể xuất hiện tương tác với các thuốc ức chế hoặc cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc ở gan. Nước ép nho có thể làm tăng nồng độ verapamil trong huyết tương. Bán thân verapamil cũng có thể ảnh hưởng đến được động học của nhiều thuốc khác, do ức chế CYP3A4 và ảnh hưởng tới P-glycoprotein. Những thuốc bị ảnh hưởng bao gồm: Carbamazepin, cyclosporin, digoxin, midazolam, simvastatin và theophyllin; nồng độ cồn trong máu cũng có thể tăng khi dùng cùng verapamil.

Chi tiết về tương tác của verapamil có thể kể đến như sau:

Với các thuốc chống loạn nhịp: Verapamil có tương tác được lực học và được động học với nhiều thuốc chống loạn nhịp khác. Sốc tim và vòi tím thu đã thấy xuất hiện khi người bệnh được dùng thêm flecainamid trong khi đang điều trị bằng verapamil. Verapamil đường tiêm tĩnh mạch có thể gây hạ huyết áp nghiêm trọng khi người bệnh uống đồng thời quinidin, cả 2 thuốc này đều phong bế alpha-adrenergic receptor và verapamil có thể làm tăng nồng độ quinidin trong huyết thanh.

Với các kháng sinh: Độc tính cấp của verapamil đã xảy ra khi dùng đồng thời với ceftriaxon và clindamycin, với biểu hiện là ức chế tim hoàn toàn. Cơ chế được cho là do verapamil bị đẩy ra khỏi vị trí gắn protein huyết tương. Rifampicin, một thuốc gây cảm ứng enzym cũng được báo cáo là làm giảm nồng độ verapamil trong huyết tương. Để kiểm soát nhịp nhanh trên thất ở một người bệnh đang dùng rifampicin, verapamil đã phải cho tới liều 1,92 g và khi

ngừng dùng rifampicin, nồng độ huyết tương của verapamil trên người bệnh này đã tăng lên tới 4 lần. Một người bệnh đang dùng propranolol và verapamil đã xuất hiện chậm nhịp tim sau khi dùng thêm clarithromycin và người bệnh khác cũng tương tự sau khi dùng thêm erythromycin. Nguyên nhân chính của các tương tác này được cho là do các kháng sinh úc chế chuyển hóa verapamil.

Với thuốc chẹn beta: Verapamil đường uống và thuốc chẹn beta có thể được dùng phối hợp để điều trị đau thắt ngực và tăng huyết áp, tuy nhiên cả 2 thuốc đều làm giảm hoạt động của tim, do đó nếu dùng phối hợp cần thận trọng. Chậm nhịp tim, блок nhĩ thất, suy thất trái đã được báo cáo, kê cả với timolol đường nhò mắt. Những người bệnh có thiếu máu cơ tim hoặc suy tim nặng có nguy cơ cao hơn, cần đặc biệt lưu ý. Nguy cơ tăng lên khi phối hợp với verapamil đường tiêm tĩnh mạch, do đó cần ngừng điều trị bằng thuốc chẹn beta ít nhất 24 giờ trước khi bắt đầu với verapamil tiêm tĩnh mạch.

Verapamil làm tăng nồng độ huyết tương của propranolol và metoprolol. **Với digitalis:** Nồng độ ổn định của digitoxin tăng lên khoảng 35% sau 2 - 3 tuần dùng verapamil 240 mg. Độ thanh thải digitoxin ngoài thận và độ thanh thải toàn bộ giảm 29% và 27% tương ứng khi dùng cùng với verapamil.

Thuốc chống động kinh: Phenobarbital và phenytoin làm tăng độ thanh thải đường uống và đường tiêm tĩnh mạch của verapamil, giảm sinh khả dụng đường uống ở những người khỏe mạnh, giảm sự gắn của verapamil vào protein huyết tương. Cần chỉnh liều verapamil ở những người bệnh đang dùng phenobarbital hoặc phenytoin.

Verapamil làm tăng độc tính thần kinh của carbamazepin, có thể do verapamil úc chế chuyển hóa carbamazepin, làm tăng nồng độ carbamazepin tự do trong huyết tương, dẫn đến những hậu quả nghiêm trọng trên lâm sàng.

Thuốc chống kết tập tiểu cầu: Các thuốc úc chế kênh calci có thể úc chế chức năng tiểu cầu. Sử dụng verapamil cùng với aspirin trên 1 bệnh nhân 85 tuổi đã được báo cáo gây bầm máu và chảy máu sau phúc mạc sau 3 tuần dùng liệu pháp phối hợp.

Thuốc an thần: Đã có báo cáo về sự tăng nồng độ buspiron trên những người khỏe mạnh trước đó dùng diltiazem hoặc verapamil.

Với benzodiazepin: Đã có báo cáo về sự tăng nồng độ định trong huyết tương của midazolam lên gấp đôi và kéo dài thời gian bán thải của thuốc này khi dùng đồng thời với diltiazem hoặc verapamil. Nên tránh cặp tương tác này, hoặc phải giảm liều midazolam khi dùng đồng thời với diltiazem hoặc verapamil.

Muối calci: Các muối calci có tính chất được lý đổi kháng với verapamil nên được dùng bằng đường tiêm tĩnh mạch để điều trị các phản ứng có hại của verapamil. Uống calci adipinat và calciferol đã gây rung nhĩ tái phát ở người đang dùng verapamil để điều trị rung nhĩ.

Thuốc úc chế thụ thể H₂: Chưa rõ tương tác được động học giữa cimetidin và verapamil, cũng chưa có tương tác đáng kể về mặt lâm sàng khi phối hợp 2 thuốc này. Tuy nhiên vẫn cần thận trọng khi dùng cimetidin ở những người bệnh đang điều trị bằng verapamil.

Độ ổn định và bảo quản

Trước khi sử dụng thuốc tiêm phải kiểm tra độ trong; thuốc bị biến màu phải loại bỏ vì mất tác dụng.

Thuốc tiêm: Bảo quản ở 15 - 30 °C, tránh ánh sáng, tránh để đóng băng. **Thuốc viên:** Bảo quản ở 15 - 25 °C, tránh ánh sáng. Trừ các trường hợp đặc biệt theo quy định của nhà sản xuất.

Tương kỵ

Verapamil kết tủa ở pH > 6. Thuốc tương kỵ với dung dịch aminophylin, natri bicarbonat, co-trimoxazol, albumin, amphotericin B, hydralazin hydrochlorid, natri nafcilin.

Quá liều và xử trí

Phải coi tất cả các trường hợp quá liều là nặng và phải được theo dõi liên tục ít nhất 48 giờ ở bệnh viện. Các biểu hiện lâm sàng muộn có thể thấy khi dùng viên tác dụng kéo dài. Verapamil làm chậm chuyển động dạ dày, ruột.

Xử trí: Điều trị hỗ trợ tim: Kích thích beta giao cảm hoặc tiêm tĩnh mạch dung dịch calci (calci gluconat 10%).

Dùng than hoạt trong trường hợp uống quá liều verapamil trong vòng 1 giờ. Có thể kết hợp với rửa dạ dày cho người lớn. Xem xét đến các phương pháp hỗ trợ chức năng sống và điều trị triệu chứng cho người bệnh. Hạ huyết áp có thể khắc phục bằng cách đặt người bệnh nằm ở tư thế chân cao, có thể truyền huyết tương song cản lưu ý đến sự quá tải ở tim. Nếu tình trạng huyết áp thấp không được giải quyết, phải bơ sung calci bằng đường tĩnh mạch. Liều khởi đầu là 10 - 20 ml dung dịch calci gluconat 10% tiêm hoặc truyền tĩnh mạch chậm. Có thể dùng glucagon. Nếu huyết áp vẫn thấp, bơ sung các thuốc cường giao cảm đường tĩnh mạch như isoprenalin, dopamin, hoặc noradrenalin là cần thiết. Chậm nhịp tim có thể được điều trị bằng atropin, isoprenalin, hoặc đặt máy tạo nhịp. Lọc máu ngoài thận không đào thải được verapamil.

Thông tin qui chế

Verapamil hydrochlorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân được ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Verarem 40.

VINBLASTIN

Tên chung quốc tế: Vinblastine.

Mã ATC: L01CA01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ông tiêm vinblastin sulfat hàm lượng 1 mg/ml; 10 mg/ml dùng để tiêm tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vinblastin là một alcaloid chiết xuất từ cây Dừa cạn (*Catharanthus roseus*) có tác dụng chống ung thư. Cơ chế tác dụng của thuốc còn chưa thật sáng tỏ, nhưng có lẽ tác dụng độc tố bào của vinblastin là do vinblastin gắn vào tubulin và úc chế sự tạo thành các vi ống; do đó úc chế sự tạo thành các thoï gián phân và dẫn tới ngừng phân chia tế bào. Thuốc có tác dụng ở các pha M và S. Vinblastin còn có thể ngăn sự tổng hợp acid nucleic và protein do úc chế sử dụng acid glutamic.

Vinblastin không được hấp thu ở óng tiêu hóa. Sau khi tiêm tĩnh mạch, vinblastin sulfat từ máu được nhanh chóng phân bố vào các mô của cơ thể, tập trung nhiều ở tiêu cầu. Thuốc gắn nhiều vào protein (99%). Thể tích phân bố: 27,3 lít/kg. Vinblastin ít qua hàng rào máu - não và không đạt nồng độ điều trị trong dịch não tủy. Thuốc cũng ít vào mô mỡ. Vinblastin được chuyển hóa nhiều ở gan bởi các izoenzym thuộc CYP3A của cytochrom P₄₅₀ để thành desacetyl vinblastin là chất có hoạt tính mạnh hơn vinblastin, tính trên cơ sở cùng khối lượng. Nửa đời đào thải: pha đầu là 4 phút; pha cuối là 25 giờ. Thuốc đào thải qua phân (95%) và nước tiểu (<1% dưới dạng thuốc không biến đổi).

Chỉ định

Sử dụng phối hợp với các thuốc khác (doxorubicin, bleomycin, dacarbazine) trong điều trị bệnh Hodgkin.

Sử dụng phối hợp với các thuốc khác (cisplatin, bleomycin, etoposid, ifosfamid) trong các phác đồ hóa trị liệu carcinoma không phải tế bào mầm của tinh hoàn.

Sử dụng một mình hoặc phối hợp với các thuốc khác (doxorubicin, daunorubicin) trong điều trị sarcom Kaposi ở người bệnh AIDS.

Sử dụng phối hợp với thuốc khác (cisplatin, methotrexat, doxorubicin) để điều trị ung thư bàng quang tiền triển.

Sử dụng phối hợp với thuốc khác (cisplatin, mitomycin) trong điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ.

Sử dụng phối hợp với thuốc khác (cisplatin, dacarbazin, interferon alpha, aldesleukin) trong điều trị u hắc tố di căn.

Chỉ định khác: Điều trị u lympho không Hodgkin giai đoạn cuối, u lympho mô bào, sarcom Kaposi, bệnh Letterer-Siwe, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư buồng trứng.

Chống chỉ định

Người bệnh giảm bạch cầu hạt rõ rệt, trừ phi đó là kết quả của bệnh đang được điều trị.

Người bệnh bị nhiễm khuẩn. Nếu có nhiễm khuẩn phải được điều trị trước khi bắt đầu điều trị bằng vinblastin.

Không được tiêm vào ống tuy sống.

Thận trọng

Vinblastin sulfat gây kích ứng rất mạnh. Thuốc chỉ được tiêm tĩnh mạch bởi người có kinh nghiệm tiêm thuốc; thuốc không được tiêm bắp, dưới da hoặc trong màng não tuy. Tiêm trong màng não tuy đã gây tử vong.

Vinblastin sulfat là một thuốc có độc tính cao. Thuốc phải được sử dụng dưới sự giám sát thường xuyên của thầy thuốc có kinh nghiệm trong điều trị bằng các thuốc độc tế bào.

Người bệnh suy mòn hoặc có những vùng loét trên da có thể dễ bị ảnh hưởng bởi tác dụng hạ bạch cầu của vinblastin. Vì vậy, phải dùng thuốc hết sức thận trọng cho người bệnh (đặc biệt là người bệnh cao tuổi) có những tình trạng bệnh nói trên.

Phải làm các xét nghiệm máu (tế bào, nồng độ acid uric, chức năng gan) hàng tuần hoặc ít nhất là trước mỗi liều vinblastin. Nếu số lượng bạch cầu giảm xuống dưới $2000/\text{mm}^3$, người bệnh phải được theo dõi cẩn thận về các dấu hiệu nhiễm khuẩn cho tới khi số lượng bạch cầu trở lại mức an toàn.

Phải cẩn thận, tránh để các dung dịch vinblastin sulfat tiếp xúc với mắt vì giác mạc có thể bị kích ứng nặng hoặc loét; nếu có tiếp xúc, phải rửa mắt ngay lập tức bằng nước.

Vì vinblastin chuyển hóa qua gan và đào thải ở mật, cần giảm liều cho người bệnh vàng da tắc mật hoặc có thương tổn tế bào gan.

Thời kỳ mang thai

Khi dùng cho người mang thai, vinblastin có thể gây độc cho thai. Thuốc chỉ được dùng ở thời kỳ mang thai khi tình trạng bệnh đe dọa tính mạng hoặc bệnh nặng mà các thuốc an toàn hơn không thể sử dụng được hoặc không có hiệu lực. Cần khuyên các phụ nữ có khả năng mang thai nên tránh có thai trong khi dùng vinblastin. Khi thuốc này được dùng trong thời kỳ mang thai hoặc người bệnh thụ thai trong khi dùng thuốc, thì cần thông báo cho người bệnh biết về tiềm năng nguy hại đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Trong thời gian điều trị vinblastin, nên ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nhiều tác dụng phụ của liệu pháp chống ung thư là không thể tránh khỏi. Một số tác dụng này (thí dụ giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu) hiện nay được sử dụng làm những thông số để giúp chinh liều cho từng cá nhân. Tần suất các tác dụng phụ thường liên quan đến liều.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim - mạch: Huyết áp tăng.

TKTW: Mệt mỏi.

Da: Rụng tóc.

Tiêu hóa: Táo bón.

Huyết học: Úc ché túy, giảm bạch cầu/giảm bạch cầu hạt (mức thấp nhất: 5 - 10 ngày; hồi phục: 7 - 14 ngày; phụ thuộc liều dùng).

Cơ - xương: Đau xương, đau hàm dưới, đau khối u.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Tim - mạch: Đau ngực, tai biến mạch não, thiếu máu mạch vành, bất thường trên điện tâm đồ, thiếu máu cơ tim, hiện tượng Raynaud.

TKTW: Trầm cảm, chóng mặt, nhức đầu, đặc thần kinh (kéo dài trên 24 giờ), co giật.

Da: Viêm da, nhạy cảm với ánh sáng, mẩn đỏ, nổi nốt phỏng.

Nội tiết - chuyển hóa: Vô tinh trùng, tăng acid uric, hội chứng không phù hợp hormon chống bài niệu (SIADH).

Tiêu hóa: Đau bụng, chán ăn, ỉa chảy, chảy máu đường tiêu hóa, viêm ruột xuất huyết, liệt ruột, rối loạn vị giác, buồn nôn, liệt ruột non, chảy máu trực tràng, viêm miệng, nôn.

Tiết niệu: Ứ nước tiểu.

Huyết học: Thiếu máu, giảm tiểu cầu (phục hồi sau vài ngày).

Tại chỗ: Viêm mô tế bào (nếu để thuốc thoát mạch), kích ứng, viêm tĩnh mạch (nếu để thuốc thoát mạch), phản ứng viêm do thuốc sau xạ trị (radiation recall).

Cơ - xương: Mất phân xạ của các gân sâu, đau cơ, loạn cảm, viêm thần kinh ngoại biên, mệt nhọc.

Mắt: Rung giật nhãn cầu.

Tai: Tồn thương thính giác, điếc, tồn thương tiền đình.

Hô hấp: Co thắt phế quản, khó thở, viêm họng - họng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tác dụng phụ chủ yếu của vinblastin là độc tính huyết học, tác dụng này hay gặp hơn là khi dùng vincristin. Giảm bạch cầu (giảm bạch cầu hạt) xảy ra phổ biến nhất và thường là yếu tố giới hạn liều trong điều trị bằng vinblastin. Giảm bạch cầu có thể không thành vấn đề khi dùng liều thấp trong điều trị duy trì; tuy nhiên khả năng tích lũy tác dụng cần được quan tâm. Số lượng bạch cầu thường xuống thấp nhất 4 - 10 ngày sau ngày cuối cùng dùng vinblastin và phục hồi nhanh trong vòng 7 - 14 ngày tiếp sau. Cần phải theo dõi cẩn thận tình trạng huyết học của người bệnh. Giảm tiểu cầu thường nhẹ và thoáng qua nhưng có thể có giảm tiểu cầu nặng, nhất là ở người bệnh đã được xạ trị hoặc hóa trị trước đó. Ở người bệnh có tế bào ác tính xâm nhập vào tuy xương, vinblastin có thể gây giảm đột ngột bạch cầu và tiểu cầu. Trong trường hợp này có thể phải ngừng thuốc; tuy nhiên có tác giả khuyên vẫn tiếp tục dùng vinblastin nếu chắc chắn là vinblastin có tiêu diệt các tế bào ung thư trong tuy. Người bệnh cũng có thể bị thiếu máu.

Người bệnh giảm bạch cầu cần được theo dõi chặt chẽ về dấu hiệu nhiễm khuẩn. Có thể phải dùng kháng sinh để hỗ trợ. Ở người bệnh giảm bạch cầu trung tính bị sốt, khởi đầu nên dùng kháng sinh phổ rộng, trong khi chờ đợi nuôi cây vi khuẩn và các xét nghiệm chẩn đoán thích hợp.

Tác dụng suy tủy xương của vinblastin có thể dẫn đến tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn, chậm lành bệnh và chảy máu lợi. Người bệnh phải được hướng dẫn giữ vệ sinh miệng trong thời gian điều trị.

Buồn nôn và nôn thường không quá 24 giờ và dễ dàng kiểm soát bằng thuốc chống nôn.

Vinblastin kích ứng mồ và có thể gây viêm tĩnh mạch và hoại tử. Tiêm thuốc ra ngoài mạch máu có thể gây đau và viêm mô tế bào. Phản ứng tại chỗ có thể nặng và kéo dài nhiều tuần đến hàng tháng. Tiêm tại chỗ hyaluronidase và chườm nóng vừa phải có thể làm giảm được các phản ứng tại chỗ do tiêm thuốc ra ngoài mạch. Tuy vậy một số thầy thuốc ưa điều trị thoát mạch bằng đắp gạc lanh, tiêm dung dịch natri clorid 0,9% để pha loãng và/hoặc tiêm hydrocortison tại chỗ.

Liệu lượng và cách dùng

Vinblastin chỉ được dùng theo đường tĩnh mạch.

Sau liều ban đầu, liều tiếp sau phải căn cứ vào đáp ứng lâm sàng, huyết học và vào độ dung nạp của người bệnh để xác định, nhằm đạt kết quả điều trị tối ưu với tác dụng phụ tối thiểu. Sau khi dùng thuốc, có thể có giảm bạch cầu, vì vậy dùng thuốc phải cách nhau ít nhất 7 ngày. Tuy nhiên, dù đã quá 7 ngày, vẫn không dùng liều vinblastin tiếp sau cho tới khi nào số lượng bạch cầu trở lại ít nhất là 4 000/mm^3 .

Thường cứ mỗi tuần tăng liều dùng thêm lên khoảng $1,8\text{ mg/m}^2$ cho người lớn hoặc $1,25\text{ mg/m}^2$ cho trẻ em, cho tới khi đạt đáp ứng điều trị mong muốn (thí dụ giảm kích thước khối u), khi số lượng bạch cầu giảm xuống còn khoảng 3 000/mm^3 , hoặc khi đã dùng tối liều tối đa hàng tuần $18,5\text{ mg/m}^2$ cho người lớn hoặc $12,5\text{ mg/m}^2$ cho trẻ em. Với đa số người bệnh là người lớn, liều tối ưu hàng tuần thường là $5,5 - 7,4\text{ mg/m}^2$; tuy nhiên giảm bạch cầu (số lượng bạch cầu khoảng 3 000/mm^3) có thể xảy ra ngay cả ở một số người bệnh dùng liều $3,7\text{ mg/m}^2$ mỗi tuần, còn một số người bệnh khác thì có thể dung nạp tới $18,5\text{ mg/m}^2$ mỗi tuần. Nên giảm liều cho người bệnh mới điều trị tia xạ hoặc hóa trị liệu; liều đơn của những người bệnh này thường không vượt quá $5,5\text{ mg/m}^2$.

Một khi đã xác định được liều gây giảm bạch cầu xuống còn 3 000/mm^3 , thì dùng liều duy trì mỗi tuần 1 lần cho người lớn thấp hơn khoảng $1,8\text{ mg/m}^2$ so với liều nói trên và thấp hơn khoảng $1,25\text{ mg/m}^2$ đối với trẻ em. Như vậy là người bệnh đã được dùng liều vinblastin tối đa không gây giảm bạch cầu. Điều trị vinblastin phải tiếp tục ít nhất 4 - 6 tuần, một số người bệnh, nhất là người mắc carcinom phải cần tới 12 tuần.

Liệu dùng ở trẻ em:

Bệnh Hodgkin: Ban đầu là 6 mg/m^2 . Các liều cách nhau 7 ngày trở lên.

Bệnh Letterer - Siwe: Ban đầu là $6,5\text{ mg/m}^2$. Các liều cách nhau 7 ngày trở lên.

Ung thư tinh hoàn: Ban đầu là 3 mg/m^2 . Các liều cách nhau trên 7 ngày trở lên.

Liệu cho người lớn:

Liều bắt đầu điều trị thường là $3,7\text{ mg/m}^2$ diện tích cơ thể, tiêm tĩnh mạch một lần. Cứ sau 7 ngày lại điều chỉnh liều dựa trên biểu hiện huyết học. Liều có thể tăng tới $5,5\text{ mg/m}^2$ (liều thứ 2); tới $7,4\text{ mg/m}^2$ (liều thứ 3); tới $9,25\text{ mg/m}^2$ (liều thứ 4) và $11,1\text{ mg/m}^2$ (liều thứ 5). Các liều cách nhau trên 7 ngày. Liều thường dùng là $5,5 - 7,4\text{ mg/m}^2/\text{lần}$. Mục đích của điều chỉnh liều là làm giảm bạch cầu xuống khoảng xấp xỉ $3000/\text{mm}^3$.

Bệnh Hodgkin (trị liệu phối hợp): Liều thường dùng là 6 mg/m^2 ; 2 tuần một lần.

Ung thư tinh hoàn (trị liệu phối hợp): Liều thường dùng là $0,11\text{ mg/kg/ngày}$ trong 2 ngày; lặp lại sau 3 tuần; hoặc $6\text{ mg/m}^2/\text{ngày}$ trong 2 ngày; lặp lại sau 3 - 4 tuần.

Ung thư bàng quang (trị liệu phối hợp): Liều thường dùng là 3 mg/m^2 vào các ngày thứ 2, 15, 22 và 28 trong chu kỳ điều trị 28 ngày. Lặp lại sau 3 - 4 tuần.

Ung thư tế bào hắc tố (trị liệu phối hợp): 2 mg/m^2 các ngày 1 - 4, và 22 - 25 của chu kỳ điều trị 6 tuần.

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (trị liệu phối hợp): 4 mg/m^2 vào ngày 1, 8, 15, 22 và 29; lặp lại sau 2 tuần.

Ung thư buồng trứng (trị liệu phối hợp): $0,11\text{ mg/kg/ngày}$ trong 2 ngày; lặp lại sau 3 tuần.

Ung thư tuyến tiền liệt (trị liệu phối hợp): $4\text{ mg/m}^2/\text{tuần}$, dùng trong 6 tuần; nghỉ 2 tuần rồi lặp lại (chu kỳ 8 tuần).

Điều chỉnh liều:

Không cần điều chỉnh liều ở người suy thận.

Điều chỉnh liều ở người suy gan:

Theo FDA, nếu bilirubin huyết thanh $>3\text{ mg/100 ml}$ thì dùng 50% liều. Có tác giả khuyên nếu bilirubin huyết thanh $>3,1\text{ mg/100 ml}$ hoặc các transaminase tăng cao hơn 3 lần mức bình thường thì không nên dùng thuốc.

Nếu bilirubin huyết thanh $1,5 - 3\text{ mg/100 ml}$ hoặc AST tăng (60 - 180 đơn vị): Giảm 50% liều.

Nếu bilirubin huyết thanh là $3 - 5\text{ mg/100 ml}$: Dùng 25% liều.

Nếu bilirubin huyết thanh $>5\text{ mg/100 ml}$: Không dùng thuốc.

Tương tác thuốc

Khi dùng vinblastin cùng với phenytoin, nồng độ phenytoin trong huyết thanh bị giảm, có lẽ do giảm hấp thu và tăng chuyển hóa của phenytoin. Do đó cần phải theo dõi nồng độ phenytoin và điều chỉnh liều lượng phenytoin.

Vinblastin được chuyển hóa bởi isoenzym CYP3A của cytochrom P₄₅₀. Dùng vinblastin cùng với các thuốc ức chế mạnh isoenzym này (như các thuốc chống nấm itraconazol, voriconazol), chuyển hóa của vinblastin có thể bị ức chế, dẫn đến xuất hiện sớm hoặc tăng mức độ nặng của các tác dụng phụ của thuốc. Nếu dùng đồng thời thì phải giảm liều vinblastin.

Vinblastin làm tăng nồng độ huyết thanh của tolterodin; phải giảm 50% liều tolterodin nếu dùng đồng thời.

Thận trọng khi dùng vinblastin đồng thời với thuốc chống nôn apretitant là thuốc có thể ức chế hoặc kích hoạt CYP3A.

Độc tính lây tai của thuốc tăng khi dùng đồng thời với các thuốc khác độc lây tai như các thuốc chống ung thư có platin. Phải rất thận trọng khi dùng các thuốc này.

Độc tính của thuốc tăng khi dùng đồng thời với erythromycin.

Dasatinib, lopinavir, chất ức chế P-glycoprotein, trastuzumab làm tăng nồng độ và tác dụng của vinblastin do ức chế CYP3A4.

Deferasirox, Echinacea, chất kích hoạt P-glycoprotein (những chất kích hoạt CYP3A4) làm giảm nồng độ vinblastin.

Vinblastin làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của mitomycin, natalizumab, vắc xin (sóng)

Vinblastin làm giảm nồng độ hoặc tác dụng của dabigatran etexilate, cơ chất của P-glycoprotein, vắc xin (khử hoạt).

Không dùng đồng thời vinblastin với natalizumab, vắc xin sống, cò St John.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ $4 - 8\text{ }^\circ\text{C}$, tránh ánh sáng.

Đựng dung dịch thuốc đã pha trong túi PVC làm mát đi 42 - 44% thuốc. Đựng dung dịch thuốc đã pha trong túi polybutadien làm mát 6% thuốc trong vòng 48 giờ.

Tương kỵ

Nếu trộn vinblastin cùng với furosemid trong cùng dây truyền hoặc bơm tiêm sẽ gây kết tủa ngay lập tức.

Quá liều và xử trí

ADR của vinblastin phụ thuộc vào liều dùng. Vì vậy nếu tiêm liều cao hơn liều được khuyến cáo, người bệnh có thể bị những ADR nói trên một cách quá mức. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Vì vinblastin bài xuất chủ yếu qua gan - mật, nên độc tính của thuốc có thể tăng khi bị suy gan. Việc chăm sóc hỗ trợ khi quá liều bao gồm: Theo dõi tim mạch, dùng thuốc chống co giật, phòng ngừa tắc ruột, xét nghiệm máu hàng ngày để xác định yêu cầu truyền máu và đề đánh giá nguy cơ nhiễm khuẩn. Tác dụng chủ yếu của quá liều vinblastin là suy tủy xương có thể đe dọa tính mạng. Không có thông tin về hiệu quả của thiam phen hoặc của cholestyramin trong điều trị quá liều.

Thông tin qui chế

Vinblastin sulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

VINCERISTIN

Tên chung quốc tế: Vincristine.

Mã ATC: L01CA02.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ông tiêm hoặc lọ chứa vincristin sulfat 0,5 mg/1 ml; 1 mg/1 ml; 2 mg/2 ml; 5 mg/5 ml.

Lọ bột đông khô 1 mg, 2 mg, 5 mg, kèm một ống dung môi pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vincristin, một alcaloid chống ung thư chiết xuất từ cây Dừa cạn (*Catharanthus roseus*) có tác dụng kích ứng mạnh các mô.

Cơ chế tác dụng còn chưa biết thật chi tiết, nhưng vincristin là chất ức chế mạnh tế bào. Thuốc liên kết đặc hiệu với tubulin là protein ống vi thể, phong bế sự tạo thành các thoi phân bào cần thiết cho sự phân chia tế bào. Do đó vincristin có tính đặc hiệu cao trên chu kỳ tế bào và ức chế sự phân chia tế bào ở gian kỳ (metaphase). Ở nồng độ cao, thuốc diệt được tế bào, còn ở nồng độ thấp, làm ngừng phân chia tế bào. Do thuốc có tính đặc hiệu với kỳ giữa của sự phân chia tế bào, nên độc lực với tế bào thay đổi theo thời gian tiếp xúc với thuốc. Nhờ có nửa đời thai trù dài và độ lưu giữ thuốc cao trong tế bào, nên không cần thiết phải truyền kéo dài.

Sự kháng vincristin có thể xuất hiện trong quá trình điều trị và sự kháng chéo cũng thường xảy ra giữa các thuốc vincristin, vindesin và vinblastin, nhưng sự kháng chéo này thường không hoàn toàn.

Dược động học

Vincristin được hấp thu kém ở ống tiêu hóa. Ở người bệnh có chức năng gan và chức năng thận bình thường, sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh 2 mg vincristin, nồng độ đỉnh huyết tương (khoảng 0,19 - 0,89 micromol) đạt hầu như tức thời và thuốc nhanh chóng phân bố vào các mô. Thuốc gắn nhiều vào protein (75%). Diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian của vincristin trong trường hợp truyền tĩnh mạch liên tục tăng so với tiêm tĩnh mạch nhanh cùng liều. Dược động học diễn ra theo một mô hình 2 ngăn mở, có pha phân bố ban đầu ngắn. Thể tích phân bố rất lớn (163 - 165 lít/m²) vì phân bố nhiều vào các mô và mật. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc và các chất chuyển hóa của thuốc nhanh chóng được phân bố khắp cơ thể, ít vào dịch não tủy và các mô mỏ. Thuốc gắn chặt ở mô, nhưng cũng dễ tách ra.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, nồng độ trong huyết thanh giảm theo ba pha. Nửa đời thai trù trung bình là 85 giờ, có thể thay đổi từ 19 đến 155 giờ. Pha cuối bị ảnh hưởng nhiều là do thể tích phân bố lớn và do giải phóng thuốc chậm ở các vị trí liên kết với các mô ở sâu. Nồng độ thuốc cao nhất ở gan, mật và lách. Dưới 10% liều dùng có thể thấy trong huyết tương sau khi tiêm được 15 - 30 phút. Vincristin bị chuyển hóa ở gan, bởi hệ thống enzym của cytochrom P₄₅₀, isoenzym CYP3A và CYP3A5. Vincristin và các chất chuyển hóa được đào thải chủ yếu qua mật và theo phân. Ở người lớn có chức năng gan và chức năng thận bình thường, sau khi tiêm tĩnh mạch, khoảng 70 - 80% liều được bài xuất qua phân; khoảng 10 - 20% được đào thải qua nước tiểu, trong đó <1% thuốc dưới dạng không thay đổi. Chuyển hóa thuốc giảm ở người bị suy gan. Do phân bố nhiều vào các mô, nên không thể loại bỏ được vincristin bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, bạch cầu cấp dòng tủy, bệnh Hodgkin, u lympho không Hodgkin, sarcom cơ vân, u nguyên bào thần kinh và u Wilm. Vincristin cũng tỏ ra có ích trong điều trị sarcom Ewing, u

sùi dương nấm, sarcom Kaposi, các sarcom mô mềm, sarcom xương, u melanin, đa u tủy, ung thư lá nuôi, ung thư trực tràng, não, vú, cổ tử cung, ung thư tuyến giáp và ung thư phổi tế bào nhô.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn cảm với alcaloid Dừa cạn hoặc tá dược.

Người bệnh có hội chứng Charcot-Marie-Tooth thể hủy myelin.

Người bệnh chiết xạ tia X vùng tĩnh mạch cửa và gan.

Bệnh lý thần kinh ngoại biên nghiêm trọng.

Vắc xin chống lại sốt vàng.

Người mang thai và cho con bú.

Thận trọng

Người bệnh có bệnh thiếu máu cơ tim.

Người bệnh vốn có bệnh thần kinh, thần kinh - cơ hoặc đang dùng thuốc có tác dụng độc lên thần kinh. Phải theo dõi chặt chẽ và điều chỉnh liều.

Người bệnh có suy giảm chức năng gan: Nồng độ thuốc tăng và nửa đời kéo dài, tác dụng phụ nặng hơn. Cần điều chỉnh liều ở những người bệnh này.

Người bệnh có bệnh hô hấp mạn tính có nguy cơ cao bị tác dụng phụ lên hô hấp.

Chỉ dùng thuốc theo đường tĩnh mạch.

Phải xét nghiệm công thức máu trước mỗi lần dùng thuốc. Nếu có giảm bạch cầu hoặc bị nhiễm khuẩn thì phải cân nhắc việc tiếp tục dùng thuốc. Đặc biệt phải theo dõi chặt chẽ người bệnh có dấu hiệu bị ức chế tuy do tri liệu trước đây hoặc do chính bệnh gây ra vì tăng nguy cơ bị giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu.

Vincristin có thể gây bệnh thận do acid uric là do làm khởi u lympho cấp bị phân hủy. Cần kiểm hóa nước tiểu, kiểm tra acid uric máu và dùng thuốc ức chế tổng hợp uric.

Nên dùng thuốc chống táo bón cho người bệnh.

Thận trọng khi dùng đồng thời với mitomycin vì nguy cơ co thắt phế quản cấp hoặc suy hô hấp cấp. Các phản ứng này có thể phát triển nhanh trong khi tiêm hoặc sau đó vài giờ, hoặc thậm chí có thể xảy ra chậm 2 tuần sau liều mitomycin cuối cùng. Các triệu chứng thường hồi phục nhưng một số trường hợp có thể không hồi phục. Dùng đồng thời với vắc xin sốt vàng có thể làm bệnh do vắc xin lan toàn thân và gây tử vong. Không nên dùng đồng thời.

Bệnh nhân bị mắc bệnh Charcot-Marie-Tooth.

Cần điều chỉnh liều ở người bệnh có suy giảm chức năng gan, bị vàng da tắc mật.

Người cao tuổi (nhạy cảm với các thuốc độc trên thần kinh).

Người bệnh đang dùng vincristin cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy do tác dụng phụ của thuốc lên hệ thần kinh.

Thời kỳ mang thai

Vincristin có thể gây tổn hại cho thai. Đối với phụ nữ còn khả năng sinh đẻ, cần dùng các biện pháp tránh thai thích hợp. Nếu người bệnh có thai trong thời gian dùng thuốc, cần cảnh báo với họ là thuốc gây tổn hại nặng cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa có thông báo về nồng độ vincristin trong sữa mẹ. Để thận trọng, phụ nữ phải dùng vincristin không được cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR >10/100

Da: Rụng tóc.

Thường gặp. 10/100 > ADR > 1/100

Tim mạch: Tăng hoặc hạ huyết áp thất đứng, tăng hoặc giảm huyết áp.

TKTW: Ức chế TKTW, lú lẫn, dị cảm, liệt dây thần kinh sọ, sốt, nhức đầu, mất ngủ, vận động khó khăn, co giật, hôn mê (trẻ em).

Da: Nổi mẩn.

Hô hấp: Khó thở, suy hô hấp cấp.

Nội tiết - chuyển hóa: Tăng acid uric máu.

Tiêu hóa: Đau bụng, chán ăn, chướng bụng, táo bón, liệt ruột (do độc tính thần kinh của thuốc), ia chảy, có vị kim loại, buồn nôn, loét miệng, nôn, sút cân.

Sinh dục - tiết niệu: Đờ bằng quang (do độc tính thần kinh), khó tiêu tiện, đái khó, đái nhiều, ứ nước tiểu.

Huyết học: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tuy bị ức chế (xuất hiện: 7 ngày, nặng nhất: 10 ngày; phục hồi: 21 ngày).

Tai chửa: Viêm tĩnh mạch, kích ứng mô và hoại tử mô nếu thuốc bị thoát.

Thần kinh - cơ - xương: Chuột rút, đau hàm, đau chi dưới, đau cơ, mỏi cơ, tê, mất phản xạ gân sâu.

Mắt: Thoái hóa dây thị, sợ ánh sáng.

Ít gặp, ADR <1/100

Hội chứng rối loạn bài tiết hormon chống bài niệu (ADH), viêm miếng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tác dụng có hại của vincristin phụ thuộc vào liều dùng ngay lúc đó và tổng liều tích lũy. Độc trên thần kinh là tai biến thường gặp nhất và là yếu tố làm hạn chế liều dùng. Bệnh thần kinh ngoại vi là chủ yếu. Nhưng nếu có dị cảm ở ngón chân ngón tay, thường rất hay xảy ra, thi cũng không nên ngừng thuốc mà nên giảm liều. Những triệu chứng nặng hơn như mất nhạy cảm, giảm cơ lực, mất phản xạ sâu và “bàn chân rũ” là các biểu hiện cần giảm liều. Một thử nghiệm thực tế là khuyên người bệnh đứng hoặc đi trên gót chân. Nếu người bệnh làm được thì có thể dùng liều tiếp theo.

Táo bón và liệt ruột thường gặp và thường kèm theo co cứng bụng. Nên dùng các chất làm mềm phân, thuốc nhuận tràng và thụt thảo. Vincristin có thể gây bệnh thận do acid uric nếu u bị tiêu quá nhiều. Khi xảy ra, cần kiềm hóa nước tiểu, kiểm soát tình trạng tăng acid uric huyết và phải dùng thuốc ức chế tổng hợp acid uric như allopurinol.

Độc tính trên thần kinh có liên quan đến liều dùng. Càng hết sức chú ý tính liều vincristin, vì quá liều có thể có hậu quả rất nghiêm trọng thậm chí tử vong. Người bệnh phải được thông báo về tác dụng độc trên thần kinh nếu dùng vincristin cho người bệnh đã có bệnh thần kinh từ trước hoặc dùng phối hợp với các thuốc khác độc trên thần kinh. Hầu hết người bệnh vẫn tồn tại triệu chứng thần kinh nhẹ ở ngón tay, ngón chân vài tháng sau khi ngừng điều trị.

Trường hợp vincristin gây tiết hormon chống bài niệu, cần hạn chế dùng dịch.

Liều lượng và cách dùng

Vincristin là thuốc có độc tính cao và chỉ số điều trị thấp. Thuốc phải do thầy thuốc có kinh nghiệm dùng thuốc độc với tế bào chỉ định và theo dõi và chỉ được tiêm bởi người có kinh nghiệm tiêm các thuốc loại này. Chỉ nên dùng vincristin khi thấy lợi ích do thuốc hơn hấn rủi ro có thể xảy ra.

Liều lượng

Vincristin thải trừ chậm nên có nguy cơ gây tích lũy nếu dùng lặp lại. Do đó ít nhất một tuần mới được dùng một lần.

Liều dùng cho người lớn:

Liều ban đầu khuyên dùng là $0,4 - 1,4 \text{ mg/m}^2$ tiêm tĩnh mạch (tối đa là 2 mg/m^2), mỗi tuần tiêm 1 lần. Hoặc cứ mỗi 4 tuần truyền tĩnh mạch $0,4 - 0,5 \text{ mg/ngày}$ trong 4 ngày. Hoặc cứ mỗi 4 tuần truyền $0,25 - 0,5 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$ trong 5 ngày. Giảm 50% liều dùng ở người bệnh có nồng độ bilirubin huyết thanh trên 3 mg/100 ml .

Liều dùng cho trẻ em:

Trẻ nặng $\leq 10 \text{ kg}$ hoặc diện tích cơ thể $< 1 \text{ m}^2$: Liều ban đầu là $0,05 \text{ mg/kg}$, tuần 1 lần; sau đó điều chỉnh liều.

Trẻ nặng $> 10 \text{ kg}$ hay diện tích cơ thể $\geq 1 \text{ m}^2$: $1 - 2 \text{ mg/m}^2$; tuần một lần, dùng trong 3 - 6 tuần. Liều tối đa 1 lần là 2 mg. Bei u nguyên bào thần kinh: Truyền tĩnh mạch liên tục cùng với doxorubicin $1 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$ trong 72 giờ.

Điều chỉnh liều ở bệnh nhân bị suy gan:

Bilirubin huyết thanh $1,5 - 3 \text{ mg/100 ml}$ hoặc AST 60 - 180 đơn vị: Dùng 50% liều.

Bilirubin huyết thanh $3 - 5 \text{ mg/100 ml}$: Dùng 25% liều.

Bilirubin huyết thanh $> 5 \text{ mg/100 ml}$ hoặc AST > 180 đơn vị: Không dùng thuốc.

Cách dùng

Hòa loãng bột vincristin trước khi tiêm trong natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% tối nồng độ từ $0,01 \text{ mg/ml}$ đến 1 mg/ml . Không thêm các dịch khác vào lọ thuốc. Rút dung dịch vincristin vào bơm tiêm chính xác khô để đo liều lượng cần thận. Trước khi tiêm phải kiểm tra bằng mắt xem dung dịch thuốc có bị biến màu hoặc có cặn, tua không.

Vincristin chỉ được tiêm tĩnh mạch. Không được tiêm bắp hoặc dưới da. Nếu tiêm trong màng cứng sẽ gây tử vong.

Dung dịch có thể tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch hoặc vào dây dẫn của bộ truyền tĩnh mạch đang truyền. Thời gian tiêm ít nhất là 1 phút.

Việc điều trị bằng vincristin cần được tiến hành dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc có kinh nghiệm lâu năm dùng hóa trị liệu chống ung thư. Cần phải có sẵn các phương tiện thích hợp để xử lý tai biến nếu xảy ra.

Khi thao tác với vincristin cần phải mặc áo choàng, đeo khẩu trang, đeo găng và đeo kính bảo vệ mắt.

Vấn đề cực kỳ quan trọng là kim phải luồn đúng vào lòng tĩnh mạch trước khi tiêm thuốc. Nếu thuốc thâm nhập vào mô xung quanh sẽ gây kích ứng. Khi đó cần ngừng tiêm ngay, chở thuốc còn lại phải tiêm vào tĩnh mạch khác. Dùng hyaluronidase và chườm nóng ở vùng thuốc ra ngoài mạch sẽ làm vincristin khuếch tán dễ hơn, làm giảm khó chịu và nguy cơ viêm tủy bào. Tránh thuốc nhiễm vào mắt, vì vincristin là chất kích thích mạnh có thể gây loét giác mạc. Nếu bị thuốc vào mắt, phải rửa mắt với nhiều nước.

Nếu không may dung dịch thuốc tiếp xúc với da hoặc niêm mạc, cần rửa kỹ ngay vùng tiếp xúc bằng xà phòng và nước. Phụ nữ mang thai không được thao tác với vincristin.

Phải dùng bơm tiêm có pit-tông vừa khít, ruột kim tiêm rộng để tránh tạo thành các bọt khí khi pha thuốc. Bọt khí cũng giảm nếu dùng thêm một kim thông khí khi pha thuốc.

Các vật liệu dùng để pha vincristin và các thứ khác có dính thuốc phải cho vào túi nilông dày rồi đốt.

Thuốc chỉ được dùng 1 lần. Phần thừa không dùng, phải vứt bỏ.

Tương tác thuốc

Đã gặp hội chứng suy hô hấp sau khi dùng vincristin phối hợp với mitomycin C. Khó thở có thể xuất hiện vài phút hoặc vài giờ sau khi dùng vincristin và có thể xảy ra 2 tuần sau khi dùng mitomycin C.

Độc tính trên thần kinh của vincristin tăng khi dùng cùng với các thuốc khác cũng độc trên thần kinh, chiếu tia X vùng tủy sống hoặc bị bệnh thần kinh.

Đã gặp nhồi máu cơ tim ở người bệnh dùng vincristin phối hợp với các hóa trị liệu chống ung thư khác sau khi chiếu tia X vùng trung thất.

Khi phối hợp với L-asparaginase, cần dùng vincristin 12 đến 14 giờ trước khi dùng enzym này để làm giảm độc tính. Dùng L-asparaginase trước vincristin sẽ làm giảm độ thanh thải của vincristin ở gan.

Dùng đồng thời phenytoin và vincristin sẽ làm nồng độ phenytoin trong máu giảm và làm tăng các cơn động kinh. Phải theo dõi sự

xuất hiện các cơn co giật do giảm hấp thu phenytoin ở óng tiêu hóa do vincristin. Tăng liều phenytoin phải dựa vào kết quả định lượng nồng độ phenytoin trong máu. Nếu có co giật có thể tạm dừng benzodiazepin chống co giật.

Ciclosporin làm tăng ức chế tuy và gây nguy cơ tăng lympho.

Tacrolimus làm tăng ức chế tuy và gây nguy cơ tăng lympho.

Tránh dùng đồng thời với vắc xin sống giảm độc lực vì có thể làm bệnh vắc xin lan toàn thân. Nên dùng vắc xin chết.

Dùng đồng thời vincristin và itraconazol (chất ức chế chuyển hóa thuốc) làm cho tác dụng có hại trên thần kinh của vincristin xảy ra sớm hơn và nặng hơn. Tương tác này là do ức chế chuyển hóa vincristin.

Vinceristin làm tăng sự thâm nhập của methotrexat vào các tế bào ác tính và nguyên tắc này đã được áp dụng để điều trị methotrexat liều cao.

Alopurinol có thể làm tăng tỉ lệ suy túy xương do thuốc độc với tế bào gây ra.

Vinceristin làm tăng tác dụng của thuốc chống đông.

Acid glutamic ức chế tác dụng của vincristin.

Dùng vincristin có thể ức chế cơ chế bảo vệ bình thường, vì vậy nếu dùng phối hợp với vắc xin virus sống sẽ làm tăng phát triển virus trong vắc xin, tăng tác dụng có hại, đồng thời làm giảm đáp ứng kháng thể của người bệnh với vắc xin. Tiêm chung gây miễn dịch cho các người bệnh này cần hết sức thận trọng sau khi xem xét kỹ tình trạng huyết học của người bệnh và thầy thuốc chỉ định dùng vincristin phải biết và đồng ý. Khoảng cách từ khi ngừng dùng vincristin đến khi dùng vắc xin phải từ 3 tháng đến 1 năm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản đê trong tủ lạnh từ 2 - 8 °C. Tránh đông lạnh và tránh ánh sáng. Dung dịch vincristin ổn định ít nhất trong 30 ngày ở nhiệt độ thường (20 - 25 °C). Để đảm bảo ổn định, dung dịch phải có pH từ 3,5 đến 5,5.

Để tránh nguy cơ nhiễm khuẩn, dung dịch tiêm hoặc truyền đã pha ra chỉ đê được 12 giờ.

Tương kỵ

Không bao giờ được pha lẫn vincristin với dung dịch nào khác ngoài dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dung dịch tiêm glucose 5% và không được pha loãng với các dung dịch làm tăng hoặc giảm pH ra ngoài khoảng 3,5 - 5,5.

Cần kiểm tra bằng mắt về các vật lạ và sự biến màu trước khi dùng thuốc tiêm bất kỳ lúc nào mà dung dịch và bình chứa cho phép.

Quá liều và xử trí

Tác dụng có hại do dùng vincristin ti lẻ với liều dùng; trong trường hợp quá liều (từ 3 mg/m² trở lên), các tác dụng phụ biểu hiện nặng rõ ràng.

Xử trí:

Phòng ngừa tác hại do hội chứng bài tiết hormon chống bài niệu không phù hợp (như hạn chế dùng dịch và dùng một thuốc lợi niệu có tác dụng trên quai Henle và trên óng lợn xa).

Phòng ngừa co giật bằng phenobarbital với liều chống co giật.

Phòng ngừa và điều trị liệt ruột.

Theo dõi hàng ngày về tim mạch.

Hàng ngày xác định công thức máu. Truyền máu nếu cần.

Thông tin qui chế

Vinceristin sulfate có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

V.C.S; Vincran.

VINORELBIN TARTRAT

Tên chung quốc tế: Vinorelbine tartrate.

Mã ATC: L01CA04

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch để tiêm tĩnh mạch 10 mg/ml (lọ 1 ml, 10 ml), 50 mg/5 ml (lọ 5 ml, 10 ml)

Viên nang mềm: 20 mg, 30 mg

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vinorelbine là thuốc bán tổng hợp từ các alcaloid cây Dừa cạn (*Catharanthus roseus*). Vinorelbine gắn vào tubulin là protein trong vi quản của suốt phân bào. Phức hợp tubulin-vinorelbine cản trở sự trùng hợp của các tiểu đơn vị tubulin nên các vi quản trong tế bào không được hình thành. Sự phân bào bị chặn lại ở các pha M và S. Thuốc cũng có thể ảnh hưởng lên hô hấp tế bào, lên hoạt tính ATPase, lên sự vận chuyển calci nhờ calmodulin, lên chuyển hóa của acid amin, AMP và glutation.

Vinorelbine được sử dụng dưới dạng muối tartrat nhưng liều được tính theo vinorelbine: 1,385 mg vinorelbine tartrat tương đương với khoảng 1 mg vinorelbine.

Dược động học:

Sau tiêm tĩnh mạch, dược động học của vinorelbine có 3 pha. Thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và nồng độ đỉnh huyết tương đạt sau 1,5 đến 3 giờ sau khi uống. Thức ăn không ảnh hưởng lên hấp thu vinorelbine. Nồng độ thuốc sau khi uống liều 60 và 80 mg/m² và nồng độ sau khi tiêm tĩnh mạch liều tương ứng là 25 và 30 mg/m² là tương đương nhau. Sinh khả dụng theo đường uống là 43 ± 14%. Thể tích phân bố là 25,4 - 40,1 lít/kg. Vinorelbine được phân bố rộng, đặc biệt là ở các mô phổi nhưng lại không thấy có ở hệ TKTW. Tỷ lệ gắn vào protein huyết tương là 13,5% nhưng chủ yếu là gắn vào các tế bào máu; trong đó khoảng 78% thuốc gắn vào tiểu cầu.

Vinorelbine được chuyển hóa bởi isoenzym CYP3A4 của cytochrom P₄₅₀. Chất chuyển hóa có tác dụng của thuốc là 4-O-deacetylvinorelbine (deacetylvinorelbine) được cho là do các carboxylesterase tạo ra. Nửa đời trung bình cuối cùng của vinorelbine vào khoảng 40 giờ. Vinorelbine và các chất chuyển hóa được đào thải chủ yếu ở phân (qua mật): 46%; một phần nhỏ (20% liều) được tìm thấy trong nước tiểu, chủ yếu dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ.

Ung thư vú tiến triển vùng hoạc di căn.

Chống chỉ định

Đi ứng với alcaloid dừa cạn và với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bạch cầu giảm (bạch cầu trung tính < 1 500/mm³);

Tiêu cầu < 75 000/mm³

Người bị nhiễm khuẩn nặng hoặc mới bị nhiễm khuẩn nặng.

Phụ nữ mang thai, cho con bú.

Suy gan nặng.

Tiêm chung.

Người đang xạ trị vùng gan.

Thận trọng

Vinorelbine là thuốc có độc tính cao và chỉ số điều trị thấp; đáp ứng điều trị thường đi kèm với dấu hiệu bị độc. Thuốc phải được sử dụng dưới sự giám sát thường xuyên của thầy thuốc có kinh nghiệm điều trị bằng thuốc có tác dụng độc lên tế bào và chỉ dùng thuốc khi lợi ích do dùng thuốc lớn hơn các nguy cơ có thể xảy ra.

Thận trọng khi dùng cho người đã được chiếu xạ trước đó và người có tùy đang phục hồi sau xạ trị.

Thận trọng khi dùng cho người có tiền sử hoặc đang có bệnh thần kinh.

Thận trọng khi dùng cho người bị bệnh gan hoặc bị suy gan vì dễ bị độc hơn. Phải theo dõi các thông số huyết học. Có thể phải giảm liều.

Thận trọng khi dùng cho người mắc bệnh phổi.

Nữ nhân viên y tế mang thai cần tránh bị phơi nhiễm vinorelbine. Nhân viên y tế phải mang đồ bảo hiêm (khẩu trang, kính, găng tay và tạp dề dùng 1 lần) pha thuốc, tiêm thuốc. Bom tiêm, dụng cụ truyền phôi được lắp chặt để tránh rò rỉ thuốc.

Thuốc rót ra ngoài phải được thâm và lau sạch. Tránh không để thuốc dây vào mắt; nếu bị thì phải rửa ngay mắt bằng dung dịch natri clorid 0,9%. Chất thải của người bệnh phải được xử lý cẩn thận.

Phải rất thận trọng khi dùng vinorelbine với thuốc gây độc lên tai như các thuốc chống ung thư có platin.

Thời kỳ mang thai và ở đàn ông

Không dùng cho phụ nữ mang thai. Trên động vật mang thai, vinorelbine gây chết phôi và thai và có tác dụng gây quái thai. Phụ nữ trong tuổi sinh đẻ phải tránh thai và nếu có thai phải báo cho thầy thuốc biết để dùng thuốc khác. Nếu bắt đầu có thai trong thời gian trị liệu bằng vinorelbine thì cần phải khám di truyền học để được tư vấn.

Trên nam giới: Vinorelbine có thể gây biến đổi gen, bởi vậy, đàn ông dùng vinorelbine phải được cảnh báo là không nên có con trong thời gian trị liệu cho đến 6 tháng sau khi chấm dứt trị liệu. Trước khi tiến hành trị liệu có thể tư vấn cho người bệnh bao quản tinh trùng trong ngân hàng tinh trùng phòng trường hợp vô sinh không hồi phục do dùng vinorelbine.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có được bài tiết trong sữa hay không. Phải ngừng cho con bú khi bắt đầu dùng vinorelbine.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Tại chỗ: Đau ở chỗ tiêm, kích ứng ở chỗ tiêm (đau, đỏ chỗ tiêm, tĩnh mạch mất màu, viêm tĩnh mạch).

Toàn thân: Mệt mỏi, sốt, đau.

Huyết học: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt (có phục hồi: Nặng nhất sau khi dùng thuốc 7 - 10 ngày, thường kéo dài 7 - 14 ngày), giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu.

Thần kinh - cơ: Nhược cơ, mất phản xạ gân xương, loạn cảm (tăng hoặc giảm cảm giác)

Da: Rụng tóc (độ 1 và 2 tới 35%, độ 3 và 4 từ 4 - 12%), da nhạt màu (mất sắc tố da).

Tiêu hóa: Ả chày, táo bón, buồn nôn, nôn, viêm miệng, viêm thực quản, chán ăn, đau, sốt.

Gan: Tăng bilirubin huyết, tăng phosphatase kiềm, tăng ASAT, ALAT.

Thận: Tăng creatinin huyết.

Thường hay gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Toàn thân: Nhiễm khuẩn.

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính có sốt, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt, suy tủy (nặng, nhất là nếu kết hợp với cisplatin).

Da: Nỗi mẩn da, ngứa, nổi mày đay, đỏ ở đầu chi, viêm da dị ứng.

Tiêu hóa: Liệt ruột.

Tim - mạch: Đau ngực, viêm tĩnh mạch.

Hô hấp: Phản ứng dị ứng ở phế quản, khó thở, co thắt phế quản.

Thần kinh: Mất phản xạ gân cơ sâu, bệnh thần kinh ngoại biên (tăng hoặc giảm cảm giác).

Cơ - xương - khớp: Đau cơ, đau khớp, đau hàm.

Hiếm gặp, ADR < 1/10 000

Tại chỗ: Hoại tử chỗ tiêm.

Toàn thân: Nghiêm khuỷn huyết.

Tiêu hóa: Viêm tụy, tắc ruột do liệt ruột, thủng ruột non, hoại tử ruột.

Tim - mạch: Nhồi máu cơ tim, rối loạn điện tâm đồ, cơn đau thắt ngực, thiếu máu cơ tim.

Hô hấp: Co thắt phế quản, bệnh phổi kẽ, hội chứng suy hô hấp cấp.

Thần kinh - cơ: Đau hàm - mặt, hội chứng Guillain-Barré.

Tai: Giảm thính lực, rối loạn tiền đình.

Nội tiết: Hội chứng rối loạn bài tiết ADH.

Hóa sinh: Hạ natri huyết.

Khác: Chảy máu băng quang.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đa số tác dụng phụ của vinorelbine có thể phục hồi được. Nếu có các tác dụng phụ nặng trong khi dùng vinorelbine thì phải ngừng dùng thuốc hoặc phải giảm liều và áp dụng các biện pháp phù hợp. Phải thận trọng nếu sử dụng lại và đề phòng khả năng bị độc trở lại (xem phần Điều chỉnh liều).

Dặn người bệnh không tiêm vắc xin trong quá trình dùng thuốc (do thuốc ức chế miễn dịch).

Nói rõ các tác dụng độc của thuốc, các triệu chứng của bị độc (nhất là các triệu chứng đòi hỏi cấp cứu như suy hô hấp, co thắt phế quản, thủng ruột...) cho người bệnh và dặn phải báo ngay cho thầy thuốc để có can thiệp kịp thời.

Nếu tiêm tĩnh mạch: Phải thật chắc chắn là kim tiêm hoặc ống catheter đã nằm trong lòng mạch thì mới bom thuốc để tránh thuốc ra ngoài gây hoại tử mô và/hoặc viêm tĩnh mạch. Ngừng truyền ngay nếu nghi ngờ thuốc ra ngoài mạch máu và hút dịch ra khỏi catheter càng nhiều càng tốt. Dánh giá tổn thương. Pha loãng hyaluronidase trong dung dịch natri clorid 0,9% để có nồng độ 15 đơn vị/ml rồi tiêm 150 đơn vị vào vùng bị thoát thuốc ra ngoài. Nếu cần thì chườm nóng. Nếu bị tổn thương nặng thì có thể cần can thiệp phẫu thuật để cắt bỏ chỗ dính.

Để tránh các phản ứng tại chỗ: Nên tiêm tĩnh mạch trong thời gian từ 6 đến 10 phút, không nên tiêm lâu tới 20 phút; nếu truyền tĩnh mạch thì nên truyền nhanh 100 ml dịch trước truyền thuốc và sau khi đã truyền xong thuốc thì truyền tiếp 400 ml dịch có thêm dexamethason.

Nếu bị hội chứng rối loạn bài tiết ADH: Điều trị hỗ trợ, hạn chế truyền dịch, kiểm soát chặt chẽ nước và điện giải.

Nếu bị suy tủy: Dùng yếu tố kích thích tạo máu để làm giảm hiện tượng giảm bạch cầu hạt: Filgrastim 5 microgam/kg/ngày tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch; Sargramostim: 250 microgam/m²/ngày truyền tĩnh mạch trong 4 giờ. Theo dõi công thức máu toàn phần.

Nếu bị độc thần kinh: Điều trị triệu chứng. Các triệu chứng thường cục bộ và hồi phục hoàn toàn sau khi ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc phải do thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm chỉ định và giám sát trong khi dùng. Phải làm xét nghiệm huyết học, làm công thức máu toàn phần trước mỗi đợt dùng thuốc. Phải đánh giá chức năng tim (diện tâm đồ), cân bằng nước và điện giải trước mỗi đợt dùng thuốc.

Thuốc được dùng theo đường tĩnh mạch hoặc uống. Không tiêm bắp và tiêm dưới da vì gây rất đau. Tuyệt đối không được tiêm thuốc vào trong ống sống.

Dung dịch để pha loãng thuốc là dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch glucose 5%.

Khi dùng theo đường uống, phải nuốt cùng với nước; nên uống thuốc sau bữa ăn. Không nhai vỡ, không mút viên nang. Liều thường dùng là 60 mg/m² (tối đa: 120 mg), tuần 1 lần trong 3

tuần. Các liều tiếp theo có thể được tăng lên tới 80 mg/m^2 (tối đa 160 mg) căn cứ vào số lượng bạch cầu trung tính. Liều và phác đồ thay đổi tùy theo trị liệu kết hợp.

Ung thư phổi không phải tế bào nhô:

Điều trị bước 1 ung thư phổi không phải tế bào nhô giai đoạn tiền triển, không cắt bỏ được (giai đoạn III/IV) kết hợp với cisplatin: Vinorelbine 25 mg/m^2 , tuần 1 lần, tiêm tĩnh mạch trong 6 - 10 phút cùng cisplatin truyền tĩnh mạch $100 \text{ mg/m}^2/\text{lần}$; cứ 4 tuần dùng 1 lần. Có thể phải giảm liều của cả 2 thuốc nếu bị ADR. Hoặc theo phác đồ: 30 mg/m^2 , tuần 1 lần tiêm tĩnh mạch trong 6 - 10 phút; cisplatin 120 mg/m^2 vào ngày 1 và ngày 29; sau đó 6 tuần dùng 1 lần.

Với người bệnh bị ung thư phổi không phải tế bào nhô giai đoạn III không cắt bỏ được: Dùng kết hợp hóa trị và xạ trị, Hội Lâm sàng Ung thư Hoa Kỳ (ASCO) khuyên điều trị 2 - 4 chu kỳ, dựa vào khởi đầu bằng hóa trị có platinum; không dùng quá 4 chu kỳ hóa trị. Với người bệnh bị giai đoạn IV, số chu kỳ hóa trị bước 1 tối đa là 4 chu kỳ nếu không có đáp ứng với thuốc và là 6 chu kỳ nếu có đáp ứng với thuốc.

Đơn trị liệu điều trị bước 1 ung thư phổi không phải tế bào nhô tiền triển, không phẫu thuật được (giai đoạn IV): 30 mg/m^2 , tuần 1 lần, tiêm tĩnh mạch trong 6 - 10 phút. Thời gian trị liệu tối đa được ASCO khuyên là 4 tuần nếu không có đáp ứng điều trị và là 6 tuần nếu có đáp ứng điều trị.

Ung thư vú:

Đơn trị liệu điều trị ung thư vú giai đoạn tiền triển: Liều khởi đầu là $20 - 30 \text{ mg/m}^2/\text{tuần}$; truyền tĩnh mạch trong 20 - 60 phút. Hoặc $30 \text{ mg/m}^2/\text{tuần}$, tiêm/truyền tĩnh mạch trong 6 - 10 phút.

Dùng phối hợp với trastuzumab để điều trị ung thư vú giai đoạn tiền triển: Vinorelbine: 30 mg/m^2 hoặc 35 mg/m^2 tiêm tĩnh mạch 1 lần vào ngày 1 và ngày 8; chu kỳ 3 tuần 1 lần. Trastuzumab: 8 mg/kg ; truyền tĩnh mạch trong 90 phút ở đợt thứ 1; sau đó 6 mg/kg truyền tĩnh mạch trong 30 phút ở các đợt tiếp theo.

Điều chỉnh liều:

Với thuốc tiêm tĩnh mạch: Không dùng vinorelbine cho người ngay từ đầu đã có bạch cầu hạt $< 1\,500/\text{mm}^3 - 2\,000/\text{mm}^3$, hoặc tiêu cầu $< 75\,000/\text{mm}^3$.

Nếu bạch cầu hạt $\geq 1\,500/\text{mm}^3$: 100% liều khởi đầu.

Nếu bạch cầu hạt $1\,000 - 1\,499/\text{mm}^3$: 50% liều khởi đầu.

Nếu bạch cầu hạt $< 1\,000/\text{mm}^3$: Ngừng dùng; đếm bạch cầu hạt hàng tuần; nếu sau 3 tuần liên tiếp vẫn không tăng thì phải chấm dứt trị liệu.

Trong quá trình điều trị, nếu người bệnh có sốt và/hoặc nhiễm khuẩn huyết có giảm bạch cầu hạt hoặc đã phải ngừng dùng thuốc 2 tuần do giảm bạch cầu hạt thì các liều tiếp theo sẽ là:

Nếu bạch cầu hạt $\geq 1\,500/\text{mm}^3$: 75% liều khởi đầu.

Nếu bạch cầu hạt $1\,000 - 1\,499/\text{mm}^3$: 37,5% liều khởi đầu.

Nếu bạch cầu hạt $< 1\,000/\text{mm}^3$: Ngừng dùng; đếm bạch cầu hạt hàng tuần; nếu sau 3 tuần liên tiếp vẫn không tăng thì phải chấm dứt trị liệu.

Với thuốc uống: Không dùng liều khởi đầu 60 mg/m^2 cho người ngay từ đầu đã có số lượng tiêu cầu $< 75\,000/\text{mm}^3$ hoặc bạch cầu trung tính $< 1\,500/\text{mm}^3$.

Sau 3 tuần đầu, liều khuyên dùng cho tuần thứ 4 phải căn cứ vào số lượng bạch cầu trung tính trong 3 liều trước đây:

Nếu bạch cầu trung tính $> 1\,000/\text{mm}^3$ (cả 3 lần): 80 mg/m^2 .

Nếu bạch cầu trung tính ≥ 500 và $< 1\,000/\text{mm}^3$ (1 lần): 80 mg/m^2 .

Nếu bạch cầu trung tính ≥ 500 và $< 1\,000/\text{mm}^3$ (2 lần): 60 mg/m^2 .

Nếu bạch cầu trung tính $< 500/\text{mm}^3$: 60 mg/m^2 .

Tương tự như vậy, với bất kỳ liều nào sau đó được dự tính là 80 mg/m^2 , nếu số lượng bạch cầu trung tính $< 1\,500/\text{mm}^3$ và/hoặc

số lượng tiêu cầu là $75\,000 - 100\,000/\text{mm}^3$ thì phải hoãn trị liệu cho đến khi đã hồi phục. Nếu số lượng bạch cầu trung tính $< 500/\text{mm}^3$ hoặc có hơn một lần có kết quả là $500 - 1\,000/\text{mm}^3$ thì phải ngừng dùng thuốc cho đến khi hồi phục và giảm liều từ 80 mg/m^2 xuống còn $60 \text{ mg/m}^2/\text{tuần}$ cho 3 liều tiếp theo. Có thể tăng liều từ 60 mg/m^2 lên 80 mg/m^2 nếu số lượng bạch cầu trung tính không xuống dưới $500/\text{mm}^3$ hoặc có hơn 2 lần có kết quả là $500 - 1\,000/\text{mm}^3$ sau 3 liều 60 mg/m^2 .

Giảm liều ở người suy gan: Không cần thiết phải giảm liều ở người khi thăm dò qua chuyển hóa lidocain không thấy chức năng gan giảm rõ rệt. Có thể phải giảm 50% liều ở người bị suy gan nặng do di căn lan tỏa ở gan, mặc dù bilirubin tăng không nhiều. Các chế phẩm của Anh khuyến cáo nên giảm $1/3$ liều ở người bệnh bị suy gan nặng (bilirubin cao gấp 2 lần giới hạn trên của giá trị bình thường và/hoặc có transaminase cao hơn bình thường 5 lần), ở người bị khối u gan to (chiếm hơn 75% thể tích gan). Các nhà sản xuất Hoa Kỳ khuyên nên giảm 50% liều vinorelbine tiêm ở người bệnh có bilirubin toàn phần là $2,1 - 3 \text{ mg/100 ml}$ và giảm 75% liều ở người có bilirubin toàn phần $> 3 \text{ mg/100 ml}$.

Với thuốc uống, các nhà sản xuất Anh Quốc khuyến cáo liều mỗi tuần cho người bị suy gan như sau:

Suy gan nhẹ (bilirubin dưới $1,5$ lần giới hạn trên của giá trị bình thường và transaminase gấp $1,5 - 2,5$ lần giới hạn trên của giá trị bình thường): 60 mg/m^2 (liều chuẩn).

Suy gan vừa (bilirubin $1,5 - 3$ lần giới hạn trên của giá trị bình thường): 50 mg/m^2

Suy gan nặng: Chống chỉ định dùng.

Tương tác thuốc

Tránh dùng đồng thời vinorelbine với BCG, clozapin, conivaptan, natalizumab, pimecrolimus, pimozid, tacrolimus (dùng tại chỗ), vắc xin sống.

Vinorelbine làm tăng nồng độ/tác dụng của clozapin, leflunomid, mitomycin, natalizumab, pimozid.

Vinorelbine làm giảm nồng độ/tác dụng của BCG, coccidioidin (test bì), supileucel-T, các vắc xin bất hoạt, các vắc xin sống.

Vinorelbine có thể làm tăng hoặc làm giảm nồng độ/tác dụng của vắc xin sống.

Các thuốc làm tăng nồng độ/tác dụng của vinorelbine: Cisplatin, conivaptan, các thuốc ức chế CYP3A4, dasatinib, denosumab, gefitinib, itraconazol, các kháng sinh nhóm macrolid, paclitaxel, pimecrolimus, posaconazol, roflumilast, tacrolimus (dùng tại chỗ), trastuzumab, voriconazol.

Các thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của vinorelbine: Các thuốc kích thích CYP3A4, deferasirox, echinacea, các thảo dược kích thích CYP3A4, peginterferon alfa-2b, tocilizumab, có St. John.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản lọ thuốc trong tủ lạnh ở nhiệt độ $2 - 8^\circ\text{C}$, không để đông lạnh. Tránh ánh sáng. Ở nhiệt độ phòng (25°C), lọ thuốc nguyên vẹn ổn định tới 72 giờ. Dung dịch thuốc đã pha loãng bằng nước muối sinh lý hoặc glucose 5% để có nồng độ $1,5 - 3 \text{ mg/ml}$ (để tiêm) hoặc nồng độ $0,5 - 2 \text{ mg/ml}$ (để truyền tĩnh mạch) ổn định ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ.

Thuốc tương thích với chai lọ bằng thủy tinh không màu, các túi chất dẻo PVC hoặc acetat vinyl, dụng cụ truyền và ống dây truyền PVC.

Trong khi chờ đợi để tiêm hoặc truyền cho người bệnh, các dung dịch vinorelbine đã pha loãng phải để riêng biệt để tránh nhầm lẫn khi sử dụng, nhất là phải cách biệt với các thuốc tiêm vào ống sống.

Tương kỵ

Không pha thuốc bằng các dung dịch kiềm vì gây tua.

Không pha lẫn vinorelbine với bất kỳ thuốc nào.

Quá liều và xử trí

Liều 240 - 300 mg/m² gây suy tụy nặng và tử vong.

Các biểu hiện của quá liều tương tự như các ADR. Liều cao hơn 10 lần liều khuyên dùng (30 mg/m²) đã gây liệt ruột, viêm miệng, viêm thực quản, tủy vô sán, nhiễm khuẩn huyết, liệt và tử vong. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho vinorelbine. Điều trị triệu chứng, hỗ trợ.

Nếu uống quá liều: Gây nôn, rửa dạ dày, dùng than hoạt.

Với biểu hiện thần kinh: Điều trị triệu chứng.

Thông tin qui chế

Vinorelbine có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Navelbine; Vinorelbine "Ebewe"; Vinorelsin.

VITAMIN D VÀ CÁC THUỐC TƯƠNG TỰ

Tên chung quốc tế: Vitamin D and analogues.

Mã ATC: A11C C01 (Ergocalciferol);
A11C C02 (Dihydrotachysterol);
A11C C03 (Alfacalcidol);
A11C C04; D05A X03 (Calcitriol);
A11C C05 (Colecalciferol);
A11C C06 (Calcifediol);
H05BX02 (Paricalcitol).

Loại thuốc: Vitamin hòa tan trong mỡ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Một đơn vị quốc tế vitamin D có 25 nanogram ergocalciferol hay colecalciferol, nghĩa là 1 mg colecalciferol hoặc ergocalciferol tương đương với 40 000 đơn vị quốc tế vitamin D.

Ergocalciferol:

Nang: 1,25 mg (Drisdol).

Dung dịch uống: 0,2 mg/ml (Calciferol, Drisdol).

0,01 mg/giọt (Sterogyl); 15 mg/1,5 ml (Sterogyl 15A và Sterogyl 15H).

Viên nén: 1,25 mg (Calciferol).

Dung dịch để tiêm bắp: 12,5 mg/ml (Calciferol).

15 mg/1,5 ml (Sterogyl 15H).

Colecalciferol

Dung dịch uống: 7,5 microgam/giọt (Adrigyl).

Dung dịch uống và tiêm bắp: 5 mg/ml (Vitamin D₃ BON).

Alfacalcidol:

Nang: 0,25 và 1 microgam (Un - alfa).

Dung dịch uống: 2 microgam/ml (Un - alfa).

Dung dịch tiêm tĩnh mạch: 2 microgam/ml (Un - alfa).

Calcifediol:

Nang: 0,02 và 0,05 mg (Calderol).

Dung dịch uống: 5 microgam/giọt (Dedrogyl).

Calcitriol:

Nang: 0,25 và 0,5 microgam (Rocaltrol).

Dung dịch tiêm tĩnh mạch: 1 microgam/ml và 2 microgam/ml (Calcijex).

Dihydrotachysterol:

Nang: 0,125 mg (Hytakerol).

Dung dịch uống đậm đặc: 0,2 mg/ml (DHT intensol).

Viên nén: 0,125; 0,2 và 0,4 mg (DHT).

Được lý và cơ chế tác dụng

Thuật ngữ vitamin D dùng để chỉ một nhóm các hợp chất sterol có cấu trúc hóa học tương tự nhau và có hoạt tính phòng ngừa

hoặc điều trị còi xương. Các hợp chất đó bao gồm: Ergocalciferol (vitamin D₂), colecalciferol (vitamin D₃), alfacalcidol (1 alpha-hydroxycolecalciferol), calcifediol (25-hydroxycolecalciferol), calcitriol (1 alpha, 25-dihydroxycolecalciferol) và dihydrotachysterol. Các chất này ở các dạng hoạt động (1,25-dihydroxyergocalciferol, 1,25-dihydroxycolecalciferol (calcitriol) và 25-hydroxydihydrotachysterol), cùng với hormon tuyến cận giáp và calcitonin điều hòa nồng độ calci trong huyết thanh. Các thuốc tương tự vitamin D mới gồm có: Doxercalciferol, falecalcitriol, maxacalcitol và paricalcitol. Vitamin D có tác dụng duy trì nồng độ calci và phosphor bình thường trong huyết thanh bằng cách tăng hấp thu các chất khoáng này từ thức ăn ở ruột non. Calcitriol (vitamin D được hoạt hóa) làm tăng hấp thu calci ở ruột non, nhưng chủ yếu ở tá tràng và hông tràng. Calcitriol cũng làm tăng hấp thu phosphor chủ yếu ở hông tràng và hồi tràng. Các dạng hoạt hóa của ergocalciferol, doxercalciferol và colecalciferol huy động calci từ xương vào máu và đẩy mạnh tái hấp thu phosphat ở ống thận và tác động trực tiếp lên các tế bào tạo xương để kích thích phát triển xương. Các dạng hoạt hóa của ergocalciferol và colecalciferol có tác dụng ức chế ngược đối với sự tạo thành hormon cận giáp (PTH). Paricalcitol đã được chứng minh làm giảm nồng độ PTH trong huyết thanh hoặc huyết tương.

Nhu cầu hàng ngày vitamin D ở người lớn ít và có thể đáp ứng chủ yếu bằng phơi nắng và/hoặc do thức ăn. Khẩu phần ăn hàng ngày khoảng 200 - 400 đơn vị vitamin D (5 - 10 microgam colecalciferol hoặc ergocalciferol) thường được coi là đủ đối với người lớn khỏe mạnh. Nhu cầu cũng có thể cao hơn ở người ít được tiếp xúc với ánh nắng như những người cao tuổi sống trong buồng kín.

Rất ít thức ăn trong thiên nhiên chứa vitamin D. Các nguồn chứa vitamin D gồm có cá nhiều mỡ, gan và mỡ của các động vật dưới nước (như hải cẩu, gấu bắc cực), dầu gan cá thu, cá tuyết, những nguồn khác có ít vitamin D hơn, gồm bơ, trứng và gan. Ở một số nước, sữa cho trẻ em được tăng cường vitamin D ở nồng độ 10 microgam/lít nhưng lượng vitamin D thay đổi rất nhiều trong các sản phẩm này. Quá trình nấu nướng không ảnh hưởng đến hoạt tính của vitamin D.

Thiếu vitamin D gây bệnh còi xương ở trẻ em và bệnh nhuyễn xương ở người lớn. Thiếu vitamin D làm giảm nồng độ ion calci trong máu, dẫn đến tăng PTH.

Nếu chưa xảy ra biến dạng vĩnh viễn ở xương, người lớn có khả năng hấp thu và hoạt hóa được ergocalciferol hoặc colecalciferol thì dùng các hợp chất này có thể hết hoàn toàn các dấu hiệu còi xương hoặc nhuyễn xương. *Calcitriol* hoặc *dihydrotachysterol* làm tăng hấp thu calci ở đường tiêu hóa, làm giảm nồng độ PTH tăng cao trong máu và phosphatase kiềm trong huyết thanh, điều chỉnh loạn dưỡng xương do thận, yếu cơ, và đau xương ở người suy thận mạn. *Calcifediol* làm tăng hấp thu calci ở đường tiêu hóa và tăng nồng độ calci trong huyết thanh, làm giảm nồng độ phosphatase kiềm trong huyết thanh và nồng độ PTH trong máu, làm giảm tiêu xương dưới màng xương, các dấu hiệu mô học của bệnh xương do cường cận giáp và các khiếm khuyết trong ngám chất khoáng. *Calcifediol* và *calcitriol* cải thiện bệnh viêm xương xơ nang tốt hơn nhuyễn xương ở người lớn bị loạn dưỡng xương do thận. *Doxercalciferol*, không giống ergocalciferol, không đòi hỏi phải hydroxyl hóa ở thận để hoạt hóa, nên có thể làm giảm nồng độ PTH trong huyết thanh hay huyết tương người bị suy thận mạn. *Paricalcitol* cũng làm giảm nồng độ PTH trong huyết thanh hoặc huyết tương ở người suy thận mạn. Paricalcitol cũng hiệu quả như calcitriol để ức chế tiết PTH; tuy nhiên, paricalcitol ít tác dụng đến nồng độ calci và phosphor trong huyết thanh vì có thể paricalcitol chỉ tăng ít hấp thu calci và phospho ở ruột.

Thúc năng sinh lý chính xác của vitamin D ở não, tim, tụy, tế bào đơn nhân, tế bào lympho hoạt hóa và da còn chưa biết mặc dù vitamin D có tác dụng chống tăng sinh và hỗ trợ biệt hóa mạnh. Hiện nay rất ít chứng cứ cho thấy thiếu hụt vitamin D dẫn đến các rối loạn lớn ở các cơ quan và hệ thống tế bào não trên. Khả năng thiếu hụt vitamin D có thể kết hợp với tăng nguy cơ bị ung thư đại tràng, vú và tuyến tiền liệt đã được đề xuất từ chứng cứ dịch tễ học từ người sống ở vùng cao, có nhung chứng cứ hiện nay còn quá hạn chế để chỉ ra dứt khoát là thiếu vitamin D là một nguy cơ gây ung thư.

Hiện nay có nhiều dạng và thuốc tương tự vitamin D. Lựa chọn dùng thuốc nào phụ thuộc vào nguyên nhân của bệnh và đặc tính của thuốc. Colecalciferol và ergocalciferol thường được coi có hiệu lực bằng nhau, có khởi đầu tác dụng chậm, và thời gian tác dụng tương đối dài, thường được dùng để phòng thiếu vitamin D do dinh dưỡng. Khi thiếu vitamin D do kém hấp thu ở ruột hoặc do bệnh gan mạn tính, cần phải dùng vitamin D liều cao có tác dụng được lý như calciferol phải dùng tối 1 mg/ngày (40 000 đv/ngày) nên dễ có nguy cơ nhiễm độc vitamin D. Các thuốc tương tự vitamin D mới thường thay thế ergocalciferol khi phải dùng liều được lý.

Dược động học:

Hấp thu: Vitamin D và các thuốc tương tự được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa nếu hấp thu mỡ bình thường. Các vitamin D₂ và D₃ đều được hấp thu từ ruột non, vitamin D₃ có thể được hấp thu tốt hơn. Mật cần thiết cho hấp thu vitamin D ở ruột. Vì vitamin D tan trong lipid nên được tập trung trong vi thể dường chắp, và được hấp thu theo hệ bạch huyết. Xấp xỉ 80% lượng vitamin D dùng theo đường uống được hấp thu theo cơ chế này. Hiện nay chưa rõ tuổi già có làm thay đổi hấp thu sinh lý vitamin D ở đường tiêu hóa không.

Nồng độ bình thường của 25-hydroxyvitamin D (các chất chuyển hóa của ergocalciferol và colecalciferol ở gan) trong huyết tương dao động từ 8 - 80 nanogam/ml. Nồng độ dưới 11 nanogam/ml được coi là thiếu hụt vitamin D ở trẻ sơ sinh, trẻ bú mẹ và trẻ em ít tuổi. Tuy nồng độ cần thiết để duy trì chuyển hóa bình thường calci và duy trì khối xương tốt nhất ở trẻ lớn và người trung niên còn chưa biết đầy đủ, nhưng đối với người cao tuổi có thể cần phải tăng lượng vitamin D đưa vào cơ thể để đạt được mục tiêu trên.

Sau khi uống calcifediol, nồng độ đỉnh của nó trong huyết thanh đạt được trong vòng 4 giờ.

Sau khi uống hoặc tiêm bắp ergocalciferol, tác dụng tăng calci huyết bắt đầu từ 10 - 24 giờ; tác dụng tăng calci huyết cao nhất vào khoảng 4 tuần sau khi cho hàng ngày một liều cố định và tác dụng của thuốc có thể kéo dài 2 tháng hoặc hơn.

Sau khi uống calcitriol, mất khoảng 2 giờ trước khi tăng hấp thu calci ở đường tiêu hóa. Tác dụng tăng calci huyết cao nhất khoảng 10 giờ và thời gian tác dụng của calcitriol là 3 - 5 ngày.

Sau khi uống dihydrotachysterol, calci tăng trong huyết thanh vài giờ sau và tăng cao nhất khoảng 2 tuần sau khi cho hàng ngày một liều cố định và khoảng một tuần sau khi cho một liều tấn công tiếp theo liều duy trì hàng ngày. Thời gian tác dụng của dihydrotachysterol khoảng 2 tuần.

Sau khi uống doxercalciferol hoặc sau khi tiêm tĩnh mạch doxercalciferol, chất này được CYP27 ở gan hoạt hóa thành 1,25-dihydroxyergocalciferol (1,25-dihydroxyvitamin D₂) là chất chuyển hóa chính thông qua cytochrom P₄₅₀ (CYP) izozym 27 ở gan. Hoạt hóa doxercalciferol không cần thận tham gia. Ở người khỏe mạnh, nồng độ đỉnh 1,25-dihydroxyergocalciferol trong máu đạt được trong vòng 11 - 12 giờ sau khi uống nhiều liều lặp lại 5 - 15 microgam doxercalciferol. Sau khi tiêm tĩnh

mạch một liều đơn 5 microgam doxercalciferol, nồng độ đỉnh 1,25-dihydroxyergocalciferol trong máu đạt được trong vòng 8 giờ. Sau khi uống paricalcitol (0,24 microgam/kg ở người khỏe mạnh), nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 630 picogam/ml đạt được trong vòng 3 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối 72%. Thức ăn làm chậm nồng độ thuốc đạt đỉnh (khoảng 2 giờ), nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của paricalcitol uống. Khi tiêm tĩnh mạch trực tiếp paricalcitol (0,24 microgam/kg ở người suy thận mạn), sau 5 phút đạt nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (khoảng 1850 picogam/ml).

Thẩm phân máu không tác động đến nồng độ paricalcitol trong huyết tương.

Phân bố: Sau khi hấp thu, ergocalciferol và colecalciferol vào máu thông qua vi thể dường chắp của bạch mạch và sau đó kết hợp chủ yếu với một alpha-globulin đặc biệt (protein gắn vitamin D). Các chất chuyển hóa (hydroxyl hóa) của ergocalciferol và colecalciferol cũng tuần hoàn trong máu kết hợp với cùng alpha-globulin. 25-hydroxyergocalciferol và 25-hydroxylcolecalciferol được dự trữ ở mỡ và cơ trong một thời gian dài. Khi vitamin D vào tuần hoàn toàn thân từ bạch mạch thông qua óng ngực hoặc từ da, vitamin D sẽ tích lũy ở gan trong vòng vài giờ. 25-hydroxyergocalciferol có thể được phân bố vào sữa sau khi dùng liều cao ergocalciferol; chưa biết calcifediol, calcitriol, hoặc paricalcitol có được phân bố vào sữa hay không.

Đào thải: Ở gan, ergocalciferol và colecalciferol được hydroxyl hóa ở ty lạp thể thành 25-hydroxyergocalciferol và 25-hydroxycalciferol (calcifediol) tương ứng. Các hợp chất này lại hydroxyl hóa ở thận nhờ enzym vitamin D 1-hydroxylase để tạo thành các chất chuyển hóa có hoạt tính 1,25-dihydroxyergocalciferol và 1,25-dihydroxycalciferol (calcitriol) tương ứng. Nửa đời của các chất chuyển hóa 25-hydroxy trong máu khoảng từ 10 ngày đến 3 tuần và nửa đời của các chất chuyển hóa 1,25-hydroxy khoảng 4 - 6 giờ. Tiếp tục chuyển hóa thêm ở thận để tạo thành các dẫn chất 1,24,25-trihydroxy. Trong số các thuốc tương tự tổng hợp, alphacalcidol, dihydrotachysterol và doxercalciferol được chuyển trực tiếp ở gan thành các chất chuyển hóa có hoạt tính (calcitriol, 25-hydroxydihydrotachysterol và 1,25-dihydroxyergocalciferol tương ứng). Sau khi uống paricalcitol, thuốc chuyển hóa mạnh. *In vitro* cho thấy paricalcitol được chuyển hóa nhờ các enzym ở gan và không ở gan, bao gồm cytochrome P₄₅₀ (CYP) izozym 24.3A4. và uridin diphosphat-glucuronosyltransferase (UGT) 1A4. Sau khi uống paricalcitol ở người có bệnh thận mạn, nửa đời trung bình là 17 - 20 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch paricalcitol với liều dao động từ 0,04 - 0,24 microgam/kg, nồng độ thuốc giảm nhanh trong 2 giờ đầu, tiếp theo là đào thải theo log-tuyến tính với nửa đời trung bình khoảng 14 - 15 giờ. Paricalcitol đào thải chủ yếu qua mật và phân. Paricalcitol không loại bỏ được bằng thẩm phân máu.

Các hợp chất vitamin D và các chất chuyển hóa chủ yếu đào thải qua mật và phân, chỉ một lượng nhỏ qua nước tiểu. Một ít qua tuần hoàn ruột gan nhưng có vai trò không đáng kể vào cơ chế duy trì vitamin D.

Chỉ định

Bổ sung cho khẩu phần ăn.

Còi xương hoặc nhuyễn xương do dinh dưỡng.

Giảm phosphat huyết gia đình (còi xương kháng vitamin D).

Còi xương phụ thuộc vitamin D.

Loạn dưỡng xương hoặc giảm calci huyết thứ phát do bệnh thận mạn.

Còi xương và nhuyễn xương do dùng thuốc chống động kinh.

Loãng xương do corticosteroid.

Suy cận giáp hoặc giả suy cận giáp.

Loãng xương.

Các chỉ định khác như luput thông thường, viêm khớp dạng thấp, vẩy nén: Chưa được chứng minh đầy đủ.

Chống chỉ định

Tiền sử mẫn cảm với vitamin D.

Tăng calci máu do bất cứ nguyên nhân nào

Sỏi thận kèm tăng calci niệu

Cường cản giáp tiên phát.

Thận trọng

Phải hết sức thận trọng khi dùng vitamin D cho người suy thận hoặc sỏi thận, bệnh tim, hoặc xơ vữa động mạch vì nếu những người này có tăng calci huyết, nguy cơ bệnh sẽ nặng lên.

Phải thận trọng khi dùng vitamin D cho người đang dùng glycosid trợ tim vì tăng calci huyết gây loạn nhịp tim ở các người bệnh này

Phải giám sát nồng độ phosphat trong huyết tương trong khi điều trị vitamin D để giảm nguy cơ calci hóa lạc chỗ. Cũng phải giám sát đều đặn nồng độ calci huyết đặc biệt ban đầu và khi có triệu chứng nghi nhiễm độc.

Thời kỳ mang thai

Tăng calci-huyết trong thời kỳ mang thai có thể gây dị dạng (hở van động mạch chủ, bệnh võng mạc và chậm phát triển tinh thần và thể lực) và suy cận giáp cho thai nhi. Sử dụng an toàn calcifediol, calcitriol, dihydrotachysterol, paricalcitol, hoặc ergocalciferol trong thời kỳ mang thai chưa được xác định; tuy nhiên, nguy cơ đối với bà mẹ và thai nhi do không được điều trị suy cận giáp hoặc giảm phosphat huyết có thể còn lớn hơn nguy cơ do dùng các thuốc tương tự vitamin D. Khẩu phần dinh dưỡng khuyến cáo đối với vitamin D (RDA) hiện nay là 600 dvqt (15 microgam).

Nếu khẩu phần ăn không đủ vitamin D hoặc thiếu tiếp xúc với bức xạ từ ngoại, nên bổ sung vitamin D tới liều RDA trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Vitamin D tiết vào sữa và nồng độ vitamin D trong sữa tương quan với lượng vitamin D trong huyết thanh của trẻ bú mẹ hoàn toàn. Vì vậy, không nên dùng vitamin D với liều lớn hơn liều RDA (600 dvqt hoặc 15 microgam) cho người cho con bú. Nên dùng vitamin D phụ thêm, nếu khẩu phần ăn không đủ vitamin D hoặc thiếu tiếp xúc với bức xạ từ ngoại. Nếu bà mẹ dùng vitamin D liều được lý, phải giám sát chặt chẽ tăng calci huyết và các dấu hiệu nhiễm độc vitamin D ở trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng vitamin D với liều không vượt quá nhu cầu sinh lý thường không độc. Tuy nhiên, có thể xảy ra quá liều vitamin D khi điều trị liều cao hoặc kéo dài hoặc khi tăng nhạy cảm với các thuốc tương tự vitamin D và sẽ dẫn đến những biểu hiện lâm sàng của tăng calci máu. Calcitriol (Biệt dược Rocaltrol) đã được dùng trong 15 năm với mọi chỉ định, tỷ lệ ADR rất hiếm (< 0,001%).

Nguy cơ tăng calci huyết và tăng phospho huyết :

Triệu chứng cấp: Chán ăn, nhức đầu, buồn nôn, nôn, đau bụng, táo bón.

Triệu chứng mạn: Calci hóa các mô mềm, loạn dưỡng calci-hóa, rối loạn thần kinh cảm giác.

Đối với Stegoryl 15H có chứa dầu lạc nên có thể gây sốc phản vệ, mày đay

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nên tránh điều trị quá tích cực giảm calci huyết, vì chuyển thành tăng calci huyết còn nguy hiểm hơn. Thường xuyên xác định nồng độ calci huyết thanh, nên duy trì ở mức 9 - 10 mg/decilít (4,5 - 5 mEq/lít). Nồng độ calci huyết thanh thường không được vượt quá 11 mg/decilít.

Trong khi điều trị bằng vitamin D, cần định kỳ đo nồng độ calci, phosphat, magnesi huyết thanh, nitơ urê máu, phosphatase kiềm máu, calci và phosphat trong nước tiểu 24 giờ.

Giảm nồng độ phosphatase kiềm thường xuất hiện trước tăng calci huyết ở người nhuyễn xương hoặc loạn dưỡng xương do thận.

Nên cho uống nhiều nước hoặc truyền dịch để làm tăng thể tích nước tiểu, nhằm tránh tạo sỏi thận ở người tăng calci niệu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Các thuốc tương tự vitamin D thường uống; tuy vậy, ergocalciferol có thể tiêm bắp và calcitriol, doxercalciferol và paricalcitol có thể tiêm tĩnh mạch.

Khi tính liều lượng cho các thuốc tương tự vitamin D, phải kể đến lượng ergocalciferol và colecalciferol từ thức ăn đưa vào cơ thể. Lượng này thay đổi tùy từng người. Phải dựa vào nguyên nhân và mức độ nặng của giảm calci-huyết để điều chỉnh liều và để duy trì nồng độ calci trong huyết thanh từ 9 - 10 mg/dl. Trong điều trị suy cận giáp, giả suy cận giáp và giảm phosphat huyết, khoảng cách giữa liều điều trị và liều nhiễm độc rất hẹp. Tăng calci huyết có thể xảy ra với bất cứ liều điều trị nào của thuốc tương tự vitamin D nên nhất thiết phải giám sát cẩn thận calci-huyết. Trong điều trị cường cản giáp, liều doxercalciferol và paricalcitol phải điều chỉnh theo từng người bệnh phụ thuộc vào nồng độ iPTH (PTH nguyên vẹn) trong huyết thanh hoặc huyết tương, nồng độ calci huyết thanh và tích của Ca huyết thanh (mg/dl) nhân với P huyết thanh (mg/dl) (Ca x P).

Trong khi điều trị bằng thuốc tương tự vitamin D, phải cho một lượng calci thỏa đáng thông qua chế độ ăn hoặc bổ sung thêm calci; tuy nhiên, cho calci quá nhiều có thể gây tăng calci huyết. Phải giảm liều thuốc tương tự vitamin D khi các triệu chứng tốt lên và trước khi các thông số sinh hóa và xương trở lại bình thường vì nhu cầu đối với thuốc tương tự vitamin D thường giảm khi xương lành. Đối với người bệnh liệt giường, đặc biệt trẻ em, đôi khi phải giảm liều để tránh tăng calci huyết.

Hiện nay có nhiều loại thuốc tương tự vitamin, chọn dùng thuốc nào phụ thuộc vào nguyên nhân của bệnh và đặc tính của thuốc. Để điều trị và dự phòng thiếu hụt vitamin D, ergocalciferol và colecalciferol thường được ưa dùng.

Liều lượng:

Bổ sung cho khẩu phần ăn và phòng còi xương:

Đối với trẻ bú mẹ hoàn toàn hay một phần, cho bổ sung 400 dvqt vitamin D bắt đầu vài ngày sau khi sinh; tiếp tục bổ sung suốt trong thời kỳ bú mẹ cho tới khi cai sữa và bắt đầu nuôi bằng sữa toàn phần hoặc sữa tăng cường vitamin D ngày ít nhất 1 lít. Tất cả các trẻ nào không bú mẹ mà tiêu thụ dưới 1 lít sữa hoặc sữa tăng cường vitamin D mỗi ngày, phải bổ sung thêm 400 dvqt vitamin D mỗi ngày. Trẻ em có nguy cơ cao thiếu hụt vitamin D (như kém hấp thu mỡ, dùng thuốc chống động kinh) cần phải bổ sung vitamin D liều cao hơn để đạt được tình trạng bình thường của vitamin D. Trẻ lớn hơn (thiếu niên), nếu hàng ngày không tiêu thụ 400 dvqt vitamin D từ sữa hoặc thức ăn tăng cường vitamin D cũng phải bổ sung thêm 400 dvqt vitamin D, nhưng hiện nay đã được khuyến cáo lại là 600 dvqt /ngày (tháng 11 năm 2010).

Hiện nay khẩu phần ăn được khuyến cáo (RDA) đối với vitamin D như sau: (theo Ban thực phẩm và dinh dưỡng Viện Y học thuộc các Viện hàn lâm quốc gia Mỹ 2010)

0 - 1 tuổi : 400 dvqt (10 microgam)

1 - 70 tuổi : 600 dvqt (15 microgam)

> 70 tuổi : 800 dvqt (20 microgam)

Phụ nữ mang thai : 600 dvqt (15 microgam)

Mẹ cho con bú : 600 dvqt (15 microgam)

Hoạt tính sinh học của 40 dvqt bằng 1 microgam

Ergocalciferol và colecalciferol

Còi xương hoặc nhuyễn xương do dinh dưỡng:

Dự phòng: Uống: Bổ sung cho chế độ ăn để dự phòng thiếu vitamin D ở người lớn và trẻ em: Uống 10 microgam (400 dvqt) hàng ngày. Liều có thể tăng lên 20 microgam (800 dvqt) đối với người ít phơi nắng, hoặc chế độ ăn thiếu vitamin D.

Điều trị bệnh còi xương và nhuyễn xương do dinh dưỡng: Trẻ em và người lớn (hấp thu bình thường): 25 - 125 microgam/ngày (1000 - 5000 dvqt) trong 6 - 12 tuần. Trẻ em kém hấp thu: 250 - 625 microgam/ngày (10 000 - 25 000 dvqt). Người lớn kém hấp thu: 250 - 7500 microgam/ngày (10 000 - 300 000 dvqt).

Giảm phosphat - huyết gia đình: (Còi xương kháng vitamin D)

Trẻ em: Ban đầu 1 000 - 2 000 microgam/ngày (40 000 - 80 000 dvqt) kèm bổ sung phosphat; liều hàng ngày tăng thêm 250 - 500 microgam (10 000 - 20 000 dvqt) cách nhau 3 - 4 tháng. Người lớn: 250 - 1 500 microgam/ngày (10 000 - 60 000 dvqt) kèm bổ sung phosphat.

Vì phải dùng ergocalciferol liều cao nên dễ gây nhiễm độc và tăng calci-huyết kéo dài, nên thường dùng dihydrotachysterol và calcitriol hơn.

Còi xương phụ thuộc vitamin D: Bổ sung thêm calci

Trẻ em: < 1 tháng tuổi: 25 microgam/ngày (1000 dvqt) trong 2 - 3 tháng; khi thấy trên X-quang xương đã lành, liều phải giảm xuống 10 microgam/ngày (400 dvqt/ngày)

Trẻ em 1 - 12 tháng tuổi: 25 - 125 microgam/ngày (1000 - 5 000 dvqt/ngày) trong 2 - 3 tháng. Khi thấy trên X-quang xương đã lành, liều phải giảm xuống 10 microgam/ngày (400 dvqt/ngày).

Trẻ > 12 tháng tuổi: 125 - 250 microgam/ngày (5 000 - 10 000 dvqt/ngày) trong 2 - 3 tháng. Khi trên X-quang xương đã lành, phải giảm liều xuống 10 microgam/ngày (400 dvqt/ngày).

Người lớn: 250 microgam - 1,5 mg (10 000 - 60 000 dvqt/ngày); có thể cần đến liều cao tới 12,5 mg/ngày.

Suy cận giáp: Trẻ em: 1,25 - 5 mg/ngày (50 000 - 200 000 dvqt) kèm bổ sung calci. Người lớn: 625 microgam - 5 mg/ngày (25 000 - 200 000 dvqt) kèm bổ sung calci.

Thiếu vitamin D kết hợp với bệnh thận mạn (giai đoạn 3: GFR 30 - 59 ml/phút - giai đoạn 4: GFR 15 - 29 ml/phút), mức 25-hydroxyvitamin D huyết thanh [25-(OH)D] < 30 mg/ml.

Nồng độ 25(OH)D huyết thanh 16 - 30 mg/ml:

Trẻ em: 2 000 dvqt hàng ngày trong 3 tháng hoặc 50 000 dvqt cách nhau 1 tháng trong 3 tháng. Người lớn: 50 000 dvqt cách nhau 1 tháng trong 6 tháng.

Nồng độ 25-(OH)D huyết thanh 5 - 15 mg/ml:

Trẻ em: 4 000 dvqt mỗi ngày trong 12 tuần hoặc 50 000 dvqt cách nhau 2 tuần trong 12 tuần. Người lớn: 50 000 dvqt /tuần trong 4 tuần, tiếp theo mỗi tháng một lần, trong 2 tháng.

Nồng độ 25-(OH)D huyết thanh < 5 mg/ml:

Trẻ em: 8 000 dvqt/ngày trong 4 tuần, tiếp theo là 4 000 dvqt/ngày trong 2 tháng hoặc 50 000 dvqt/tuần, trong 4 tuần, tiếp theo là 50 000 dvqt, 2 lần/tháng trong 2 tháng. Người lớn: 50 000 dvqt/tuần trong 12 tuần, sau đó mỗi tháng một lần trong 3 tháng.

Điều chỉnh liều: Giám sát 25(OH)D, nồng độ Ca và P huyết thanh. Nếu calci huyết >10,2 mg/dl hoặc nồng độ 25-(OH)D bình thường, phải ngừng điều trị. Nếu P huyết thanh vượt quá giới hạn cao theo tuổi hoặc 4,6 mg/dl (người lớn), bắt đầu cho liều pháp liên kết phosphat.

Loãng xương hay nhuyễn xương do dùng thuốc chống động kinh lâu dài: Uống 1 000 dvqt/ngày.

Loãng xương do dùng corticosteroid: Uống 50 000 dvqt 3 lần mỗi tuần.

Loãng xương: Uống 25 - 250 microgam/ngày, phối hợp với calci và fluorid.

Alfacalcidol

Cường cận giáp thứ phát:

Người bệnh chưa phải thâm phân: Người lớn: Ban đầu: Uống 0,25 microgam/ngày uống 1 lần trong 2 tháng, liều có thể tăng thêm 0,25 microgam/ngày cách nhau 2 tháng khi cần. Liều duy trì: Uống 0,5 - 1 microgam/ngày.

Ghi chú: Phải giám sát hàng tháng nồng độ Ca và P trong huyết thanh. Calci bổ sung không được quá 500 mg calci nguyên tố mỗi ngày. Nếu tăng calci huyết, phải giảm 50% liều và phải ngừng bổ sung calci cho tới khi nồng độ calci trở về bình thường.

Người bệnh thâm phân: Ban đầu, uống 1 microgam/ngày trong 4 tuần; tăng thêm 0,5 microgam/ngày cách nhau 2 đến 4 tuần khi cần, cho tới 1 - 2 microgam/ngày. Trong một số ít trường hợp, phải cần tới liều tối đa 3 microgam/ngày. Liều duy trì: Uống: 0,25 - 1 microgam/ngày.

Ghi chú: Phải giám sát nồng độ calci huyết thanh hàng tuần và ít nhất 2 lần một tuần trong thời gian điều chỉnh liều. Nếu thấy tăng calci huyết, phải ngừng thuốc cho tới khi nồng độ calci trở lại bình thường.

Dạng tiêm: Người lớn: Ban đầu, tiêm tĩnh mạch 1 microgam cho mỗi lần thâm phân, 2 - 3 lần/tuần, liều có thể tăng thêm cách nhau 1 tuần 1 microgam cho mỗi lần thâm phân khi cần, cho tới 12 microgam một tuần. Tổng thời gian điều chỉnh liều không được vượt quá 6 tuần. Liều duy trì: Tiêm tĩnh mạch 6 microgam/tuần. Liều có thể dao động từ 1,5 - 12 microgam/tuần.

Ghi chú: Giám sát nồng độ calci và P huyết thanh cách 2 tuần 1 lần. Nếu tăng calci huyết, phải ngừng thuốc.

Trẻ em từ 2 - 17 tuổi: Làm thâm phân: 10 - 20 nanogam/kg, uống hàng ngày (hạn chế phosphat trong chế độ ăn, dùng calci carbonat để liên kết với phosphat). Người bệnh chưa làm thâm phân: (1 tháng - 14 tuổi) liều đầu tiên 1 microgam, mỗi tuần uống 3 lần, các liều sau phải dựa vào nồng độ PTH huyết thanh (phạm vi dao động từ 0,5 - 3 microgam mỗi tuần uống 2 - 3 lần).

Còn xương phụ thuộc vitamin D: uống 0,75 - 1 microgam/ngày trong khoảng 2 năm.

Còn xương kháng vitamin D: 2 - 24 microgam/ngày. Liều thấp 1 microgam/ngày uống hàng ngày hoặc cách 1 ngày cũng hiệu quả. Các trường hợp này thường không đáp ứng với liều cao phosphat và vitamin D (ergocalciferol hoặc colecalciferol)

Suy gan: Nên dùng calcifediol hoặc calcitriol vì không cần phải hydroxyl hóa ở gan.

Calcifediol: Hiện nay không có trên thị trường.

Loạn dưỡng xương do thận:

Người lớn: Bắt đầu uống 300 - 350 microgam (0,3 - 0,35 mg) mỗi tuần, uống 1 lần hoặc chia ra cứ hai ngày 1 lần. Nếu cần, liều có thể tăng lên, cách nhau 4 tuần. Đa số người bệnh đáp ứng với liều 50 - 100 microgam (0,05 - 0,1 mg) mỗi ngày hoặc 100 - 200 microgam (0,1 - 0,2 mg) uống cách nhau; liều thấp 20 microgam (0,02 mg) có thể đủ cho người bệnh có nồng độ calci huyết thanh bình thường.

Trẻ em: Cho tới 2 tuổi, uống 20 - 50 microgam/ngày (0,02 - 0,05 mg/ngày). Từ 2 - 10 tuổi, uống 50 microgam/ngày (0,05 mg/ngày). Nếu suy cận giáp: Trẻ em < 10 tuổi, có thể cần liều 3 - 6 microgam/kg/ngày. Trẻ em từ 10 tuổi hoặc hơn: Xem liều người lớn.

Còn xương hay nhuyễn xương do dùng thuốc chống động kinh lâu dài: Người lớn: Uống 5 - 25 microgam/ngày (200 - 1 000 dvqt).

Trẻ em: 5 - 20 microgam/ngày (200 - 800 dvqt).

Loãng xương do dùng corticosteroid: 40 microgam/ngày. Trẻ em: bổ sung calci thỏa đáng (800 - 1500 mg mỗi ngày) và vitamin D (ít nhất 400 dvqt dưới dạng ergocalciferol thông qua chế độ ăn và bổ sung).

Calcitriol

Điều trị giảm calci huyết ở người bị bệnh thận mạn:

Bệnh thận mạn giai đoạn 3 (Tỷ lệ lọc cầu thận GFR 30 - 59 ml/phút): Người lớn: Uống 0,25 microgam/ngày. Điều trị chỉ được bắt đầu khi nồng độ 25(OH)D trong huyết thanh > 30 nanogam/ml, iPTH huyết thanh > 70 picogam/ml, calci huyết thanh < 9,5 mg/dl và P huyết thanh < 4,6 mg/dl.

Bệnh thận mạn giai đoạn 4 (GFR 15 - 29 ml/phút: nặng): Uống 0,25 microgam/ngày. Chỉ bắt đầu điều trị khi 25(OH)D huyết thanh > 30 nanogam/ml, iPTH huyết thanh > 110 picogam/ml, calci huyết thanh < 9,5 mg/dl, P huyết thanh < 4,6 mg/dl.

Bệnh thận mạn giai đoạn 5 (GFR < 15 ml/phút/1,73 m², suy thận): Thảm phân màng bụng: Uống ban đầu 0,5 - 1 microgam, 2 - 3 lần mỗi tuần hoặc 0,25 microgam/ngày.

Thảm phân máu: Ghi chú: Các liều khởi đầu sau đây dựa vào nồng độ PTH trong huyết tương và nồng độ Ca trong huyết thanh của người bệnh, cùng với phosphor huyết thanh < 5,5 mg/dl và tích của nồng độ Ca × P < 5,5. Điều chỉnh liều dựa trên phosphor, calci và PTH huyết thanh. Tiêm tĩnh mạch gián đoạn hiệu quả hơn uống hàng ngày.

PTH huyết tương 300 - 600 picogam/ml và calci huyết thanh < 9,5 mg/dl: Uống, tiêm tĩnh mạch: 0,5 - 1,5 microgam.

PTH huyết tương 600 - 1000 picogam/ml và calci huyết thanh < 9,5 mg/dl: Uống 1 - 4 microgam. Tiêm tĩnh mạch: 1 - 3 microgam.

PTH > 1000 picogam/ml và calci huyết thanh < 10 mg/dl: Uống 3 - 7 microgam, tiêm tĩnh mạch: 3 - 5 microgam.

Trẻ em bị bệnh thận mạn giai đoạn 2 - 4: Uống: Nếu < 10 kg: 0,05 microgam cách hai ngày uống 1 lần. Nếu từ 10 - 20 kg: 0,1 - 0,15 microgam uống hàng ngày. Nếu > 20 kg: 0,25 microgam uống hàng ngày. Phải điều chỉnh liều dựa theo iPTH, nồng độ calci-huyết và phosphor huyết.

Loãng xương do dùng corticosteroid:

Người lớn: Uống 0,5 microgam mỗi ngày.

Loãng xương sau mãn kinh: Uống 250 nanogam, ngày uống 2 lần (giám sát nồng độ calci huyết tương và creatinin).

Paricalcitol

Dự phòng và điều trị chống cường cận giáp thứ phát: Ban đầu, tiêm tĩnh mạch nhanh 0,04 microgam/kg - 0,1 microgam/kg (2,8 microgam tới 7 microgam) cách 2 ngày 1 lần, không nhiều lần hơn, vào bất cứ lúc nào trong khi làm thảm phân. Liều duy trì: Tiêm tĩnh mạch nhanh. Nếu không thấy đáp ứng thỏa đáng, có thể tăng liều khoảng từ 2 microgam đến 4 microgam cách nhau từ 2 đến 4 tuần. Nếu nồng độ calci huyết cao, hoặc tích Ca × P lớn hơn 70, phải giảm ngay liều hoặc ngừng ngay thuốc cho tới khi các thông số trở lại bình thường và lúc đó cho thuốc trở lại với liều thấp hơn. Ghi chú: Paricalcitol phải giảm liều khi nồng độ PTH giảm đáp ứng với điều trị. Liều giảm phải tùy theo từng người bệnh như bảng sau:

Nồng độ PTH	Liều paricalcitol
Không thay đổi hoặc tăng	Tăng
Giảm khoảng < 30%	Tăng
Giảm khoảng > 30% , < 60%	Duy trì
Giảm khoảng > 60%	Giảm
Gấp 1,5 đến 3 lần mức độ cao của bình thường	Duy trì

Liều thông thường người lớn cao tới 0,24 microgam/kg (16,8 microgam) đã được dùng an toàn.

Liều trẻ em: Hiệu quả và độ an toàn chưa được xác định.

Dihydrotachysterol

Suy cận giáp hoặc giả suy cận giáp:

Dihydrotachysterol: liều có tính chất hướng dẫn. Người lớn: 1 liều ban đầu: 0,8 - 2,4 mg uống ngày 1 lần trong 4 ngày. Liều duy trì: 0,2 - 1 mg uống ngày 1 lần.

Trẻ sơ sinh: 0,05 - 0,1 mg, uống ngày 1 lần.

Trẻ em: Liều ban đầu: 1 - 5 mg, uống ngày 1 lần trong 4 ngày. Liều duy trì: 0,5 - 1,5 mg, uống ngày 1 lần.

Loạn dưỡng xương do thận:

Người lớn: 0,25 - 1 mg/ngày, uống hàng ngày. Dự phòng: 0,1 - 0,25 mg uống hàng ngày. Liều duy trì: 0,2 - 1 mg/ngày. Trẻ em: uống 0,1 - 0,5 mg/ngày.

Cồi xương kháng vitamin D:

Người lớn: Uống, ban đầu 0,5 - 2 mg/ngày. Liều duy trì: 0,2 - 1,5 mg/ngày.

Trẻ em: Uống, ban đầu 0,5 - 2 mg/ngày. Liều duy trì: 0,2 - 1,5 mg/ngày

Tetani do giảm calci huyết: Phải duy trì nồng độ calci huyết thanh 9 - 10 mg/dl. Liều có tính chất hướng dẫn: Người lớn: 0,8 - 2,4 mg, uống hàng ngày trong vài ngày. Liều duy trì 0,2 - 1 mg.

Loãng xương: Uống 0,6 mg/ngày phối hợp với calci và natri fluorid.

Doxercalciferol

Cường cận giáp do suy thận mạn: Người lớn: Suy thận mạn giai đoạn 3 hoặc 4: Liều đầu tiên, uống 1 microgam ngày 1 lần, có thể tăng thêm 0,5 microgam cách 2 tuần nếu cần, để đạt được nồng độ đích của iPTH. Liều tối đa: 3,5 microgam uống 1 lần mỗi ngày.

Cường cận giáp do suy thận, thảm phân thận: Liều đầu uống 10 microgam, mỗi tuần uống 3 lần lúc thảm phân. Nếu cần, tăng thêm 2,5 microgam cách nhau 8 tuần nếu iPTH không giảm thấp khoảng 50% và không đạt được nồng độ đích. Liều tối đa 18 microgam/tuần.

Trẻ em: Chưa xác định được liều và độ an toàn.

Tương tác thuốc

Không nên điều trị đồng thời vitamin D với cholestyramin hoặc colestipol hydrochlorid, vì có thể dẫn đến giảm hấp thu vitamin D ở ruột.

Sử dụng dầu khoáng quá mức có thể cản trở hấp thu vitamin D ở ruột. Điều trị đồng thời vitamin D với thuốc lợi niệu thiazid cho những người suy cận giáp có thể dẫn đến tăng calci huyết. Trong trường hợp đó cần phải giảm liều vitamin D hoặc ngừng dùng vitamin D tạm thời. Dùng lợi tiểu thiazid ở những người suy cận giáp gây tăng calci huyết có lẽ là do tăng giải phóng calci từ xương.

Không nên dùng đồng thời vitamin D với phenobarbital và/hoặc phenytoin (và có thể với những thuốc khác gây cảm ứng enzym gan) vì những thuốc này có thể làm giảm nồng độ 25-hydroxyergocalciferol và 25-hydroxycolecalciferol trong huyết tương và tăng chuyển hóa vitamin D thành những chất không có hoạt tính.

Không nên dùng đồng thời vitamin D với corticosteroid vì corticosteroid cản trở tác dụng của vitamin D.

Không nên dùng đồng thời vitamin D với các glycosid trợ tim vì độc tính của glycosid trợ tim tăng do tăng calci huyết, dẫn đến loạn nhịp tim.

Uống nang paricalcitol cùng với một thuốc ức chế mạnh cytochrome P₄₅₀ CYP3A isoenzym (như ketoconazol, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, voriconazol) có thể làm tăng nồng độ paricalcitol trong huyết tương.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản vitamin D trong bao gói, kín, tránh ánh sáng và ẩm, ở nhiệt độ dưới 25°C.

Ở dạng dung dịch: Sử dụng thuốc ngay sau khi đã mở bao gói, tránh tiếp xúc với ánh sáng. Vitamin D có thể liên kết mạnh với chất dẻo, dẫn đến một lượng thuốc đáng kể bị lưu giữ tại bao gói và bộ tiêm truyền.

Quá liều và xử trí

Khoảng cách giữa liều điều trị và liều gây độc rất hẹp. Liều của một thuốc tương tự vitamin D để gây quá liều vitamin D thay đổi rất nhiều giữa các người bệnh. Uống hàng ngày 1,25 - 2,5 mg ergocalciferol kéo dài ở người lớn hoặc hàng ngày 25 microgam ở trẻ em có thể dẫn đến quá liều vitamin D. Calcitriol và dihydrotachysterol ít có nguy cơ gây tăng calci huyết và tích lũy thuốc ở các mô so với ergocalciferol.

Triệu chứng:

Cần thông báo cho người bệnh về những nguy hiểm và triệu chứng quá liều vitamin D. Triệu chứng sớm của tăng calci huyết gồm có: Yếu cơ, mệt mỏi, ngủ gà, đau đầu, chán ăn, khô mồm, có vị kim loại, buồn nôn, nôn, đau bụng, táo bón, chóng mặt, ù tai, mất phối hợp động tác, phát ban, giảm trương lực cơ, đau cơ, xương. Triệu chứng muộn do hậu quả của tăng calci huyết: Vôi hóa thận, sỏi thận, tổn thương thận (đái nhiều, đái đêm, uống nhiều, nước tiểu giảm cõ đặc).

Xử trí:

Phải thường xuyên định lượng nồng độ calci huyết và phải duy trì calci huyết ở mức 9 - 10 mg/dl (4,5 - 5 mEq/l), không được vượt quá 11 mg/dl. Phải cho uống nhiều nước để tăng lượng nước tiểu, như vậy để ngăn tạo thành sỏi thận ở người có tăng calci niệu. Trong khi điều trị bằng các thuốc tương tự vitamin D, phải định kỳ định lượng calci, P, Mg, nito urê máu (BUN) và phosphatase kiềm trong huyết thanh và nồng độ calci, phosphat trong nước tiểu 24 giờ. Nồng độ phosphatase trong huyết thanh giảm thường xảy ra trước khi tăng calci huyết ở người bị nhuyễn xương hoặc loạn dưỡng xương do thận. Phải ngừng ngay thuốc và calci bổ sung, duy trì chế độ ăn nghèo calci, cho uống hoặc truyền dịch tĩnh mạch. Nếu cần, dùng corticosteroid hoặc thuốc lợi tiểu thải calci như furosemid và ethacrynic acid để làm giảm nồng độ calci huyết thanh. Có thể cho thẩm phân máu hoặc màng bụng.

Nếu mới uống, cho rửa dạ dày hoặc gây nôn. Nếu thuốc đã qua dạ dày, cho uống dầu khoáng để thúc đẩy đào thải qua phân.

Sau khi calci huyết trở lại bình thường, có thể cho điều trị lại nếu cần với liều thấp hơn. Liệu pháp calcitriol có thể cho lại với liều uống 0,25 microgam hoặc liều tiêm tĩnh mạch 0,5 microgam thấp hơn liều trước đã gây tăng calci huyết. Một số người bệnh suy thận giáp bị tăng calci huyết trong khi điều trị bằng ergocalciferol đáp ứng nhiều hơn với thuốc sau khi chia nhỏ tăng calci huyết. Kháng tác dụng tăng calci huyết của các thuốc tương tự vitamin D có thể xảy ra ở người bệnh giảm magnesi huyết.

Thông tin qui chế

Vitamin D có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục tân dược dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Dithrecol; Nat-D.

VORICONAZOL

Tên chung quốc tế: Voriconazole

Mã ATC: J02AC03

Loại thuốc: Thuốc chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch treo: 200 mg/5 ml (có chứa natri benzoat, sucrose).

Viên nén bao phim: 50 mg, 200 mg.

Thuốc bột để pha truyền tĩnh mạch: 200 mg (có chứa cyclodextrin).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Voriconazol là một triazol tổng hợp có tác dụng chống nấm. Ở các chủng nấm nhạy cảm với thuốc, voriconazol ức chế sterol 14- α -demethylase phụ thuộc cytochrom CYP₄₅₀, nên ức chế sự tổng hợp ergosterol ở màng tế bào nấm làm tăng tính thấm của màng, ức chế chuyển hóa và tăng trưởng tế bào. Voriconazol có phổ tác dụng rộng, có tác dụng lên tất cả các loài *Candida* (kể cả các chủng kháng fluconazol, *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. fumata*, *C. glabata*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lipolytica*, *C. lusitaniae*, *C. metapsilosis*, *C. orthopsilosis*, *C. parapsilosis*, *C. pelliculosa*, *C. rugosa*, *C. tropicalis*) cũng như *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*). *In vitro*, thuốc có tác dụng lên *Scedosporium apiospermum*, *Fusarium* (kể cả *F. solani*), *Cryptococcus neoformans* và *C. gattii*. Một số nấm nhạy cảm với các azol khác (như fluconazol, itraconazol) cũng có thể giảm nhạy cảm với voriconazol.

Dược động học: Dược động học của thuốc dùng theo đường tĩnh mạch tương tự như khi dùng theo đường uống. Dược động học của voriconazol không tuyến tính, phụ thuộc liều do chuyển hóa bước đầu của thuốc bão hòa hoặc do sự thải trừ thuốc. Thuốc được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn ở ổng tiêu hóa; khả dụng sinh học ở người lớn theo đường uống là 96%, ở trẻ em là 80% khi uống thuốc vào lúc đói. Nồng độ đỉnh huyết tương xuất hiện khoảng 1 - 2 giờ sau khi uống. Thể tích phân bố là 4,6 lít/kg ở người lớn. Sau khi uống, tỷ lệ thuốc gắn vào protein huyết tương khoảng 58%. Voriconazol vào dịch não - tuy. Uống thuốc cùng bữa ăn giàu mỡ làm giảm mạnh nồng độ tối đa và diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC).

Voriconazol được chuyển hóa mạnh ở gan bởi isoenzym CYP2C19, CYP2C9 và CYP3A4 của cytochrom P₄₅₀. Chất chuyển hóa chính là N-oxid không có hoạt tính. Nửa đời đào thải phụ thuộc liều. Khoảng 80% thuốc được đào thải qua nước tiểu, trong đó dưới 2% ở dạng không thay đổi.

Chỉ định

Thâm nhiễm *Aspergillus*.

Nhiễm *Candida* thực quản.

Nhiễm *Candida* huyết (người bệnh không bị giảm bạch cầu trung tính).

Nhiễm *Candida* lan tỏa ở da và phủ tạng.

Nhiễm nặng *Scedosporium apiospermum* và *Fusarium* (kể cả *Fusarium solani*) ở người bệnh không dung nạp hoặc bị tái phát sau trị liệu khác.

Chống chỉ định

Dị ứng với voriconazol hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Porphyrin niệu cấp.

Thận trọng

Bệnh nhân đang dùng thuốc không được làm những việc cần có thị giác tốt như vận hành máy, lái xe vì thuốc gây nhiều ADR lên thị giác; không được lái xe, vận hành máy vào buổi tối, ngay cả khi không bị ADR đối với lên thị giác.

Phải theo dõi chức năng thị giác nếu dùng thuốc hơn 28 ngày.

Phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận trong quá trình điều trị.

Phải theo dõi chức năng gan trước và trong quá trình điều trị.

Phải thận trọng ở người bệnh có nguy cơ dễ bị rối loạn nhịp tim, vì thuốc có thể gây kéo dài khoảng QT.

Phải điều chỉnh điện giải trước khi điều trị bằng voriconazol.
Không được dùng voriconazol theo đường tĩnh mạch đồng thời với truyền nhô giọt dung dịch điện giải đậm đặc hoặc sản phẩm máu, ngay cả khi dùng dây truyền riêng rẽ.

Phải thận trọng ở người có nguy cơ bị viêm tụy.

Không dùng viên nén voriconazol cho người không dung nạp galactose, người kém hấp thu glucose-galactose vì trong chế phẩm có chứa lactose.

Người dùng voriconazol cần tránh ánh nắng.

Thời kỳ mang thai

Không rõ thuốc có qua nhau thai hay không. Trên động vật, thuốc gây quái thai, dị tật. Không dùng cho phụ nữ mang thai, nhất là trong 3 tháng đầu thai kỳ. Nếu phải dùng cho phụ nữ đã mang thai thì phải thông báo cho người bệnh biết nguy cơ đối với thai nhi. Phụ nữ phải dùng các biện pháp tránh thai trong thời gian điều trị bằng voriconazol.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc có thể qua sữa do có phân tử lượng nhỏ. Không dùng cho phụ nữ đang cho con bú. Nếu dùng phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR >10/100

Thần kinh trung ương: Ảo giác thính giác và/hoặc thị giác.

Mắt: Sợ ánh sáng, giảm hoặc tăng thị lực, nhìn mờ rối loạn nhìn màu.

Thận: Tăng creatinin huyết.

Thường gặp, 10/100 >ADR > 1/100

Tim: Nhịp nhanh

Thần kinh trung ương: Sốt, rét run, nhức đầu.

Da: Nổi mẩn.

Nội tiết - chuyển hóa: Giảm kali huyết.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Gan: Tăng phosphatase kiềm, tăng AST, tăng ALT, vàng da ứ mật.

Mắt: Sợ ánh sáng.

Ít gặp, ADR <1/100

Toàn thân: Dị ứng, hội chứng Stevens-Johnson, nổi ban, xanh tím, phù, phù ngoại biên, nhiễm khuẩn huyết, lupus ban đỏ dạng đĩa.

Tuần hoàn: Loạn nhịp nhĩ, rung nhĩ, блок nhĩ - thất, nhịp đôi, блок nhánh, ngừng tim, tim chậm, tim to, bệnh cơ tim, rung thất, ngoại tâm thu trên thất, nhịp nhanh thất, hạ huyết áp thể đứng, khoảng QT kéo dài, xanh tím, loạn nhịp xoang, viêm màng trong tim, mạch giãn, tắc tĩnh mạch sâu, suy tim ứ máu.

Mắt: Rối loạn nhìn màu, mù màu, mù, mắt vận động nhăn cầu, teo dây thần kinh thị, viêm thần kinh thị, phù gai thị, xuất huyết võng mạc, viêm màng mạch nho.

Thần kinh: Thiếu máu não, xuất huyết não, bệnh về não, hội chứng ngoại tháp, phù não, hội chứng Guillain-Barré, co giật, dị cảm.

Xương: Hoại tử xương, nhuyễn xương, loãng xương.

Tâm thần: Sảng, loạn trí, rối loạn nhân cách, trầm cảm, hôn mê, ý tưởng tự sát.

Gan-mật: Viêm túi mật, sỏi mật, suy gan, viêm gan.

Lách: Lách to.

Thận: Bí tiểu tiện, thận ứ nước, viêm ống thận hoại tử cấp, suy thận cấp.

Tiêu hóa: Loét thủng tá tràng, xuất huyết tiêu hóa, thủng ruột, viêm phúc mạc, ia chảy, viêm đại tràng giả mạc.

Hô hấp: Khó thở, thiếu oxy, đau tức ngực, tắc mạch phổi, hội chứng suy hô hấp, tràn dịch màng phổi.

Nội tiết - chuyển hóa: Tăng đường huyết, đái đường, giảm dung nạp glucose, suy tuyến vỏ thượng thận.

Máu: Suy tuy xương, tăng cholesterol, tăng urê, đông máu nội mạch rái rác, bệnh Moschcowitz (còn gọi là microangiopathic hemolytic anemia hay thrombotic thrombocytopenic purpura).

Da: Rụng tóc, hoại tử thượng bì, hồng ban đa dạng, viêm da phồng rộp, ung thư tế bào sừng.

Tụy: Viêm tụy.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng voriconazol khi có các biểu hiện mẫn cảm và tác dụng phụ. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Liều lượng và cách dùng

Voriconazol được dùng theo đường uống, truyền tĩnh mạch. Nếu uống thì phải uống thuốc 1 giờ trước hoặc 1 giờ sau bữa ăn. Nếu truyền tĩnh mạch phải truyền chậm trong 1 - 2 giờ (không quá 3 mg/kg/giờ) và phải dùng dây truyền riêng, không truyền cùng dây với các dịch truyền khác, kể cả dịch nuôi dưỡng.

Nếu quên uống thuốc thì phải uống ngay liều thuốc quên. Nhưng nếu thời gian bị quên là hơn 6 giờ thì uống theo giờ như cũ. Không uống chập 2 liều.

Điều trị nhiễm Aspergillus:

Liều ban đầu ở người lớn là 6 mg/kg, truyền tĩnh mạch 12 giờ một lần cho 2 liều đầu tiên; sau đó dùng liều duy trì 4 mg/kg truyền tĩnh mạch 12 giờ một lần cho đến khi người bệnh có thể chuyển sang dùng theo đường uống. Nếu người bệnh không dung nạp được liều này thì có thể giảm liều duy trì theo đường tĩnh mạch xuống 3 mg/kg, 12 giờ một lần. Sau phác đồ truyền tĩnh mạch ban đầu, liều voriconazol uống là 200 mg, 12 giờ một lần cho người bệnh cân nặng trên 40 kg và 100 mg, 12 giờ một lần cho người bệnh nặng dưới 40 kg. Nếu đáp ứng lâm sàng không đạt thì có thể tăng lên thành 300 mg, 12 giờ một lần cho người bệnh cân nặng trên 40 kg và thành 150 mg, 12 giờ một lần cho bệnh nhân nặng dưới 40 kg. Nếu người bệnh không dung nạp được liều này thì có thể giảm liều từng nấc 50 mg cho đến liều tối thiểu là 200 mg, 12 giờ một lần cho người nặng trên 40 kg hoặc 100 mg, 12 giờ một lần cho người nặng dưới 40 kg. Thời gian trị liệu theo đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch phải căn cứ vào mức độ nặng của bệnh sự phục hồi miễn dịch và đáp ứng với thuốc. Các chuyên gia khuyên trị liệu phải kéo dài ít nhất 6 - 12 tuần cho người bệnh bị thâm nhiễm *Aspergillus* ở phổi và tiếp tục qua suốt thời kỳ bị ức chế miễn dịch. Với người có HIV bị thâm nhiễm *Aspergillus*, liều ban đầu khuyên dùng là 6 mg/kg theo đường tĩnh mạch, ngày 2 lần trong ngày đầu tiên, sau đó dùng liều duy trì là 4 mg/kg truyền tĩnh mạch, ngày 2 lần. Chưa rõ thời gian trị liệu là bao nhiêu, nhưng cần điều trị nấm ít nhất cho đến khi lượng CD4 đạt tới $200/\text{mm}^3$, chứng tỏ tác dụng của trị liệu ARV và có đáp ứng lâm sàng.

Liều ở trẻ em từ 2 đến 11 tuổi: Truyền tĩnh mạch 7 mg/kg, ngày 2 lần hoặc uống 200 mg, ngày 2 lần; không cần liều tấn công.

Với trẻ trên 12 tuổi: Liều tấn công truyền tĩnh mạch là 6 mg/kg, 12 giờ 1 lần cho 2 liều đầu; sau đó duy trì bằng truyền 4 mg/kg, 12 giờ một lần. Nếu không dung nạp được thì giảm liều còn 3 mg/kg, 12 giờ một lần. Với trẻ 12 tuổi trở lên và nặng dưới 40 kg, liều tấn công uống là 200 mg, 12 giờ một lần cho 2 liều đầu; sau đó dùng liều duy trì 100 mg, 12 giờ một lần; nếu đáp ứng chưa tốt thì có thể tăng liều lên 150 mg, 12 giờ một lần. Với trẻ trên 12 tuổi nặng trên 40 kg: Uống 400 mg, 12 giờ một lần cho 2 liều đầu, sau đó duy trì với liều 200 mg, 12 giờ một lần; có thể tăng lên 300 mg, 12 giờ một lần nếu chưa đáp ứng tốt.

Với vị thành niên có HIV: Liều tấn công là 6 mg/kg truyền tĩnh mạch chậm 2 lần trong ngày đầu, tiếp theo là duy trì với liều 4 mg/kg ngày 2 lần. Sau khi có tiến triển lâm sàng tốt thì uống 200 mg, ngày 2 lần. Trị liệu nấm phải tiếp tục cho đến khi lượng CD₄ đạt tới $200/\text{mm}^3$.

Với trẻ nhỏ nhiễm HIV: Liều tấn công là 8 mg/kg (tối đa là 400 mg), uống ngày 2 lần trong ngày đầu; sau đó dùng liều duy trì 7 mg/kg (tối đa 200 mg) ngày 2 lần; hoặc: Dùng liều tấn công 6 - 8 mg/kg truyền tĩnh mạch 2 lần trong ngày đầu, sau đó 7 mg/kg (tối đa 200 mg) truyền tĩnh mạch 2 lần/ngày. Trị liệu phải kéo dài ít nhất là 12 tuần; tuy nhiên thời gian trị liệu tùy theo từng trường hợp và dựa vào đáp ứng lâm sàng.

Điều trị nhiễm Candida huyết và nhiễm Candida lan tỏa: Liều ban đầu ở người lớn không bị giảm bạch cầu trung tính là 6 mg/kg truyền tĩnh mạch 12 giờ một lần trong ngày đầu; sau đó duy trì bằng liều 3 - 4 mg/kg truyền tĩnh mạch ngày 2 lần cho đến khi người bệnh có thể chuyển sang dùng thuốc theo đường uống. Liều phải dựa trên tính chất và mức độ nhiễm. Nếu người bệnh không dung nạp được liều 4 mg/kg thì có thể giảm còn 3 mg/kg, 12 giờ một lần. Sau điều trị ban đầu truyền tĩnh mạch, liều uống ở người lớn nặng trên 40 kg không bị giảm bạch cầu trung tính là 200 mg, 12 giờ một lần; ở người nặng dưới 40 kg là 100 mg, 12 giờ một lần. Nếu chưa có đáp ứng tốt thì có thể tăng 300 mg, 12 giờ một lần (người nặng trên 40 kg) và 150 mg, 12 giờ một lần (người nặng dưới 40 kg). Nếu người bệnh dung nạp kém thì có thể giảm liều theo từng nồng độ 50 mg xuống liều tối thiểu 200 mg, 12 giờ một lần (người nặng trên 40 kg) hoặc 100 mg, 12 giờ một lần (người nặng dưới 40 kg). Liều khuyên dùng ở người lớn bị giảm bạch cầu trung tính là 6 mg/kg truyền tĩnh mạch 12 giờ một lần cho 2 liều đầu, sau đó dùng liều duy trì 3 mg/kg, 12 giờ truyền một lần. Trị liệu phải kéo dài thêm ít nhất 14 ngày sau khi đã hết các triệu chứng hoặc sau lần cấy máu đầu tiên có kết quả âm tính, tùy theo trường hợp nào kéo dài hơn.

Liều ở trẻ em: Với trẻ 2 - 11 tuổi, 7 mg/kg truyền tĩnh mạch ngày 2 lần hoặc uống 200 mg, ngày 2 lần (không cần liều tấn công).

Trẻ từ 12 tuổi trở lên: Liều tấn công là 6 mg/kg, truyền tĩnh mạch 12 giờ một lần cho 2 liều đầu, sau đó truyền liều duy trì 4 mg/kg, 12 giờ một lần. Nếu không dung nạp được liều cao thì giảm liều duy trì xuống 3 mg/kg, 12 giờ một lần. Trẻ từ 12 tuổi trở lên, nặng dưới 40 kg, liều uống là 200 mg, ngày 2 lần cho 2 liều đầu, tiếp theo là liều duy trì 100 mg, 12 giờ một lần; nếu chưa đáp ứng thì có thể tăng liều lên 150 mg, 12 giờ một lần. Trẻ từ 12 tuổi trở lên, nặng hơn 40 kg: Uống 400 mg, 12 giờ một lần cho 2 liều đầu; sau đó uống liều duy trì 200 mg, 12 giờ một lần; nếu chưa đáp ứng thì tăng liều lên 300 mg, 12 giờ một lần. Trị liệu phải kéo dài ít nhất là 14 ngày sau khi đã hết các triệu chứng hoặc cấy máu lần cuối là âm tính tùy theo cái nào kéo dài hơn.

Điều trị nhiễm Candida miệng họng: Liều người lớn là 200 mg, uống ngày 2 lần. Liều ở người lớn và vị thành niên có HIV bị nhiễm Candida kháng fluconazol là 200 mg uống hoặc truyền tĩnh mạch ngày 2 lần. Liều ở trẻ 2 - 11 tuổi: 7 mg/kg truyền tĩnh mạch ngày 2 lần hoặc uống 200 mg, ngày 2 lần. Thời gian điều trị kéo dài từ 7 đến 14 ngày.

Điều trị nhiễm Candida thực quản: Liều cho người lớn nặng hơn 40 kg là 200 mg, 12 giờ một lần; cho người nặng dưới 40 kg: 100 mg, 12 giờ một lần. Nếu chưa có đáp ứng thì có thể tăng liều lên 300 mg, 12 giờ một lần (người nặng hơn 40 kg) hoặc 150 mg, 12 giờ một lần (người nặng dưới 40 kg). Nếu không dung nạp được liều trên thì có thể giảm liều theo nồng độ 50 mg cho đến liều tối thiểu là 200 mg, 12 giờ một lần (người nặng hơn 40 kg) hoặc 100 mg, 12 giờ một lần (người nặng dưới 40 kg). Liều ở người có HIV: 200 mg, uống hoặc truyền tĩnh mạch, ngày 2 lần.

Liều ở trẻ 2 - 11 tuổi: 7 mg/kg truyền tĩnh mạch ngày 2 lần hoặc uống 200 mg, ngày 2 lần.

Liều ở trẻ từ 12 tuổi trở lên và nặng dưới 40 kg: Uống 100 mg, 12 giờ một lần. Trẻ nặng hơn 40 kg: Uống 200 mg, ngày 2 lần.

Liều cho vị thành niên có HIV: 200 mg, uống hoặc truyền tĩnh mạch ngày 2 lần. Trị liệu phải kéo dài ít nhất 14 ngày sau khi hết các triệu chứng (14 - 21 ngày).

Điều trị nhiễm Fusarium và Scedosporium: Liều người lớn là 6 mg/kg truyền tĩnh mạch 12 giờ một lần cho 2 liều đầu; sau đó dùng liều duy trì 4 mg/kg truyền tĩnh mạch 12 giờ một lần cho đến khi người bệnh có thể chuyển sang dùng theo đường uống. Nếu người bệnh không dung nạp thi có thể giảm liều truyền tĩnh mạch xuống còn 3 mg/kg, 12 giờ một lần. Sau điều trị bằng truyền tĩnh mạch, liều uống thường dùng là 200 mg, 12 giờ một lần cho người nặng trên 40 kg; là 100 mg, 12 giờ một lần cho người nặng dưới 40 kg. Nếu không đáp ứng thì có thể tăng liều lên 300 mg, 12 giờ một lần cho người nặng hơn 40 kg, lên 150 mg, ngày 2 lần cho người nặng dưới 40 kg. Nếu người bệnh không dung nạp được liều này thì có thể giảm liều theo nồng độ 50 mg cho đến liều tối thiểu là 200 mg, 12 giờ một lần (người nặng trên 40 kg) hoặc 100 mg, 12 giờ một lần (người nặng dưới 40 kg). Thời gian điều trị căn cứ trên mức độ của bệnh chính, sự phục hồi miễn dịch và đáp ứng với thuốc.

Liều trẻ em 2 - 11 tuổi: 7 mg/kg truyền tĩnh mạch ngày 2 lần hoặc uống 200 mg, ngày 2 lần. Trẻ từ 12 tuổi trở lên: Truyền tĩnh mạch 6 mg/kg, 12 giờ một lần cho 2 liều đầu; sau đó truyền liều duy trì 4 mg/kg, 12 giờ một lần; liều duy trì theo đường tĩnh mạch là 4 mg/kg, ngày 2 lần. Nếu người bệnh không dung nạp được liều duy trì này thì dùng liều 3 mg/kg, 12 giờ một lần. Trẻ từ 12 tuổi trở lên nặng dưới 40 kg: Uống liều tấn công 200 mg, 12 giờ một lần cho 2 liều đầu, sau đó duy trì với liều 100 mg, 12 giờ một lần. Nếu đáp ứng kém thì có thể tăng liều lên 150 mg/kg, 12 giờ một lần. Trẻ từ 12 tuổi trở lên nặng trên 40 kg: Uống 400 mg, 12 giờ một lần cho 2 liều đầu, sau đó uống liều duy trì 200 mg, 12 giờ một lần; nếu đáp ứng kém thì có thể tăng lên 300 mg, 12 giờ một lần. Thời gian điều trị căn cứ vào bệnh chính, phục hồi miễn dịch và đáp ứng với thuốc.

Chú ý:

Suy thận: Không dùng voriconazol theo đường tĩnh mạch cho người bệnh có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút. Chế phẩm voriconazol để truyền tĩnh mạch có chứa sulfobutyl ether β-cyclodextrin natri có thể bị tích lại ở người bệnh bị suy thận vừa hoặc nặng. Phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận; nếu thấy creatinin huyết tăng thì chuyển sang dùng thuốc theo đường uống.

Suy gan: Chỉ dùng voriconazol cho người bệnh bị suy gan nặng nếu lợi ích lớn hơn nguy cơ và phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan.

Ở người bệnh bị xơ gan nhẹ hoặc vừa: Có thể dùng liều tấn công uống hoặc truyền tĩnh mạch nhưng phải giảm 50% liều duy trì uống hoặc truyền tĩnh mạch

Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời voriconazol với bất kỳ thuốc nào sau đây: Alfuzosin, artemether, các barbiturat, carbamazepin, cisaprid, conivaptan, crizotinib, darunavir, dofetilid, dronedarone, eplerenone, các dẫn xuất cựa lúa mạch, everolimus, fluconazol, fluticasone (hít), halofantrin, lapatinib, lopinavir, lovastatin, lumefantrin, lurasidon, lolotinib, nisoldipine, pimozide, quetiapine, quinidin, quinine, ranolazine, rifamycin, rifampin, rifabutin, ritonavir, rivaroxaban, romidepsin, salmeterol, silodosin, simvastatin, sirolimus, cỏ St. John, tamsulosin, tetrabenazine, thioridazine, ticagrelor, tolvaptan, toremifene, vandetanib, veramurafenib, ziprasidone.

Voriconazol làm tăng nồng độ/tác dụng của: Alfentanil, alfuzosin, almotriptan, alosetron, các alcaloid chống ung thư (alcaloid vinca), aprepitant, benzodiazepin, boceprevir, bortezomib, bonsentan, brentuximab, brinzolamide, budesonide (theo đường mũi, toàn thân, hít theo đường miệng), buspiron, busulfan, thuốc chẹn kênh calci, carbamazepin, carvedilol, ciclesonide, cilostazol, cinacalcet,

cisaprid, colchicin, conivaptan, thuốc tránh thai (estrogen, progestin), các corticosteroid (hít theo đường miệng, toàn thân), crizotinib, cyclosporin, các cơ chất của CYP2C9, các cơ chất của CYP3A4, diclofenac (tại chỗ và toàn thân), dienogest, docetaxel, dofetilid, dronedaron, dutasterid, eletriptan, eplerenone, dẫn xuất cựa lúa mạch, erlotinib, eszopiclon, etravirin, everolimus, fentanyl, fesoterodine, fluticasone (đường mũi, hít theo đường miệng), fosaprepitant, fosphenytoin, gefitinib, guanfacine, halofantrine, thuốc ức chế HMG-CoA reductase, ibuprofen, iloperidon, imatinib, irinotecan, ixabepilone, lapatinib, losartan, lovastatin, lumefantrine, luridone, các kháng sinh macrolid, maraviroc, meloxicam, methadone, methylprednisolone, nilotinib, nisoldipine, oxycodone, paricalcitol, pazopanib, phenytoin, các thuốc ức chế phosphodiesterase, pimecrolimus, pimozide, các thuốc ức chế protease, các thuốc làm khoáng QT kéo dài, quinidine, quinine, ramelteon, ranolazine, repaglinide, thuốc không phải nucleosid ức chế reverse transcriptase, các dẫn xuất rifamycin, rivaroxaban, romidepsin, salmeterol, saxagliptin, sildenafil, silodosin, simvastatin, sirolimus, solifenacin, sorafenib, các sulfonyle urê, sunitinib, tacrolimus (tổn thương, tại chỗ), tadalafil, tamsulosin, telaprevir, tetrabenazine, thioridazine, venlafaxine, vilazodone, các thuốc kháng vitamin K, ziprasidone, zolpidem.

Các thuốc làm tăng nồng độ/tác dụng của voriconazole: Alfulosin, arthemether, boceprevir, cloramphenicol, cloroquine, ciprofloxacin, thuốc tránh thai (estrogen, progestin), các thuốc ức chế CYP2C9, các thuốc ức chế CYP2C19, etravirin, fluconazole, gabapentin, nước bưởi, lumefantrine, các kháng sinh macrolid, nilotinib, các thuốc ức chế protease, các thuốc ức chế bom proton, quetiapine, quinine, telaprevir.

Voriconazole làm giảm nồng độ/tác dụng của: Amphotericin B, prasugrel, saccharomyces boulardii, ticagrelor.

Các thuốc làm giảm nồng độ/tác dụng của voriconazole: Các barbiturate, carbamazepine, các thuốc kích thích CYP2C19, các thuốc kích thích CYP2C9, darunavir, didanosine, etravirin, fosphenytoin, lopinavir, peginterferon alpha-2b, phenytoin, các thuốc không phải nucleosid ức chế reverse transcriptase, các dẫn xuất rifampicin, ritonavir, cỏ St. John (*Hypericum perforatum*), sucralfate, telaprevir, tocerizumab.

Tương kỵ

Voriconazole tương kỵ với dịch nuôi dưỡng đường tĩnh mạch, các sản phẩm máu, natri bicarbonat, các dịch bôi phụ điện giải.

Không truyền cùng dây truyền voriconazole với các dịch trên.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nang ở 15 - 30 °C.

Bảo quản thuốc bột để pha dung dịch uống ở nhiệt độ 2 - 8 °C, tránh ánh sáng.

Dung dịch treo để uống ổn định 14 ngày ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Không bảo quản dung dịch treo để uống trong tủ lạnh hoặc tủ đông lạnh.

Thuốc tiêm: Bảo quản các lọ thuốc chưa pha ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Dung dịch 10 mg/ml để truyền tĩnh mạch phải được dùng ngay sau khi pha vì không chứa chất bảo quản. Nếu không được sử dụng ngay thì dung dịch này ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Dung dịch này có thể được pha loãng tiếp bằng dung dịch: natri clorid 0,9%, dextrose 5%, Ringer lactate, dextrose 5% và 1/2 natri clorid 0,9%, dextrose 5% và natri clorid 0,9%.

Quá liều và xử trí

Chưa có dữ liệu về quá liều. Xử trí bao gồm: Ngừng thuốc, điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Rửa dạ dày, cho uống than hoạt. Nếu có co giật dùng barbiturat, benzodiazepine. Theo dõi các dấu hiệu thần kinh trung ương và cân bằng nước - điện giải, enzym gan.

Tên thương mại

Vorian-200.

WARFARIN

Tên chung quốc tế: Warfarin.

Mã ATC: B01AA03.

Loại thuốc: Thuốc chống đông máu loại kháng vitamin K.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1 mg; 2 mg; 2,5 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7,5 mg; 10 mg warfarin natri.

Bột đông khô warfarin natri, lọ 5 mg, hòa với 2,7 ml nước cất pha tiêm để có dung dịch chứa warfarin natri 2 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Warfarin natri là thuốc chống đông máu nhóm coumarin, tác dụng gián tiếp, dễ tan trong nước, do vậy có thể dùng tiêm hoặc uống.

Warfarin ngăn cản tổng hợp một số yếu tố đông máu ở gan gồm có yếu tố II (prothrombin), VII (proconvertin), IX (yếu tố Christmas hoặc thành phần thromboplastin huyết tương) và X (yếu tố Stuart-Prower) bằng cách ức chế tái sinh vitamin K khử, chất này cần thiết để gamma-carboxyl hóa một số phần còn lại của acid glutamic trong protein tiền thân của các yếu tố đông máu đó. Không có vitamin K khử, carboxyl hóa các phần còn lại của acid glutamic ở các yếu tố đông máu II, VII, IX và X không thể tiến hành được và các protein này không thể trở thành được các yếu tố đông máu có hoạt tính.

Warfarin cũng ức chế các protein C và S chống đông máu. Không giống heparin, warfarin không có tác dụng chống đông máu *in vitro*.

Sau khi bắt đầu liệu pháp warfarin, nồng độ trong máu của yếu tố VII hoạt động (nửa đời huyết tương 4 - 7 giờ) bị ức chế đầu tiên, tiếp theo là yếu tố IX (nửa đời huyết tương 20 - 24 giờ) và X (nửa đời huyết tương 48 - 72 giờ) và cuối cùng là yếu tố II (nửa đời huyết tương 60 giờ hoặc lâu hơn). Khi ngừng liệu pháp warfarin hoặc cho vitamin K₁, nồng độ trong máu của các yếu tố đông máu hoạt động phụ thuộc vitamin K trở lại nồng độ trước khi điều trị.

Liệu pháp warfarin ngăn cản hình thành cục máu đông khi có ứ trệ và có thể ngăn cục máu đông lan rộng. Thuốc không có tác dụng trực tiếp trên cục máu đông đã hình thành và không có hoặc có rất ít tác dụng đến bệnh sinh của cục huyết khối động mạch do tương tác giữa tiêu cầu và thành mạch bất thường. Vì warfarin tác động đến tổng hợp các yếu tố đông máu liên quan đến cả hai hệ thống đông máu nội và ngoại sinh, nên thuốc đã kéo dài thời gian prothrombin (PT) và thời gian thromboplastin một phần được hoạt hóa (aPTT).

Dược động học

Hấp thu: Warfarin natri hấp thu nhanh và rất nhiều ở đường tiêu hóa, nhưng tỷ lệ hấp thu thay đổi rất nhiều giữa các cá thể. Hấp thu warfarin uống phụ thuộc vào tốc độ hòa tan. Tốc độ và mức độ hấp thu của thuốc có thể thay đổi giữa các viên nén bán trên thị trường. Thức ăn làm giảm tốc độ hấp thu, nhưng không làm giảm mức độ hấp thu. Warfarin cũng hấp thu qua da và nhiễm độc nặng đã xảy ra khi tiếp xúc nhiều lần với thuốc diệt chuột chứa warfarin.

Nồng độ đỉnh warfarin trong huyết tương đạt được trong vòng 4 giờ; ở người khỏe mạnh, nồng độ đỉnh đạt được 90 phút sau khi uống. Tuy nhiên, nồng độ warfarin trong huyết tương không nhất thiết liên quan đến tác dụng chống huyết khối và không giúp ích gì trong điều chỉnh liều lượng chống đông máu. Nếu tiêm tĩnh mạch, nồng độ đỉnh có thể đạt được sớm hơn khi uống. Tuy nhiên, tiêm

tĩnh mạch warfarin không làm tăng thêm tác dụng chống đông hoặc tác dụng sờm hơn. Sau khi uống đủ liều warfarin, thuốc tác dụng sờm đến tổng hợp các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K (trong vòng 24 giờ) làm giảm các yếu tố này trước khi thuốc có tác dụng điều trị rõ ràng. Tác dụng chống huyết khối có thể chưa có cho tới 2 - 7 ngày sau khi bắt đầu liệu pháp warfarin. Tương tự như vậy, khi ngưng warfarin, có một thời gian tiềm tàng cho tới khi nồng độ trong máu của các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K trở lại bình thường. Warfarin uống, tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch đều bắt đầu tác dụng chống huyết khối giống nhau. Liều warfarin cho vượt quá liều cần thiết để tác động đến tổng hợp yếu tố IX và X không làm tác dụng nhanh hơn nhưng có thể kéo dài thời gian tác dụng sau khi ngưng thuốc.

Phân bố: 99% warfarin gắn vào protein huyết tương, chủ yếu là albumin. Nghiên cứu trên động vật cho thấy ngoài gan, thuốc được phân bố vào phổi, lách và thận. Warfarin qua nhau thai và nồng độ thuốc trong huyết tương bào thai có thể bằng nồng độ thuốc trong huyết tương mẹ. Ở người, số liệu còn ít, cho thấy thuốc không vào sữa mẹ.

Đào thải: Nửa đời đào thải hữu hiệu khói huyết tương của warfarin trung bình khoảng 40 giờ nhưng thay đổi rất lớn giữa các cá thể (dao động: 20 - 60 giờ) và thường không phụ thuộc vào liều. Warfarin được dùng dưới dạng hỗn hợp racemic (triệt quang). R- và S-warfarin được chuyển hóa ở gan. S-warfarin tác dụng mạnh hơn và được chuyển hóa nhanh hơn R-warfarin chủ yếu thông qua CYP2C9 thành các chất chuyển hóa không hoạt tính hoặc có rất ít hoạt tính. CYP2C9 có tính đa dạng về di truyền. Các isoenzym CYP khác tham gia vào chuyển hóa gồm có CYP2C8, 2C18, 2C19, 1A2, và 3A4. Mức độ hoạt tính của CYP2C9 phụ thuộc vào di truyền và thay đổi tùy theo từng người. Người bệnh đồng hợp từ với alen CYP2C9*1 (khoảng 80% người da trắng) có hoạt tính enzym bình thường (nghĩa là người có chuyển hóa mạnh) và các phác đồ điều trị chuẩn phù hợp với loại người này. Khoảng 11 hoặc 7% người da trắng có alen CYP2C9*2 thuộc loại người có chuyển hóa trung gian hoặc có alen CYP2C9*3 thuộc loại người có chuyển hóa warfarin kém. Thanh thải của S-warfarin, một dạng thuốc có tác dụng mạnh, bị giảm ở các người này. Do đó, những người bệnh này có tăng nguy cơ chảy máu và chống đông máu quá mức (nghĩa là INR vượt 3) và đòi hỏi phải dùng warfarin liều thấp hơn, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Alen CYP2C9*2 và CYP2C9*3 làm giảm chuyển hóa của warfarin khoảng 30 - 50 và 90%, tương ứng.

Tới 92% liều uống tìm thấy trong nước tiểu. Rất ít warfarin không biến đổi được bài xuất trong nước tiểu mà chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa không hoặc rất ít hoạt tính. Warfarin qua nhau thai, vào sữa mẹ.

Chỉ định

Bệnh tim dễ gây nghẽn mạch: Dự phòng các biến chứng huyết khối nghẽn mạch do rung nhĩ (kéo dài hoặc kịch phát), bệnh van hai lá (kèm rung nhĩ), van nhân tạo (nhất là van nhân tạo thế hệ đầu hoặc van cơ học).

Nhồi máu cơ tim:

Dự phòng các biến chứng huyết khối nghẽn mạch do nhồi máu cơ tim biến chứng: Huyết khối nội tâm mạc, loạn nồng thắt trái nặng, loạn vận động thắt trái gây tắc mạch, tiếp nối heparin.

Dự phòng nhồi máu cơ tim tái phát, trong trường hợp không dung nạp aspirin.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và nghẽn mạch phổi cũng như dự phòng tái phát, tiếp nối heparin.

Dự phòng huyết khối tĩnh mạch và nghẽn mạch phổi trong phẫu thuật khớp háng.

Dự phòng cục máu đông trong cathete.

Chống chỉ định

Mẫn cảm đã biết với warfarin hoặc với các dẫn chất khác của coumarin hoặc với một thành phần nào của thuốc.

Tình trạng dễ xuất huyết (như chảy máu ở đường tiêu hóa, hô hấp hoặc tiết niệu sinh dục; phình mạch; xuất huyết não; sau khi chọc túi sống và các thủ thuật chuẩn đoán hoặc điều trị khác có khả năng gây chảy máu nặng; tiền sử tang xuất huyết); mót phẫu thuật ở mắt hoặc hệ thần kinh trung ương; gây tê phong bế lớn ở vùng thắt lưng hoặc phẫu thuật lớn.

Tăng huyết áp ác tính hoặc chưa kiểm soát được.

Viêm màng ngoài tim, tràn dịch màng tim, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn bán cấp.

Tiền sử bị hoại tử do warfarin.

Người bệnh không tuân thủ dùng thuốc.

Nghiện rượu.

Tiền sử dễ bị ngã, người bệnh cao tuổi, tâm thần, không kiểm soát được.

Tiền sản giật /sản giật; dọa sảy thai, mang thai (trừ mang van nhân tạo cơ học).

Suy gan nặng.

Thận trọng

Trước khi quyết định điều trị bằng warfarin, phải đặc biệt chú ý đến nhận thức của người bệnh vì có những ràng buộc phải thực hiện khi điều trị, như phải tuân thủ uống thuốc đều đặn, đúng giờ, không được quên; phải thực hiện đều đặn xét nghiệm về máu (INR), phải cảnh giác đối với các thuốc phối hợp có thể làm mất cân bằng điều trị. Phải có sổ theo dõi cho người bệnh.

Phải đặc biệt theo dõi những tháng đầu điều trị, nhất là thời gian mới xuất viện về nhà, vì nguy cơ chảy máu cao.

Trong khi đang điều trị thấy có chảy máu, cần loại trừ quá liều bằng cách làm INR.

Phải rất thận trọng đối với người cao tuổi vì thường có nhiều bệnh kết hợp nên thường dùng nhiều thuốc kết hợp, dễ ngã, dễ quên liều và uống nhầm liều. Nguy cơ quá liều, đặc biệt lúc đầu điều trị, phải đặc biệt theo dõi.

Trong trường hợp suy thận nặng, tránh dùng, nếu dùng, liều dầu tiên phải cho thấp hơn và theo dõi INR nhiều lần hơn. Liều cũng phải điều chỉnh phù hợp và tăng cường theo dõi khi bị suy gan, giảm protein huyết hoặc mắc thêm nhiễm khuẩn.

Trong trường hợp phẫu thuật hay làm thủ thuật, tùy theo nguy cơ của bản thân huyết khối và nguy cơ xuất huyết, cần cân nhắc vẫn tiếp tục dùng thuốc chống đông và duy trì INR trong vùng điều trị thường ngày (2 - 3) và cầm máu tại chỗ hoặc tạm ngừng thuốc chống đông 3 - 4 ngày trước can thiệp, kèm theo dõi INR. Can thiệp khi INR < 1,5 và sau đó cho điều trị lại warfarin trong thời kỳ hậu phẫu và có thể dùng heparin mỗi khi INR < 2

Trong trường hợp phải phẫu thuật bụng cấp cứu, ngay cả phẫu thuật chinh hình, hoặc INR mong muốn vẫn cao hơn 2 tối hôm trước khi can thiệp, cho một liều nhỏ vitamin K₁ (1 mg uống, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch) cho phép ngày hôm sau có được INR < 1,8. Trong trường hợp cấp cứu cần phải can thiệp rất nhanh, dùng dung dịch đậm đặc yếu tố phụ thuộc vitamin K (Kaskadil). Trong một số trường hợp có nguy cơ huyết khối cao, chẳng hạn trường hợp tai biến huyết khối dưới một tháng, cho ngưng warfarin và theo dõi INR và cho heparin tĩnh mạch hoặc dưới da ngay khi INR < 2. Can thiệp có thể thực hiện sau khi ngưng heparin. Sau can thiệp lại cho rất nhanh trở lại heparin tĩnh mạch và kéo dài cho tới khi dùng warfarin đạt được INR > 2.

Trong khi dùng warfarin, tránh tiêm bắp vì có nguy cơ tụ máu.

Trong trường hợp thiếu hụt bẩm sinh đã biết về protein C hoặc S, dùng warfarin bao giờ cũng phải dùng heparin hỗ trợ và trong trường hợp thiếu nhiều protein C (< 20%), truyền dung dịch đậm đặc protein C.

Cung cấp vitamin K trong chế độ ăn phải đều đặn để không làm rối loạn cân bằng của INR. Một số thức ăn giàu vitamin K: Cà chua, rau diếp, cải bắp, súp lơ.

Thời kỳ mang thai

Liệu pháp chống đông máu được dùng trong thời kỳ mang thai để phòng và điều trị huyết khối tĩnh mạch hoặc ở người bệnh mang van tim nhân tạo cơ học, để phòng và điều trị nghẽn mạch toàn thân. Chống đông máu (bằng heparin hoặc một heparin trọng lượng phân tử thấp) cũng được dùng phối hợp với aspirin để dự phòng mất thai ở nữ có kháng thể kháng phospholipid và đã có tiền sử mất thai trước. Nếu cần phải dùng liệu pháp chống đông máu cho người mang thai, thường được khuyến cáo dùng heparin không phân đoạn hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp, vì các thuốc này không qua nhau thai. Tuy vậy, ít nhất có một heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin) có liên quan với tử vong mẹ và thai nhi ở một số người mang thai mang van tim nhân tạo được dự phòng huyết khối bằng heparin trọng lượng phân tử thấp này.

Warfarin thường chống chỉ định dùng khi mang thai. Warfarin và các chất chống đông máu thuộc nhóm coumarin qua được hàng rào nhau thai và gây loạn dưỡng sụn xương có chấm vôi, chảy máu và thai chết lưu. Warfarin còn làm tăng nguy cơ xuất huyết ở người mẹ trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.

Có nhiều chứng cứ cho thấy warfarin chỉ gây bệnh cho phôi khi dùng giữa tuần 6 - 12 thai kỳ và thuốc có thể không gây bệnh cho phôi nếu tránh dùng warfarin trong 6 tuần đầu thai kỳ. Warfarin được khuyên tránh dùng trong các tuần 6 - 12 thai kỳ và gần thời gian đầu tháng (để tránh chống đông máu ở thai nhi). Người bệnh nữ phải cho thầy thuốc biết có dự định mang thai hay không. Nếu mang thai trong khi đang dùng warfarin, phải biết có nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi. Nếu phụ nữ uống thuốc chống đông máu lâu dài vẫn muốn có thai, có 2 lựa chọn: 1/ làm test có thai thường xuyên, nếu thấy có thai, thay thế bằng heparin không phân đoạn hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp. 2/ thay thế warfarin bằng heparin không phân đoạn hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp trước khi có thai. Lựa chọn thứ nhất thường được ưu dùng vì thuận tiện và cũng tỏ ra an toàn. Lựa chọn hai an toàn hơn đối với thai nhi nhưng người mẹ phải tăng thời gian tiếp xúc với heparin và do đó tăng nguy cơ bị loãng xương do heparin.

Thời kỳ cho con bú

Warfarin không bài tiết qua sữa mẹ nên dùng được cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Chảy máu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: ǎa chảy.

Da: Ban đỏ.

Bộ phận khác: Rụng tóc.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tuần hoàn: Viêm mạch.

Da: Hoại tử khu trú, có thể liên quan đến thiếu hụt bẩm sinh protein C hoặc S.

Gan: Tổn thương.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nguy cơ chính của liệu pháp warfarin là có thể gây chảy máu ở bất cứ nơi nào trên cơ thể. Để tránh dùng quá liều warfarin, nhất thiết phải theo dõi INR theo khuyến cáo. Nếu quá liều, phải xử trí (xem thêm mục xử trí quá liều). Nếu INR trên mức điều trị nhưng dưới 5, phải giảm liều hoặc ngừng cho tới khi INR trở về mức điều trị. Nếu INR bằng hoặc trên 5,0 nhưng dưới 9,0, phải ngừng warfarin. Nếu tăng nguy cơ chảy máu, có thể cho uống phytomenadion 1 -

2,5 mg hoặc có thể tới 5 mg. Nếu INR bằng hoặc lớn hơn 9,0 phải ngừng warfarin và cho uống phytomenadion 2,5 - 5 mg. Nếu có bất cứ chảy máu ở đâu nào, phải ngừng warfarin và cho tiêm tĩnh mạch chậm phytomenadion cùng huyết tương tươi, dung dịch đậm đặc chứa yếu tố II, VII, IX và X, hoặc yếu tố tái tổ hợp VIIa. Nếu INR ở mức điều trị mà có xuất huyết, phải tìm nguyên nhân khác như bệnh ở thận hoặc đường tiêu hoá.

Hoại tử da và mô mềm tuy hiếm gặp nhưng rất nặng. Nguyên nhân có thể do huyết khối nhung bệnh sinh còn chưa biết. Người bệnh thiếu hụt protein C có nguy cơ cao mắc chứng này. Phải ngừng liệu pháp coumarin khi thấy tổn thương ở da và phải cho vitamin K. Phải cho heparin để chống đông máu. Huyết tương tươi đông lạnh hoặc dung dịch đậm đặc protein C cũng có thể có tác dụng. Nếu có hoại tử, phải phẫu thuật.

Trước khi bắt đầu điều trị, bao giờ cũng phải loại trừ nguy cơ chảy máu thực thể, như loét, u ở đường tiêu hóa.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Có thể uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Khi không uống được thuốc (nôn sau phẫu thuật) thì tiêm tĩnh mạch. Liều uống và liều tiêm tĩnh mạch đều giống nhau. Phải tiêm chậm và liên tục trong 1 - 2 phút vào một tĩnh mạch ngoại biên. Pha thuốc trong lọ chứa 5 mg warfarin với 2,7 ml nước cất pha tiêm vô khuẩn để được một dung dịch chứa 2 mg warfarin/ml. Trước khi tiêm cần kiểm tra không được có vẩn đục, không biến màu. Sau khi pha, thuốc bền vững ở nhiệt độ phòng trong vòng 4 giờ. Bỏ thuốc đã pha dùng không hết. Hàng ngày phải uống thuốc đúng giờ quy định, ngày uống một lần và nên uống vào buổi chiều để có thể thay đổi liều lượng càng sớm càng tốt sau khi có kết quả INR. Nếu quên uống, liều quên phải uống ngay trong cùng ngày, càng sớm càng tốt. Không được uống hai liều vào ngày hôm sau để bù cho liều quên.

Liều dùng:

Liều lượng warfarin phải được xác định cho từng người bệnh dựa vào INR (Tỷ số chuẩn hóa quốc tế) được khuyến cáo cho từng chỉ định điều trị gọi là liều cân bằng. Trong đa số trường hợp, INR đích cần tìm là 2,5 (nằm giữa 2 và 3).

Liều đầu tiên, bao giờ cũng là liều thăm dò, phải hết sức gần liều cần tìm dựa theo INR được khuyến cáo cho từng chỉ định điều trị. Liều bắt đầu thông thường là 5 mg, điều chỉnh theo kết quả INR. Không dùng liều tấn công. Đối với người đặc biệt có nguy cơ chảy máu (cân nặng dưới 50 kg, cao tuổi, suy gan), liều đầu tiên thông thường còn thấp hơn.

Trong khi điều trị bằng warfarin, nhất thiết phải theo dõi INR. Liều cân bằng được xác định bằng điều chỉnh liều ban đầu theo INR (xem Bảng 1). Mỗi lần điều chỉnh, tăng giảm 1 mg.

Người cao tuổi: Liều đầu tiên phải rất thấp. Liều cân bằng trung bình ở người cao tuổi thấp hơn liều cân bằng ở người trẻ tuổi, thường bằng 1/2 - 3/4 liều.

Trẻ em: Kinh nghiệm dùng thuốc uống chống đông máu ở trẻ em còn hạn chế. Nếu có thể, tránh dùng warfarin cho trẻ dưới 1 tháng tuổi. Phải được dùng do các thầy thuốc có kinh nghiệm. Liều cân bằng trung bình để có INR giữa 2 và 3 phụ thuộc vào cả tuổi lẫn cân nặng.

Ở trẻ em dưới 3 tuổi và nhất là trước 12 tháng tuổi, liều trung bình được dùng cao hơn và thay đổi nhiều từ trẻ này sang trẻ khác so với trẻ nhiều tuổi hơn. Liều ban đầu khuyến cáo sau đây để có INR giữa 2 và 3 chỉ có tính chất hướng dẫn:

Liều ban đầu: 0,20 mg/kg/ngày, trong 2 ngày đầu đối với trẻ < 12 tháng tuổi, 12 tháng tuổi - 10 tuổi và 11 tuổi - 18 tuổi.

Liều cân bằng trung bình: 0,32 mg/kg/ngày cho trẻ < 12 tháng tuổi;

từ 12 tháng tuổi - 10 tuổi: không có dữ liệu; 0,09 mg/kg/ngày, cho trẻ từ 11 tuổi - 18 tuổi.

Số lần dùng thuốc trong ngày (1 hoặc 2 lần mỗi ngày), theo dõi INR để điều chỉnh liều hàng ngày được thực hiện theo như người lớn. Một khi đã đạt được INR đích, khoảng cách giữa hai INR không được vượt quá 15 ngày. Ở trẻ em, những thay đổi trong chế độ ăn, tương tác thuốc, nhiễm khuẩn gian phát làm INR biến đổi rất nhiều. Ở trẻ dưới 3 tuổi, phải kể đến tính chất thay đổi nhiều của INR và những khó khăn khi dùng thuốc này (nôn chớ, trào ngược, kiềm tra dùng thuốc, lấy máu làm xét nghiệm nhiều lần).

Theo dõi INR và điều chỉnh liều:

Test sinh học được dùng là đo thời gian Quick biểu hiện bằng INR. Thời gian Quick cho phép thăm dò các yếu tố II, VII, X bị giảm do warfarin, còn yếu tố IX cũng bị giảm nhưng không thăm dò được. INR (International Normalized Ratio), tỷ số chuẩn hóa quốc tế, là một cách biểu hiện thời gian Quick có tính đến độ nhạy của chất thử (thromboplastin) được dùng để làm test. Cách biểu hiện này làm giảm các biến đổi giữa các phòng xét nghiệm và cho phép theo dõi điều trị tốt hơn là tỷ lệ prothrombin cũ.

INR của người bình thường chưa điều trị các thuốc kháng vitamin K là 1.

Trong đại đa số trường hợp, INR giữa 2 và 3 có trị số đích 2,5 được tìm, có nghĩa là :

INR lý tưởng phải hướng đến là 2,5.

INR dưới 2 phản ánh chống đông máu chưa đủ.

INR trên 3 có nghĩa là chống đông máu quá mức.

Trong tất cả các trường hợp, INR trên 5 có nguy cơ cao gây chảy máu mạnh.

Tần suất kiềm tra sinh học: Kiểm tra đầu tiên phải làm trong vòng 48 giờ +/- 12 sau liều đầu tiên warfarin để phát hiện mẫn cảm cá nhân: Một INR trên 2 báo hiệu quá liều cân bằng và phải giảm liều. Kiểm tra lần 2 thực hiện tùy theo kết quả của INR đầu tiên, để đánh giá hiệu quả chống đông máu (tùy theo trường hợp, giữa 3 và 6 ngày sau liều đầu tiên). Các kiểm tra sau phải thực hiện cách nhau 2 - 4 ngày cho tới khi INR ổn định, sau đó, khoảng cách xa dần, tối đa 1 tháng. Cân bằng điều trị đôi khi phải mất vài tuần. Sau mỗi lần thay đổi liều, kiểm tra đầu tiên phải tiến hành 2 - 4 ngày sau khi đổi liều. Cách 4 - 8 ngày phải kiểm tra lại cho tới khi ổn định.

INR có thể ghi vào sổ theo dõi điều trị của người bệnh.

Tiếp nối liệu pháp heparin: Do tác dụng của warfarin chậm, nên phải duy trì heparin với liều không thay đổi suốt thời kỳ cần thiết, nghĩa là cho tới khi INR nằm trong vùng điều trị tim kiêm trong 2 ngày liền. Trong trường hợp giảm tiêu cầu do heparin, không nên cho sờm warfarin ngay sau khi ngừng heparin, vì có nguy cơ tăng đông máu do giảm sờm protein S (chống đông máu). Các thuốc kháng vitamin K chỉ định sau khi cho các kháng thrombin (danaparoid hoặc hirudin).

Bảng 1. INR khuyến cáo và thời gian điều trị đối với một số bệnh chính sau đây phù hợp với khuyến cáo hiện nay của quốc tế:

Chỉ định	INR khuyến cáo thời gian điều trị
Dự phòng biến chứng huyết khối nghẽn mạch do các bệnh tim gây nghẽn mạch trong các tình huống sau:	
Rung nhĩ khi tuổi < 65 tuổi với các yếu tố nguy cơ*. 65 - 75 tuổi và > 75 tuổi**.	Đích 2,5; INR 2 - 3; suốt đời hoặc hẽ còng rung nhĩ.
Bệnh van 2 lá (đặc biệt hẹp van 2 lá) nếu có các yếu tố. Giãn nhĩ trái và/hoặc hình ảnh trong phân tự phát phát hiện khi làm siêu âm qua thực quản và/hoặc cục máu đông trong nhĩ trái khi chụp siêu âm tim.	Đích 3,7; INR 3 - 4,5; suốt đời.

Van tim nhân tạo	
Cơ học ở vị trí van 2 lá	Đích 3,7 INR 3 - 4,5; suốt đời.
Cơ học ở vị trí động mạch chủ: Với yếu tố nguy cơ nghẽn mạch khác (loạn năng thất trái nặng, tiền sử huyết khối nghẽn mạch, rung nhĩ...) hoặc van thế hệ 1.	Đích 37; INR 3 - 4,5; suốt đời.
Không có yếu tố nguy cơ nào khác hoặc van thế hệ 2.	Đích 2,5; INR 2 - 3; suốt đời.
Cơ học ở vị trí van 3 lá	Đích 2,5; INR 2 - 3; suốt đời.
Sinh học	Đích 2,5; INR 2 - 3; 3 tháng.
Nhồi máu cơ tim	
<i>Dự phòng biến chứng huyết khối nghẽn mạch do nhồi máu cơ tim có biến chứng:</i> Cục máu đông trong nội tâm mạc, loạn năng thất trái nặng, loạn vận động gây nghẽn mạch.	Đích 2,5; INR 2 - 3; 1 - 3 tháng.
<i>Dự phòng nhồi máu cơ tim tái phát trong trường hợp không dung nạp heparin</i>	Đích 2,5; INR 2 - 3; suốt đời.
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và nghẽn mạch phổi cũng như dự phòng tái phát, tiếp nối heparin	Đích 2,5; INR 2 - 3; 3 - 6 tháng***.
Dự phòng huyết khối tĩnh mạch và nghẽn mạch phổi trong phẫu thuật khớp háng	Đích 2,5; INR 2 - 3; thời gian điều trị phụ thuộc vào nguy cơ huyết khối nghẽn mạch.
Dự phòng cục máu đông trong ống catheter (liều thấp)	INR không được thay đổi. Không cần kiểm tra, trừ đến ngày thứ 8 để loại trừ mẫn cảm.

Ghi chú: * Tiền sử tai biến thiếu máu não nhất thời hay vĩnh viễn, tăng huyết áp, suy tim, đái tháo đường, hẹp van 2 lá. Khi không có yếu tố nguy cơ trước 65 tuổi, khuyên nên dùng aspirin.

** Sau khi đánh giá cần thận lợi ích trên nguy cơ.

*** Điều trị kéo dài nếu vẫn còn nguy cơ huyết khối nghẽn mạch (một số dị dạng thể chất hoặc mắc phải của đông máu, huyết khối tái phát ung thư tiền triền).

Tương tác thuốc

Các thuốc có khả năng tương tác với các thuốc kháng vitamin K rất nhiều. Nếu bắt đầu một điều trị khác hoặc thay đổi hoặc loại bỏ điều trị, cần thiết phải kiểm tra INR 3 - 4 ngày sau mỗi lần thay đổi *Chóng chỉ định phối hợp:*

Acid acetylsalicylic (aspirin liều cao) đường toàn thân: Tăng tác dụng thuốc chống đông máu uống và có nguy cơ chảy máu (úc ché kết tập tiểu cầu và với liều cao, đây thuốc uống chống đông máu ra khỏi mối liên kết với protein huyết tương).

Thuốc chống viêm không steroid pyrazol: Tăng nguy cơ chảy máu do thuốc uống chống đông máu (úc ché chức năng tiểu cầu và kích ứng niêm mạc dạ dày tá tràng do các thuốc chống viêm không steroid).

Miconazol (đường toàn thân và gel bôi miệng): Chảy máu không nhìn thấy đôi khi có thể trở thành nặng. Cơ chế: Tăng dạng tự do

lưu hành trong máu và ức chế chuyển hóa thuốc uống chống đông máu.

Millepertuis (đường uống, chất kích thích enzym) giảm nồng độ thuốc uống chống đông máu trong huyết tương, có nguy cơ giảm hiệu quả, thậm chí mất tác dụng, hậu quả đồi khi nặng (tai biến huyết khối). Trong trường hợp kết hợp tinh cò, không ngừng đột ngột millepertuis nhưng kiểm tra INR trước và sau khi ngừng millepertuis.

Tamoxifen: Nguy cơ tăng tác dụng chống đông máu và nguy cơ chảy máu.

Tác dụng của warfarin có thể tăng lên khi dùng với: Acetaminophen, allopurinol, amiodaron, amitriptylin/nortriptylin, androgen steroid làm đồng hóa, atanazavir, azapropazon, bezafibrat, cefamandol, cloral hydrat, cloramphenicol, cimetidin, clofibrat, co-trimoxazol, danazol, dextropropoxyphen, dextrothyroxin, dipyridamol, erythromycin, feprazon, glucagon, latamoxef, metronidazol, miconazol, neomycin, oxyphenbutazon, phenformin, phenylbutazon, phenyramidol, quinidin, salicylat, sulfonamid (ví dụ: Sulfaphenazol, sulfinpyrazon), tamoxifen, tolbutamid và triclofos, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, urokinase, vitamin E, vắc xin cúm.

Tác dụng của warfarin có thể tăng lên hoặc giảm đi bởi: Phenytoin, ACTH, corticoid.

Tác dụng của warfarin có thể giảm khi dùng với rượu (nghiện rượu), aminoglutethimid, barbiturat, carbamazepin, ethchlorvynol, glutethimid, griseofulvin, dicloralphenazon, methaqualon, primidon, rifampicin, thuốc ngừa thai loại uống chứa oestrogen, spironolacton, sucralfat, vitamin K, darunavir, dicloxacilin, lopinavir, mercaptopurin, nafticillin, ritonavir.

Củ hành, tỏi, gingko biloba.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén trong bao bì kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Bảo quản lọ bột pha tiêm ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng. Sau khi đã hòa thành dung dịch tiêm, phải sử dụng trong vòng 4 giờ, không được để tủ lạnh và vứt bỏ dung dịch không sử dụng hết. Khi hòa tan warfarin natri trong dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%, dung dịch có thể bị hấp thụ bởi polyvinyl clorid. Sự hấp thụ sẽ giảm khi chỉnh pH của dung dịch từ 6,7 lên 7,4.

Bình chứa bằng polyethylen hoặc thủy tinh không hấp thụ dung dịch warfarin.

Tương kỵ

Không thêm bất kỳ một chất nào vào dung dịch tiêm warfarin.

Dung dịch tiêm warfarin natri tương kỵ với adrenalin hydroclorid, amikacin sulfat, metaraminol tartrat, oxytocin, promazin hydroclorid, tetracyclin hydroclorid, vancomycin hydroclorid.

Quá liều và xử trí

Xử trí quá liều trong khi điều trị warfarin, phải dựa vào nửa đời của từng biệt dược, chỉ định (đặc biệt trường hợp van tim cơ học, tránh điều trị nhanh quá) và các đặc điểm riêng của người bệnh (tuổi, nguy cơ chảy máu...). Các biện pháp xử lý phải từ từ để tránh gây nguy cơ huyết khối.

Xử lý phụ thuộc vào INR và các dấu hiệu chảy máu nếu có:

Nếu INR trên vùng điều trị nhưng dưới 5 và nếu người bệnh không xuất huyết hoặc không cần phải can thiệp nhanh trước khi phẫu thuật: Bỏ liều sau. Ngay khi INR mong muốn đạt được, cho lại warfarin với liều thấp hơn. Nếu INR rất gần với INR mong muốn, giảm trực tiếp liều hàng ngày, không bỏ thuốc.

Nếu INR > 5 nhưng < 9 và người bệnh không có biểu hiện xuất huyết ngoài rất ít (chảy máu lợi, mũi do kích thích): Nếu không có yếu tố nguy cơ chảy máu, bỏ 1 hoặc 2 lần uống thuốc, đo nhiều

lần hơn INR và cho uống lại với liều thấp hơn ngay khi đạt được INR mong muốn. Nhưng nếu người bệnh có các nguy cơ xuất huyết khác, bỏ 1 lần thuốc và cho vitamin K: Hoặc uống 1 - 2,5 mg hoặc truyền tĩnh mạch chậm 0,5 - 1 mg trong 1 giờ.

Nếu INR > 9, không xuất huyết, bỏ 1 lần thuốc và cho vitamin K: hoặc cho uống 3 - 5 mg hoặc cho truyền tĩnh mạch chậm trong 1 giờ, như vậy cho phép làm giảm INR trong 24 - 48 giờ, sau đó cho lại warfarin với liều thấp hơn. Theo dõi thường xuyên INR và nếu cần cho lại vitamin K.

Nếu cần phải điều trị nhanh trong trường hợp xuất huyết nặng hoặc quá liều nặng warfarin (thí dụ INR > 20), tiêm tĩnh mạch chậm vitamin K một liều 10 mg, kết hợp tùy theo tính chất cấp cứu với huyết tương tươi đông lạnh hoặc với dung dịch đậm đặc yếu tố phụ thuộc vitamin K (kasskadiil). Vitamin K có thể cho lặp lại cách nhau 12 giờ.

Sau điều trị bằng vitamin K liều cao, phải mất một thời gian để warfarin có tác dụng trở lại. Nếu phải điều trị warfarin lại, phải tính đến giai đoạn chuyền tiếp bằng heparin.

Nếu ngộ độc ngẫu nhiên ngoài điều trị warfarin, mức độ ngộ độc phải được đánh giá dựa vào mức INR và có biến chứng xuất huyết không. INR phải được thực hiện nhiều ngày liên tiếp (2 - 5 ngày), phải tính đến nửa đời kéo dài do warfarin được hấp thu. Ngay khi INR thay đổi, vitamin K có thể điều chỉnh tác dụng chống đông máu.

Thông tin qui chế

Warfarin natri có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân được ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

XANH METHYLEN

Tên chung quốc tế: Methylthioninium chloride (Methylene blue).

Mã ATC: V03AB17; V04CG05.

Loại thuốc: Thuốc giải độc, sát khuẩn nhẹ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 55 mg, 65 mg.

Thuốc tiêm 10 mg/ml (1 ml, 10 ml).

Dung dịch dùng ngoài 1%, hoặc dung dịch Milian gồm xanh methylen 1 g, tím gentian 1 g, rivanol 1 g, ethanol 70% 10 g, nước cất vừa đủ 100 g, thường dùng trong da liễu.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Xanh methylen được dùng trong điều trị methemoglobin huyết do thuốc hoặc không rõ nguyên nhân. Ở nồng độ thấp, xanh methylen làm tăng chuyển methemoglobin thành hemoglobin. Với nồng độ cao, thuốc có tác dụng ngược lại do xanh methylen oxy hóa ion sắt (II) của hemoglobin thành sắt (III), chuyển hemoglobin thành methemoglobin. Phản ứng này là cơ sở cho việc sử dụng thuốc trong điều trị ngộ độc cyanid. Trong trường hợp này, methemoglobin tạo bởi xanh methylen sẽ liên kết với cyanid tạo ra cyanmethemoglobin, có tác dụng ngăn chặn tương tác của cyanid với cytochrome là chất đóng vai trò trong hô hấp tế bào.

Thuốc được chỉ định trong điều trị triệu chứng methemoglobin huyết (khi nồng độ methemoglobin trên 20%).

Xanh methylen cũng có tác dụng sát khuẩn nhẹ và nhuộm màu các mô. Thuốc liên kết không phục hồi với acid nucleic của virus và phá vỡ phân tử virus khi tiếp xúc với ánh sáng.

Dược động học

Xanh methylen được hấp thu tốt từ đường tiêu hóa. Tại các mô, xanh methylen nhanh chóng bị khử thành xanh leukomethylen, bền

vững dưới dạng muối, dạng phức hoặc dưới dạng kết hợp trong nước tiểu, nhưng không bị khử trong máu.

Xanh methylen được thải trừ qua nước tiểu và mật. Khoảng 75% liều uống được thải trừ qua nước tiểu, hầu hết dưới dạng leukomethylen không màu ổn định. Khi tiếp xúc với không khí, nước tiểu chuyển sang màu xanh lá cây hoặc xanh da trời do sản phẩm oxy hóa là xanh methylen sulfon. Một phần thuốc không biến đổi cũng được thải trừ qua nước tiểu.

Chỉ định

Điều trị methemoglobin huyết mắc phải, hoặc không rõ nguyên nhân.

Giải độc cyanid, nitroprussiat và các chất gây methemoglobin huyết. Sát khuẩn đường niệu sinh dục.

Dùng tại chỗ để điều trị nhiễm virus ngoài da như *Herpes simplex*. Điều trị chốc lở, viêm da mủ. Làm thuốc nhuộm các mô trong một số thao tác chẩn đoán (nhuộm vi khuẩn, xác định lỗ dò...).

Chống chỉ định

Người bệnh thiếu hụt glucose-6 phosphat dehydrogenase vì có thể gây tan máu cấp ở những người bệnh này.

Người bị suy thận.

Phụ nữ mang thai và cho con bú. Không tiêm trong ống cột sống. Không điều trị methemoglobin huyết do ngộ độc clorat vì có thể biến đổi clorat thành hypoclorit có độ độc cao hơn.

Thận trọng

Giảm liều cho người bệnh có chức năng thận yếu. Dùng xanh methylen kéo dài có thể dẫn đến thiếu máu do tăng phá hủy hồng cầu. Xanh methylen gây tan máu, đặc biệt ở trẻ nhỏ và người bệnh thiếu glucose-6-phosphat dehydrogenase.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định hoặc chỉ dùng sau khi cân nhắc giữa lợi và hại do thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có bài tiết ra sữa mẹ không, nhưng cần tạm ngừng cho con bú khi bà mẹ phải điều trị với xanh methylen.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Xanh methylen thường được dùng trong thời gian ngắn. Thuốc có thể gây thiếu máu và một số triệu chứng ở đường tiêu hóa khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch liều cao.

Thường gặp, ADR > 1/100

Huyết học: Thiếu máu, tan máu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng.

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, đau đầu, sốt. Tim mạch: Tăng huyết áp, đau vùng trước tim. Tiết niệu: Kích ứng bàng quang.

Da: Da có màu xanh.

Liều lượng và cách dùng

Liều tiêm tĩnh mạch cho người lớn và trẻ em là: 1 - 2 mg/kg, tiêm chậm trong vài phút. Nếu cần, có thể dùng thêm liều sau 1 giờ.

Khi không khẩn cấp hoặc dùng kéo dài để điều trị methemoglobin huyết do di truyền, uống 3 - 6 mg/kg (150 - 300 mg/ngày cho người lớn) chia nhiều lần trong ngày, kèm uống 500 mg vitamin C mỗi ngày. Uống với cốc nước đầy để làm giảm rối loạn tiêu hóa và khó tiêu tiện.

Chú ý: Điều trị methemoglobin huyết do dùng liều cao những chất gây methemoglobin kéo dài hoặc liên tục (như dapson): Dùng xanh methylen tiêm truyền tĩnh mạch với tốc độ 0,1 - 0,15 mg/kg thể trọng/giờ, sau khi dùng liều khởi đầu 1 - 2 mg/kg. Khi tiêm xanh methylen phải tiêm chậm để tránh tạo nồng độ thuốc cao tại chỗ

có thể gây tăng thêm methemoglobin huyết. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ methemoglobin trong quá trình điều trị.

Pha dung dịch tiêm

Dung dịch tiêm truyền cần pha với nước dung dịch tiêm natri clorid 0,9% để có nồng độ xanh methylen 0,05%.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 25 °C, trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Xanh methylen tương kỵ với các chất kiềm, iodid, dicromat, các chất oxy hóa và chất khử.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Xanh methylen liều cao có thể oxy hóa hemoglobin thành methemoglobin huyết, do vậy càng làm tăng methemoglobin huyết. Một số tác dụng phụ không đặc hiệu khi dùng liều cao như: đau vùng trước tim, khó thở, bồn chồn, lo lắng, run và kích ứng đường tiết niệu. Có thể có tan máu nhẹ kèm tăng bilirubin huyết và thiếu máu nhẹ.

Xử trí:

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị hỗ trợ và loại bỏ chất độc là chính. Gây nôn hoặc rửa dạ dày, dùng than hoạt hoặc thuốc tẩy và thẩm tách máu nếu cần. Truyền máu và thâm chí (nếu có thể) cho truyền thay máu và thở oxygen.

Thông tin qui chế

Xanh methylen có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân được ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

XYLOMETAZOLIN

Tên chung quốc tế: Xylometazoline.

Mã ATC: R01AA07, R01AB06, S01GA03.

Loại thuốc: Chóng sung huyết, chóng ngạt mũi.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dùng dưới dạng xylometazolin hydrochlorid.

Dung dịch nhỏ mũi 0,05%; 0,1%; thuốc xịt mũi 0,05%.

Dung dịch nhỏ mắt 0,05% (kết hợp với natazolin 0,5%); 0,1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Xylometazolin là một chất tác dụng giống thần kinh giao cảm, tương tự như naphazolin. Thuốc có tác dụng co mạch tại chỗ nhanh và kéo dài, giảm sung và sung huyết. Xylometazolin tác dụng trực tiếp lên thụ thể α - adrenergic ở niêm mạc mũi, gây co mạch nên giảm lưu lượng máu qua mũi và giảm sung huyết. Tuy nhiên, tác dụng giảm sung huyết của thuốc chỉ có tính chất tạm thời, một số trường hợp có thể bị sung huyết trở lại.

Thuốc cũng có tác dụng giảm sung huyết ở kết mạc mắt khi nhỏ vào mắt.

Dược động học

Sau khi dùng tại chỗ dung dịch xylometazolin ở niêm mạc mũi hay kết mạc, thuốc có tác dụng trong vòng 5 - 10 phút và kéo dài tới 10 giờ. Đôi khi thuốc có thể hấp thu vào cơ thể và gây tác dụng toàn thân, hoặc tương tác với các thuốc khác.

Chỉ định

Dùng nhỏ hoặc xịt mũi để giảm tạm thời triệu chứng ngạt mũi và giảm sung huyết trong các trường hợp viêm mũi cấp hoặc mạn tính, viêm xoang, cảm lạnh, cảm cúm hoặc dị ứng đường hô hấp trên, đau đầu hoặc viêm tai giữa nặng kèm sung huyết mũi.

Dùng để giảm sung, dễ quan sát niêm mạc mũi và họng trước khi

phẫu thuật hoặc thủ thuật chẩn đoán, làm thông lỗ vòi nhĩ bị tắc ở người bệnh viêm tai.

Nhỏ vào két mạc mắt để giảm sung huyết màng tiếp hợp (kết mạc).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với xylometazolin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc. Trẻ sơ sinh.

Người bị bệnh glôcôm góc đóng.

Không dùng dung dịch xylometazolin 0,1% cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Người có tiền sử mẫn cảm với các thuốc adrenergic.

Người đang dùng các thuốc chống trầm cảm 3 vòng.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng cho những người bị cường giáp, bệnh tim, tăng huyết áp, xơ cứng động mạch, phì đại tuyến tiền liệt hoặc dai tháo đường, người đang dùng các chất ức chế monoaminoxydase. Chỉ dùng các chế phẩm xylometazolin cho trẻ em dưới 6 tuổi khi có chỉ định và theo dõi của thầy thuốc cho điều trị sung huyết mũi nặng trong thời gian ngắn mà không đáp ứng với thuốc nhỏ mũi natri clorid hoặc xông hơi ẩm ấm.

Không nên dùng nhiều lần và liên tục để tránh sung huyết trở lại. Nếu tự ý dùng thuốc, không dùng quá 3 ngày. Khi dùng thuốc liên tục 3 ngày không thấy đỡ, cần ngừng thuốc và đi khám bác sĩ.

Thời kỳ mang thai

Chưa rõ ảnh hưởng của xylometazolin trên bào thai. Chỉ nên dùng thuốc này khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ xylometazolin có tiết vào sữa mẹ không. Thận trọng khi dùng thuốc cho người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR nghiêm trọng ít xảy ra khi dùng tại chỗ xylometazolin ở liều điều trị. Một số ADR thường gặp nhưng thoáng qua như kích ứng niêm mạc nơi tiếp xúc, khô niêm mạc mũi; phản ứng sung huyết trở lại có thể xảy ra khi dùng dài ngày. Một số phản ứng toàn thân xảy ra do thuốc nhỏ mũi thẩm thấu họng gây nên tăng huyết áp, tim đập nhanh, loạn nhịp. Với trẻ em, gây mất cân bằng giấc ngủ, khó ngủ, ảo giác.

Thường gặp, ADR > 1/100

Kích ứng tại chỗ.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Cảm giác bóng, rát, khô hoặc loét niêm mạc, hắt hơi; sung huyết trở lại khi dùng thường xuyên, dài ngày với biểu hiện đỏ, sưng và viêm mũi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Buồn nôn, đau đầu, chóng mặt, hồi hộp, đánh trống ngực, mạch chậm và loạn nhịp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Với các triệu chứng nhẹ, theo dõi và thường hết. Đặc biệt chú ý khi xảy ra phản ứng do hấp thu toàn thân, chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Tiêm tĩnh mạch phentolamin có thể có hiệu quả trong điều trị ADR nặng của thuốc.

Liệu lượng và cách dùng

Sung huyết mũi (ngạt mũi):

Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên: Nhỏ 1 - 2 giọt hoặc xịt dung dịch 0,1% vào mỗi lỗ mũi, 2 - 3 lần mỗi ngày, tối đa trong 7 ngày.

Trẻ em từ 6 tuổi đến 12 tuổi: Nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch 0,05% vào mỗi lỗ mũi, 1 - 2 lần/ngày, tối đa trong 5 ngày.

Nên dùng dạng thuốc xịt vì có thể giảm nguy cơ nuốt thuốc qua đường miệng, hạn chế hấp thu toàn thân.

Sung huyết kết mạc mắt:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Dung dịch 0,05% (kết hợp với natazolin 0,5%): Nhỏ 2 - 3 lần/ngày. Tối đa trong 7 ngày.

Tương tác thuốc

Sử dụng các thuốc giống thần kinh giao cảm nói chung cũng như xylometazolin cho người bệnh đang dùng các thuốc ức chế monoaminoxydase, maprotilin hoặc các thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể gây phản ứng tăng huyết áp nặng.

Độ ổn định và bảo quản

Trong lọ kín, tránh ánh sáng, để ở nhiệt độ khoảng 15 - 30 °C. Không đựng thuốc vào lọ nhôm vì nhôm làm hỏng thuốc.

Tương kỵ

Nhôm.

Quá liều và xử trí

Khi dùng quá liều hoặc kéo dài hoặc quá nhiều lần có thể bị kích ứng niêm mạc mũi, phản ứng toàn thân, đặc biệt ở trẻ em. Quá liều ở trẻ em, chủ yếu gây ức chế hệ thần kinh trung ương, tụt huyết áp, hạ nhiệt, mạch nhanh, vã mồ hôi, hôn mê.

Xử trí chủ yếu là điều trị triệu chứng.

Thông tin qui chế

Xylometazolin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân được ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Biomist; Cavydin; Coldibaby; Eftinas; Fantilin; Farmazolin; Medimax - n; Omeli; Onlizin; Otdin; Otilin; Otrivin; Thekati; Nostravin.

ZIDOVUDIN

Tên chung quốc tế: Zidovudine.

Mã ATC: J05AF01.

Loại thuốc: Thuốc chống retrovirus; Thuốc chống HIV; Thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 300 mg;

Viên nang 100 mg, 250 mg;

Siro chứa 50 mg/5 ml (240 ml).

Dung dịch tiêm truyền: Chứa 10 mg zidovudin/ml, dung môi hòa tan là nước cất tiêm. Dung dịch được điều chỉnh đến pH 5,5 bằng acid hydrochloric hoặc natri hydroxyd (20 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Zidovudin (azidothymidine, AZT) là một thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược, có cấu trúc tương tự thymidin và sau khi được biến đổi thành chất chuyển hóa có hoạt tính sẽ có tác dụng ức chế *in vitro* sự sao chép của retrovirus, bao gồm cả virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) bằng cách ức chế enzym phiên mã ngược. Cơ chế tác dụng chưa được biết đầy đủ. Cũng giống như các thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược khác (như abacavir, didanosin, lamivudin, stavudin), tác dụng chống virus của zidovudin là do thuốc được chuyển đổi trong tế bào thành chất chuyển hóa triphosphat. Thuốc được chuyển thành zidovudin monophosphate bởi thymidin kinase của tế bào, kế tiếp được phosphoryl hóa thành zidovudin diphosphate thông qua dTMP kinase tế bào (thymidilate kinase) và sau cùng thành zidovudin triphosphate nhờ một số enzym khác của tế bào. Cả hai zidovudin và zidovudin monophosphate đều không có tác dụng *in vitro* chống

retrovirus. Cần nghiên cứu thêm xem zidovudin diphosphat có tác dụng chống retrovirus không. Do phosphoryl hóa zidovudin phụ thuộc vào các enzym tế bào hơn là vào enzym của virus nên zidovudin chuyển thành dạng triphosphat có hoạt tính xảy ra ở cả tế bào nhiễm và không nhiễm virus. Zidovudin triphosphat có cấu trúc tương tự như thymidin triphosphat, là cơ chất thông thường của enzym phiên mã ngược của virus. Tuy có thể còn có các cơ chế khác tham gia vào hoạt tính kháng retrovirus của thuốc, zidovudin triphosphat tỏ ra cạnh tranh với thymidin triphosphat để chiếm lấy enzym phiên mã ngược và sáp nhập vào DNA của virus; tổng hợp DNA kết thúc sớm vì nhóm 3'-azido của zidovudin ngăn cản các mối liên kết 5' vào 3' phosphodiester. Ngoài ra, zidovudin monophosphat ức chế cạnh tranh dTMP kinase, làm giảm tạo thành thymidin triphosphat. Như vậy, thuốc có thể làm giảm nồng độ cơ chất tự nhiên nói trên của enzym phiên mã ngược và tạo thuận lợi cho zidovudin gắn vào enzym này.

Zidovudin có tác dụng diệt một số vi khuẩn Gram âm, đặc biệt đối với nhiều *Enterobacteriaceae*. Giống như tác dụng kháng virus của thuốc, tác dụng kháng khuẩn của zidovudin là do kết thúc sớm tổng hợp DNA vi khuẩn sau khi zidovudin đã phosphoryl hóa sáp nhập vào chuỗi DNA vi khuẩn. Không giống tác dụng kháng virus, tác dụng kháng khuẩn phụ thuộc vào sự chuyển zidovudin thành dạng phosphoryl hóa có hoạt tính thông qua các enzym của vi khuẩn hơn là các enzym của người bệnh. Zidovudin monophosphat, diphosphat và triphosphat đều có hoạt tính kháng khuẩn *in vitro* nhưng triphosphat có tác dụng mạnh nhất và monophosphat kém tác dụng nhất. Độ nhạy cảm của vi khuẩn với zidovudin phụ thuộc phần lớn vào thymidin kinase có trong vi khuẩn, một enzym cần thiết để phosphoryl hóa thuốc. Những vi khuẩn thiếu thymidin kinase (như *Mycobacterium avium*, *Pseudomonas aeruginosa*) đều kháng zidovudin.

Phổ tác dụng:

Retrovirus: Zidovudin có tác dụng *in vitro* đối với HIV typ 1 (HIV-1), HIV typ 2 (HIV-2) và HTLV-1. *In vitro*, trên cơ sở khối lượng, zidovudin có tác dụng hơn didanosin đối với HIV-1 nhạy cảm. Nồng độ zidovudin cần thiết để ức chế việc tái tạo virus 50% (EC_{50}) đối với HIV-1 là 0,01 - 0,49 microM. EC_{50} của thuốc đối với HIV lấy từ người bệnh trước đó chưa được chữa trị bao giờ dao động từ 0,005 - 0,11 micromol.

Virus khác: Zidovudin có một vài tác dụng đối với virus viêm gan B, Epstein - Barr virus, nhưng ý nghĩa lâm sàng chưa rõ. Zidovudin không tác dụng đối với các virus khác bao gồm herpes simplex virus typ 1 và 2, virus influenza, adenovirus, cytomegalovirus, virus hợp bào hô hấp, virus thủy đậu và đậu mùa.

Vi khuẩn: Zidovudin có một vài tác dụng *in vitro* đối với vi khuẩn gram âm. *In vitro*, nồng độ zidovudin 0,005 - 0,5 microg/ml ức chế một số chủng *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella*, và *Shigella*. Cho tới nay, tầm quan trọng về mặt lâm sàng của tác dụng này chưa được xác định. Tuy nhiên đã thấy các vi khuẩn gram âm kháng thuốc nhanh.

Kháng thuốc: Các chủng HIV-1 kháng zidovudin *in vitro* đã thấy xuất hiện trong khi điều trị. Các chủng HIV-2 kháng zidovudin hiếm được báo cáo ở người bệnh dùng thuốc. Kháng zidovudin có vẻ phụ thuộc vào thời gian điều trị (chứ không phải liều), mức độ nặng của bệnh HIV và vào hiệu quả của toàn bộ phác đồ điều trị. Kháng thuốc phần lớn phát triển ở người nhiễm HIV giai đoạn cuối, có số lượng tuyệt đối ban đầu tế bào T hỗ trợ/cells ứng thấp ($CD4^+$, $T4^+$) và ở người điều trị zidovudin kéo dài. Các nghiên cứu đầu tiên dùng zidovudin đơn trị cho người bệnh nhiễm HIV có triệu chứng cho thấy, kháng thuốc diễn hình chỉ xuất hiện sau 6 - 9 tháng điều trị liên tục và đôi khi xuất hiện

sớm hơn (trong vòng 2 tháng). Hầu như 50% virus kháng thuốc phân lập được từ người bệnh điều trị duy nhất bằng zidovudin trong 6 - 9 tháng và hầu hết người bệnh (93%) đều kháng thuốc trong khoảng 36 tháng điều trị. Cơ chế kháng thuốc cho tới nay chưa được xác định đầy đủ, nhưng đã thấy những đột biến của enzym phiên mã ngược HIV ở một số codon quan trọng kết hợp với kháng zidovudin. Ít nhất có 6 thay thế amino acid, bao gồm 5 codon đã được nhận dạng là phổ biến nhất. Tần số virus kháng zidovudin phân lập trong người dân chưa biết. Nhiễm tiên phát HIV-1 kháng zidovudin đã được báo cáo thấy ở người lớn chưa điều trị zidovudin bao giờ và ở trẻ nhỏ sinh ra từ bà mẹ nhiễm HIV. Kháng chéo: Cần nghiên cứu thêm để đánh giá đầy đủ mức độ kháng chéo giữa các thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược. Kết quả một số nghiên cứu cho thấy HIV kháng zidovudin thường vẫn nhạy cảm với didanosin, zalcitabin và stavudin.. Tuy vậy, một số chủng kháng zidovudin cũng kháng chéo hoặc giảm nhạy với các thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược như didanosin, lamivudin, stavudin và/zalcitabin. HIV kháng zidovudin, zalcitabin, didanosin, lamivudin và stavudin đã phân lập được từ một số ít người bệnh dùng phác đồ 2 thuốc zidovudin và zalcitabin hoặc didanosin trong một năm hoặc lâu hơn. Kháng chéo giữa zidovudin và các thuốc ức chế protease HIV (như amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) có nhiều khả năng không xảy ra vì thuốc tác động vào các enzym đích khác nhau. Khả năng kháng chéo giữa zidovudin với các thuốc không phải nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược (như delaverdin, efavirenz, nevirapin) thấp vì các thuốc này gắn vào các vị trí khác nhau trên enzym phiên mã ngược và có cơ chế tác dụng khác nhau.

Dược động học:

Dược động học đã được nghiên cứu ở người lớn, trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ, trẻ em tới 12 tuổi, phụ nữ mang thai, người lớn suy thận nhiễm HIV. Dược động học ở trẻ trên 3 tháng tuổi tương tự như ở người lớn. Tuy vậy, dược động học zidovudin ở trẻ sơ sinh ít hơn 2 tuần tuổi, đặc biệt ở trẻ thiếu tháng rất khác dược động học ở người lớn. Dược động học ở người mang thai tương tự như ở người không mang thai.

Hấp thu: Sau khi uống, zidovudin hấp thu tốt, nhưng rất khác nhau giữa những người uống, dao động từ 42 - 95%. Thuốc qua chuyên hóa bước một. Ở người lớn, trẻ em và sơ sinh, khoảng 65% (dao động 50 - 89%) liều uống vào được tuân hoàn dưới dạng thuốc chua chuyển hóa. Kết quả một số nghiên cứu cho thấy tốc độ hấp thu và nồng độ đỉnh zidovudin trong huyết tương có thể tăng đáng kể nếu thuốc được uống vào bữa ăn. Tuy vậy, nhà sản xuất cho rằng mức độ hấp thu zidovudin xác định bằng AUC không bị ảnh hưởng do thức ăn.

Người lớn: Zidovudin hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh thường đạt được trong vòng 0,4 - 1,5 giờ sau một liều uống. Sau khi truyền tĩnh mạch trong vòng 1 giờ 1 liều đơn 2,5 hoặc 5 mg/kg zidovudin cho người lớn nhiễm HIV, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt được ngay sau khi truyền xong từ 1,07 - 1,6 hoặc 1,6 - 2,7 microg/ml, tương ứng. Sau khi tiêm tĩnh mạch với liều 2,5 mg/kg, cách 4 giờ 1 lần, nồng độ đỉnh trong huyết tương ở trạng thái ổn định trung bình là 1,06 microg/ml và nồng độ thấp nhất là 0,12 microg/ml.

Trẻ em: Ở trẻ từ 3 tháng đến 12 tuổi, sau khi uống dung dịch zidovudin với liều dao động từ 90 - 240 mg/m², cách 6 giờ 1 lần, nồng độ thuốc trong huyết tương tăng phụ thuộc vào liều dùng. Ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 3 tháng tuổi có mẹ nhiễm HIV, zidovudin hấp thu tốt sau khi uống; tuy vậy, sinh khả dụng giảm sau 14 ngày tuổi. Sau khi uống liều từ 2 - 4 mg/kg, sinh khả dụng thuốc trung bình 89% ở trẻ 14 ngày tuổi hoặc ít hơn và 61% ở trẻ trên 14 ngày tuổi.

Phân bố: Zidovudin phân bố rộng trong cơ thể, tuy còn ít thông tin. Thể tích phân bố biểu kiến ở người nhiễm HIV: 1,4 - 1,6 lít/kg. Ở trẻ em 1 - 13 tuổi nhiễm HIV có triệu chứng: 22 - 64 lít/m². Zidovudin được phân bố vào dịch não tủy sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Tỷ lệ nồng độ thuốc dịch não tủy/huyết tương ở người lớn hoặc trẻ em nhiễm HIV đã uống hoặc tiêm tĩnh mạch zidovudin dao động từ 0,15 - 2,1. Tuy vậy, nồng độ thuốc trong dịch não tủy có thể không phải là dấu hiệu chỉ dẫn tốt phân bố thuốc vào nhu mô não. Nghiên cứu trên chuột công cho thấy, tuy zidovudin phân bố vào ngay dịch não tủy, nhưng phân bố thuốc vào dịch kẽ của não có thể rất ít. Zidovudin cũng phân bố vào tinh dịch sau khi uống nhưng cho tới nay, chưa có chứng cứ nào cho thấy giảm nguy cơ lây truyền HIV. Tỷ lệ nồng độ thuốc tinh dịch/huyết thanh dao động từ 1,3 - 20,4 trong mẫu lấy lúc 0,75 - 4,5 giờ sau khi uống. Zidovudin gắn vào protein huyết tương dưới 38%. Zidovudin và chất chuyển hóa glucuronid qua nhau thai và được phân bố vào máu cuống rốn, nước ối, cũng như vào gan, cơ và mô hệ thần kinh trung ương của bào thai. Nồng độ của thuốc và chất chuyển hóa ở máu cuống nhau, huyết tương bào thai, nước ối và mô cơ bào thai tương tự hoặc vượt quá nồng độ trong huyết tương của bà mẹ; chỉ có một nồng độ thuốc rất thấp được phân bố vào mô hệ thần kinh trung ương. Tỷ lệ chất chuyển hóa glucuronid trên zidovudin cao hơn ở máu mẹ so với máu bào thai. Zidovudin phân bố vào sữa mẹ. Trong một nghiên cứu, nồng độ thuốc trong sữa tương tự như nồng độ thuốc trong huyết thanh khi định lượng cùng thời điểm.

Đào thải: Nửa đời zidovudin trong huyết tương ở người lớn trung bình khoảng 0,5 - 3 giờ sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Sau khi tiêm tĩnh mạch ở người lớn hoặc trẻ em, nồng độ thuốc trong huyết tương giảm theo hai pha. Nửa đời ở người lớn có pha đầu dưới 10 phút, pha cuối 1 giờ. Nửa đời zidovudin trong huyết tương thường dài hơn ở trẻ sơ sinh so với trẻ lớn và người lớn. Nửa đời zidovudin trong huyết tương trung bình là 3,1 giờ ở trẻ ≤ 14 ngày tuổi và 1,9 giờ ở trẻ trên 14 ngày tuổi. Ở trẻ đẻ non (26 - 32 tuần thai, cân nặng 0,7 - 1,9 kg) nửa đời zidovudin trong huyết thanh trung bình 7,3 giờ khi tuổi trung bình sau khi sinh là 6,3 ngày và khoảng 4,4 giờ lúc tuổi trung bình sau khi sinh là 17,7 ngày. Zidovudin cũng được chuyển hóa ở gan, chủ yếu thành glucuronid không hoạt tính và được đào thải vào nước tiểu dưới dạng thuốc nguyên dạng và chất chuyển hóa.

Ở người suy thận, nồng độ zidovudin trong huyết tương có thể tăng và nửa đời kéo dài.

Ở người nhiễm HIV có hoặc không có bệnh gan, uống một liều đơn 250 mg zidovudin, nồng độ đỉnh zidovudin trong huyết tương đã đạt được trong vòng một giờ ở cả hai nhóm nhưng trung bình 8,3 microgam/ml ở nhóm có bệnh gan so với 1,5 microgam/ml ở nhóm không bị bệnh gan; nửa đời huyết tương là 1,8 giờ ở nhóm có bệnh gan so với 0,5 giờ ở nhóm không có bệnh gan. Do đó, có thể phải giảm liều khi có bệnh gan.

Thâm phân máu và màng bụng ít có tác dụng loại bỏ zidovudin nhưng có thể làm tăng đào thải chất chuyển hóa. Nhà sản xuất khuyến cáo cho giảm liều khi người bệnh làm thâm phân máu hoặc màng bụng

Chỉ định

Người lớn và trẻ em: Nhiễm HIV, phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác (phác đồ được khuyến cáo dùng ba thuốc).

Phụ nữ mang thai và trẻ sơ sinh: Hóa dự phòng cho người mang thai, có huyết thanh dương tính với HIV (uống thuốc từ tuần thai thứ 14) để dự phòng lây truyền HIV từ mẹ sang con và để dự phòng tiên phát nhiễm HIV cho trẻ sơ sinh.

Hóa dự phòng cho người phơi nhiễm với HIV do nghề nghiệp.

Chống chỉ định

Tiền sử mẫn cảm nặng với zidovudin đe dọa tính mạng (sốc phản vệ, hội chứng Stevens Johnson).

Rối loạn huyết học nặng (tỷ lệ hemoglobin < 7,5 g/dl nghĩa là 4,65 mmol/lít, hoặc tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính < 0,75 x 10⁹/lít). Trẻ sơ sinh có tăng bilirubin huyết cần phải điều trị ngoài ánh sáng liệu pháp hoặc có tỷ lệ transaminase cao hơn 5 lần giới hạn trên của mức bình thường

Thận trọng

Zidovudin thường gây độc cho máu, bao gồm giảm bạch cầu đa nhân trung tính và/hoặc thiếu máu nặng, đặc biệt đối với người bệnh HIV giai đoạn cuối. Số lượng tế bào máu và các chỉ số thiếu máu (như hemoglobin, thể tích trung bình hồng cầu) phải được thực hiện trước khi điều trị và sau đó phải theo dõi trong khi điều trị. Đối với người nhiễm HIV giai đoạn cuối, hoặc có số lượng tế bào máu và các chỉ số thiếu máu thấp ban đầu, phải giám sát thường xuyên (ít nhất 2 tuần 1 lần); giám sát định kỳ (mỗi tháng 1 lần trong 3 tháng đầu và sau đó, nếu ổn định, cách 3 tháng 1 lần) được khuyến cáo đối với người nhiễm HIV không triệu chứng hoặc có triệu chứng sớm. Nếu có thiếu máu và/hoặc có giảm bạch cầu trung tính, phải ngừng thuốc và/hoặc điều chỉnh liều nếu cần.

Thận trọng dùng zidovudin cho những người chúc năng gan, thận bị tổn thương hoặc những người lưu lượng máu đến gan giảm do tăng nguy cơ độc của thuốc.

Phải thận trọng đối với người suy giảm chức năng tuy xương (nồng độ hemoglobin dưới 9,5 g/dl hoặc số lượng bạch cầu hạt dưới 1 000/mm³).

Phải thận trọng khi dùng cho người có gan to, phụ nữ, béo phì, điều trị dài ngày với các thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược (NRTI) bao gồm cả zidovudin vì có thể xảy ra nhiễm acid lactic và gan to kèm nhiễm mờ đã có trường hợp gây tử vong. Phải nghĩ đến nhiễm acid lactic khi người bệnh đang dùng zidovudin thấy khó thở, thở nhanh không rõ nguyên nhân hoặc giảm nồng độ bicarbonat trong huyết thanh. Nếu thấy vậy, phải ngừng thuốc cho tới khi xác định được nguyên nhân. Phải theo dõi nồng độ transaminase huyết thanh, nếu thấy tăng nhanh và gan to dần, phải ngừng thuốc.

Phải theo dõi sát người bệnh dùng zidovudin cùng interferon alpha có phối hợp hoặc không với ribavirin để phát hiện nhiễm độc, đặc biệt chúc năng gan mất bù, giảm bạch cầu trung tính, và thiếu máu. Trong khi thăm khám thường lệ, thầy thuốc phải hỏi xem người bệnh có đau cơ, sụt cân, yếu cơ ở gốc chi. Nồng độ enzym cơ trong huyết thanh (như creatin kinase, LDH) có thể tăng vài tuần trước khi có triệu chứng bệnh cơ. Nồng độ creatin huyết thanh được khuyến cáo cách 3 tháng định lượng 1 lần cho người bệnh đã dùng zidovudin trong 6 - 12 tháng hoặc lâu hơn. Phụ thuộc vào mức độ nặng của biểu hiện cơ xương, cần nhắc ngừng thuốc hay giảm liều. Nếu biểu hiện bệnh cơ vẫn còn, có thể cho điều trị lại, vì bệnh cơ có thể do bệnh HIV.

Do zidovudin có nhiều tương tác với các thuốc khác, phải dặn người bệnh không được tự ý dùng thuốc.

Phải thận trọng khi bắt đầu điều trị bằng kết hợp nhiều thuốc kháng retrovirus cho người nhiễm HIV nặng, vì có thể xảy ra một phản ứng viêm đối với các nhiễm khuẩn cơ hội không có biểu hiện hoặc còn sót lại, có thể gây ra các biểu hiện lâm sàng nặng (viêm võng mạc do cytomegalovirus, nhiễm mycobacterium toàn thân, hoặc khu trú, viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci*). Các phản ứng này thường xảy ra vào vài tuần đầu hoặc tháng đầu sau khi bắt đầu điều trị kết hợp (Hội chứng phục hồi miễn dịch).

Thời kỳ mang thai

Zidovudin cũng được chỉ định để dự phòng lây truyền HIV từ mẹ sang con. Độ an toàn của việc dùng zidovudin cho người mẹ và thai trong 3 tháng đầu của thai kỳ chưa được xác định. Tuy nhiên, nguy cơ lây truyền dọc HIV (từ mẹ sang con) cao tới mức được coi là quan trọng để cần điều trị cho người mang thai xét nghiệm dương tính HIV. Dựa trên các nghiên cứu về hiệu quả và trên kinh nghiệm rộng lớn, zidovudin là thuốc được ưa dùng trong các phác đồ điều trị HIV cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Phụ nữ bị nhiễm HIV không nên cho con bú để tránh lây truyền cho trẻ lúc đó có thể chưa bị nhiễm.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn nói chung giống nhau ở người lớn và trẻ em. Các ADR nặng nhất bao gồm thiếu máu (có thể phải truyền máu), giảm bạch cầu trung tính và giảm bạch cầu. Các ADR này thường do dùng liều cao (1 200 - 1 500 mg/ngày) và người bệnh ở giai đoạn muộn của bệnh (đặc biệt bị suy tủy trước khi điều trị), và đặc biệt khi người bệnh có số lượng lymphocyt CD4 dưới 100/mm³. Có thể cần thiết phải giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Huyết học: Thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu

Hệ thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, khó chịu

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy và đau bụng.

Gan mật: Tăng các transaminase trong máu và tăng bilirubin-huyết.

Hệ cơ xương: đau cơ

Ít gặp: 1/100 > ADR > 1/1 000

Huyết học: Giảm toàn bộ huyết cầu kèm giảm sản tủy xương, giảm tiểu cầu.

Hô hấp: Khó thở.

Tiêu hóa: Đầy bụng.

Da: Phát ban, ngứa.

Cơ xương: Bệnh cơ

Rối loạn toàn thân: Mệt mỏi, sốt và đau khắp người.

Hiếm gặp: ADR < 1/1 000

Huyết học: Bất sản riêng hòng cầu; thiếu máu bất sản.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Nghiêm acid lactic khi không thiếu oxy huyết, chán ăn.

Tâm thần: Lo âu, trầm cảm.

Hệ thần kinh: Co giật, giảm sút trí tuệ, mất ngủ, dị cảm, ngủ gà.

Tim mạch: Bệnh cơ tim.

Hô hấp: Ho, đau ngực và hội chứng giả cúm, cơn rét run.

Tiêu hóa: Viêm tụy, nhiễm sắc tố ở niêm mạc miệng, thay đổi vị giác, khó tiêu.

Gan mật: Gan to kèm nhiễm mỡ.

Da: Nổi mày đay, nhiễm sắc tố ở da, móng tay, ra mồ hôi.

Tiết niệu sinh dục: Đái rắt, chứng vú to ở nam giới.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường xảy ra khi dùng zidovudin liều cao và ở người bệnh giai đoạn muộn, đặc biệt ở người có số lượng lymphocyt CD4 dưới 100/mm³. Số lượng huyết cầu và chỉ số thiếu máu phải được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị và phải được theo dõi suốt thời gian điều trị. Nếu thấy thiếu máu và/hoặc giảm bạch cầu trung tính, phải ngừng zidovudin hoặc điều chỉnh liều. Nếu thiếu máu nhiều, có thể phải truyền máu. Phải ngừng zidovudin khi thấy nồng độ transaminase tăng nhanh trong huyết thanh, gan to dần. Phải theo dõi tình trạng khó thở, thở nhanh không do thiếu oxy huyết để phát hiện nhiễm acid lactic. Nếu có nhiễm acid lactic, phải ngừng thuốc. Phải theo dõi đau cơ để phân biệt bệnh cơ do thuốc hay do bệnh HIV để tiếp tục hay ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Zidovudin có thể uống, tiêm truyền tĩnh mạch liên tục hoặc gián đoạn. Liệu pháp uống phải thay thế liệu pháp tiêm mỗi khi có thể. Zidovudin không được tiêm nhanh hoặc cả liều ngay một lúc. Để tránh nguy cơ kích ứng thực quản gây loét, người bệnh uống viên nang phải ở tư thế đứng thẳng và với đủ lượng nước (ít nhất 120 ml nước). Tuy thức ăn có thể làm giảm nồng độ đỉnh zidovudin trong huyết tương nhưng không tác động đến diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) nên khi uống thuốc không cần chú ý đến bữa ăn. Dung dịch đậm đặc zidovudin để truyền tĩnh mạch chứa 10 mg/ml phải pha loãng trước khi truyền với dung dịch tiêm dextrose 5% để có một dung dịch chứa không quá 4 mg thuốc/ml. Truyền tĩnh mạch ngắt quãng thực hiện với tốc độ không đổi trong vòng 60 phút.

Liều lượng:

Điều trị nhiễm HIV:

Người lớn: Uống 600 mg/ngày chia làm 2 hoặc 3 lần. Truyền tĩnh mạch: Liều thông thường: 1 mg/kg/lần 5 - 6 lần mỗi ngày (5 - 6 mg/kg mỗi ngày).

Trẻ em từ 6 tuần đến 12 tuổi:

Uống: Liều có thể tính theo trọng lượng hoặc diện tích cơ thể. (Liều tính theo trọng lượng cơ thể có thể không giống liều tính theo diện tích cơ thể).

Liều tính theo diện tích cơ thể: 160 mg/m²/liều, cách 8 giờ một liều hoặc 240 mg/m², cách 12 giờ một liều (tối đa 200 mg/liều, cách nhau 8 giờ một liều).

Liều dựa theo trọng lượng cơ thể:

4 kg tối dưới 9 kg: 12 mg/kg/liều, ngày uống 2 lần hoặc 8 mg/kg/liều, ngày uống 3 lần.

9 kg tối dưới 30 kg: 9 mg/kg/liều, ngày uống 2 lần hoặc 6 mg/kg/liều, ngày uống 3 lần.

Từ 30 kg trở lên: 300 mg ngày uống 2 lần hoặc 200 mg ngày uống 3 lần.

Truyền tĩnh mạch liên tục: 20 mg/m²/giờ.

Truyền tĩnh mạch ngắt quãng: 120 mg/m²/liều cách nhau 6 giờ một liều.

Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 6 tuần: Bắt đầu cho ngay thuốc sau khi sinh, nếu có thể, tốt nhất trong vòng 6 - 12 giờ sau khi sinh và tiếp tục cho thuốc trong 6 tuần đầu đời sống.

Uống: Trẻ sơ sinh đủ tháng: 2 mg/kg cách 6 giờ một lần. Nếu không uống được, truyền tĩnh mạch: 1,5 mg/kg cách 6 giờ một lần.

Trẻ đẻ thiếu tháng: Uống liều ban đầu 2 mg/kg cách 12 giờ một lần. Nếu không uống được, truyền tĩnh mạch: 1,5 mg/kg cách 12 giờ một lần. Số lần uống hoặc tiêm có thể tăng lên cách 8 giờ một lần lúc 2 tuần tuổi đối với trẻ khi sinh ít nhất phải được 30 tuần tuổi thai, hoặc lúc 4 tuần tuổi đối với trẻ khi sinh dưới 30 tuần tuổi thai. *Dự phòng lây truyền HIV từ mẹ sang thai nhi:*

Đối với tất cả các phụ nữ mang thai nhiễm HIV được khuyến cáo dự phòng trước khi sinh. Trong phác đồ chống retrovirus, phải có zidovudin, nếu có thể. Bà mẹ khi bắt đầu chuyển dạ đẻ, liệu pháp zidovudin tĩnh mạch phải thay thế cho liệu pháp uống zidovudin (hoặc phải được bắt đầu nếu zidovudin không có trong phác đồ trước sinh hoặc bà mẹ trước đó chưa được điều trị chống retrovirus); bà mẹ phải được truyền tĩnh mạch liên tục zidovudin một liều đơn 2 mg/kg trong 1 giờ, tiếp theo là 1 mg/kg/giờ truyền liên tục cho tới khi kẹp cuống rốn. Các thuốc kháng retrovirus khác cho uống. Trẻ mới sinh ra đủ tháng: Bắt đầu cho uống zidovudin ngay sau khi sinh nếu có thể (tốt nhất trong vòng 6 - 12 giờ sau khi sinh) và tiếp tục cho zidovudin suốt 6 tuần tuổi. Liều lượng (xem liều lượng cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 6 tuần ở phần Điều trị nhiễm HIV).

Theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS Bộ Y tế ban hành năm 2009, sửa đổi bổ sung năm 2011: Dự phòng lây truyền từ mẹ sang con:

Phác đồ ưu tiên zidovudin phối hợp liều đơn nevirapin, thực hiện cho các phụ nữ mang thai nhiễm HIV được quản lý trong thời gian trước sinh và có chỉ định dự phòng lây truyền từ mẹ sang con:

Mẹ: Khi mang thai, uống zidovudin 300 mg ngày 2 lần, uống hàng ngày từ tuần thai thứ 14 hoặc ngay khi phát hiện nhiễm HIV sau tuần thai thứ 14 cho đến khi chuyển dạ. Khi chuyển dạ: Uống nevirapin 200 mg + zidovudin 600 mg + lamivudin 150 mg; sau đó, cứ 12 giờ một lần uống zidovudin 300 mg + lamivudin 150 mg cho đến khi đẻ. Sau đẻ: Uống zidovudin 300 mg + lamivudin 150 mg ngày 2 lần trong 7 ngày.

Con: Ngay sau khi sinh, uống nevirapin liều đơn 6 mg một lần + zidovudin 4 mg/kg uống ngày 2 lần. Sau sinh: Tiếp tục zidovudin 4 mg/kg uống ngày 2 lần trong 4 tuần.

Phác đồ dự phòng lây truyền mẹ - con khi phụ nữ mang thai được phát hiện nhiễm HIV trong lúc chuyển dạ:

Mẹ: Khi bắt đầu chuyển dạ uống nevirapin 200 mg + zidovudin 600 mg + lamivudin 150 mg. Sau đó cứ 12 giờ một lần uống zidovudin 300 mg + lamivudin 150 mg cho đến lúc đẻ. Sau đẻ: Uống zidovudin 300 mg + lamivudin 150 mg cứ 12 giờ một lần trong 7 ngày.

Con: Uống nevirapin liều đơn 6 mg, uống một lần ngay sau khi sinh + zidovudin 4 mg/kg uống ngày 2 lần trong 4 tuần.

Dự phòng sau phơi nhiễm HIV do nghề nghiệp (thực sự có nguy cơ lây nhiễm): Uống zidovudin 300 mg ngày 2 lần hoặc 200 mg ngày uống 3 lần, phối hợp với các thuốc chống retrovirus khác. Zidovudin thường dùng kết hợp với lamivudin hoặc emtricitabin trong phác đồ cơ bản 2 thuốc; nếu có chỉ định dùng phác đồ mở rộng, có thể phối hợp thêm một thuốc ức chế protease HIV hoặc một thuốc không phải nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược. Dự phòng sau phơi nhiễm phải bắt đầu ngay sau khi phơi nhiễm nếu có thể (càng sớm càng tốt, tốt nhất trong vòng vài giờ) và tiếp tục trong 4 tuần, nếu dung nạp được.

Dự phòng sau phơi nhiễm HIV không do nghề nghiệp (thực sự có nguy cơ lây nhiễm HIV): Người lớn: Uống zidovudin 300 mg ngày uống 2 lần hoặc 200 mg ngày uống 3 lần, phối hợp ít nhất với 2 thuốc chống retrovirus khác. Dự phòng sau phơi nhiễm phải bắt đầu ngay sau khi phơi nhiễm không do nghề nghiệp khi có thể (càng sớm càng tốt, tốt nhất trong vòng 72 giờ) và tiếp tục trong 28 ngày.

Liều lượng trong suy thận và suy gan: Vì zidovudin đào thải chủ yếu qua thận sau khi chuyển hóa ở gan, nhà sản xuất cho rằng phải giảm liều khi người bệnh bị suy thận nặng. Nhà sản xuất gợi ý liều thích hợp có thể là 300 - 400 mg một ngày. Nếu người bệnh ở giai đoạn cuối suy thận, phải thâm phân máu hoặc màng bụng, dùng liều uống zidovudin 100 mg cách 6 - 8 giờ hoặc truyền tĩnh mạch 1 mg/kg cách 6 - 8 giờ.

Đối với suy gan nhẹ và vừa, kinh nghiệm lâm sàng còn chưa đủ để khuyến cáo liều dùng; tuy nhiên, có thể cần thiết phải giảm liều và thường xuyên giám sát nhiễm độc huyết học.

Các thông số cần theo dõi: Số lượng bạch cầu và tiểu cầu ít nhất cách 2 tuần một lần, chức năng gan, thể tích trung bình hồng cầu, creatinin kinase, định lượng số lượng virus trong máu và số lượng tế bào CD4, theo dõi các nhiễm khuẩn cơ hội.

Tương tác thuốc

Nhà sản xuất zidovudin và một số chuyên gia cho rằng, không được dùng zidovudin cùng ribavirin vì ribavirin có tác dụng đối kháng với tác dụng của zidovudin với HIV; làm tăng nguy cơ gây độc (như nhiễm acid lactic).

Tránh dùng phối hợp: Chưa thấy có tương tác nào được khuyến cáo

tránh dùng phối hợp. Tuy vậy, nhà sản xuất khuyến cáo tránh phối hợp zidovudin với rifampicin hoặc với stavudin.

Tăng tác dụng/độc tính: Nồng độ/tác dụng của zidovudin có thể tăng khi phối hợp với: Acyclovir - valacyclovir; doxorubicin; doxorubicin (dạng liposom); fluconazol; ganciclovir-valganciclovir; interferon; methadon; NSAID (tăng nguy cơ độc tính cho máu); probenecid; ribavirin; acid valproic.

Giảm tác dụng: Zidovudin có thể làm giảm tác dụng của stavudin. Nồng độ /tác dụng của zidovudin có thể bị giảm do phối hợp với doxorubicin; doxorubicin dạng liposom; các thuốc ức chế protease; các dẫn xuất của rifamicin; tipranavir.

Độ ổn định và bảo quản

Tất cả các dạng bào chế sẵn có của zidovudin bảo quản ở 15 - 25 °C. Tránh ánh sáng.

Đối với dung dịch đậm đặc để tiêm, sau khi pha loãng, dung dịch tiêm truyền běn vững 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 48 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh 2 - 8 °C. Nhưng vì không chứa chất bảo quản, các dung dịch đã pha loãng nên dùng trong vòng 8 giờ nếu để ở 25 °C hoặc 24 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh 2 - 8 °C để giảm thiểu khả năng nhiễm khuẩn. Không dùng nếu dung dịch biến màu.

Tương kỵ

Không được trộn dung dịch tiêm zidovudin với các dịch sinh học hoặc dung dịch keo (thí dụ chế phẩm máu, dung dịch có chứa protein).

Quá liều và xử trí

Những trường hợp quá liều cấp cả ở trẻ em lẫn người lớn, đã được thông báo ở mức liều lên tới 50 g.

Triệu chứng: Buồn nôn, nôn. Thay đổi về máu thường là nhất thời và không nặng. Một số người bệnh có những triệu chứng thần kinh trung ương không đặc hiệu như nhức đầu, chóng mặt, ngủ lơ mơ, ngủ lịm và lú lẫn.

Xử trí: Rửa dạ dày trong vòng 1 giờ hoặc cho dùng than hoạt.

Điều trị hỗ trợ: Truyền máu, dùng vitamin B₁₂ giúp dự phòng thiếu máu, có thể điều trị co giật bằng diazepam hoặc lorazepam.

Tăng thai trừ: Dùng nhiều liều than hoạt có thể có hiệu quả. Thảm tách máu có thể loại được các chất chuyển hóa nhưng không có hiệu quả với zidovudin và nói chung không phải là cách thường dùng.

Thông tin qui chế

Zidovudin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Shrostar; Zido-H 300; Zidovudin 300-SPM.

ZOLPIDEM

Tên chung quốc tế: Zolpidem.

Mã ATC: N05CF02.

Loại thuốc: An thần gây ngủ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên bao phim 5 mg và 10 mg (zolpidem tartrat).

Viên giải phóng chậm 6,25 mg và 12,5 mg (zolpidem tartrat).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Zolpidem tartrat là một dẫn chất của imidazopyridin có tác dụng an thần mạnh gây ngủ. Tuy zolpidem có cấu trúc không liên quan đến benzodiazepin nhưng zolpidem có một vài tính chất được lý của benzodiazepin và đã tương tác với phức hợp kênh Cl - thụ

thể GABA (acid gamma-aminobutyric) ở hệ TKTW tại các thụ thể benzodiazepin (BZ, omega). Không giống một số benzodiazepin tác động không chọn lọc vào các thụ thể type 1 (BZ₁, omega₁), type 2 (BZ₂, omega₂) ở hệ TKTW cũng như các thụ thể type 3 (BZ₃, omega₃) ở ngoại vi, dẫn đến các tác dụng dược lý không đặc hiệu, zolpidem gắn chọn lọc vào các thụ thể BZ₁ với một tỷ lệ ái lực cao đối với đơn vị phụ alpha₁/alpha₂ nên zolpidem ít có tác dụng giãn cơ, giải lo âu và chống co giật so với benzodiazepin. Zolpizem cũng gây quên đôi chút. Zolpidem tác dụng nhanh và ngắn. Với liều thông thường gây ngủ ở người, zolpidem rút ngắn thời gian bắt đầu ngủ và kéo dài thời gian ngủ, duy trì giấc ngủ sâu (giai đoạn 3 và 4). Tính gắn chọn lọc của zolpidem vào thụ thể BZ₁ có thể làm giảm tiềm năng lạm dụng thuốc và làm giảm phát triển quen thuốc nhưng chưa được công nhận. Tính chọn lọc của zolpidem về dược lý học và về độc chất học có thể phụ thuộc vào liều và loài. Ngoài ra, những thay đổi trên điện não đồ lúc ngủ do zolpidem tương tự như khi dùng với benzodiazepin. Chứng cứ hiện nay cho thấy rất ít có nguy cơ buồn ngủ ban ngày và ảnh hưởng đến hoạt động tâm lý và tâm trí.

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy zolpidem có tác dụng gây ngủ lớn hơn già được và thường tương tự các benzodiazepin khi so sánh. Đã có báo cáo về lạm dụng thuốc. Về phong diện tác dụng còn dư lại ngày sau, hội chứng cai thuốc hoặc lạm dụng thuốc, zolpidem không hơn so với các benzodiazepin tác dụng ngắn.

Nghiên cứu ở trẻ em và thiếu niên từ 6 - 17 tuổi bị mất ngủ kèm giảm chú ý/tăng hoạt động cho thấy tác dụng của zolpidem không tác dụng hơn già được, ngoài ra còn có một số ADR như chóng mặt, nhức đầu, ảo giác. Do đó, không nên dùng thuốc này cho trẻ em và thiếu niên.

Dược động học

Hấp thu: Zolpidem hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Thức ăn làm chậm và giảm hấp thu thuốc. Sau khi uống từ 30 phút đến 2 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương (sau 30 phút khi uống liều 20 mg zolpidem, nồng độ đỉnh trong máu đạt được khoảng 200 nanogram/ml). Zolpidem chuyển hóa bước đầu, sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 70%.

Phân bố: Thể tích phân bố khoảng 0,54 lít/kg. Zolpidem qua được sữa mẹ (3 giờ sau khi uống liều 20 mg, nồng độ trong sữa đạt từ 0,004 - 0,019%). Liên kết với protein huyết tương khoảng 92%. Chưa biết zolpidem có qua nhau thai không.

Thải trừ và chuyển hóa: Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan nhờ cytochrom P₄₅₀ tạo chất chuyển hóa không còn hoạt tính. Những chất chuyển hóa không còn hoạt tính được thải trừ chủ yếu qua thận (48 - 67% đào thải qua nước tiểu) và phân (29 - 42%). Zolpidem có nửa đời thải trừ trung bình 2,5 giờ (từ 1,4 đến 4,5 giờ); nửa đời thải trừ của thuốc kéo dài ở người cao tuổi, kéo dài hơn ở người suy gan (9,9 giờ) và suy thận. Không loại zolpidem được bằng thẩm phân lọc máu.

Chỉ định

Điều trị ngắn ngày chứng mất ngủ không thường xuyên (như khi đi du lịch).

Điều trị ngắn chứng mất ngủ tạm thời (do stress).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Chứng ngừng thở khi ngủ. Suy hô hấp cấp. Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Chứng nhược cơ.

Suy gan, suy thận nặng.

Loan thần.

Người mang thai và người cho con bú.

Thận trọng

Vì mất ngủ có thể là một biểu hiện của một bệnh thực thể và/hoặc một bệnh tâm thần, nên trước khi điều trị triệu chứng mất ngủ, phải thăm khám cẩn thận người bệnh. Nếu sau 7 - 10 ngày điều trị bằng zolpidem mà không đỡ, cần phải đánh giá lại, có thể do một bệnh tâm thần hoặc một bệnh nội khoa cần phải điều trị cẩn nguyễn. Không nên dùng thuốc ngủ quá 2 - 3 tuần.

Các thuốc ngủ và an thần bao gồm cả zolpidem có khả năng làm thay đổi nghiêm trọng cách ứng xử và tâm trạng bất thường như lái xe khi ngủ (nghĩa là lái xe trong khi không hoàn toàn tỉnh sau khi uống thuốc an thần gây ngủ mà không nhớ sự kiện đã xảy ra). Khi dùng các thuốc này kết hợp với rượu hoặc các thuốc ức chế hệ TKTW khác, trầm cảm có thể xuất hiện hoặc nặng lên (ý tưởng tự tử), lo âu, hiện tượng quên. Do đó, khi thấy xuất hiện bất cứ ứng xử mới nào ở người đang dùng zolpidem cũng phải được thăm khám đánh giá lại. Vì một số tác dụng phụ xảy ra liên quan đến liều, nên điều quan trọng là cố gắng dùng liều thấp nhất có hiệu quả, đặc biệt đối với người cao tuổi.

Vì zolpidem tác dụng nhanh nên chỉ uống ngay trước khi đi ngủ. Cần phải cảnh báo cho người bệnh biết thuốc ảnh hưởng đến khả năng hoạt động đòi hỏi khéo léo, phối hợp như lái xe, vận hành máy móc. Người bệnh cũng không được dùng thuốc nếu không thể được ngủ đầy đủ suốt đêm liên tục trong nhiều giờ (7 - 8 giờ) và thuốc đào thải ra khỏi cơ thể trước khi trở lại hoạt động và làm việc vì có thể xảy ra giai đoạn quên.

Thận trọng khi kết hợp với các thuốc ức chế hệ TKTW và rượu vì có cộng hợp hoặc tăng tác dụng.

Tránh ngừng zolpidem đột ngột hoặc giảm liều quá nhanh ở người bệnh dùng thuốc kéo dài (như trên 1 - 2 tuần) vì có thể thúc đẩy các biểu hiện của triệu chứng cai thuốc. Triệu chứng này tương tự như khi kết hợp với các thuốc an thần gây ngủ khác. Triệu chứng cai thuốc kết hợp với các thuốc an thần gây ngủ đi từ trạng thái khó chịu mất ngủ đến hội chứng cai thuốc gồm có co cứng cơ và bụng, nôn, vã mồ hôi, run và co giật hoặc mệt mỏi, buồn nôn, bùng đỏ mắt, chóng mặt, khóc không kiềm chế, đau bụng, hoảng sợ xảy ra trong vòng 48 giờ sau liều cuối cùng.

Thuốc nên sử dụng thận trọng ở người bệnh suy giảm chức năng hô hấp do các thuốc an thần gây ngủ có khả năng ức chế hô hấp.

Phải ngừng thuốc khi có phản ứng dị ứng như phát ban ngứa mày đay, nhất là phù mạch.

Dùng thuốc thận trọng ở người trầm cảm, người có tiền sử nghiện thuốc, người bệnh bị tổn thương chức năng hô hấp, nghiện rượu, suy gan (trường hợp nặng không được dùng), suy thận và người cao tuổi.

Tránh dùng thuốc kéo dài. Cần giải thích rõ ràng thời gian dùng thuốc cho người bệnh, tùy theo loại mất ngủ. Khi dùng thuốc từ 1 - 2 tuần trở lên, phải giảm liều dần dần trước khi ngừng để tránh hội chứng cai thuốc.

Thời kỳ mang thai

Người mang thai không nên dùng zolpidem bất kỳ thời điểm nào.

Thời kỳ cho con bú

Zolpidem phân bố vào sữa mẹ một lượng nhỏ, ảnh hưởng của thuốc trên trẻ bú mẹ chưa rõ. Tuy nhiên, để tránh ADR đối với trẻ, trong thời kỳ cho con bú người mẹ không nên dùng thuốc này hoặc ngừng cho con bú khi đã cân nhắc lợi ích của việc dùng thuốc cho mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Zolpidem nói chung dung nạp tốt ở liều điều trị. ADR có xu hướng tăng theo liều dùng, thời gian dùng thuốc, đặc biệt với người cao tuổi. ADR chủ yếu liên quan đến TKTW và tiêu hóa như buồn ngủ, chóng mặt, tiêu chảy.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Buồn ngủ, ngủ lịm, nhức đầu, chóng mặt, suy nhược, lú lẫn, quên, lo âu, khó tập trung, mất vận động điều phối, toát mồ hôi.
Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn, nôn, khó tiêu, táo bón, đau bụng, chán ăn.

Cơ: Đau cơ, khớp.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Úc chế tâm thần, lo âu, hồi hộp, rối loạn giấc ngủ, dị cảm, đau nửa đầu, vô cảm, đau dây thần kinh, viêm thần kinh, bại não, giảm dục cảm, nhức nửa đầu, run, khó nói.

Ngoài ra có thể gặp: Khó nuốt, rối loạn vị giác, đầy hơi, ho, khó thở, chuột rút, viêm phế quản.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Áo giáp, kích thích, mất ngủ, khuynh hướng tự sát, co giật, đau dây thần kinh tọa.

Phân ứng dị ứng: Sốc phản vệ, dị ứng da và mẫn cảm với ánh sáng.
Khác: Tắc ruột, chảy máu trực tràng, chảy máu cam, co thắt phế quản, yếu cơ, viêm gan, thoái khớp, tăng enzym gan, hạ huyết áp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Do thuốc gây buồn ngủ, chóng mặt và giảm trí nhớ nên uống thuốc vào buổi tối khi đi ngủ; không nên uống trong khi làm việc, nhất là người lái tàu xe hoặc vận hành máy móc.

Mặc dù các thử nghiệm lâm sàng đối với zolpidem không thấy rõ khả năng gây lệ thuộc thuốc nhưng có một số báo cáo về hội chứng cai thuốc của zolpidem. Vì vậy, sau khi dùng thuốc kéo dài hoặc liều cao cần giảm liều dần dần trước khi ngừng hẳn.

Liều lượng và cách dùng**Cách dùng:**

Uống thuốc ngay trước khi đi ngủ. Viên giải phóng chậm phải nuốt toàn viên, không được nhai hoặc chia nhỏ.

Liều dùng:

Liều dùng thay đổi tùy từng người, phải dùng liều nhỏ nhất có hiệu quả (đặc biệt đối với người cao tuổi, người suy nhược, người có bệnh gan). Tránh điều trị kéo dài.

Người lớn: Liều thường dùng: Viên nén thông thường: 10 mg trước khi đi ngủ. Hoặc viên giải phóng kéo dài: 12,5 mg. Trong tất cả các trường hợp, không được vượt quá liều 10 mg mỗi ngày.

Người cao tuổi, người suy nhược: Liều khởi đầu 5 mg (viên nén thông thường) hoặc 6,25 mg (viên giải phóng kéo dài) trước khi đi ngủ; điều chỉnh liều nếu cần thiết.

Người suy gan: Liều khởi đầu 5 mg (viên nén thông thường) hoặc 6,25 mg (viên giải phóng kéo dài) trước khi đi ngủ; điều chỉnh liều nếu cần thiết.

Người suy thận: Ý kiến chưa thống nhất. Nhà sản xuất cho là không cần điều chỉnh nhưng phải giám sát chặt. Một số khác cho là cần phải giảm liều vì tốc độ đào thải zolpidem chậm hơn và có những thay đổi khác về dược động học ở người suy thận không thẩm phân máu và có thâm phân máu.

Thời gian điều trị: Càng ngắn càng tốt, nếu có thể, từ vài ngày đến 4 tuần, kể cả thời gian giảm liều. Cần hướng dẫn thời gian điều trị cho người bệnh như mất ngủ không thường xuyên (thí dụ như đi du lịch): 2 - 5 ngày; mất ngủ tạm thời (stress tinh thần): 2 - 3 tuần. Nếu điều trị rất ngắn, không cần giảm dần liều. Nếu phải điều trị lâu dài, cần phải đánh giá nhiều lần và chính xác tình trạng của người bệnh. Cần giảm liều ở người bệnh có dùng đồng thời thuốc úc chế thần kinh trung ương khác do tăng khả năng tác dụng.

Liều cũng cần giảm ở người bệnh suy gan: Liều uống khởi đầu là 5 mg khi đi ngủ, liều có thể tăng lên 10 mg, nếu cần, ở người dưới 65 tuổi.

Sự an toàn và hiệu lực của thuốc với trẻ dưới 18 tuổi chưa được xác minh; không có khuyến cáo dùng thuốc này cho trẻ em.

Tương tác thuốc

Zolpidem được chuyển hóa chính bởi CYP3A4 và ở một mức độ ít hơn bởi CYP1A2 và CYP2D6.

Thuốc tác động đến enzym vi tiêu thải ở gan: Có tiềm năng tương tác về dược động học.

Các azol chống nấm (ketoconazol, fluconazol...) úc chế chuyển hóa, làm tăng nồng độ và tăng tác dụng của zolpidem. Vì vậy, khi dùng đồng thời với các azol chống nấm cần giảm liều zolpidem.

Rifampicin: Làm tăng chuyển hóa qua cytochrom P₄₅₀ CYP3A4, làm giảm nồng độ trong huyết tương và giảm tác dụng của zolpidem. Vì vậy, khi dùng đồng thời với rifampicin cần tăng liều zolpidem.

Ritonavir và thuốc cùng nhóm: Úc chế chuyển hóa qua gan, làm tăng nồng độ của zolpidem dẫn đến gây tác dụng an thần mạnh và úc chế hô hấp. Vì vậy các nhà sản xuất khuyên không nên dùng đồng thời hai loại thuốc đó.

Thuốc úc chế hấp thu serotonin (fluoxetin, paroxetin...) úc chế chuyển hóa làm tăng tác dụng của zolpidem.

Flumazepin: Làm đảo ngược tác dụng an thần gây ngủ của zolpidem.

Độ ổn định và bảo quản

Trừ những chỉ dẫn khác của nhà sản xuất, thuốc bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 25 °C; trong bao bì kín.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Tính mạng có thể bị đe dọa, nhất là khi dùng nhiều thuốc bao gồm các thuốc úc chế hệ thần kinh trung ương (kê cá rượu). Nếu chỉ nhiễm độc duy nhất zolpidem, tiên lượng thường tốt với liều lên tới 400 mg. Các dấu hiệu quá liều (zolpidem duy nhất hay nhiều thuốc) chủ yếu là úc chế hệ TKTW đi từ buồn ngủ đến hôn mê, tùy theo lượng uống. Trường hợp nhẹ: Lú lẫn, ngủ li bì. Trường hợp nặng hơn: Mất điều phối động tác, giảm trương lực cơ, hạ huyết áp, suy thở, harkin tử vong.

Xử trí: Nếu quá liều do uống trước 1 giờ, gây nôn nếu người bệnh tinh, nếu mê, tiên hành rửa dạ dày kèm bảo vệ đường hô hấp. Quá thời gian đó, cho than hoạt tính có thể làm giảm hấp thu. Phải đặc biệt theo dõi chức năng tim mạch hô hấp ở đơn vị chăm sóc tăng cường. Có thể dùng flumazenil để chẩn đoán và/hoặc điều trị quá liều do cố ý hoặc ngẫu nhiên các loại benzodiazepin. Tính đối kháng của flumazepin đối với tác dụng của benzodiazepin có thể làm xuất hiện các rối loạn thần kinh (co giật), chủ yếu ở người bị bệnh động kinh. Không thải phân được zolpidem.

Thông tin qui chế

Zolpidem có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Ambinox; Jonfa; Stilnox; Zoltsan.

CÁC PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1: XÁC ĐỊNH DIỆN TÍCH BÌ MẶT THÂN THỂ NGƯỜI TỪ CHIỀU CAO VÀ CÂN NẶNG

Do giữa kích thước và cân nặng của người bệnh có mối quan hệ phụ thuộc, việc xác định liều lượng thuốc trên cơ sở diện tích bì mặt thân thể người đôi khi lại tốt hơn theo cân nặng. Diện tích bì mặt thân thể bình thường trung bình của một người nam giới trưởng thành là $1,8 \text{ m}^2$. Bảng sau đây trình bày mối liên hệ giữa ba yếu tố: Chiều cao (centimet), cân nặng (kilogram) và diện tích bì mặt thân thể (centimet vuông). Giá trị được tính từ công thức của DuBois và DuBois (*Archsintern. Med.* 1916, 17: 863-71)

$$S = W^{0,425} \times H^{0,725} \times 71,84$$

Trong đó:

S là diện tích bì mặt thân thể (cm^2).

W là khối lượng cơ thể (kg).

H là chiều cao cơ thể (cm).

**BẢNG TÍNH DIỆN TÍCH BÌ MẶT THÂN THỂ NGƯỜI
(Biểu thị bằng m^2)**

Chiều cao (cm)	90 95 100 105	110 115 120 125 130	135 140 145 150 155	160 165 170 170 180	185 190 195
Cân nặng (kg)					
10	0,50 0,52 0,54 0,56				
12,5	0,55 0,57 0,59 0,61	0,64			
15	0,59 0,62 0,64 0,66	0,69 0,71 0,73			
17,5	0,63 0,66 0,68 0,71	0,73 0,76 0,78 0,80			
20	0,67 0,70 0,72 0,75	0,78 0,80 0,83 0,85 0,88	0,90		
22,5		0,76 0,79	0,95 0,97 1,00		
25		0,82	0,99 1,02 1,04 1,07		
27,5		0,86	1,03 1,06 1,08 1,11 1,14	1,16	
30		0,92 0,95 0,98 1,01 1,04	1,07 1,11 1,13 1,15 1,18	1,21 1,24	
32,5		0,95 0,98 1,02 1,05 1,08	1,11 1,14 1,16 1,19 1,22	1,25 1,28 1,31	
35		1,02 1,05 1,08 1,11	1,14 1,17 1,20 1,23 1,26	1,29 1,32 1,35	
37,5		1,08 1,11 1,14	1,17 1,21 1,24 1,27 1,30	1,33 1,36 1,39 1,42	
40		1,14 1,17	1,21 1,24 1,27 1,30 1,33	1,37 1,40 1,43 1,46	
42,5		1,17 1,21	1,24 1,27 1,30 1,34 1,37	1,40 1,43 1,46 1,50 1,53	
45		1,24	1,27 1,30 1,34 1,37 1,40	1,44 1,47 1,50 1,53 1,56	
47,5		1,26	1,30 1,33 1,37 1,40 1,44	1,47 1,50 1,53 1,57 1,60	1,63
50		1,29	1,33 1,36 1,40 1,43 1,47	1,50 1,54 1,57 1,60 1,64	1,67 1,70
52,5			1,36 1,39 1,43 1,46 1,50	1,53 1,57 1,60 1,64 1,67	1,70 1,74 1,77
55			1,38 1,42 1,46 1,49 1,53	1,56 1,60 1,63 1,67 1,70	1,74 1,77 1,80
57,5			1,45 1,48 1,52 1,56	1,59 1,63 1,66 1,70 1,74	1,77 1,80 1,84
60			1,47 1,51 1,55 1,59	1,62 1,66 1,70 1,73 1,77	1,80 1,84 1,87
62,5			1,54 1,58 1,61	1,65 1,69 1,72 1,76 1,78	1,83 1,87 1,91
65			1,56 1,60 1,64	1,68 1,72 1,75 1,79 1,82	1,86 1,90 1,94
67,5			1,63 1,67	1,71 1,74 1,78 1,82 1,86	1,90 1,93 1,97
70			1,65 1,69	1,73 1,77 1,81 1,85 1,89	1,92 1,96 2,00
72,5			1,72	1,76 1,80 1,84 1,88 1,91	1,95 1,99 2,03
75			1,74	1,78 1,82 1,86 1,90 1,94	1,98 2,02 2,06
77,5			1,81 1,85 1,89 1,93 1,97		2,01 2,05 2,09
80			1,83 1,87 1,92 1,96 2,00		2,04 2,08 2,12
82,5			1,90 1,94 1,98 2,02		2,06 2,10 2,14
85			1,96 2,01 2,05		2,09 2,13 2,17
87,5			1,99 2,03 2,07		2,12 2,16 2,20
90				2,06 2,10	2,14 2,18 2,22
92,5				2,08 2,12	2,17 2,21 2,25
95				2,15	2,19 2,23 2,28
97,5				2,17	2,22 2,26 2,30
100					2,24 2,28 2,33
102,5					2,26 2,31 2,35
105					2,33 2,38
107,5					2,40

Đối chiếu hàng dọc là cân nặng với hàng ngang là chiều cao sẽ cho số liệu diện tích bì mặt thân thể tính ra m^2 . Ví dụ: Một người có chiều cao 165 cm và cân nặng 60 kg sẽ có diện tích bì mặt thân thể là $1,66 \text{ m}^2$.

PHỤ LỤC 2: PHA THÊM THUỐC TIÊM VÀO DỊCH TRUYỀN TĨNH MẠCH

Pha thêm thuốc tiêm vào dịch truyền tĩnh mạch là việc thêm một lượng thuốc được đong đo chính xác vào một thể tích 50 ml hoặc lớn hơn của dịch truyền tĩnh mạch trong chai hoặc bịch.

Hoạt động pha thêm thuốc vào dịch truyền tĩnh mạch được đặt ra là để đáp ứng yêu cầu của y lệnh điều trị, phù hợp đặc tính sử dụng của thuốc, phù hợp với khả năng dung nạp thuốc của người bệnh, cũng có khi để tăng hiệu quả trị liệu của thuốc hoặc giảm tác dụng không mong muốn... Tuy nhiên việc đưa một lượng thuốc từ ngoài vào chai/bịch dịch truyền tĩnh mạch đã vô khuẩn có thể đưa đến những nguy cơ sau: Nhiễm khuẩn, ô nhiễm, tương ky làm giảm hoặc mất hiệu lực của thuốc, tăng độc tính... tất cả đưa đến nguy cơ gây hại cho sức khoẻ và tính mạng của người bệnh.

Pha thêm thuốc tiêm vào dịch truyền tĩnh mạch là công việc đòi hỏi kiến thức và kỹ năng chuyên môn của người thao tác, đồng thời đòi hỏi có trang thiết bị phù hợp và môi trường làm việc tiêu chuẩn. Để đảm bảo an toàn cho người bệnh, kiểm soát và bảo đảm chất lượng thuốc truyền cho người bệnh, hiện tại nhiều phòng hoặc trung tâm pha thêm thuốc tiêm vào dịch truyền tĩnh mạch đã được thiết lập để đáp ứng cho nhu cầu pha thêm thuốc vào dịch truyền tĩnh mạch của một hoặc một cụm bệnh viện.

1. Khái niệm dịch truyền tĩnh mạch

Một thể tích lớn (≥ 50 ml) dung dịch tiêm dùng để đưa vào cơ thể bằng đường truyền tĩnh mạch được gọi chung là dịch truyền tĩnh mạch. Dịch truyền tĩnh mạch có tác dụng thay thế hoặc duy trì thể tích dịch cơ thể, cũng như đóng vai trò làm tá dược lỏng để đưa thuốc vào cơ thể qua đường tĩnh mạch.

Dịch truyền tĩnh mạch được phân chia thành 03 nhóm gồm: Dung dịch cung cấp nước (dung dịch hydrat), dung dịch thay thế và các dung dịch đặc biệt.

Dung dịch hydrat được sử dụng cho các người bệnh cần bù dịch, hoặc sử dụng để kiểm tra và cải thiện chức năng thận trong trường hợp thiếu hụt dịch cơ thể. Dung dịch dextrose hoặc dextrose kết hợp muối thuốc về loại này. Dung dịch hydrat chứa dextrose cung cấp rất ít năng lượng (dung dịch dextrose 5% thể tích 1 000 ml chỉ cung cấp 170 calo), không thể sử dụng để duy trì sự sống cho người bệnh không ăn được.

Dung dịch thay thế được sử dụng để duy trì nhu cầu hàng ngày và bù lượng thiếu hụt về nước và chất điện giải cho người bệnh.

Những dung dịch này thường sử dụng cho những người bệnh đã qua phẫu thuật và thành phần có chứa muối clorid của natri, kali và calci ở hàm lượng thay thế. Trong thành phần dung dịch thay thế còn có thể có các ion magnesi, lactat, acetat và gluconat. Vì có chứa thành phần điện giải nên các dung dịch thay thế rất phù hợp để thay thế cho lượng nước và chất điện giải bị mất do nôn, tiêu chảy, súc rửa dạ dày - ruột, mất dịch và vã mồ hôi bất thường.

Dung dịch đặc biệt bao gồm dịch ưu trương (ví dụ: Dung dịch natri clorid 3%), dịch dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch và các dịch đặc biệt khác.

Với mục đích làm tá dược để đưa thuốc vào cơ thể qua đường tĩnh mạch, đồng thời phải đảm bảo yêu cầu về sự tương hợp giữa thuốc pha vào dịch truyền tĩnh mạch với các thành phần của dịch truyền nên thực tế chỉ dùng dịch truyền tĩnh mạch dạng dung dịch trong nước và dung dịch thay thế được sử dụng làm tá dược để pha thêm thuốc.

2. Những nguyên tắc chung khi pha thêm thuốc vào dịch truyền tĩnh mạch

2.1. Thuốc tiêm chỉ được pha thêm vào chai dịch truyền tĩnh

mạch khi cần có một nồng độ thuốc trong huyết tương hằng định, hoặc khi tiêm một thuốc có nồng độ cao hơn thì có hại.

2.2. Chỉ được pha thêm một loại thuốc tiêm vào chai dịch truyền khi các thành phần thuốc tương hợp với dịch truyền. Dịch mới pha xong phải dùng ngay.

Không được pha thêm bất kỳ thuốc nào vào các sản phẩm của máu, dịch truyền manitol hoặc dịch truyền natri hydrocarbonat. Cần tránh thêm các chất vào nhũ dịch lipid vì như vậy có thể ảnh hưởng đến độ bền vững của nhũ dịch làm tăng nguy cơ tắc mạch.

2.3. Phải trộn cẩn thận bằng cách lắc kỹ dung dịch và trước khi dùng phải kiểm tra không được có các phần tử nhỏ.

2.4. Vẫn đề bảo đảm vô khuẩn tuyệt đối cần duy trì trong suốt quá trình pha chế và sử dụng; thông thường dịch truyền đã pha thêm thuốc không được để quá 24 giờ.

2.5. Chai dịch truyền đã pha thêm thuốc phải dán nhãn phụ có ghi họ tên người bệnh, tên và lượng thuốc đã pha thêm, ngày tháng và giờ pha thêm thuốc (và thời hạn sử dụng mới). Nhãn phụ nói trên không được che khuất các thông tin trên nhãn hợp lệ của nhà sản xuất. Cần phải lưu giữ các chai đựng thuốc đã dùng trong một thời gian, để phòng trường hợp cần đến để kiểm tra.

2.6. Trong khi truyền, cần luôn luôn quan sát dịch truyền trong chai. Nếu thấy vẫn đục, kết tinh, đổi màu hoặc bát kỳ dấu hiệu nào của tương ky hay ô nhiễm cần phải ngừng truyền ngay.

3. Các vấn đề cần chú ý khi thực hành pha thêm thuốc vào dịch truyền tĩnh mạch

3.1. Ô nhiễm vi sinh vật:

Vì sản phẩm của quá trình pha chế thuốc vào dịch truyền tĩnh mạch được sử dụng để truyền trực tiếp vào hệ thống tuần hoàn của người bệnh nên cần phải được đảm bảo tuyệt đối vô khuẩn. Một sản phẩm truyền tĩnh mạch bị nhiễm khuẩn sẽ dẫn đến nguy cơ nhiễm khuẩn toàn thân đối với người bệnh, do vậy đảm bảo vô khuẩn là yêu cầu trước tiên đối với hoạt động pha chế thuốc vào dịch truyền tĩnh mạch.

Các biện pháp, kỹ thuật vệ sinh vô khuẩn đều phải được áp dụng để đảm bảo sản phẩm sau khi pha chế từ những hợp phần vô khuẩn phải được vô khuẩn. Việc pha thêm thuốc vào dịch truyền phải tuân thủ nghiêm ngặt các quy tắc vô khuẩn.

3.2. Tương hợp:

Tính tương hợp và ổn định của thuốc là cực kỳ quan trọng để đảm bảo về hiệu quả và an toàn của thuốc khi sử dụng cho người bệnh tại bệnh viện. Xem xét về tính tương hợp, nhận diện và tránh tương ky khi pha thêm thuốc vào dịch truyền là yêu cầu hàng đầu bên cạnh yêu cầu về đảm bảo vô khuẩn.

Trên 30% các thuốc sử dụng thường xuyên là không tương hợp hoặc không ổn định khi pha thêm vào dịch truyền tĩnh mạch. Sự không tương hợp có thể là không tương hợp trị liệu, do xuất hiện tương ky vật lý hoặc tương ky hoá học.

Không tương hợp trị liệu là do phản ứng tương tác thuốc, xuất hiện khi hai hoặc nhiều thuốc với đặc tính được lý kiểu cộng đồng tác dụng (synergistic) hoặc đối kháng tác dụng (antagonistic) được kết hợp với nhau.

Nguyên tắc chung: Khi thêm/phá trộn một thuốc hoặc một dịch vào thuốc hoặc dịch khác mà chưa có tài liệu để cập về tính tương hợp thì có thể sử dụng đặc tính hoá lý của thuốc để dự đoán về khả năng tương hợp và ổn định của sản phẩm.

3.3. Tương kỵ

Tương kỵ vật lý hay hóa học có thể xảy ra làm giảm hoặc mất hiệu lực, tăng độc tính hoặc tác dụng có hại khác của thuốc. Dung dịch có thể trở thành trắng đục, kết tủa, nhưng trong nhiều trường hợp không thể phát hiện tương kỵ bằng mắt. Tương kỵ có thể xảy ra bất kỳ lúc nào trong quá trình truyền dịch và khả năng gây tương kỵ tăng lên khi pha thêm nhiều thuốc vào dịch truyền.

Tương kỵ vật lý hay còn gọi là không tương hợp “nhìn thấy” vì rằng sự kết hợp giữa 2 thuốc hoặc thuốc với tá dược (chất mang) đưa đến làm thay đổi cảm quan của dung dịch như màu sắc, độ trong, tạo tủa, vẫn đục hoặc tạo khí. Tương kỵ vật lý có nguyên nhân do dự thay đổi về khả năng hòa tan, phản ứng với bao bì chứa và thay đổi về pH.

Tương kỵ hóa học là do phản ứng thuỷ phân, oxy hoá, khử hoá hoặc kết hợp giữa các loại phản ứng này.

Tương kỵ xảy ra khi pha thêm thuốc vào dịch truyền tĩnh mạch đưa đến làm giảm hoặc mất hiệu lực, tăng độc tính hoặc tác dụng có hại khác của thuốc. Khả năng gây tương kỵ tăng lên khi pha thêm nhiều thuốc vào dịch truyền.

Các tương kỵ thường gặp

Phản ứng kết tủa nhiều và đa dạng, có thể xảy ra do thay đổi pH, thay đổi nồng độ, tách muối, tạo phức hoặc thay đổi hóa học khác. Cần phải tránh tạo kết tủa hoặc các phân tử nhỏ, vì ngoài việc không kiểm soát được liều thuốc trong điều trị, còn có thể tạo ra hoặc làm trầm trọng thêm các tác dụng có hại. Đặc biệt quan trọng là trong trường hợp các thuốc gây viêm tĩnh mạch huyết khối (ví dụ: Diazepam, cefalotin...) hoặc bong tróc da hay hoại tử do thoát mạch (ví dụ: Natri hydrocarbonat và một số thuốc độc tế bào). Cũng đặc biệt quan trọng là việc tác động đến các thuốc dịch keo và việc tránh các kết tủa sau đó, để tránh phản ứng gây sốt (ví dụ: Amphotericin).

Không nên pha trộn các kháng sinh nhóm beta-lactam như các penicilin bán tổng hợp và các cephalosporin với các dịch truyền protein vì có thể tạo ra những sản phẩm kết hợp gây miễn dịch - dị ứng.

Một số thuốc bị mất hiệu lực đáng kể khi pha thêm hoặc phối hợp với một thể tích lớn dịch truyền.

Thí dụ: Ampicilin trong các dịch truyền chứa glucose và lactat, mustin hydrochlorid trong dịch truyền natri clorid 0,9% và gentamycin phối hợp với carbenicilin. Các sản phẩm giáng hóa của dacarbazin liên quan với các tác dụng có hại.

Máu: Do có rất nhiều tương kỵ, nói chung không nên pha thêm các thuốc vào máu hay các sản phẩm của máu để truyền, thí dụ: Dịch truyền manitol ưu trương (tạo hồng cầu khía tai bèo không hồi phục), dextran (tạo trụ hồng cầu và giao thoa với thử nghiệm chéo), glucose (kết vón hồng cầu) và oxytoxin (bị bắt hoạt).

Các nhũ dịch lipid tiêm truyền tĩnh mạch có thể bị hỏng bởi kết tụ các hạt chất béo và tách pha khi trộn thêm các kháng sinh hay các chất điện phân, làm tăng khả năng nghẽn mạch.

Các dịch truyền khác như các dịch truyền acid amin, dịch truyền manitol và dịch truyền natri hydrocarbonat, thường hay dẫn đến tăng tương kỵ.

Trong một số dung dịch tiêm có thể có các chất bảo quản như clorocresol (0,1%) hay phenylmercuric nitrat (0,001%). Thể tích cho phép của các dung dịch tiêm có chất bảo quản khi pha thêm vào dịch truyền không được vượt quá 15 ml.

3.4. Phơi nhiễm với người thao tác và ô nhiễm môi trường

Cần đặc biệt lưu ý vấn đề phơi nhiễm cho người thao tác và ô nhiễm môi trường khi pha chế các thuốc gây độc tế bào dùng cho

hóa trị liệu trong ung thư vào dịch truyền.

Các thuốc gây độc tế bào đều có nguyên lý tác dụng là phá hủy tế bào, chúng có tác dụng trị liệu đối với người bệnh ung thư nhưng lại độc do phá huỷ tế bào ở người khoẻ mạnh. Đó chính là lý do khi pha chế thuốc vào dịch truyền tĩnh mạch, bên cạnh việc đảm bảo vô khuẩn, đảm bảo tính tương hợp để an toàn cho người bệnh phải hết sức chú ý không làm phơi nhiễm cho người thao tác pha chế và gây ô nhiễm môi trường.

Đa phần các thuốc gây độc tế bào đều được bào chế và đóng gói thương mại dưới dạng dung dịch đậm đặc nên khi sử dụng cho người bệnh đều phải pha vào dịch truyền.

Toàn bộ các bước pha chế thuốc gây độc tế bào vào dịch truyền phải được thiết lập thành quy trình thao tác chuẩn và đào tạo cho nhân viên kỹ càng trước khi tiến hành pha chế. Bên cạnh các hiểu biết và kỹ thuật để đảm bảo vô khuẩn, tránh hiện tượng không tương hợp khi pha chế, đối với các thuốc gây độc tế bào cần lưu ý đặc biệt về độc tính và cách thức phòng ngừa; xử lý dụng cụ pha chế đã qua sử dụng; xử lý bao bì thuốc đã dùng xong; xử lý trong trường hợp vấy nhiễm.

Các yêu cầu kỹ thuật để đảm bảo pha chế an toàn các thuốc gây độc tế bào vào dịch truyền: Người thao tác phải được đào tạo; khi thực hiện thao tác phải mang bảo hộ lao động phù hợp (quần áo bảo hộ, khẩu trang, găng tay 2 lần găng, kính bảo hộ); phòng pha chế đạt yêu cầu GMP; pha chế trong tủ pha áp lực âm, có lọc khí hấp phụ trước khi xả khí ra môi trường; dụng cụ pha chế sau khi dùng, bao bì thuốc đựng thuốc đã hết phải được thu gom và xử lý riêng theo yêu cầu xử lý chất thải nguy hại.

4. Các yếu tố cơ bản ảnh hưởng đến tương hợp, tương kỵ cần lưu ý khi pha thêm thuốc vào dịch truyền

4.1. pH

pH là yếu tố ảnh hưởng đầu tiên đến sự tương hợp, tương kỵ của thuốc. Chính môi trường acid-base này quyết định độ hòa tan và ổn định của thuốc. Tỷ lệ số phân tử thuốc tồn tại dưới dạng ion hóa tíc là được hòa tan và dạng không ion hóa tíc là không tan được quyết định bởi pH của môi trường. Một thuốc được hòa tan trong môi trường pH cao khi pH môi trường hạ xuống thấp thuốc sẽ bị kết tủa, ví dụ: Natri phenyltoin trong dung dịch dextrose 5%. Các thuốc có bản chất amin như dobutamin, dopamin, epinephrin, morphin tan trong dung dịch có pH kiềm. Sự ổn định của dung dịch ampicilin phụ thuộc vào pH môi trường, ở pH trong khoảng 5 - 7 dung dịch ampicilin bền vững, khi pH dung dịch < 3 hoặc > 9 ampicilin bị phá hủy. Cùng lượng ampicilin được phối hợp vào trong dung dịch nước muối sinh lý (dung dịch natri clorid 0,9%) có pH 7,0 - 7,5 và dung dịch dextrose 5% có pH 3,5 - 6,5, nhận thấy sau 8 giờ bảo quản ampicilin trong nước muối sinh lý mất đi 10% hiệu lực tác dụng, trong khi chỉ 4 giờ trong dung dịch dextrose 5% ampicilin đã mất đi phần hiệu lực tác dụng tương tự.

4.2. Độ tan

Nước là tá dược lỏng phổ biến nhất để hòa tan thuốc. Các thuốc ít tan trong nước được hòa tan trong các tá dược lỏng không độc, không kích ứng như ethanol, propylen glycol, glycerin hoặc của hỗn hợp polyethylen glycol. Một dung dịch thuốc ổn định khi nồng độ thuốc trong dung dịch dưới nồng độ bão hòa. Ví dụ: Dung dịch tiêm diazepam có thành phần 40% propylen glycol, 10% ethanol, 1,5% benzyl alcohol, acid benzoic, natri benzoat và nước. Nếu phối hợp dung dịch tiêm diazepam này theo tỷ lệ 1:10 với nước, dextrose 5% hoặc nước muối sinh lý đều xuất hiện kết tủa vì sự pha loãng này làm giảm mực bão hòa của diazepam trong dung môi đi 10 lần.

Kết tủa cũng có thể xuất hiện do sự tương tác của các muối hòa tan trong dung dịch. Nếu dung dịch calci clorid hoặc gluconat được trộn với dung dịch natri bicarbonat thì sẽ tạo ra calci carbonat và xuất hiện tủa trong dung dịch.

Khả năng hòa tan của thuốc có bản chất acid yếu hoặc base yếu phụ thuộc vào pH dung dịch. Tổng khả năng hòa tan của một thuốc hoặc hỗn hợp các thuốc kết hợp có thể tính toán được căn cứ vào hệ số phân ly của mỗi thuốc.

4.3. Nồng độ

Sự tương hợp và ổn định của thuốc thay đổi phụ thuộc vào nồng độ thuốc trong sản phẩm cuối cùng đối với mỗi dung môi lựa chọn. Ví dụ phôi hợp 5 ml của Bactrim (trimethoprim/sulfamethoxazol) với 75 ml dung dịch dextrose 5% trong nước chỉ có thể sử dụng trong vòng 2 giờ, trong khi phôi hợp với 125 ml dung dịch dextrose 5% trong nước có thể sử dụng trong vòng 6 giờ.

5. Thực hành pha thêm thuốc vào dịch truyền tĩnh mạch

Nguyên tắc

Phải tiến hành pha thêm thuốc vào dịch truyền tĩnh mạch theo đúng quy trình thao tác chuẩn (SOP) đã được thiết lập.

Pha chế đúng thuốc cho đúng người bệnh, tuyệt đối không được nhầm lẫn.

Đảm bảo vô trùng cho sản phẩm pha chế.

Đảm bảo thuốc và dịch truyền dùng pha thuốc phải tương hợp.

Luôn kiểm tra, phát hiện sự bất thường của sản phẩm sau khi pha và trước khi sử dụng cho người bệnh.

Luôn tuân thủ qui tắc an toàn lao động, tránh làm ô nhiễm thuốc và ô nhiễm môi trường.

Một số lưu ý cụ thể

Dịch truyền đã pha thêm thuốc phải dùng ngay.

Kali clorid thường được pha thêm vào các dịch truyền natri clorid 0,9%, glucose 5% hay dịch truyền natri clorid và glucose và thường có nồng độ 20, 27 và 40 mmol/lít.

Lidocain hydrochlorid thường có ở nồng độ 0,1% hay 0,2% trong dịch truyền tĩnh mạch glucose 5%.

Khi yêu cầu pha thêm thuốc ngay thì mọi hướng dẫn hoàn nguyên chế phẩm liên quan đến nồng độ, chất dẫn, cách trộn và các thận trọng trong thao tác cần phải tuân thủ chặt chẽ và sử dụng kỹ thuật vô khuẩn trong suốt quá trình.

Khi chế phẩm đã pha xong phải cho vào dịch truyền ngay để giảm thiểu nhiễm khuẩn và với một số chế phẩm để tránh phân hủy hoặc thay đổi công thức, ví dụ: Thuốc tiêm ampicillin đã pha phân hủy nhanh khi bảo quản và cũng có thể tạo thành các chất trùng hợp gây phản ứng mẫn cảm.

Trong một số trường hợp phải dùng những dịch truyền có pH nhất định (ví dụ: Thuốc tiêm furosemid phải pha loãng trong dịch truyền có pH lớn hơn 5,5).

Khi pha thêm thuốc cần trộn kỹ, không nên pha thuốc vào chai dịch truyền đã lắp bộ dây truyền dịch vì khó trộn thuốc. Nếu các dung dịch thuốc không được trộn kỹ thì thuốc pha thêm có thể tạo thành một lớp đậm đặc do có sự khác biệt về tỷ trọng. Đặc biệt kali clorid dễ có khả năng tạo lớp khi ta thêm vào dịch truyền đóng gói trong các túi mềm, khi truyền có thể có hại trầm trọng cho tim.

Để đảm bảo có hiệu lực và độ tương hợp thỏa đáng, cần phải quy định thời hạn từ lúc pha thêm thuốc tới lúc hoàn thành việc truyền dịch đã pha trộn thêm. Với các hỗn hợp thuốc tiêm và dịch truyền có phân hủy thuốc nhưng không tạo các chất độc thì thời hạn được chấp nhận là khi thuốc bị phân hủy 10%. Khi có tạo các chất độc thì phải đặt ra thời hạn nghiêm ngặt hơn.

Vì nguy cơ nhiễm khuẩn tại nơi không có các phòng tập trung pha thêm thuốc vào dịch truyền của các khoa Dược bệnh viện, dịch truyền chỉ được sử dụng tối đa trong vòng 12 giờ sau khi đã pha thêm. Đối với các cơ sở có phòng pha chế tập trung pha thêm thuốc vào dịch truyền thì sản phẩm sau khi pha, tốt nhất cũng nên sử dụng trong vòng 24 giờ.

Một số thuốc tiêm cần tránh ánh sáng trong khi truyền tĩnh mạch liên tục để giảm thiểu oxy hóa, ví dụ: Amphotericin, dacarbazine, natri nitroprussiat.

Các chế phẩm có yêu cầu theo dõi chặt chẽ việc sử dụng như heparin được pha trong một thể tích nhỏ chất dẫn thích hợp và nên dùng một bơm tiêm điện để truyền (ví dụ: Lượng heparin cần dùng được hòa tan trong 24 - 48 ml dịch truyền tĩnh mạch natri clorid 0,9%).

6. Các phương pháp đưa vào đường truyền tĩnh mạch

Có 3 phương pháp truyền dịch: Truyền liên tục; truyền không liên tục; truyền thuốc qua ống nhỏ giọt.

Truyền liên tục: Đưa thuốc vào cơ thể qua tĩnh mạch bằng truyền liên tục cho phép ngăn ngừa hiện tượng dao động dây đinh nồng độ thuốc trong máu. Các thuốc có khoảng điều trị hẹp như heparin, lidocain, aminophyllin nên được truyền liên tục. Penicilin và các cephalosporin thường không dùng phương pháp truyền liên tục vì có vấn đề về độ ổn định và vì nồng độ thuốc trong huyết tương và trong các mô đạt mức tốt nhất trong phương pháp truyền không liên tục. Khi cần truyền liên tục các thuốc này, nên tham khảo tài liệu đầy đủ.

Thuốc tiêm pha thêm phải pha trong một thể tích dịch truyền lớn. Trung bình người lớn trong 01 ngày có thể tiếp nhận 2 - 3 lít dịch, trẻ em tiếp nhận trung bình 100 - 150 ml dịch/ngày tùy theo tuổi và tình trạng bệnh.

Khi đưa thuốc bằng truyền liên tục, tốc độ truyền có thể ảnh hưởng đến đáp ứng lâm sàng.

Truyền quá nhanh làm cho tim và thận phải làm việc quá mức và có thể đưa đến tổn thương. Kali gây kích ứng rất mạnh thành mạch, dùng kali pha pha vào dịch truyền tĩnh mạch, tuy nhiên nếu truyền quá nhanh gây hại cho tim. Dung dịch kali được truyền vào cơ thể thường với tốc độ 10 - 20 mEq/giờ và không vượt quá 80 mEq trong 01 lít dung dịch. Trường hợp thật khẩn cấp có thể truyền kali với tốc độ 40 mEq/giờ.

Truyền không liên tục: Các thuốc vừa tương hợp với nhau vừa phù hợp lâm sàng có thể truyền không liên tục với một thể tích tương đối nhỏ và trong một thời gian ngắn, ví dụ 100 ml trong 30 phút. Các kháng sinh, nhìn chung, được đưa vào cơ thể bằng phương pháp truyền không liên tục trong khoảng thời gian 30 - 60 phút. Các thuốc dùng theo kiểu truyền không liên tục được pha loãng trong thể tích nhỏ từ 50 - 100 ml.

Ưu việt của phương pháp truyền không liên tục là hạn chế được sự không tương hợp và có thể dùng ở liều cao hơn so với tiêm trực tiếp. Phương pháp này được dùng khi chế phẩm có tương kỵ và không ổn định trong thời gian cần thiết để truyền liên tục. Đồng thời, truyền không liên tục cũng được dùng nếu nồng độ thuốc trong huyết tương và trong tổ chức không đạt được khi truyền liên tục, như trong trường hợp các thuốc carbenicillin, dacarbazine, gentamycin hay ticarcillin.

Một ống đếm giọt lắp trong bộ dây truyền có thể dùng cho kỹ thuật truyền không liên tục để thực hiện việc điều chỉnh chặt chẽ thời gian và tốc độ truyền dịch, đặc biệt truyền cho trẻ nhỏ và ở các khoa điều trị tích cực.

Truyền không liên tục cũng có thể thực hiện khi dùng kỹ thuật

"piggy back". Trong phương pháp này thì thuốc pha thêm được cho vào một bình chứa nhỏ phụ nối với một ống chữ Y ở vị trí tiêm của bộ dây truyền dịch. Dung dịch thứ hai này thông thường được truyền trong 30 phút.

Truyền không liên tục đưa đến hiện tượng đáy đinh về nồng độ thuốc trong máu, không được áp dụng phương pháp này đối với các thuốc có khoảng điều trị hẹp vì nồng độ đỉnh của thuốc trong máu có thể gây độc với cơ thể.

Truyền thuốc qua ống nhỏ giọt của bộ dây truyền: Được chỉ định cho nhiều thuốc độc tế bào với mục đích hạn chế việc thuốc thoát mạch. Chế phẩm được tiêm qua thành cao su của vị trí tiêm của một dịch truyền nhanh. Nói chung các thuốc cần có tác dụng mạnh nhanh thì nên tiêm vào một tĩnh mạch khác khi có thể được. Nếu không được thì có thể tiêm thuốc đó qua ống nhỏ giọt của bộ dây truyền nếu thuốc đó tương hợp với dịch truyền.

7. Các thuốc đưa vào bằng đường truyền tĩnh mạch

Nhìn chung, các dung dịch vô khuẩn truyền tĩnh mạch được sử dụng để làm dung môi pha thuốc đưa vào bằng đường tĩnh mạch là dịch truyền glucose (hoặc còn gọi là dextrose) 5%, dịch truyền natri clorid 0,9% (hay còn gọi dịch truyền nước muối sinh lý, dịch truyền nước muối 0,9%), dịch truyền dextrose 5% trong Ringer lactat, dịch truyền natri clorid 0,45%, dịch truyền dextrose 5% trong 0,22% hoặc 0,25% natri clorid, dịch truyền dextrose 5% trong 0,3% hoặc 0,33% natri clorid, dịch truyền Ringer và dịch truyền Ringer lactat.

Thường khi đã tương hợp với glucose 5% và với natri clorid 0,9% thì cũng tương hợp với dịch truyền glucose + natri clorid. Cần phải tránh truyền một thể tích lớn dịch truyền nhược trương, do vậy cần thận trọng mỗi khi dùng nước cát tiêm để làm dung môi pha chế thuốc đưa vào bằng đường truyền tĩnh mạch.

Sau đây là Danh mục một số thuốc (theo tên hoạt chất) yêu cầu đưa vào bằng đường tĩnh mạch thường hay gấp và các lưu ý về pha chế, sử dụng. Tuy vậy yêu cầu tham khảo tài liệu của nhà sản xuất trước khi tiến hành pha chế với mỗi thuốc cụ thể là bắt buộc và phải tuân thủ theo hướng dẫn pha chế của nhà sản xuất.

Acetylcystein, thuốc tiêm

Pha trong glucose 5%, truyền liên tục.

Aciclovir natri, thuốc tiêm

Pha trong natri clorid 0,9% hoặc dịch truyền natri clorid + glucose hoặc dịch truyền Ringer lactat. Truyền không liên tục. Đầu tiên pha thuốc tiêm aciclovir tối nồng độ 25 mg/ml, sau đó hòa loãng (không quá 5 mg/ml) với dịch truyền. Thể tích tối thiểu 50 ml, truyền chậm trong một giờ. Một cách khác có thể truyền với nồng độ 25 mg/ml sử dụng một bơm truyền dịch thích hợp, thời gian truyền trong một giờ.

Acid fusidic (muối natri)

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Trước tiên pha với dung dịch đậm (kèm với thuốc) sau đó pha loãng tối 500 ml bằng dịch truyền. Truyền vào tĩnh mạch trung tâm, trong 2 giờ (nếu truyền vào tĩnh mạch ngoại vi phải trong 6 giờ).

Acid ethacrynic (muối natri)

Qua ống nhỏ giọt trong glucose 5% hay natri clorid 0,9%. pH của dịch truyền glucose cần điều chỉnh đến pH > 5.

Acid tranexamic

Pha trong glucose 5%, hoặc natri clorid 0,9% hoặc Ringer. Truyền liên tục.

Aldesleukin

Truyền liên tục. Pha trong glucose 5%. Trước tiên hòa tan mỗi lọ với 1 - 2 ml nước cát pha tiêm (tránh lắc và tránh gãy

bột), sau đó hòa tan hoàn toàn trong 500 ml dịch truyền glucose 5% có chứa 0,1% albumin (pha albumin vào glucose 5%, lắc kỹ rồi mới pha thêm dung dịch aldesleukin đã pha). Có thể dùng các bình đựng bằng thủy tinh, P.V.C, polypropylen, polyoleophin với các bộ dây truyền bằng P.V.C, hay polyethylen. Không nên dùng lọc của dây truyền.

Alfentanil hydrochlorid

Truyền liên tục hoặc không liên tục. Pha trong glucose 5% hay Ringer lactat.

Amikacin sulfat

Truyền không liên tục trong 30 phút. Pha trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% hay Ringer lactat.

Aminophyllin

Truyền liên tục. Pha trong glucose 5%, natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat.

Amiodarone hydrochloride

Truyền liên tục hoặc không liên tục. Pha trong glucose 5%. Khởi đầu truyền 250 ml trong 20 - 120 phút. Đối với truyền nhắc lại, tổng liều tối đa 1,2 g/24 giờ trong 500 ml. Không nên pha loãng dưới 600 microgam trong 1 ml. Không được pha vào dịch truyền natri clorid do tương kỵ.

Amoxycillin natri, thuốc tiêm

Truyền không liên tục. Pha trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Dung dịch pha xong phải dùng ngay, thể tích đề xuất là 100 ml, truyền trong 30 - 60 phút, qua ống nhỏ giọt của bộ dây truyền dịch glucose 5%, natri clorid 0,9%. Không khuyến cáo truyền liên tục.

Amphotericin natri deoxycholate

Truyền không liên tục. Pha trong glucose 5%. Pha mỗi lọ thuốc với 10 ml nước cát pha tiêm, lắc kỹ ngay được một dịch keo có hàm lượng 5 mg/ml, hòa loãng tiếp trong dịch truyền tới nồng độ 100 microgam/ml, pH của glucose không được thấp dưới 4,2 (cần kiểm tra pH từng bình, cần xem thêm tài liệu chi tiết về các dịch đậm) truyền trong khoảng 2 - 4 giờ hoặc lâu hơn nếu không chịu đựng được thuốc (liều thử ban đầu 1 mg trong 20 - 30 phút). Truyền ngay sau khi pha loãng thuốc và phải tránh ánh sáng.

Tương kỵ với dung dịch natri clorid, phải rửa sạch đường dây truyền tĩnh mạch hiện có bằng glucose 5% hoặc dùng dây truyền riêng biệt.

Ampicillin natri, thuốc tiêm

Truyền không liên tục. Pha trong glucose 5% hay natri clorid 0,9%. Dung dịch sau khi pha xong phải được truyền ngay, thể tích 100 ml, thời gian 30 - 60 phút, qua ống nhỏ giọt của bộ dây truyền dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Atenolol

Truyền không liên tục. Pha trong glucose 5% hay natri clorid 0,9%, thời gian khoảng 20 phút.

Atracurium besylate

Truyền liên tục. Pha trong glucose 5% hay natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat.

Độ ổn định thay đổi tùy theo dịch pha loãng.

Amifostine

Thuốc độc tế bào. Pha trong natri clorid 0,9% để truyền, nồng độ trong dịch cuối cùng để truyền 5 - 40 mg/ml, phù hợp với bao bì PVC. Ổn định 5 giờ sau khi pha ở nhiệt độ phòng, 24 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh.

Amoxicillin + acid clavulanic

Pha trong natri clorid 0,9% hoặc nước cát tiêm. Truyền không liên tục. Thể tích 50 - 100ml, truyền trong 30 - 40 phút và phải kết thúc trong vòng 4 giờ, tính từ lúc pha thuốc.

Asparaginase

Thuốc độc tế bào. Pha trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Ôn định 8 giờ sau khi pha khi bảo quản trong tủ lạnh (chỉ sử dụng khi dịch trong).

Azathioprin

Thuốc độc tế bào. Pha trong natri clorid 0,9% hoặc 0,18% natri clorid + 4% glucose để truyền. Dùng ngay sau khi pha xong.

Azlocillin natri

Truyền không liên tục. Pha trong glucose 5% và 10% hoặc natri clorid 0,9% hoặc dung dịch Ringer. Liều dùng để truyền không liên tục khoảng 2 g, truyền trong 20 - 30 phút.

Aztreonam

Truyền không liên tục. Pha trong glucose 5%, natri clorid 0,9%, Ringer hay Ringer lactat.

Đầu tiên hòa tan thuốc bằng nước cất tiêm (1 g trong 3 ml) sau đó hòa loãng tới nồng độ dưới 20 mg/ml, truyền trong 20 - 60 phút.

Benzylpenicilin natri

Truyền không liên tục. Pha trong glucose 5% hay natri clorid 0,9%, thể tích khoảng 100 ml. Truyền trong 30 - 60 phút.

Betamethason natri phosphat

Truyền liên tục hoặc gián đoạn qua ống nhỏ giọt, trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Bevacizumab

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% để truyền. Không được pha loãng với dung dịch dextrose hoặc có chứa dextrose. Trước tiên hòa tan thành dung dịch có nồng độ 25 mg/ml, sau đó pha loãng vào dung dịch natri clorid 0,9%. Ôn định 8 giờ sau khi pha loãng ở nhiệt độ phòng. Tránh ánh sáng.

Bleomycin sulfat

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% để truyền. Không được pha loãng với dung dịch dextrose hoặc có chứa dextrose. Ôn định 24 giờ sau khi pha loãng ở nhiệt độ phòng. Tránh ánh sáng.

Bumetanid

Truyền không liên tục. Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Thể tích 500 ml truyền trong 30 - 60 phút.

Calci gluconat

Truyền liên tục. Pha loãng trong glucose 5% hay natri clorid 0,9%. Tránh bicarbonat, phosphat hay sulfat.

Calcitonin - Salcatonin

Pha loãng trong natri clorid 0,9%, pha xong phải truyền ngay. Thể tích sau khi pha 500 ml, truyền liên tục trong ít nhất là 6 giờ. Không nên dùng các bình đựng bằng thủy tinh hoặc chất dẻo cứng. Khoảng 20% hiệu lực tác dụng bị mất khi pha loãng (lưu ý khi tính liều).

Canrenoat kali

Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Pha loãng trong một thể tích lớn (250 ml), lắc thật kỹ để tránh tách lớp, đặc biệt trong các bình (túi) mềm. Truyền không liên tục ngay sau khi đã pha loãng.

Carboplatin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hòa tan thành dung dịch có nồng độ 10 mg/ml bằng nước cất pha tiêm, sau đó mới pha loãng.

Nồng độ cuối cùng sau khi pha loãng > 0,5 mg/ml. Ôn định 8 giờ sau khi pha loãng ở nhiệt độ phòng, 24 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh. Tránh ánh sáng, tránh tiếp xúc với nhôm. Truyền không liên tục từ 15 đến 60 phút.

Carmustin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hòa tan thành dung dịch 100 ml trong

30 ml bằng cách thêm vào 3 ml ethanol và 27 ml nước cất pha tiêm, sau đó mới pha loãng. Ôn định 8 giờ sau khi pha loãng ở nhiệt độ phòng, 24 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh. Tránh ánh sáng. Truyền không liên tục từ 1 - 2 giờ.

Cefamandol nafat

Pha loãng trong glucose 5% và 10% hay natri clorid 0,9%. Truyền không liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt.

Cefazolin

Pha loãng trong glucose 5% và 10%, hay natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat. Ban đầu pha với nước cất tiêm. Sau đó pha loãng tới 50 - 100 ml bằng dịch truyền. Truyền không liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt.

Cefotaxim natri

Pha loãng trong glucose 5%, natri clorid 0,9%, Ringer lactat hay nước cất tiêm. Thể tích 40 - 100 ml, truyền không liên tục trong 20 - 60 phút.

Cefoxitin natri

Pha loãng trong glucose 5% và 10% hoặc natri clorid 0,9%. Truyền không liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt.

Cefradin

Pha loãng trong glucose 5% và 10%, natri clorid 0,9%, Ringer hoặc Ringer lactat. Truyền liên tục hoặc không liên tục.

Ceftazidim

Pha loãng trong glucose 5% và 10%, natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat. Truyền không liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt trong khoảng 30 phút.

Ceftriaxon natri

Pha loãng trong glucose 5% và 10% hay natri clorid 0,9%. Truyền không liên tục hay qua ống nhỏ giọt trong ít nhất 30 phút (60 phút với trẻ sơ sinh). Không pha với các dịch truyền có calci. Tỷ lệ pha loãng 2 g trong 40 ml dịch truyền.

Cefuroxim natri

Pha loãng trong glucose 5%, natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat. Đầu tiên hòa tan trong nước cất pha tiêm (ít nhất 2 ml cho ống 250 mg, 15 ml cho ống 1,5 g), sau đó mới pha loãng. Truyền không liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt, thể tích 50 - 100 ml truyền trong 30 phút.

Cetuximab

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% để truyền. Không lắc dịch khi pha.

Ôn định 8 giờ sau khi pha loãng ở nhiệt độ phòng, 24 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh.

Cimetidin

Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Có thể truyền liên tục hoặc gián đoạn. Nếu truyền không liên tục, thể tích 100 ml truyền trong 30 đến 60 phút.

Ciclosporin

Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Nồng độ pha loãng 50 mg trong 20 - 100 ml truyền liên tục trong 2 - 4 giờ. Không sử dụng các phương tiện bằng PVC.

Cisplatin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% để truyền. Thể tích 2 000 ml truyền trong 6 đến 8 giờ. Ôn định 8 giờ sau khi pha loãng ở nhiệt độ phòng. Tránh ánh sáng.

Cladribin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hòa tan thành dung dịch có nồng độ 10 mg trong 10 ml, sau đó mới pha loãng. Không được pha loãng với dung dịch dextrose hoặc có chứa dextrose. Dung dịch pha xong phải sử dụng ngay nếu để ở nhiệt độ phòng hoặc sử dụng trong vòng 8 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh. Tránh ánh sáng.

Clarithromycin

Pha trong glucose 5%, natri clorid 0,9%, Ringer hoặc Ringer lactat để truyền.

Trước tiên hòa tan thuốc trong nước cát tiêm (500 mg trong 10 ml) sau đó hòa loãng tới nồng độ 2 mg/ml. Truyền không liên tục trong 60 phút.

Clindamycin phosphat

Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Có thể truyền liên tục hoặc không liên tục. Truyền không liên tục ít nhất trong 10 - 60 phút (thường 1,2 g trong ít nhất 60 phút). Truyền liên tục khi dùng với các liều cao hơn.

Clofarabin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hòa tan thành dung dịch có nồng độ 20 mg trong 20 ml bằng natri clorid, sau đó mới pha loãng. Ốn định 24 giờ sau khi pha loãng ở nhiệt độ phòng.

Cloramphenicol natri succinat

Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Truyền không liên tục hay qua ống nhỏ giọt.

Cloroquin sulfat

Pha loãng trong natri clorid 0,9%. Truyền liên tục.

Clomipramin hydrochlorid

Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Truyền không liên tục, thể tích truyền 125 - 500 ml trong 45 - 180 phút.

Clonazepam

Pha loãng trong glucose 5%, 10% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Truyền không liên tục, thể tích 250 ml.

Colistin sulfomethat natri

Pha loãng trong glucose 5%, natri clorid 0,9% hoặc ringer để truyền. Có thể truyền liên tục hoặc không liên tục trong vòng 6 giờ sau khi pha loãng.

Co-trimoxazol

Pha loãng trong glucose 5%, 10% hoặc natri clorid 0,9% hay Ringer để truyền. Truyền không liên tục.

Pha loãng 1 ống (5 ml) thành 125 ml, 2 ống (10 ml) thành 250 ml hoặc 3 ống (15 ml) thành 500 ml. Thời gian truyền khoảng 90 phút (nhưng có thể điều chỉnh cho phù hợp với nhu cầu về dịch). Khi cần hạn chế lượng dịch, có thể pha loãng 1 ống với 75 ml glucose 5%.

Cyclophosphamid

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Ốn định trong 24 giờ sau khi pha. Truyền không liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt, thể tích từ 50 - 100ml, thời gian truyền trong 5 - 15 phút.

Cytarabin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hòa tan thuốc với nước cát pha tiêm, sau đó pha loãng bằng dịch truyền. Có thể truyền liên tục hoặc không liên tục qua ống nhỏ giọt. Lưu ý kiểm tra xem có bị đặc hoặc kết tủa trong quá trình truyền dịch.

Dacarbazin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hòa tan thuốc với nước cát pha tiêm ngay trước khi sử dụng, sau đó pha loãng bằng dịch truyền. Ốn định 8 giờ ở nhiệt độ phòng sau khi pha loãng, 24 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh. Tránh ánh sáng.

Dactinomycin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hòa tan thuốc với nước cát pha tiêm,

sau đó pha loãng bằng dịch truyền. Tránh ánh sáng.

Daunorubicin

Thuốc độc tế bào. Pha lọ thuốc với 4 ml nước cát tiêm để có nồng độ 5 mg/ml. Pha loãng tiếp với dịch truyền với natri clorid 0,9%, căn cứ vào liều chỉ định, để có nồng độ 1 mg/ml. Truyền qua ống nhỏ giọt trong khoảng 20 phút.

Desmopressin

Pha loãng với 50 ml dịch truyền natri clorid 0,9%, truyền không liên tục trong 20 phút.

Dexamethason natri phosphat

Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Có thể truyền liên tục hoặc không liên tục hay qua ống nhỏ giọt. Với Dexamethason Organon có thể được truyền trong Ringer hoặc Ringer lactat.

Desferioxamin mesylat

Truyền liên tục hoặc không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Trước tiên hòa tan thuốc trong nước cát tiêm (500 mg/5 ml) sau đó pha loãng với dịch truyền.

Diazepam (dung dịch)

Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Pha loãng tới nồng độ không quá 40 mg/500 ml. Truyền liên tục trong tối đa trong 6 giờ tính từ lúc pha thêm thuốc tới lúc truyền xong. Một phần thuốc bị hấp phụ bởi các chất dẻo của bộ truyền dịch.

Diclofenac natri

Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Pha loãng 75 mg với 100 - 500 ml dịch truyền (đã được đệm bằng 0,5 ml dung dịch natri hydrocarbonat 8,4%, hoặc 1 ml dung dịch natri hydrocarbonat 4,2%). Truyền liên tục hoặc không liên tục, thời gian truyền không liên tục khoảng 30 - 120 phút.

Digoxin

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Truyền chậm.

Dinoproston

Truyền liên tục hoặc không liên tục trong glucose 5%, natri clorid 0,9%.

Dobutamin hydrochlorid

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Hòa loãng tới nồng độ 0,5 mg - 1 mg/ml và truyền qua một thiết bị điều chỉnh truyền dịch. Khi truyền các dung dịch có nồng độ cao (tối đa 5 mg/ml) dùng bơm truyền.

Tương ky với natri hydrocarbonat.

Docetaxel

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Nồng độ thuốc cuối cùng trong dịch truyền < 0,74 mg/ml. Ốn định trong 4 giờ sau khi pha. Truyền không liên tục trong 1 giờ. Tránh tiếp xúc với vật liệu PVC.

Dopamin hydrochlorid

Truyền liên tục trong glucose 5%, natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat.

Pha loãng tới nồng độ 1,6 mg/ml. Tương ky với dịch truyền natri hydrocarbonat.

Doxorubicin hydrochlorid (Adriamycin)

Thuốc độc tế bào. Hòa tan thuốc bằng natri clorid 0,9% đến nồng độ 2 mg/ml, thêm dung dịch thuốc vào glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Truyền trong 2 - 5 phút.

Edebat trinatri

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Pha loãng tới nồng độ 10 mg/ml. Truyền từ 2 - 3 giờ.

Epirubicin hydrochlorid

Thuốc độc tế bào. Thêm dung dịch thuốc vào glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Truyền trong 3 - 5 phút. Dung dịch thuốc yêu cầu bảo quản trong tủ lạnh, tránh ánh sáng.

Epoetin beta

Truyền không liên tục trong natri clorid 0,9%.

Pha với nước cát tiêm (kèm theo) và sau đó pha loãng với ít nhất 100 ml dịch truyền. Tránh thủy tinh, chỉ dùng các phương tiện tiêm truyền bằng chất dẻo.

Erythromycin lactobionat

Truyền liên tục hoặc không liên tục trong glucose 5% (trung hòa bằng natri hydrocarbonat hay natri clorid 0,9%).

Đầu tiên hòa tan trong nước cát tiêm (1 g trong 20 ml) sau đó pha loãng tới nồng độ 1 mg/ml để truyền liên tục và nồng độ 1 - 5 mg/ml để truyền không liên tục. Thời gian truyền không liên tục từ 20 - 30 phút.

Esmolol hydrochlorid

Truyền liên tục hoặc không liên tục trong glucose 5% hay natri clorid 0,9%.

Pha loãng tới nồng độ 10 mg/ml. Để truyền liên tục dùng thiết bị điều chỉnh truyền dịch. Tương tự với natri hydrocarbonat.

Estramustin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% để truyền. Hòa tan thuốc bằng nước cát pha tiêm đến nồng độ 300 mg/8ml, sau đó pha loãng bằng glucose 5%. Không dùng dịch truyền natri clorid 0,9% hoặc dịch truyền chứa natri clorid để pha loãng estramustin. Ôn định 12 giờ sau khi pha ở nhiệt độ phòng, 24 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh.

Ethanol

Truyền liên tục trong glucose 5% hay natri clorid 0,9% hoặc Ringer hay Ringer lactat. Pha loãng tới nồng độ 5 - 10%.

Etidronat dinatri

Truyền liên tục trong natri clorid 0,9%. Pha loãng thuốc bằng một thể tích dịch truyền lớn, tối thiểu là 250 ml. Thời gian truyền tối thiểu là 2 giờ.

Etoposid

Thuốc độc tế bào. Pha loãng bằng glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% đến nồng độ cuối cùng < 0,4 mg/ml để truyền. Ôn định 24 giờ với dung dịch 0,4 mg/ml, 96 giờ với dung dịch 0,2 mg/ml ở nhiệt độ phòng. Phù hợp với chất liệu nhựa acrylic.

Etoposid phosphat

Thuốc độc tế bào. Pha loãng bằng glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% đến nồng độ cuối cùng > 0,1 mg/ml để truyền. Trước tiên hòa tan thuốc trong 5 hoặc 10 ml nước cát pha tiêm, glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%, sau đó mới pha loãng bằng dịch truyền. Ôn định trong vòng 24 giờ sau khi pha.

Filgrastim

Thuốc độc tế bào. Pha loãng bằng glucose 5% để truyền. Nồng độ cuối cùng sau khi pha loãng > 5 microgam/ml. Ôn định trong vòng 24 giờ sau khi pha loãng. Không được lắc.

Không được dùng natri clorid 0,9% hoặc các dịch truyền chứa natri clorid để pha loãng filgrastim.

Flecainid acetat

Truyền liên tục hoặc không liên tục trong glucose 5%, natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat. Thể tích dịch truyền chứa clorid tối thiểu là 500 ml.

Flucloxacilin natri

Truyền không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Truyền 100 ml trong 30 - 60 phút qua ống nhỏ giọt.

Fludarabin phosphat

Thuốc độc tế bào. Pha loãng bằng glucose 5% hoặc natri clorid để truyền. Trước tiên hòa tan 50 mg thuốc trong 2 ml nước cát pha tiêm, sau đó pha loãng bằng dịch truyền.

Flumazenil

Truyền liên tục trong glucose 5% hay natri clorid 0,9%.

Flourouracil natri

Thuốc độc tế bào. Pha loãng bằng glucose 5% để truyền. Trước tiên hòa tan 1 000 mg thuốc trong 20 ml dịch truyền, sau đó tiếp tục pha loãng. Tránh ánh sáng.

Truyền liên tục thể dịch là 500 ml trong 4 giờ.

Folinat calci

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% để truyền. Sử dụng ngay sau khi pha. Tránh ánh sáng.

Foscarnet natri

Truyền không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Pha loãng tới nồng độ 12 mg/ml, truyền vào tĩnh mạch ngoại biên. Dạng thuốc không pha loãng chỉ được truyền vào tĩnh mạch trung tâm. Truyền ít nhất trong 1 giờ.

Furosemid (muối natri)

Truyền liên tục trong natri clorid 0,9% hoặc Ringer. pH của dịch truyền phải trên 5,5 và tốc độ truyền không quá 4 mg/phút. Các dung dịch glucose không phù hợp.

Ganciclovir (muối natri)

Truyền không liên tục trong glucose 5%, natri clorid 0,9%, Ringer hoặc Ringer lactat.

Trước tiên pha thuốc trong nước cát pha tiêm (500 mg/10 ml) sau đó pha loãng tới nồng độ không quá 10 mg/ml với dịch truyền (thường 100 ml), truyền trên 1 giờ.

Gentamycin sulfat

Truyền không liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt, trong glucose 5% hoặc trong natri clorid 0,9%. Truyền không liên tục 50 - 100 ml, trong 20 phút.

Gemcitabin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hòa tan 200 mg thuốc trong 5 ml dung dịch natri clorid 0,9%, sau đó mới tiếp tục pha loãng bằng dịch truyền đến nồng độ cuối cùng > 0,1 mg/ml. Pha xong để ở nhiệt độ phòng, không bảo quản trong tủ lạnh. Dùng trong 24 giờ.

Gemtuzumab

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% để truyền, không pha loãng bằng dextrose 5% hoặc dung dịch có chứa dextrose. Trước tiên hòa tan 5 mg thuốc trong 5 ml nước cát pha tiêm, sau đó mới tiếp tục pha loãng bằng dịch truyền. Pha xong phải bảo quản trong tủ lạnh, tránh ánh sáng, sử dụng tối đa trong vòng 20 giờ sau khi pha.

Glyceryl trinitrat

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Tương tự với bình đựng dịch truyền bằng polyvinyl clorid. Chỉ sử dụng các bình đựng dịch truyền bằng polyethylen hoặc thủy tinh hoặc đĩa thuốc vào qua bơm tiêm điện có điều chỉnh lưu lượng.

Heparin natri

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc Ringer.

Nên truyền bằng bơm tự động.

Hydralazin hydrochlorid

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc Ringer, thể tích truyền 500 ml.

Hydrocortison natri phosphat

Truyền liên tục hoặc không liên tục qua ống nhỏ giọt trong glucose 5% hay natri clorid 0,9%.

Hydrocortison natri succinat

Truyền liên tục hoặc không liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt trong glucose 5% hay natri clorid 0,9%.

Idarubicin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để truyền. Tránh ánh sáng.

Ifosfamid

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để truyền. Trước tiên hòa tan 1 000 mg thuốc trong 25 ml nước cất pha tiêm, sau đó pha loãng bằng dịch truyền. Ôn định trong vòng 24 giờ sau khi pha.

Imipenem/cilastatin (muối natri)

Truyền không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Pha loãng tối nồng độ 5 mg/ml (tính theo imipenem). Truyền 250 - 500 mg (tính theo imipenem) trong 20 - 30 phút, 1 gam trong 40 - 60 phút. Không khuyến cáo truyền liên tục.

Insulin (dung dịch treo)

Truyền liên tục trong natri clorid 0,9% hoặc trong Ringer lactat. Bị hấp phụ mức độ nào đó bởi các chất dẻo của bộ truyền dịch.

Interferon alfa-2a

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid để truyền. Trước tiên hòa tan thuốc trong 1 ml nước cất pha tiêm, sau đó mới pha loãng bằng dịch truyền đến hàm lượng > 10 triệu IU trong 100 ml. Tránh ánh sáng, pha xong dùng ngay.

Interleukin-2

Thuốc độc tế bào. Pha loãng glucose 5% để truyền. Trước tiên hòa tan 18 000 000 IU thuốc trong 1,2 ml nước cất pha tiêm, sau đó mới pha loãng bằng dịch truyền. Nồng độ thuốc trong dịch pha loãng cuối cùng 30 - 70 microgam/ml; nếu nồng độ thuốc < 30 microgam/ml cần phải bổ sung thêm 0,1% human albumin. Pha xong dùng ngay. Không được dùng bộ lọc khi truyền.

Irinotecan

Thuốc độc tế bào. Pha loãng glucose 5% để truyền. Nồng độ thuốc trong dịch pha loãng cuối cùng 0,12 - 2,8 mg/ml. Ôn định 6 giờ sau khi pha loãng nếu bảo quản ở nhiệt độ phòng, 24 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh. Tránh ánh sáng.

Isoprenalin hydrochlorid

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid + glucose. Pha loãng trong 1 thể tích lớn dịch truyền (tối thiểu 500 ml), pH của dịch truyền phải dưới 5.

Isosorbid dinitrat

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Bị hấp phụ ở mức độ nào đó bởi các bình đựng dịch truyền bằng polyvinyl clorid. Tốt nhất là dùng các bình thủy tinh hay polyethylen hoặc qua một bơm tiêm điện.

Kanamycin sulfat

Truyền không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Pha loãng tối 2,5 mg/ml và truyền với tốc độ 3 - 4 ml/phút.

Ketamin hydrochlorid

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Pha loãng 1 mg/ml. Truyền nhỏ giọt để duy trì mê.

Labetalol hydrochlorid

Truyền không liên tục trong glucose 5% hay natri clorid và glucose.

Pha loãng tối nồng độ 1 mg/ml. Thể tích 200 ml. Điều chỉnh tốc độ truyền bằng 1 buret trong bộ dây truyền.

Lenograstim

Truyền không liên tục trong natri clorid 0,9%.

Trước tiên pha thuốc với 1 ml nước để tiêm có sẩn (không nên lắc quá mạnh) rồi sau đó pha loãng với 50 ml dịch truyền (lọ Granocyte 13) hoặc với 100 ml dịch truyền (lọ Granocyte 34). Truyền trong 30 phút.

Magnesi sulfat

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Nồng độ 200 mg/ml.

Melphalan

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% để truyền. Không được pha loãng với glucose 5% hoặc dịch truyền có glucose.

Trước tiên hòa tan 50 mg thuốc trong 10 ml dung dịch pha thuốc đi kèm, sau đó mới pha loãng bằng dịch truyền. Dung dịch đậm đặc của thuốc pha xong dùng ngay, tránh sánh sáng, không để tủ lạnh.

Nồng độ thuốc trong dịch pha loãng cuối cùng ≤ 0,45 mg/ml. Truyền xong trong vòng 60 phút kể từ khi pha xong.

Mesna

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để truyền. Ôn định 24 giờ ở nhiệt độ phòng sau khi pha loãng.

Metaraminol tartrat

Truyền liên tục hoặc qua ống nhò giọt trong glucose 5%, natri clorid 0,9%, Ringer hay Ringer lactat. Thể tích truyền 500 ml.

Methocarbamol

Truyền không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Pha loãng tối nồng độ không dưới 1 g/250 ml.

Methotrexat

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền.

Pha loãng với 1 thể tích lớn. Tính từ lúc pha thêm thuốc tới khi truyền xong tối đa là 24 giờ.

Methyldopa hydrochlorid

Truyền không liên tục trong glucose 5%. Thể tích 100 ml, truyền trong 30 - 60 phút.

Methyl prednisolon natri succinat

Truyền liên tục hoặc không liên tục hoặc qua ống nhò giọt trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Trước tiên pha với nước cất tiêm. Các liều cho tối 250 mg phải truyền ít nhất là 5 phút, các liều cao hơn phải truyền trong 30 phút.

Metoclopramid hydrochlorid

Truyền liên tục hoặc không liên tục trong glucose 5%, natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat. Nên truyền liên tục pha loãng liều nạp với 50 - 100 ml và truyền trong 15 - 20 phút. Với liều duy trì, pha loãng với 500 ml, truyền trong 8 - 12 giờ. Truyền không liên tục: Pha loãng với ít nhất 50 ml và truyền trong ít nhất 15 phút.

Mexiletin hydrochlorid

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Milrinon

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Pha loãng tối nồng độ 200 microgam/ml.

Mitomycin C

Thuốc độc tế bào. Pha loãng dịch truyền natri clorid 0,9% hoặc dung dịch natri lactat để truyền. Trước tiên hòa tan 20 mg thuốc vào trong 40 ml nước cất pha tiêm, sau đó pha loãng bằng dịch truyền. Dịch pha loãng trong natri clorid ổn định trong 12 giờ, trong natri lactat ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Bảo quản trong bóng tối.

Mitoxantron

Thuốc độc tế bào. Pha loãng natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để truyền. Không được trộn lẫn với heparin. Bảo quản dưới 25 °C, không để đông băng. Ôn định 48 giờ sau khi pha loãng.

Mivacurium clorid

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Pha loãng tối nồng độ 500 microgam/ml. Có thể tiêm không pha loãng.

Molgramostim

Truyền không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Pha lọ thuốc với 1 ml nước cất tiêm. Pha loãng với 25 - 100 ml dịch truyền tới nồng độ không thấp hơn 80 000 đơn vị/ml. Truyền trong 4 - 6 giờ. Khuyên nên dùng các bộ lọc dịch truyền ít liên kết với protein loại 0,2 hoặc 0,22 micron. Một số bộ truyền dịch (ví dụ Port - A - Cath) hấp phụ molgramostim, nên không được dùng.

Naloxon

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Pha loãng tới nồng độ 4 microgam/ml.

Natri nitroprusiat

Truyền liên tục trong glucose 5%. Pha 50 mg với 2 - 3 ml glucose 5%, sau đó pha loãng ngay với 250 - 1 000 ml dịch truyền. Tốt nhất truyền với thiết bị truyền dịch để điều chỉnh chính xác.

Bảo quản dịch truyền tránh ánh sáng.

Netilmicin sulfat

Truyền không liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt, trong glucose 5% và 10% hoặc natri clorid 0,9%. Truyền không liên tục: Thể tích từ 50 - 200 ml, truyền trong 90 - 120 phút.

Nimodipin

Truyền qua ống nhỏ giọt trong glucose 5%, natri clorid 0,9% hoặc Ringer. Không pha thuốc vào bình dịch truyền. Nên dùng một bơm truyền dịch qua ống Y vào cathete trung tâm. Tương ky với các bộ truyền và bình dịch truyền bằng polyvinyl clorid. Cần bảo vệ dịch truyền tránh ánh sáng.

Nimustin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng với natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để truyền. Trước tiên hòa tan 50 mg thuốc trong 10 ml nước cất pha tiêm, sau đó pha loãng thuốc vào dịch truyền. Truyền ngay sau khi kết thúc pha loãng.

Nizatinid

Truyền liên tục hoặc không liên tục trong glucose 5%, natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat. Để truyền liên tục: Hòa tan 300 mg trong 150 ml, truyền với tốc độ 10 mg/giờ. Để truyền không liên tục pha loãng 100 mg trong 50 ml, truyền trong 15 phút.

Norepinephrin (adrenalin)

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid và glucose. Truyền qua thiết bị điều chỉnh dịch truyền. Để tiêm thuốc qua một bơm tiêm điện, hòa tan 4 mg norepinephrin acid tartrat với 48 ml dịch truyền. Để truyền qua ống nhỏ giọt hòa tan 40 mg (20 ml dung dịch thuốc) với 480 ml dịch truyền. Truyền thẳng vào cathete tĩnh mạch trung tâm. Tương ky với các chất kiềm.

Oxaliplatin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% để truyền. Không dùng các dịch truyền chứa ion clorid để hòa tan hoặc pha loãng oxaliplatin. Trước tiên hòa tan 50 mg thuốc trong 10 ml nước cất pha tiêm hoặc dung dịch glucose 5%, sau đó pha loãng bằng dịch truyền. Thuốc đã pha loãng ổn định 6 giờ ở nhiệt độ phòng, 24 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh.

Oxytocin

Truyền liên tục trong glucose 5%.

Tốt nhất là truyền thuốc ở nồng độ thích hợp nhờ qua 1 bơm truyền có tốc độ thay đổi. Nếu truyền nhỏ giọt để gây hoặt thúc để pha loãng 5 đơn vị trong 500 ml dịch truyền. Để điều trị chảy máu tử cung sau đẻ, pha loãng 5 - 20 đơn vị trong 500 ml. Nếu dùng liều cao trong các trường hợp kéo dài (ví dụ: Thai chết lưu hoặc sảy thai không tránh được hoặc chảy máu sau khi đẻ) dùng thể tích nhỏ dịch truyền điện giải (không dùng glucose 5%) truyền với nồng độ cao hơn khi dùng gây hoặt thúc để. Phải theo dõi chặt chẽ tình trạng nước và điện giải của người bệnh.

Paclitaxel

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Nồng độ thuốc trong dịch pha loãng cuối cùng 0,3 - 1,2mg/ml. Tránh ánh sáng, không bảo quản trong tủ lạnh. Không để dịch truyền tiếp xúc với PVC.

Pamidronat dinatri

Truyền liên tục trong natri clorid 0,9%. Trước tiên pha với nước cất tiêm (15 mg trong 5 ml, 30 - 90 mg trong 10 ml). Pha loãng với dịch truyền tới nồng độ không quá 60 mg trong 250 ml. Truyền với tốc độ theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Không được truyền với các dịch truyền chứa calci.

Pemetrexed

Thuốc độc tế bào. Pha loãng trong natri clorid 0,9% để truyền. Không được pha loãng với dịch truyền chứa ion Ca⁺⁺. Trước tiên hòa tan 500 mg thuốc trong 20 ml dung dịch natri clorid 0,9%, sau đó mới pha loãng tiếp. Dung dịch pha loãng ổn định trong 24 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh hoặc nhiệt độ phòng.

Pentamidin isethionat

Truyền không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Đầu tiên hòa tan trong nước cất pha tiêm (300 mg trong 3 - 5 ml) sau đó pha loãng trong 50 - 250 ml. Truyền ít nhất trong 60 phút.

Phenylephrin hydrochlorid

Truyền không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Pha loãng 10 mg trong 500 mg dịch truyền.

Phytomenadion (chất dẫn hồn hợp mixen)

Truyền không liên tục trong glucose 5%. Pha loãng với 55 ml. Có thể tiêm vào phần thấp nhất của bộ truyền dịch.

Piperacilin natri

Truyền không liên tục trong glucose 5%, natri clorid 0,9%, Ringer lactat hoặc nước cất pha tiêm.

Thể tích tối thiểu: 50 ml. Truyền từ 20 - 40 phút.

Piperacilin/tazobactam

Truyền không liên tục trong glucose 5%, natri clorid 0,9% hoặc nước cất pha tiêm. Pha với nước cất pha tiêm hoặc natri clorid 0,9% (2,25 g trong 10 ml, 4,5 g trong 20 ml) sau đó pha loãng ít nhất tới 50 ml với dịch truyền. Truyền trong khoảng 20 - 30 phút.

Procainamid hydrochlorid

Truyền liên tục hoặc ngắt quãng trong glucose 5%. Để duy trì, pha loãng tới nồng độ 2 mg/ml và truyền với tốc độ 1 - 3 ml/phút hoặc 4 mg/ml và với tốc độ 0,5 - 1,5 ml/phút.

Propofol (nhũ dịch)

Dựa thuốc qua ống nhỏ giọt trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Tiêm thuốc qua ống chữ Y ở đoạn gần noi tiêm.

Truyền liên tục trong glucose 5%. Pha loãng tới nồng độ không dưới 2 mg/ml. Dùng thiết bị thích hợp để theo dõi tốc độ truyền. Dùng các bình thủy tinh hoặc PVC (nếu dùng túi PVC thì cần phải đầy, rút bớt thể tích dịch truyền bằng thể tích propofol đưa vào. Truyền thuốc trong vòng 6 giờ tính từ lúc pha. Một cách khác, có thể truyền propofol không pha loãng, nhưng dùng một bơm truyền thích hợp.

Quinin dihydrochlorid

Truyền liên tục trong natri clorid 0,9%. Truyền trong 4 giờ.

Ranitidin hydrochlorid

Truyền không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat.

Rifampicin

Truyền không liên tục trong glucose 5% và 10%, natri clorid 0,9% hoặc Ringer. Pha với dung môi đi kèm, sau đó pha loãng với 250 ml hoặc 500 ml dịch truyền. Truyền trong 2 - 3 giờ.

Rituximab

Thuốc độc tế bào. Pha loãng với natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để truyền. Dịch pha loãng ổn định trong vòng 24 giờ sau khi pha ở nhiệt độ phòng hoặc bảo quản trong tủ lạnh.

Rocuronium bromid

Truyền liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Salbutamol sulfat

Truyền liên tục trong glucose 5%. Để làm giãn phế quản, pha loãng 5 mg với 500 ml glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Trong chuyển dạ sớm: Pha loãng với glucose 5% tới nồng độ không quá 500 microgam/ml (tốt nhất truyền thể tích nhỏ) có thiết bị theo dõi việc truyền dịch. Cần theo dõi chặt chẽ tình trạng nước và điện giải của người bệnh.

Sotalol hydrochlorid

Truyền liên tục hoặc không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Pha loãng tới nồng độ từ 0,01 đến 2 mg/ml.

Streptokinase

Truyền liên tục hoặc không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Sulfadiazin natri

Truyền liên tục trong natri clorid 0,9%. Thể tích dịch truyền: 500 ml. Thuốc trong ống có pH trên 10.

Suxamethonium clorid

Truyền liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Teniposid

Thuốc độc tế bào. Pha loãng với glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Dung dịch thuốc ban đầu là dạng dung dịch trong dầu, chỉ dùng bao bì đựng, dụng cụ pha chế bằng thủy tinh hoặc chất dẻo polyolefin. Nồng độ thuốc cuối cùng trong dịch pha loãng 0,1 mg/ml. Ốn định 24 giờ ở nhiệt độ phòng sau khi pha loãng; không để trong tủ lạnh. Tránh để thuốc tiếp xúc với PVC trong khi truyền.

Terbutalin sulfat

Truyền liên tục trong glucose 5%. Để làm giãn phế quản: Pha loãng 1,5 - 2,5 mg với 500 ml glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% và truyền trong 8 đến 10 giờ. Trong chuyển dạ sớm, pha loãng trong glucose 5% và truyền qua thiết bị điều chỉnh dịch truyền, tốt nhất là dùng 1 bơm tiêm điện. Nếu có bơm tiêm điện, pha loãng tới nồng độ 100 microgam/ml. Nếu không có bơm tiêm điện pha loãng tới nồng độ 10 microgam/ml. Cần quan tâm theo dõi tình trạng nước và điện giải của người bệnh.

Thiotepa

Thuốc độc tế bào. Pha loãng với natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hòa tan thuốc vào trong 1,5 ml nước cất pha tiêm, sau đó pha loãng bằng dịch truyền. Sử dụng ngay sau khi pha loãng.

Ticarcillin natri/acid clavulanic

Truyền không liên tục trong glucose 5% hoặc nước cất tiêm. Thể tích glucose 5% từ 50 - 150 ml (phụ thuộc liều dùng) hoặc nước cất tiêm 25 - 100 ml. Truyền trong 30 đến 40 phút.

Tobramycin sulfat

Truyền không liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Với người lớn truyền không liên tục 50 - 100 ml (trẻ em thể tích nhỏ hơn tương ứng). Truyền trong 20 đến 60 phút.

Topotecan

Thuốc độc tế bào. Pha loãng với natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hoàn nguyên 4 mg thuốc với 4 ml nước cất pha tiêm, sau đó mới pha loãng bằng dịch truyền đến nồng độ cuối cùng 0,1 mg/ml. Dịch pha loãng ổn định trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ

phòng.

Trastuzumab

Thuốc độc tế bào. Pha loãng với natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hòa tan 440 mg thuốc trong 20 ml nước cất pha tiêm, sau đó pha loãng bằng dịch truyền (không được lắc), không dùng dịch truyền có chứa glucose để pha loãng. Ốn định 24 giờ sau khi pha loãng.

Trimethoprim lactat

Qua ống nhỏ giọt trong glucose 5%, natri clorid 0,9%, Ringer hoặc Ringer lactat.

Urokinase

Truyền liên tục trong natri clorid 0,9%.

Vancomycin hydrochlorid

Truyền không liên tục trong glucose 5%, hoặc natri clorid 0,9%. Pha 500 mg với 10 ml nước cất tiêm và pha loãng tới 100 - 200 ml với dịch truyền. Truyền trong ít nhất 60 phút (không nên vượt quá 10 mg/phút khi dùng liều trên 500 mg thuốc). Chỉ truyền liên tục nếu khi không thể tiến hành truyền không liên tục.

Valproat natri

Truyền liên tục hoặc không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Pha với dung môi đi kèm sau đó pha loãng với dịch truyền.

Vasopressin

Truyền không liên tục trong glucose 5%. Pha với nồng độ 20 đơn vị/100 ml, truyền trong 15 phút.

Vecuronium bromid

Truyền liên tục trong glucose 5%, hoặc natri clorid 0,9% hoặc Ringer. Pha với dung môi đi kèm.

Vinblastin

Thuốc độc tế bào.

Pha thuốc với natri clorid 0,9% ngay trước khi sử dụng. Tiêm tĩnh mạch trực tiếp hoặc bơm vào dịch natri clorid 0,9% đang truyền. Thời gian đưa thuốc vào khoảng 1 phút.

Vincristin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng với glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. pH của dịch truyền dùng pha loãng thuốc là 3,5 - 5,5. Tiêm tĩnh mạch trực tiếp hoặc bơm vào dịch natri clorid 0,9% hay glucose 5% đang truyền.

Vindesin

Thuốc độc tế bào. Pha loãng với glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Trước tiên hòa tan 5 mg thuốc trong 5 ml nước cất pha tiêm, sau đó pha loãng bằng dịch truyền. Ốn định trong 24 giờ sau khi pha loãng, tránh ánh sáng.

Vinorelbine

Thuốc độc tế bào. Pha loãng với glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền. Tương tự với dung dịch kiềm. Ốn định 24 giờ ở nhiệt độ phòng sau khi loãng, tránh ánh sáng. Đưa thuốc trong vòng 6 - 10 phút.

Vitamin B và C

Truyền không liên tục hoặc qua ống nhỏ giọt trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Thuốc trong ống được hòa trộn, pha loãng và truyền ngay. Truyền trong 10 phút.

Vitamin (hỗn hợp)

Truyền không liên tục trong glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Đầu tiên hòa tan trong 5 ml nước cất pha tiêm (hoặc dịch truyền), sau đó pha loãng với dịch truyền. Thể tích 500 - 1 000 ml, truyền trong 2 - 3 giờ.

Zidovudin

Truyền không liên tục trong glucose 5%. Pha loãng tới nồng độ 2 mg/ml hoặc 4 mg/ml và truyền trên 1 giờ.

PHỤ LỤC 3: PHÂN LOẠI THUỐC THEO MÃ GIẢI PHẪU - ĐIỀU TRỊ - HÓA HỌC
(ANATOMICAL THERAPEUTIC CHEMICAL CODE) (MÃ ATC)

1. GIỚI THIỆU CHUNG

Từ năm 1981 Tổ chức y tế thế giới đã xây dựng hệ thống phân loại thuốc theo hệ thống Giải phẫu - Điều trị - Hóa học (gọi tắt là hệ thống phân loại theo mã ATC) cho những thuốc đã được Tổ chức Y tế thế giới công nhận và khuyến khích các nước trên thế giới cùng sử dụng.

Trong hệ thống phân loại theo mã ATC, thuốc được phân loại theo các nhóm khác nhau dựa trên các đặc trưng: Bộ phận cơ thể hoặc hệ thống cơ quan trong đó thuốc có tác dụng, đặc tính điều trị của thuốc và nhóm công thức hóa học của thuốc. Mã ATC giúp cho các bác sĩ, dược sĩ trước khi chỉ định hoặc phân phối thuốc hiểu một cách tổng quát tác dụng của thuốc tác động vào hệ thống cơ quan

trong cơ thể, tác dụng điều trị và nhóm công thức hóa học của thuốc để định hướng việc sử dụng thuốc trong điều trị cho người bệnh, tăng cường hiệu quả và tránh nhầm lẫn.

Cấu trúc mã ATC

Mã ATC là một mã số đặt cho từng loại thuốc (theo tên chung quốc tế), được cấu tạo bởi 5 nhóm ký hiệu, ví dụ Paracetamol được mã hóa là N02BE01.

1. Nhóm ký hiệu đầu tiên (ký hiệu giải phẫu): Bao gồm các chữ cái tiếng Anh (viết hoa) để chỉ cơ quan trong cơ thể mà thuốc sẽ tác dụng, vì vậy gọi là mã giải phẫu. Có 14 nhóm ký hiệu giải phẫu như sau:

STT	Tên cơ quan giải phẫu	Ký hiệu
1	Đường tiêu hóa và chuyển hóa (Alimentary tract and metabolism)	A
2	Máu và cơ quan tạo máu (Blood and blood-forming organs)	B
3	Hệ tim mạch (Cardiovascular system)	C
4	Thuốc dùng trên da (Dermatologicals)	D
5	Hệ tiết niệu sinh dục và hormon sinh dục (Genito urinary system and sex hormones)	G
6	Các chế phẩm hormon dùng toàn thân ngoại trừ hormon sinh dục và insulin (Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins)	H
7	Thuốc kháng khuẩn dùng toàn thân (Antimicrobials for systemic use)	J
8	Thuốc chống ung thư và tác nhân điều hòa miễn dịch (Antineoplastic and immunomodulating agents)	L
9	Hệ cơ - xương (Musculo-skeletal system)	M
10	Hệ thần kinh (Nervous system)	N
11	Thuốc chống ký sinh trùng (Antiparasitic products, insecticides and repellents)	P
12	Hệ hô hấp (Respiratory system)	R
13	Giác quan (Sensory organs)	S
14	Các thuốc khác (Various)	V

2. Nhóm ký hiệu thứ hai: Là một nhóm hai chữ số, bắt đầu từ số 01 nhằm chỉ chi tiết hơn về giải phẫu và định hướng một phần về điều trị. Như trong nhóm các thuốc tác động trên hệ thần kinh (N) thì N01 là các thuốc mê, N02 là các thuốc giảm đau, N03 là các thuốc chống động kinh.

3. Nhóm ký hiệu thứ ba: Là một chữ cái bắt đầu từ chữ A, phân nhóm tác dụng điều trị/dược lý của thuốc. Ví dụ: Trong nhóm N01 thì N01A là thuốc gây mê, N01B là thuốc gây tê, N02A là các thuốc nhóm opioid.

4. Nhóm ký hiệu thứ tư: Là một chữ cái bắt đầu từ A, phân nhóm tác dụng điều trị/dược lý/hóa học của thuốc. Ví dụ: Trong N01A là thuốc gây mê, có N01AA là các thuốc gây mê thuộc nhóm ether, N01AB là các thuốc gây mê thuộc nhóm halogen, N01AF là các thuốc gây mê thuộc nhóm barbiturat.

5. Nhóm ký hiệu thứ năm: Là nhóm gồm hai chữ số bắt đầu từ 01, nhằm chỉ tên thuốc cụ thể ứng với công thức hóa học, tác dụng điều trị đối với hệ thống cơ quan cụ thể trong cơ thể. Ví dụ N02BE01 là paracetamol có công thức hóa học thuộc nhóm anilid, có tác dụng điều trị giảm đau, hạ nhiệt.

N02BE01 trong đó:

N là thuốc tác động lên hệ thần kinh.

02 là thuốc thuộc nhóm giảm đau.

B là thuốc thuộc nhóm giảm đau hạ nhiệt, không thuộc nhóm thuốc phiện.

E là thuốc có công thức hóa học thuộc nhóm anilid.

01 là thuốc có tên paracetamol.

Nguyên tắc phân loại

Các dược phẩm được phân loại dựa trên tác dụng điều trị chính của hoạt chất, trên nguyên tắc cơ bản là chỉ có một mã ATC cho mỗi công thức thuốc.

Vì mã ATC được xếp theo tác dụng điều trị và cơ quan thuốc tác động, nên một thuốc có thể có nhiều mã ATC nếu thuốc đó có nhiều chỉ định điều trị khác nhau, hoặc có các nồng độ, các công thức điều chế với những tác dụng điều trị khác nhau rõ. Ví dụ: Prednisolon có mã C (tim mạch), D (ngoài da), R (hệ hô hấp), S (giác quan).

Một thuốc phối hợp với một thuốc khác cũng có mã riêng. Ví dụ: Prednisolon kết hợp với kháng sinh để dùng ngoài da thì cũng có mã khác.

Thuốc được bào chế trong một hỗn hợp nhiều thành phần cũng có mã riêng. Điều đó giúp cho các thày thuốc có định hướng chi tiết hơn khi sử dụng.

Những thuốc hỗn hợp nhiều thành phần được mã hóa theo tác dụng chủ yếu, nhưng mã thứ năm của thuốc thường xếp từ 50 trở đi.

Hướng dẫn tra cứu

Dưới đây là danh mục các thuốc gốc có trong Dược thư quốc gia Việt Nam lần xuất bản thứ 2 (DTQGVN 2) phân loại theo mã ATC.

2. DANH MỤC THUỐC PHÂN LOẠI THEO MÃ ATC

A ĐƯỜNG TIÊU HÓA VÀ CHUYỂN HÓA

A01 NHA KHOA

A01A **Nha khoa**

A01AB *Thuốc chống nhiễm khuẩn và sát trùng để điều trị tại chỗ ở miệng*

02 Hydrogen peroxid

03 Clorhexidin

04 Amphotericin

08 Neomycin

09 Miconazol

10 Natamycin

13 Tetracyclin

17 Metronidazol

18 Clotrimazol

22 Doxycyclin

23 Minocyclin

A01AC Các corticosteroid để điều trị tại chỗ ở miệng

01 Triamcinolon

02 Dexamethason

03 Hydrocortison

A01AD Các thuốc khác để điều trị tại chỗ ở miệng

01 Epinephrin (Adrenalin)

05 Acid acetylsalicylic

A02 THUỐC ĐIỀU TRỊ CÁC RỐI LOẠN LIÊN QUAN ĐẾN ACID

A02A Kháng acid

A02AA Các hợp chất của magnesi

01 Magnesi carbonat

02 Magnesi oxyd

04 Magnesi hydroxyd

05 Magnesi silicat

A02AB Các hợp chất của nhôm

01 Nhôm hydroxyd

03 Nhôm phosphat

A02B Thuốc điều trị loét dạ dày - tá tràng và bệnh trào ngược dạ dày - thực quản

A02BA Đối kháng thụ thể H₂

01 Cimetidin

02 Ranitidin

03 Famotidin

04 Nizatidin

A02BB Các prostaglandin

01 Misoprostol

A02BC Các thuốc ức chế bom proton

01 Omeprazol

02 Pantoprazol

03 Lansoprazol

04 Rabeprazol

05 Esomeprazol

A02B X Các thuốc khác chống loét dạ dày - tá tràng và bệnh trào ngược dạ dày - thực quản

02 Sucralfat

05 Bismuth subcitrat

A03 THUỐC ĐIỀU TRỊ CÁC RỐI LOẠN CHỨC NĂNG NẮNG DẠ DÀY - RUỘT

A03A Thuốc điều trị rối loạn chức năng ruột

A03AD Papaverin và dẫn chất

01 Papaverin

A03AX Thuốc khác điều trị rối loạn chức năng ruột

08 Alverin citrat

A03B Benladon và dẫn chất, đơn thuần

A03BA Alcaloid của benladon, các amin bậc 3

01 Atropin

03 Hyoscyamin

A03BB Các alcaloid bán tổng hợp của Benladon, hợp chất amoni bậc 4

	01 Butylscopolamin	04 Atapulgite
A03F	Thuốc thúc đẩy nhu động dạ dày - ruột	Thuốc ức chế nhu động ruột
A03FA	<i>Thuốc thúc đẩy nhu động dạ dày - ruột</i>	<i>Thuốc ức chế nhu động ruột</i>
	01 Metoclopramid	02 Thuốc phiện
	02 Cisaprid	03 Loperamide
	03 Domperidon	
A04	THUỐC CHỐNG NÔN VÀ CHỐNG BUỒN NÔN	Các thuốc chống viêm đường ruột
A04A	Thuốc chống nôn và chống buồn nôn	<i>Corticosteroid tác dụng tại chỗ</i>
A04AA	<i>Các chất đối kháng serotonin (5HT₃)</i>	
	01 Ondansetron	01 Prednisolon
A05	THUỐC ĐIỀU TRỊ MẬT VÀ GAN	02 Hydrocortison
A05A	Thuốc điều trị mật	04 Betamethason
A05AA	<i>Chέ phẩm acid mật</i>	05 Tixocortol pivalat
	01 Acid chenodeoxycholic	06 Budesonid
A06	THUỐC NHUẬN TRÀNG	07 Beclometason
A06A	Thuốc nhuận tràng	
A06AA	<i>Thuốc làm mềm và làm tròn</i>	<i>Acid aminosalicylic và các chất tương tự</i>
	01 Parafin lỏng	01 Sulfasalazin
	02 Docusat natri	02 Mesalazin
A06AB	<i>Thuốc nhuận tràng tiếp xúc</i>	
	02 Bisacodyl	Vì sinh vật chống ỉa chảy
	08 Natri picosulfat	<i>Vì sinh vật chống ỉa chảy</i>
A06AD	<i>Thuốc nhuận tràng thẩm thấu</i>	01 Lactobacillus acidophilus
	01 Magnesi carbonat	
	02 Magnesi oxyd	THUỐC CHỐNG ĐÁI THÁO ĐƯỜNG
	11 Lactulose	
	16 Manitol	Insulin và các chất tương tự
A06AG	<i>Thuốc thụt</i>	<i>Insulin và các chất tương tự dùng đường tiêm, tác dụng nhanh</i>
	02 Bisacodyl	01 Insulin (người)
	04 Glycerol	02 Insulin (bò)
	07 Sorbitol	03 Insulin (lợn)
A06AX	<i>Thuốc nhuận tràng khác</i>	04 Insulin lispro
	01 Glycerol	
A07	THUỐC TRỊ TIÊU CHÂY, VIÊM/NHIỄM ĐƯỜNG RUỘT	<i>Insulin và các chất tương tự dùng đường tiêm, tác dụng trung bình</i>
A07A	Thuốc chống nhiễm khuẩn đường ruột	01 Insulin (người)
A07AA	<i>Các thuốc kháng sinh</i>	02 Insulin (bò)
	01 Neomycin	03 Insulin (lợn)
	02 Nystatin	04 Insulin lispro
	03 Natamycin	
	04 Streptomycin	<i>Insulin và các chất tương tự dùng đường tiêm, tác dụng trung bình kết hợp với tác dụng nhanh</i>
	05 Polymyxin B	01 Insulin (người)
	07 Amphotericin	02 Insulin (bò)
	08 Kanamycin	03 Insulin (lợn)
	09 Vancomycin	04 Insulin lispro
	10 Colistin	
A07AC	<i>Dẫn chất của imidazol</i>	<i>Insulin và các chất tương tự dùng đường tiêm, tác dụng kéo dài</i>
	01 Miconazol	01 Insulin (người)
A07B	Chất hấp phụ đường ruột	02 Insulin (bò)
A07BA	<i>Than hoạt</i>	03 Insulin (lợn)
	01 Than y học	
A07BC	<i>Những chất hấp phụ đường ruột khác</i>	<i>Insulin và các chất tương tự dùng đường hít</i>
		01 Insulin (người)
		Thuốc giảm glucose huyết, trừ insulin
		Các biguanid
		02 Metformin
		<i>Các sulfonamid, dẫn chất của urê</i>
		01 Glibenclamid
		02 Clorpropamid

	03 Tolbutamid	B01AA Các chất đối kháng vitamin K
	07 Glipizid	03 Warfarin
	09 Gliclazid	07 Acenocoumarol
	12 Glimepirid	
A10BF	<i>Chất ức chế alpha glucosidase</i>	<i>B01AB Nhóm heparin</i>
	01 Acarbose	01 Heparin
A10BG	<i>Các thiazolidinedion</i>	04 Dalteparin
	02 Rosiglitazon	05 Enoxaparin natri
A10BH	<i>Các chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4)</i>	06 Nadroparin calci
	01 Sitagliptin	B01AC <i>Chất chống kết tập tiểu cầu trừ heparin</i>
	03 Saxagliptin	04 Clopidogrel
A10BX	<i>Các thuốc giảm glucose huyết khác, trừ insulin</i>	05 Ticlopidin
	02 Repaglinid	06 Acid acetylsalicylic
A11	VITAMIN	07 Dipyridamol
A11C	Vitamin A và D, các dạng kết hợp vitamin A và D	23 Cilostazol
A11CA	<i>Vitamin A, đơn thuần</i>	
	01 Retinol (vitamin A)	<i>B01AD Các enzym</i>
A11CC	<i>Vitamin D và các chất tương tự</i>	01 Streptokinase
	01 Ergocalciferol	02 Alteplase
	05 Colecalciferol	04 Urokinase
	06 Calcifediol	
A11D	Vitamin B₁ đơn thuần và dạng kết hợp với vitamin B₆ và B₁₂	B02 THUỐC CÀM MÁU
A11DA	<i>Vitamin B₁ đơn thuần</i>	B02A Thuốc chống tiêu fibrin
	01 Thiamin (vitamin B ₁)	<i>B02AA Các amino acid</i>
A11G	Acid ascorbic (vitamin C), bao gồm cả dạng kết hợp	01 Acid aminocaproic
A11GA	<i>Acid ascorbic (vitamin C) đơn thuần</i>	02 Acid tranexamic
	01 Acid ascorbic (vitamin C)	B02B Vitamin K và các chất cầm máu khác
A11H	Các vitamin đơn thuần khác	<i>B02BA Vitamin K</i>
A11HA	<i>Các vitamin đơn thuần khác</i>	01 Phytomenadion
	01 Nicotinamid (vitamin PP)	<i>B02BC Các thuốc cầm máu tại chỗ</i>
	02 Pyridoxin (vitamin B ₆)	09 Epinephrin (Adrenalin)
	03 Tocopherol (vitamin E)	
	04 Riboflavin (vitamin B ₂)	<i>B02BX Các thuốc cầm máu toàn thân khác</i>
	05 Biotin	01 Etamsylat
	30 Dexpanthenol	B03 THUỐC CHỐNG THIẾU MÁU
	31 Calci pantothenat	B03A Chế phẩm chửa sắt
A12	THUỐC BỔ SUNG KHOÁNG CHẤT	<i>B03AA Sắt (II), các chế phẩm uống</i>
A12A	Calci	07 Sắt (II) sulfat
A12AA	<i>Calci</i>	<i>B03AD Sắt kết hợp với acid folic</i>
	03 Calci gluconat	03 Sắt (II) sulfat
	05 Calci lactat	B03B Vitamin B₁₂ và acid folic
	07 Calci clorid	<i>B03BA Vitamin B₁₂ (cyanocobalamin và các dẫn chất)</i>
A12B	Kali	01 Cyanocobalamin
A12BA	<i>Kali</i>	03 Hydroxocobalamin
	01 Kali clorid	<i>B03BB Acid folic và các dẫn chất</i>
A12C	Thuốc bổ sung khoáng chất khác	01 Acid folic
A12CA	<i>Natri</i>	B03X Các thuốc chống thiếu máu khác
	01 Natri clorid	<i>B03XA Các thuốc chống thiếu máu khác</i>
		01 Erythropoietin
B	MÁU VÀ CO QUAN TẠO MÁU	B05 CÁC CHẤT THAY THẾ MÁU VÀ DỊCH TRUYỀN
B01	THUỐC CHỐNG HUYẾT KHỐI	B05A Máu và các sản phẩm liên quan
B01A	Thuốc chống huyết khối	<i>B05AA Các chất thay thế máu và các thành phần protein huyết tương</i>
		01 Albumin
		05 Dextran
		06 Polygelin

B05B	Dịch truyền tĩnh mạch	24 Epinephrin (Adrenalin)
B05BC	Các dung dịch lợi tiểu thẩm thấu	C01CE Các chất úc ché phosphodiesterase
	01 Manitol	02 Milrinon
	02 Urê (Carbamid)	C01D Các chất giãn mạch dùng trong bệnh tim
B05C	Các dung dịch tưới rữa	C01DA Các nitrat hữu cơ
B05CA	Chống nhiễm khuẩn	02 Glyceryl trinitrat
	02 Clorhexidin	08 Isosorbid dinitrat
	09 Neomycin	C01DX Các chất giãn mạch khác dùng trong bệnh tim
B05CB	Dung dịch muối	16 Nicorandil
	01 Natri clorid	C01E Các thuốc tim mạch khác
	04 Natri bicarbonat	C01EB Các thuốc tim mạch khác
B05CX	Các dung dịch tưới rửa khác	03 Indometacin
	01 Glucose	10 Adenosin
	02 Sorbitol	15 Trimetazidin
	03 Glycin	16 Ibuprofen
	04 Manitol	C02 THUỐC CHỐNG TĂNG HUYẾT ÁP
B05X	Dịch truyền tĩnh mạch bổ sung	C02A Thuốc kháng adrenergic tác dụng trung ương
B05XA	Dịch truyền bổ sung chất điện giải	C02AA Alkaloid của Dừa cạn
	01 Kali clorid	02 Reserpin
	02 Natri bicarbonat	C02AB Methylldopa
	03 Natri clorid	01 Methylldopa (tả tuyề)
	07 Calci clorid	02 Methylldopa (racemic)
B06	THUỐC KHÁC VỀ HUYẾT HỌC	C02AC Các chất chủ vận thụ thể imidazolin
B06A	Thuốc khác về huyết học	01 Clonidin
B06AA	Các enzym	C02C Thuốc kháng adrenergic, tác dụng ngoại vi
	03 Hyaluronidase	C02CA Thuốc đổi kháng thụ thể alpha-adrenergic
	04 Chymotrypsin	01 Prazosin
C	HỆ TIM MẠCH	04 Doxazosin
C01	THUỐC ĐIỀU TRỊ TIM	C02CC Dẫn chất guanidin
C01A	Các glycosid tim	02 Guanethidin
C01AA	Các digitalis glycosid	C02D Các chất tác dụng trên cơ trơn tiêu động mạch
	04 Digitoxin	C02DB Dẫn chất Hydrazinophthalazin
	05 Digoxin	02 Hydralazin
C01B	Thuốc chống loạn nhịp nhóm I và III	C02DD Dẫn chất nitrofericyanid
C01BA	Chống loạn nhịp nhóm Ia	01 Natri nitroprusiat
	02 Procainamid	C03 THUỐC LỢI TIỀU
	03 Disopyramid	C03A Thuốc lợi tiểu yếu, các thiazid
C01BB	Chống loạn nhịp nhóm Ib	C03AA Các thiazid, đơn thuần
	01 Lidocain	03 Hydrochlorothiazid
	02 Mexiletin	04 Clorothiazid
C01BC	Chống loạn nhịp nhóm Ic	C03B Thuốc lợi tiểu yếu, ngoài thiazid
	03 Propafenon	C03BA Các sulfonamid, đơn thuần
	04 Flecainid	04 Clortalidon
C01BD	Thuốc chống loạn nhịp nhóm III	11 Indapamid
	01 Amiodaron	C03C Thuốc lợi tiểu mạnh
C01C	Thuốc kích thích tim, trừ các glycosid tim	C03CA Các sulfonamid, đơn thuần
C01CA	Các chất adrenergic và dopaminergic	01 Furosemid
	02 Isoprenalin	C03CC Dẫn chất của acid aryloxyacetic
	03 Norepinephrin	01 Acid ethacrynic (acid etacrynic)
	04 Dopamin	C03D Thuốc lợi tiểu giữ kali
	06 Phenylephrin hydrochlorid	C03DA Thuốc đổi kháng aldosteron
	07 Dobutamin	01 Spironolacton

C03DB	Các thuốc lợi tiểu khác giữ kali	05 Nifedipin 06 Nimodipin 13 Lercanidipin
01	Amilorid	
02	Triamteren	
C04	THUỐC GIĂN MẠCH NGOẠI BIÊN	
C04A	Thuốc giãn mạch ngoại biên	
C04AB	<i>Dẫn chất imidazolin</i>	
01	Phentolamin	
02	Tolazolin hydrochlorid	
C04AD	<i>Dẫn chất purin</i>	
03	Pentoxifylin	
C05	THUỐC BẢO VỆ THÀNH MẠCH	
C05A	Thuốc điều trị trĩ và nứt hậu môn dùng tại chỗ	
C05AA	<i>Corticosteroid</i>	
01	Hydrocortison	
04	Prednisolon	
05	Betamethason	
06	Fluorometholon	
09	Dexamethason	
10	Fluocinolon acetonid	
C05AD	<i>Thuốc gây tê</i>	
01	Lidocain	
02	tetracain	
05	Procain	
C05AX	<i>Các thuốc khác điều trị trĩ và nứt hậu môn dùng tại chỗ</i>	
04	Kẽm oxyd	
C05B	Thuốc chống gián tĩnh mạch	
C05BA	<i>Các heparin hoặc các heparinoid dùng tại chỗ</i>	
03	Heparin	
C07	THUỐC CHẸN BETA	
C07A	Thuốc chẹn beta	
C07AA	<i>Thuốc chẹn beta, không chọn lọc</i>	
05	Propranolol	
06	Timolol	
07	Sotalol	
12	Nadolol	
C07AB	<i>Thuốc chẹn beta, có chọn lọc</i>	
02	Metoprolol	
03	Atenolol	
05	Betaxolol	
07	Bisoprolol	
09	Esmolol	
C07AG	<i>Thuốc chẹn alpha và beta</i>	
01	Labetalol	
02	Carvedilol	
C08	THUỐC CHẸN CALCI	
C08C	Thuốc chẹn calci chọn lọc có tác dụng chính trên mạch	
C08CA	<i>Dẫn chất dihydropyridin</i>	
01	Amlodipin	
02	Felodipin	
03	Isradipin	
04	Nicardipin	
C08CB	<i>Dẫn chất phenylalkylamin</i>	
01	Verapamil	
C08DB	<i>Dẫn chất benzothiazepin</i>	
01	Diltiazem	
C09	THUỐC TÁC DỤNG TRÊN HỆ RENIN - ANGIOTENSIN	
C09A	Thuốc ức chế ACE, đơn thuần	
C09AA	<i>Các thuốc ức chế ACE, đơn thuần</i>	
01	Captopril	
02	Enalapril	
03	Lisinopril	
04	Perindopril	
05	Ramipril	
06	Quinapril	
07	Benazepril	
16	Imidapril	
C09C	Các chất đối kháng angiotensin II, đơn thuần	
C09CA	<i>Các chất đối kháng angiotensin II, đơn thuần</i>	
01	Losartan	
03	Valsartan	
04	Irbesartan	
06	Candesartan cilexetil	
07	Telmisartan	
C10	THUỐC ĐIỀU CHỈNH LIPID	
C10A	Thuốc điều chỉnh lipid, đơn thuần	
C10AA	<i>Thuốc ức chế HMG CoA reductase</i>	
01	Simvastatin	
02	Lovastatin	
03	Pravastatin	
05	Atorvastatin	
C10AB	<i>Các fibrat</i>	
01	Clofibrat	
02	Bezafibrat	
04	Gemfibrozil	
05	Fenofibrat	
08	Ciprofibrat	
D DA LIỄU		
D01	THUỐC KHÁNG NẤM DÙNG NGOÀI DA	
D01A	Thuốc kháng nấm dùng tại chỗ	
D01AA	<i>Các kháng sinh</i>	
01	Nystatin	
02	Natamycin	
08	Griseofulvin	
D01AC	<i>Các dẫn chất imidazol và triazol</i>	
01	Clotrimazol	
02	Miconazol	
03	Econazol	

07	Tioconazol	01	Acid fusidic
08	Ketoconazol	02	Cloramphenicol
15	Fluconazol	04	Neomycin
D01AE	Các thuốc kháng nấm khác dùng tại chỗ	05	Bacitracin
02	Tím gentian	07	Gentamicin
12	Acid salicylic	09	Mupirocin
13	Selen sulfid	12	Amikacin
15	Terbinafin hydrochlorid	D006B	Hoá trị liệu dùng tại chỗ
21	Flucytosin	D006BA	<i>Các sulfonamid</i>
D01B	Thuốc kháng nấm dùng toàn thân	01	Bạc sulfadiazin
D01BA	<i>Các thuốc kháng nấm dùng tại chỗ</i>	D006BB	<i>Các thuốc kháng virus</i>
01	Griseofulvin	01	Idoxuridin
02	Terbinafin hydrochlorid	03	Aciclovir
D02	THUỐC LÀM TRÒN VÀ THUỐC BẢO VỆ DA	04	Podophyllotoxin (Nhựa podophylum)
D02B	Thuốc bảo vệ chống tia tử ngoại	D006BX	<i>Các hóa trị liệu khác</i>
D02BA	<i>Thuốc bảo vệ chống tia tử ngoại dùng tại chỗ</i>	01	Metronidazol
01	Acid para-aminobenzoic	D007	CÁC CORTICOSTEROID DÙNG TRONG DA LIỄU
D03	THUỐC ĐIỀU TRỊ VÉT THƯƠNG VÀ LOÉT DA	D007A	Các corticosteroid, đơn thuần
D03A	Thuốc làm sẹo	D007AA	<i>Các corticosteroid hoạt tính yếu (nhóm I)</i>
D03AX	<i>Những thuốc làm sẹo khác</i>	01	Methylprednisolon
03	Dexpanthenol	02	Hydrocortison
04	Calci pantothenat	03	Prednisolon
D04	THUỐC CHỐNG NGỦA, BAO GỒM KHÁNG HISTAMIN, GÂY TÊ ...	D007AB	<i>Các corticosteroid hoạt tính trung bình (nhóm II)</i>
D04A	Thuốc chống ngứa, bao gồm kháng histamin, gây tê...	09	Triamcinolon
D04AA	<i>Kháng histamin dùng tại chỗ</i>	19	Dexamethason
10	Promethazin	D007AC	<i>Các corticosteroid hoạt tính mạnh (nhóm III)</i>
32	Diphenhydramin	01	Betamethason
D04AB	<i>Các thuốc gây tê dùng tại chỗ</i>	04	Fluocinolon acetonid
01	Lidocain	09	Budesonid
06	Tetracain	13	Mometason
D05	THUỐC TRỊ VÁY NÉN	15	Beclometason
D05A	Thuốc trị vảy nến dùng tại chỗ	17	Fluticasone
D05AC	<i>Dẫn chất antracen</i>	D007AD	<i>Các corticosteroid hoạt tính rất mạnh (nhóm IV)</i>
01	Dithranol	01	Clobetasol propionat
D05AD	<i>Các proralen dùng tại chỗ</i>	D007X	Corticosteroid, các dạng kết hợp khác
02	Methoxsalen	D007XA	<i>Các corticosteroid hoạt tính yếu, những dạng kết hợp khác</i>
D05AX	<i>Thuốc trị vảy nến khác dùng tại chỗ</i>	01	Hydrocortison
02	Calcipotriol	02	Prednisolon
D05B	Thuốc trị vảy nến dùng toàn thân	D007XB	<i>Các corticosteroid hoạt tính trung bình, những dạng kết hợp khác</i>
D05BA	<i>Các proralen dùng toàn thân</i>	02	Triamcinolon
02	Methoxsalen	04	Fluorometholon
D05BB	<i>Các retinoid điều trị vảy nến</i>	05	Dexamethason
01	Etretinat	D007XC	<i>Các corticosteroid hoạt tính mạnh, những dạng kết hợp khác</i>
02	Acitretin	01	Betamethason
D06	THUỐC KHÁNG SINH VÀ HÓA TRỊ LIỆU DÙNG TRONG KHOA DA LIỄU	03	Mometason
D06A	Thuốc kháng sinh dùng tại chỗ	D008	THUỐC SÁT KHUẨN VÀ TẨY UẾ
D06AA	<i>Tetracyclin và dẫn chất</i>	D008A	Thuốc sát khuẩn và thuốc tẩy uế
03	Oxytetracyclin	D008AC	<i>Các biguanid và các amidin</i>
04	Tetracyclin	02	Clorhexidin
D06AX	<i>Kháng sinh khác dùng tại chỗ</i>		

<i>D08AG Các chế phẩm chứa iod</i>	02 Clioquinol
02 Povidon - iod	
<i>D08AH Các dẫn chất quinolin</i>	<i>G01AF Các dẫn chất imidazol</i>
30 Clioquinol	01 Metronidazol
<i>D08AX Các chất sát khuẩn và tẩy uế khác</i>	02 Clotrimazol
01 Hydrogen peroxyd	04 Miconazol
D09 BĂNG THUỐC	05 Econazol
D09A Băng thuốc	06 Ornidazol
<i>D09AA Băng thuốc có chứa chất sát khuẩn</i>	08 Tioconazol
02 Acid fusidic	11 Ketoconazol
09 Povidon-iod	
10 Clioquinol	<i>G01AX Các thuốc chống nhiễm khuẩn và sát khuẩn khác</i>
12 Clorhexidin	09 Tím gentian
D10 THUỐC CHỮA TRÚNG CÁ	11 Povidon - iod
D10A Thuốc chữa trứng cá dùng tại chỗ	<i>G01AD Các acid hữu cơ</i>
<i>D10AA Các corticosteroid dùng kết hợp để chữa trứng cá</i>	03 Acid ascorbic
01 Fluorometholon	G02 CÁC THUỐC PHỤ KHOA KHÁC
02 Methylprednisolon	G02A Các thuốc trợ đẻ
03 Dexamethason	<i>G02AB Các alkaloid nấm cựa gà</i>
<i>D10AD Các retinoid dùng tại chỗ để chữa trứng cá</i>	03 Ergometrin (ergonovin)
01 Tretinoïn	<i>G02C Các thuốc phụ khoa khác</i>
02 Retinol	<i>G02CA Thuốc giống thần kinh giao cảm, thuốc ức chế chuyển dạ</i>
<i>D10AE Các peroxyd</i>	03 Fenoterol
01 Benzoyl peroxyd	<i>G02CB Thuốc ức chế prolactin</i>
<i>D10AF Thuốc chống nhiễm khuẩn chữa trứng cá</i>	01 Bromocriptin
01 Clindamycin	<i>G02CC Các thuốc chống viêm dùng đường âm đạo</i>
02 Erythromycin	01 Ibuprofen
03 Cloramphenicol	02 Naproxen
<i>D10AX Thuốc chữa trứng cá khác dùng tại chỗ</i>	G03 HỆ SINH DỤC VÀ CÁC CHẤT ĐIỀU CHỈNH HỆ SINH DỤC
05 Dapson	G03A Thuốc tránh thai hormon dùng toàn thân
D11 CÁC THUỐC KHÁC DÙNG TRONG DA LIỄU	<i>G03AC Các progestogen</i>
D11A Các thuốc khác dùng trong da liễu	01 Norethisteron
<i>D11AC Nước gội đầu có thuốc</i>	03 Levonorgestrel
06 Povidon - iod	05 Megestrol
<i>D11AH Các thuốc dùng trong viêm da dị ứng, trừ corticosteroid</i>	06 Medroxyprogesteron
01 Tacrolimus	<i>G03AD Thuốc tránh thai khẩn cấp</i>
03 Cromolyn	01 Levonorgestrel
<i>D11AX Các thuốc da liễu khác</i>	G03B Các androgen
03 Calci gluconat	<i>G03BA Dẫn chất 3-oxoandrosten (4)</i>
G HỆ SINH DỤC TIẾT NIỆU VÀ CÁC HORMON SINH DỤC	03 Testosteron
G01 THUỐC SÁT KHUẨN VÀ CHỐNG NHIỄM KHUẨN PHỤ KHOA	G03C Các estrogen
G01A Thuốc sát khuẩn và chống nhiễm khuẩn phụ khoa không kết hợp corticosteroid	<i>G03CA Các estrogen tự nhiên và bán tổng hợp, đơn thuần</i>
<i>G01AA Các kháng sinh</i>	01 Ethinylestradiol
01 Nystatin	03 Estradiol
02 Natamycin	04 Estriol
03 Amphotericin	07 Estron
05 Cloramphenicol	57 Estrogen liên hợp
07 Oxytetracyclin	<i>G03CC Các estrogen, dạng kết hợp với các thuốc khác</i>
10 Clindamycin	04 Estron
<i>G01AC Các dẫn chất quinolin</i>	06 Estriol
	G03D Các progestogen
	<i>G03DA Dẫn chất Pregnen (4)</i>
	02 Medroxyprogesteron

	04 Progesteron	02 Oxytocin
G03DB	Dẫn chất pregnadien	H01C Hormon dưới đồi
	02 Megestrol	H01CA <i>Hormon giải phóng gonadotropin</i>
G03DC	Dẫn chất estren	01 Gonadorelin
	02 Norethisteron	H01CB <i>Hormon chống tăng trưởng</i>
G03EK	Androgen và các hormon sinh dục nữ kết hợp với các thuốc khác	02 Octreotid
	01 Methyl testosterone	H02 CÁC CORTICOSTEROID DÙNG TOÀN THÂN
G03G	Gonadotropin và các chất kích thích phóng noãn khác	H02A Các corticosteroid dùng toàn thân, đơn thuần
G03GA	Các gonadotropin	H02AA <i>Các mineralocorticoid</i>
	01 Chorionic gonadotropin	02 Fludrocortison
	02 Human menopausal gonadotropin	H02AB <i>Các glucocorticoid</i>
	03 Serum gonadotropin	01 Betamethason
	04 Urofollitropin	02 Dexamethason
	05 Follitropin alfa	04 Methylprednisolon
	06 Follitropin beta	06 Prednisolon
G03GB	Thuốc tổng hợp kích thích phóng noãn	07 Prednison
	02 Clomifén	08 Triamcinolon
G03X	Các hormon sinh dục và chất điều chỉnh hệ sinh dục khác	09 Hydrocortison
G03XA	Các kháng gonadotropin và các chất tương tự	H03 THUỐC ĐIỀU TRỊ TUYẾN GIÁP
	01 Danazol	H03A Thuốc điều trị tuyến giáp
G04	THUỐC ĐƯỜNG TIẾT NIỆU	H03AA <i>Hormon tuyến giáp</i>
G04B	Các thuốc đường tiết niệu khác bao gồm cả các thuốc chống co thắt	01 Levothyroxin natri
G04BA	Thuốc acid hóa	02 Liothyronin natri
	03 Calci clorid	H03B Thuốc kháng giáp
G04BD	Các thuốc chống co thắt đường niệu	H03BA <i>Thiouracil</i>
	02 Flavoxat	02 Propylthiouracil
	04 Oxybutynin hydrochlorid	03 Benzylthiouracil
G04BE	Thuốc trị loạn chức năng cường	H03BB <i>Các dẫn chất imidazol có lưu huỳnh</i>
	02 Papaverin	01 Carbimazol
	03 Sildenafil	02 Thiamazol
G04BX	Các thuốc đường tiết niệu khác	H04 HORMON TUYẾN TUY
	01 Magnesi hydroxyd	H04A Hormon phân giải glycogen
G04C	Thuốc trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt	H04AA <i>Hormon phân giải glycogen</i>
G04CA	Thuốc đối kháng alpha-adrenoreceptor	01 Glucagon
	01 Alfuzosin hydrochlorid	H05 HĂNG ĐỊNH NỘI MÔI CALCI
	03 Terazosin	H05B Thuốc kháng hormon cận giáp
H	CÁC HORMON DÙNG TOÀN THÂN, TRỪ HORMON SINH DỤC VÀ INSULIN	H05BA <i>Các chế phẩm calcitonin</i>
H01	HORMON TUYẾN YÊN VÀ VÙNG DƯỚI ĐÒI VÀ CÁC CHẤT TƯƠNG TỰ	01 Calcitonin cá hồi (tổng hợp)
H01A	Hormon thùy trước tuyến yên và các chất tương tự	02 Calcitonin lợn (tự nhiên)
H01AA	ACTH	03 Calcitonin người (tổng hợp)
	02 Tetracosactid	J THUỐC KHÁNG KHUẨN DÙNG TOÀN THÂN
H01B	Hormon thùy sau tuyến yên	J01 THUỐC KHÁNG KHUẨN DÙNG TOÀN THÂN
H01BA	Vasopressin và chất tương tự	J01A Các tetracycline
	01 Vasopressin	J01AA <i>Các tetracycline</i>
	02 Desmopressin	02 Doxycycline
H01BB	Oxytocin và chất tương tự	06 Oxytetracycline
		07 Tetracycline
		08 Minocycline
		J01B Các amphenicol
		J01BA <i>Các amphenicol</i>
		01 Cloramphenicol
		J01C Thuốc kháng khuẩn nhóm beta-lactam, các penicillin

<i>J01CA</i>	Các penicilin phô rỗng	<i>J01E</i>	Các sulfonamid và trimethoprim
01	Ampicilin	<i>J01EA</i>	Trimethoprim và dẫn chất
04	Amoxicilin		01 Trimethoprim
12	Piperacilin	<i>J01EE</i>	Kết hợp các sulfonamid và trimethoprim, bao gồm cả các dẫn chất
13	Ticarcilin		01 Co-trimoxazol
51	Ampicilin và sulbactam	<i>J01F</i>	Các macrolid, lincosamid và streptogramin
<i>J01CE</i>	Các penicilin nhạy cảm beta-lactamase	<i>J01FA</i>	Các macrolid
01	Benzylpenicilin		01 Erythromycin
02	Phenoxyethylpenicilin		02 Spiramycin
08	Benzathin benzylpenicilin		06 Roxithromycin
09	Procain penicilin		09 Clarithromycin
10	Benzathin phenoxyethylpenicilin		10 Azithromycin
<i>J01CF</i>	Các penicilin kháng beta-lactamase	<i>J01FF</i>	Các lincosamid
02	Cloxacilin		01 Clindamycin
04	Oxacilin		02 Lincomycin
05	Flucloxacilin	<i>J01FG</i>	Streptogramin
<i>J01CR</i>	Dạng kết hợp của penicilin, bao gồm thuốc úc ché beta-lactamase		01 Pristinamycin
01	Ampicilin và sulbactam	<i>J01G</i>	Thuốc kháng khuẩn nhóm aminoglycosid
02	Amoxicilin và clavulanat	<i>J01GA</i>	Các streptomycin
<i>J01D</i>	Thuốc kháng khuẩn beta-lactam khác		01 Streptomycin
<i>J01DB</i>	Các cephalosporin thế hệ 1	<i>J01GB</i>	Các aminoglycosid khác
01	Cefalexin		01 Tobramycin
03	Cefalotin		03 Gentamicin
04	Cefazolin		04 Kanamycin
05	Cefadroxil		05 Neomycin
08	Cefapirin		06 Amikacin
09	Cefradin		07 Netilmicin
<i>J01DC</i>	Các cephalosporin thế hệ 2	<i>J01M</i>	Thuốc kháng khuẩn nhóm quinolon
02	Cefuroxim	<i>J01MA</i>	Các fluoroquinolon
03	Cefamandol		01 Ofloxacin
04	Cefaclor		02 Ciprofloxacin
07	Cefotiam		03 Pefloxacin
<i>J01DD</i>	Các cephalosporin thế hệ 3		06 Norfloxacin
01	Cefotaxim		12 Levofloxacin
02	Ceftazidim		14 Moxifloxacin hydrochlorid
04	Ceftriaxon		15 Gemifloxacin
08	Cefixim		16 Gatifloxacin
12	Cefoperazon	<i>J01MB</i>	Các quinolon khác
13	Cefpodoxim		02 Acid nalidixic
16	Cefditoren	<i>J01X</i>	Các thuốc kháng khuẩn khác
<i>J01DE</i>	Các cephalosporin thế hệ 4	<i>J01XA</i>	Thuốc kháng khuẩn nhóm glycopeptid
01	Cefepim		01 Vancomycin
02	Cefpirom		02 Teicoplanin
<i>J01DF</i>	Các monobactam	<i>J01XB</i>	Các polymyxin
01	Aztreonam		01 Colistin
<i>J01DH</i>	Các carbapenem		02 Polymyxin B
02	Meropenem	<i>J01XC</i>	Thuốc kháng khuẩn steroid
03	Ertapenem		01 Acid fusidic
04	Doripenem	<i>J01XD</i>	Dẫn chất imidazol
51	Imipenem và thuốc úc ché enzym		01 Metronidazol
			02 Tinidazol

	03 Ornidazol	<i>J05AF Các chất ức chế enzym phiên mã ngược nucleosid và nucleotid</i>
<i>J01XE Dẫn chất nitrofuran</i>	01 Nitrofurantoin	01 Zidovudin
<i>J01XX Các thuốc kháng khuẩn khác</i>	01 Fosfomycin	02 Didanosin
	04 Spectinomycin	04 Stavudin
J02 THUỐC KHÁNG NẤM DÙNG TOÀN THÂN		05 Lamivudin
J02A Thuốc kháng nấm dùng toàn thân		06 Abacarvir
<i>J02AA Kháng sinh</i>		07 Tenofovir
	01 Amphotericin B	10 Entecavir
<i>J02AB Dẫn chất imidazol</i>		<i>J05AG Các chất ức chế phiên mã ngược không nucleosid</i>
	01 Miconazol	01 Nevirapin
	02 Ketoconazol	03 Efavirenz
<i>J02AC Dẫn chất triazol</i>		<i>J05AH Chất ức chế neuraminidase</i>
	01 Fluconazol	02 Oseltamivir
	02 Itraconazol	<i>J05AR Thuốc chống virus điều trị HIV, dạng kết hợp</i>
	03 Voriconazol	10 Lopinavir và ritonavir
<i>J02AX Chất kháng nấm khác dùng toàn thân</i>	01 Flucytosin	J06 HUYẾT THANH MIỄN DỊCH VÀ GLOBULIN MIỄN DỊCH
J04 THUỐC CHỐNG MYCOBACTERIA		J06A Huyết thanh miễn dịch
J04A Các thuốc điều trị lao		<i>J06AA Huyết thanh miễn dịch</i>
<i>J04AB Các kháng sinh</i>	01 Cycloserin	01 Kháng độc tố bạch hầu
	02 Rifampicin	02 Huyết thanh chống uốn ván
	30 Capreomycin	03 Huyết thanh kháng nọc rắn
<i>J04AC Các hydrazid</i>	01 Isoniazid	06 Huyết thanh kháng dại
	<i>J04AD Dẫn chất thiocarbamid</i>	J06B Globulin miễn dịch
	03 Ethionamid	<i>J06BA Globulin miễn dịch của người</i>
<i>J04AK Các thuốc khác điều trị lao</i>	01 Pyrazinamid	01 Globulin miễn dịch tiêm bắp
	02 Ethambutol	02 Globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch
J04B Các thuốc điều trị phong		<i>J06BB Các globulin miễn dịch đặc hiệu</i>
<i>J04BA Thuốc điều trị phong</i>	01 Clofazimin	02 Globulin miễn dịch chống uốn ván
	02 Dapson	04 Globulin miễn dịch kháng viêm gan B
J05 THUỐC CHỐNG VIRUS DÙNG TOÀN THÂN		05 Globulin miễn dịch kháng dại
J05A Thuốc chống virus trực tiếp		16 Palivizumab
<i>J05AB Nucleosid và nucleotid trừ các chất ức chế phiên mã ngược</i>	01 Aciclovir	J07 CÁC VẮC XIN
	02 Idoxuridin	J07A Vắc xin vi khuẩn
	04 Ribavirin	<i>J07AE Vắc xin tả</i>
	06 Ganciclovir	01 Vắc xin tả
	09 Famciclovir	<i>J07AF Vắc xin bạch hầu</i>
	12 Cidofovir	01 Vắc xin bạch hầu hấp phụ
<i>J05AD Dẫn chất acid phosphonic</i>	01 Foscarnet	<i>J07AG Vắc xin <i>Hemophilus influenzae B</i></i>
		01 Vắc xin <i>Haemophilus influenzae B</i> cộng hợp
<i>J05AE Chất ức chế protease</i>	01 Saquinavir	<i>J07AH Vắc xin não mô cầu</i>
	02 Indinavir	04 Vắc xin não mô cầu
	04 Nelfinavir	<i>J07AM Vắc xin uốn ván</i>
		01 Giải độc tố uốn ván hấp phụ
		<i>J07AN Vắc xin lao</i>
		01 Vắc xin BCG
		<i>J07AP Vắc xin thương hàn</i>
		01 Vắc xin thương hàn, uống, sống giảm độc lực
		02 Vắc xin thương hàn, bất hoạt, toàn bộ tế bào
		03 Vắc xin thương hàn, kháng nguyên polysacarid tinh chế

J07B	Vắc xin virus	02 Vinceristin
J07BA	Các vắc xin viêm não	04 Vinorelbine
	02 Vắc xin viêm não Nhật Bản (bất hoạt)	
J07BC	Vắc xin viêm gan	L01CB Dẫn chất podophylotoxin
	01 Vắc xin viêm gan B tái tổ hợp	01 Etoposid
J07BD	Vắc xin sởi	02 Teniposid
	01 Vắc xin sởi (sống, giảm độc lực)	L01CD Các taxan
	52 Vắc xin sởi - quai bị - rubella (sống, giảm độc lực)	01 Paclitaxel
J07BF	Vắc xin bại liệt	02 Docetaxel
	01 Vắc xin bại liệt uống, 1 hóa trị, sống giảm độc lực	L01D Các kháng sinh độc tế bào và các chất liên quan
	02 Vắc xin bại liệt uống, 3 hóa trị, sống giảm độc lực	L01DA Các actinomycin
	03 Vắc xin bại liệt, 3 hóa trị, bất hoạt, toàn bộ virus	01 Dactinomycin
	04 Vắc xin bại liệt uống, 2 hóa trị, sống giảm độc lực	L01DB Các anthracyclin và chất liên quan
J07BG	Vắc xin dài	01 Doxorubicin
	01 Vắc xin dài	02 Daunorubicin
J07BJ	Vắc xin rubella	06 Idarubicin
	01 Vắc xin rubella (sống, giảm độc lực)	07 Mitoxantron
J07BL	Vắc xin sốt vàng	L01DC Các kháng sinh độc tế bào khác
	01 Vắc xin sốt vàng	01 Bleomycin
L	CHỐNG UNG THƯ VÀ TÁC NHÂN ĐIỀU HÒA MIỄN DỊCH	03 Mitomycin
L01	CHẤT CHỐNG UNG THƯ	L01X Các chất chống ung thư khác
L01A	Chất alkyl hóa	L01XA Hợp chất platin
L01AA	Các chất tương tự mù tạc nitrogen	01 Cisplatin
	01 Cyclophosphamid	02 Carboplatin
	02 Clorambucil	03 Oxaliplatin
	03 Melphalan	L01XB Các methylhydrazin
	05 Clormethin hydrochlorid	01 Procarbazin
	06 Ifosfamid	L01XC Các kháng thể đơn dòng
L01AB	Các alkyl sulfonat	02 Rituximab
	01 Busulfan	03 Trastuzumab
L01AD	Các nitrosourea	L01XE Các chất ức chế protein kinase
	02 Lomustin	01 Imatinib
L01AX	Các chất alkyl hóa khác	03 Erlotinib
	03 Temozolomid	L01XX Các chất chống ung thư khác
	04 Dacarbazine	02 Asparaginase
L01B	Các chất chống chuyển hóa	05 Hydroxycarbamid
L01BA	Các chất tương tự acid folic	11 Estramustin
	01 Methotrexat	14 Tretinoin
L01BB	Các chất tương tự purin	19 Irinotecan
	02 Mercaptopurin	27 Arsenic trioxyd
	05 Fludarabin	L02 LIỆU PHÁP HORMON
L01BC	Các chất tương tự pyrimidin	L02A Hormon và các chất liên quan
	01 Cytarabin	L02AA Các estrogen
	02 Fluorouracil	03 Ethinylestradiol
	Gemcitabin	L02AB Các progestogen
	06 Capecitabin	01 Megestrol
L01C	Các alcaloid thực vật và các sản phẩm tự nhiên khác	02 Medroxyprogesterone
L01CA	Alcaloid dừa cạn và các chất tương tự	L02AE Các thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin
	01 Vinblastin	01 Buserelin
		02 Leuprorelin
		03 Goserelin
		04 Triptorelin
		05 Histrelin

L02B	Các thuốc đối kháng hormon và chất liên quan	M01C	Thuốc chống thấp khớp đặc hiệu
L02BA	<i>Các kháng estrogen</i>	<i>M01CC Penicilamin và các chất tương tự</i>	
	01 Tamoxifen	01 Penicilamin	
L02BB	<i>Các kháng androgen</i>	M02	THUỐC DÙNG TẠI CHỖ CHỮA ĐAU KHỚP VÀ CƠ
	01 Flutamid	M02A	Thuốc dùng tại chỗ chữa đau khớp và cơ
L02BG	<i>Các chất ức chế enzym</i>	<i>M02AA Các thuốc chống viêm không steroid dùng tại chỗ</i>	
	03 Anastrozol	07 Piroxicam	
	04 Letrozol	10 Ketoprofen	
	06 Exemestan	12 Naproxen	
L03	CÁC CHẤT KÍCH THÍCH MIỄN DỊCH	13 Ibuprofen	
L03A	Các chất kích thích miễn dịch	15 Diclofenac	
L03AA	<i>Các yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt</i>	23 Indometacin	
	02 Filgrastim	M02AB	<i>Capsaicin và các chất tương tự</i>
	03 Molgramostin	01 Capsaicin	
L03AB	<i>Các interferon</i>	M02AX	<i>Thuốc khác dùng tại chỗ chữa đau khớp và cơ</i>
	01 Interferon alfa tự nhiên	02 Tolazolin hydrochlorid	
	04 Interferon alfa - 2a	M03	THUỐC GIÃN CƠ
	05 Interferon alfa - 2b	M03A	Thuốc giãn cơ tác dụng ngoại vị
	06 Interferon alfa - n1	<i>M03AA Các alcaloid cura</i>	
	07 Interferon beta - 1a	01 Alcuronium	
	08 Interferon beta - 1b	M03AB	<i>Dẫn chất của cholin</i>
		01 Suxamethonium	
L03AC	<i>Các interleukin</i>	M03AC	<i>Hợp chất amoni bắc 4 khác</i>
	01 Aldesleukin	01 Pancuronium	
L03AX	<i>Các chất kích thích miễn dịch khác</i>	02 Galamin	
	03 Vắc xin BCG	03 Vecuronium	
L04	TÁC NHÂN ỦC CHÉ MIỄN DỊCH	04 Atracurium besilate	
L04A	Thuốc ức chế miễn dịch	06 Pipecuronium bromide	
L04AD	<i>Các thuốc ức chế calcineurin</i>	09 Rocuronium bromide	
	01 Ciclosporin	M03B	Thuốc giãn cơ tác dụng trung ương
	02 Tacrolimus	M03BX	<i>Thuốc giãn cơ khác tác dụng trung ương</i>
L04AX	<i>Thuốc ức chế miễn dịch khác</i>	01 Baclofen	
	01 Azathioprin	02 Tizanidin	
	02 Thalidomid	06 Mephenesin	
M	HỆ CƠ - XƯƠNG	07 Tetrazepam	
M01	THUỐC CHỐNG VIÊM VÀ CHỐNG THẤP KHỚP	09 Eperison	
M01A	Thuốc chống viêm và chống thấp khớp, không steroid	M03C	Thuốc giãn cơ tác dụng trực tiếp
M01AB	<i>Các dẫn chất acid acetic và các chất liên quan</i>	<i>M03CA Dantrolen và dẫn chất</i>	
	01 Indometacin	01 Dantrolen	
	05 Diclofenac	M04	THUỐC ĐIỀU TRỊ GÚT
	15 Ketorolac	M04A	Thuốc điều trị gút
M01AC	<i>Các oxicam</i>	<i>M04AA Thuốc ức chế sản xuất acid uric</i>	
	01 Piroxicam	01 Alopurinol	
	02 Tenoxicam	M04AC	<i>Thuốc điều trị gút không tác dụng lên chuyển hóa acid uric</i>
	06 Meloxicam	01 Colchicine	
M01AE	<i>Các dẫn chất acid propionic</i>	M05	THUỐC ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH VỀ XƯƠNG
	01 Ibuprofen	M05B	Thuốc ảnh hưởng đến cấu trúc xương và chuyển hóa chất khoáng
	02 Naproxen	<i>M05BA Bisphosphonat</i>	
	03 Ketoprofen	01 Acid etidronic	
M01AH	<i>Các coxib</i>	03 Acid pamidronic	
	01 Celecoxib	04 Acid alendronic	
M01AX	<i>Thuốc chống viêm và chống thấp khớp khác, không steroid</i>		
	17 Nimesulid		

	08 Acid zoledronic	02 Clonidin
N HỆ THẦN KINH		THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH
N01 THUỐC MÊ, TÊ		N03A Thuốc chống động kinh
N01A Thuốc mê		N03AA Các barbiturat và dẫn chất
N01AA Các ether	01 Ether mê (diethyl ether)	02 Phenobarbital
N01AB Các hydrocarbon halogen hóa	01 Halothan	N03AB Các dẫn chất hydantoin
	06 Isoflurane	02 Phenytoin
N01AF Các barbiturat đơn thuần	03 Thiopental	N03AD Các dẫn chất succinimid
N01AH Thuốc mê opioid	01 Fentanyl	01 Ethosuximide
N01AX Các thuốc mê khác	03 Ketamin	N03AE Các dẫn chất benzodiazepin
	10 Propofol	01 Clonazepam
N01B Thuốc tê		N03AF Các dẫn chất carboxamid
N01BA Các ester của acid aminobenzoic	02 Procain	01 Carbamazepin
	03 Tetracain	02 Oxcarbazepin
N01BB Các amid	01 Bupivacain	N03AG Các dẫn chất acid béo
	02 Lidocain	01 Acid valproic
	03 Mepivacain	N03AX Các thuốc chống động kinh khác
N01BX Thuốc tê khác	04 Capsaicin	12 Gabapentin
N02 THUỐC GIÂM ĐAU		14 Levetiracetam
N02A Các opioid		16 Pregabalin
N02AA Alcaloid opi tự nhiên	01 Morphin	N04 THUỐC CHỐNG PARKINSON
	02 Thuốc phiện	N04A Thuốc kháng cholinergic
N02AB Dẫn chất phenylpiperidin	02 Pethidin	N04AA Amin bậc ba
	03 Fentanyl	01 Trihexyphenidyl
N02AC Dẫn chất diphenylpropylamin	04 Dextropropoxyphen	02 Biperiden
N02AE Dẫn chất oripavine	01 Buprenorphin	N04B Các thuốc dopaminergic
N02AX Các opioid khác	02 Tramadol	N04BA Dopa và dẫn chất của dopa
N02B Thuốc giảm đau và hạ nhiệt khác		01 Levodopa
N02BA Acid salicylic và dẫn chất	01 Acid acetylsalicylic	N04BB Dẫn chất adamantan
	11 Diflunisal	01 Amantadin
N02BE Các anilid	01 Paracetamol	N04BC Các thuốc chủ vận dopamin
N02C Các thuốc chống đau nửa đầu		01 Bromocriptin
N02CA Các alcaloid nấm cựa gà	01 Dihydroergotamin	N04BD Chất ức chế monoamin oxidase typ B
	02 Ergotamin	01 Selegiline
N02CC Các thuốc chủ vận serotonin (5HT ₁) chọn lọc	01 Sumatriptan	N05 THUỐC CHỐNG LOẠN THẦN
N02CX Các thuốc chống đau nửa đầu khác		N05A Thuốc chống loạn thần (bệnh tâm thần)
		N05AA Các phenothiazin có chuỗi béo
		01 Clorpromazine
		02 Levomepromazine
		N05AB Các phenothiazin có cấu trúc piperazine
		02 Fluphenazine
		N05AD Các dẫn chất butyrophenone
		01 Haloperidol
		N05AL Các benzamid
		01 Sulpiride
		N05AN Lithium
		01 Lithium
		N05AX Các thuốc chống loạn thần khác
		08 Risperidon
		N05B Thuốc giải lo âu
		N05BA Các dẫn chất benzodiazepin
		01 Diazepam
		05 Clorazepate
		06 Lorazepam

	12 Alprazolam	02 Cinarizin
N05BB	Các dẫn chất diphenylmethan	03 Flunarizin
	01 Hydroxyzin	
N05C	Thuốc gây ngủ và làm dịu	P THUỐC CHỐNG KÝ SINH TRÙNG, DIỆT CÔN TRÙNG VÀ XUA ĐUỔI CÔN TRÙNG
N05CA	Các barbiturat, đơn thuần	P01 THUỐC CHỐNG NGUYÊN SINH ĐỘNG VẬT
	19 Thiopental	P01A Thuốc chữa amip và các bệnh do nguyên sinh động vật khác
N05CC	Các aldehyd và dẫn chất	P01AA Các dẫn chất hydroxyquinolin
	01 Cloral hydrat	02 Clioquinol
N05CD	Các dẫn chất benzodiazepin	P01AB Các dẫn chất nitroimidazol
	01 Flurazepam	01 Metronidazol
	08 Midazolam	02 Tinidazol
N05CE	Các dẫn chất piperidinedion	03 Ornidazol
	01 Glutethimid	07 Secnidazol
N05CF	Các thuốc quan đến benzodiazepin	P01AC Các dẫn chất dicloroacetamid
	02 Zolpidem	01 Diloxanid
N06	THUỐC HƯNG THẦN	P01B Thuốc chống sốt rét
N06A	Thuốc chống trầm cảm	P01BA Các aminoquinolin
N06AA	Các thuốc ức chế tái thu nhập monoamin không chọn lọc	01 Cloroquin
	02 Imipramin	03 Primaquin
	04 Clomipramin	P01BB Các biguanid
	09 Amitriptylin	01 Proguanil
	12 Doxepin	P01BC Các methanolquinolin
N06AB	Các thuốc ức chế tái thu nhập serotonin chọn lọc	01 Quinin
	03 Fluoxetin	02 Mefloquin
	05 Paroxetin	P01BD Các diaminopyrimidin
	06 Sertraline	01 Pyrimethamin
	10 Escitalopram	P01BE Artemisinin và các dẫn chất thông thường
N06AX	Thuốc chống trầm cảm khác	01 Artemisinin
	16 Venlafaxin	02 Artemether
N06B	Thuốc kích thần và hướng trí	P02 THUỐC CHỐNG GIUN SÁN
N06BX	Thuốc kích thần và hướng trí khác	P02B Thuốc chua sán lá
	03 Piracetam	P02BA Dẫn chất quinolin và các chất liên quan
N06D	Thuốc chống sa sút trí nhớ	01 Praziquantel
N06DA	Thuốc kháng cholinesterase	02 Oxamniquin
	02 Donepezil	P02BB Các hợp chất phospho hữu cơ
	04 Galantamin	01 Metrifonat
N07	THUỐC KHÁC VỀ HỆ THẦN KINH	P02C Thuốc chua giun tròn
N07A	Thuốc gióng đối giao cảm	P02CA Các dẫn chất benzimidazol
N07AA	Các thuốc kháng cholinesterase	01 Mebendazol
	01 Neostigmin	03 Albendazol
	02 Pyridostigmin	P02CB Piperazin và dẫn chất
N07AX	Thuốc gióng đối giao cảm khác	01 Piperazin
	01 Pilocarpin	02 Diethylcarbamazin
N07B	Thuốc điều trị nghiện	P02CC Dẫn chất tetrahydropyrimidin
N07BB	Thuốc chống nghiện rượu	01 Pyrantel
	01 Disulfiram	P02CF Các avermectin
	04 Naltrexon	01 Ivermectin
N07BC	Thuốc chống nghiện opioid	P02D Thuốc chua sán dây
	01 Buprenorphin	P02DA Dẫn chất của acid salicylic
	02 Methadon	01 Niclosamid
N07C	Thuốc chống chóng mặt	
N07CA	Thuốc chống chóng mặt	

P03	THUỐC DIỆT KÝ SINH TRÙNG BÊN NGOÀI BAO GỒM THUỐC DIỆT GHÉ, DIỆT CÔN TRÙNG VÀ THUỐC XUA ĐUỔI CÔN TRÙNG	05 Clorhexidin 15 Povidon - iod
P03A	Thuốc diệt ký sinh trùng bên ngoài, bao gồm thuốc diệt ghé	<i>R02AB Các thuốc kháng khuẩn</i> 01 Neomycin 04 Bacitracin
P03AA	<i>Các thuốc chứa lưu huỳnh</i> 04 Disulfiram	<i>R02AD Thuốc tê</i> 02 Lidocain
P03AB	<i>Các thuốc có chứa clor</i> 02 Lindan	R03 THUỐC CHỮA TẮC NGHẼN ĐƯỜNG THỞ
P03AX	<i>Thuốc diệt ký sinh trùng bên ngoài và diệt ghé khác</i> 01 Benzyl benzoat	R03A Các adrenergic dạng hít
R	HỆ HÔ HẤP	<i>R03AA Các thuốc chủ vận thụ thể alpha và beta-adrenergic</i> 01 Epinephrin
R01	THUỐC MŨI	<i>R03AB Thuốc chủ vận thụ thể beta-adrenergic không chọn lọc</i> 02 Isoprenalin 03 Orciprenalin
R01A	Thuốc chà ngạt mũi và những thuốc mũi khác dùng tại chỗ	<i>R03AC Thuốc chủ vận thụ thể beta-2-adrenergic có chọn lọc</i> 02 Salbutamol 03 Terbutalin sulfat 04 Fenoterol 13 Formoterol
R01AA	<i>Các thuốc tác dụng giống giao cảm, đơn thuần</i> 02 Clioquinol 03 Ephedrin 04 Phenylephrin hydrochlorid 05 Oxymetazolin 07 Xylometazolin 08 Naphazolin	<i>R03B Thuốc khác trị nghẽn đường thở, dạng hít</i> <i>R03BA Các glucocorticoid</i> 01 Beclometason 02 Budesonid 04 Betamethason 05 Fluticasone 06 Triamcinolon 07 Mometason
R01AB	<i>Các thuốc tác dụng giống giao cảm, ché phâm kết hợp không có corticosteroid</i> 01 Phenylephrin 02 Naphazolin 05 Ephedrin 06 Xylometazolin 07 Oxymetazolin	<i>R03BB Thuốc kháng cholinergic</i> 01 Ipratropium bromid 04 Tiotropium
R01AC	<i>Các thuốc chống dị ứng, trừ corticosteroid</i> 01 Cromolyn	<i>R03BC Thuốc chống dị ứng, trừ các corticosteroid</i> 01 Cromolyn
R01AD	<i>Các corticosteroid</i> 01 Beclometason 02 Prednisolon 03 Dexamethason 05 Budesonid 06 Betamethason 07 Tixocortol pivalat 08 Fluticasone 09 Mometason 11 Triamcinolon	<i>R03C Thuốc adrenergic dùng toàn thân</i> <i>R03CA Thuốc chủ vận thụ thể alpha- và beta-adrenergic</i> 02 Ephedrin
R01AX	<i>Các thuốc mũi khác</i> 02 Retinol (Vitamin A) 03 Ipratropium bromid 06 Mupirocin	<i>R03CB Thuốc chủ vận thụ thể beta-adrenergic không chọn lọc</i> 01 Isoprenalin
R01B	Thuốc chống sung huyết mũi dùng toàn thân	<i>R03CC Thuốc chủ vận thụ thể beta-2-adrenergic có chọn lọc</i> 02 Salbutamol 04 Fenoterol
R01BA	<i>Các thuốc giống giao cảm</i> 02 Pseudoephedrin 03 Phenylephrin	<i>R03D Thuốc khác trị tắc nghẽn đường thở, dùng toàn thân</i> <i>R03DA Các xanthin</i> 04 Theophyllin
R02	THUỐC HỌNG	R05 THUỐC CHỮA HO VÀ CẢM LẠNH
R02A	Thuốc họng	<i>R05C Thuốc long đờm, không bao gồm dạng kết hợp với thuốc giảm ho</i>
R02AA	<i>Các thuốc sát khuẩn</i>	<i>R05CA Thuốc long đờm</i> 02 Kali iodid 03 Guaifenesin

	16 Manitol		09 Ganciclovir
R05D	Thuốc giảm ho, không bao gồm dạng kết hợp với thuốc long đờm	S01AE	Các fluoroquinolon
R05DA	<i>Alcaloid thuốc phiện và dẫn chất</i>		01 Ofloxacin
	04 Codein		02 Norfloxacin
	09 Dextromethorphan		03 Ciprofloxacin
R06	THUỐC KHÁNG HISTAMIN DÙNG TOÀN THÂN		05 Levofloxacin
R06A	Thuốc kháng histamin dùng toàn thân		06 Gatifloxacin
R06AA	<i>Các aminoalkyl ether</i>		07 Moxifloxacin
	02 Diphenhydramin	S01AX	<i>Các thuốc chống nhiễm khuẩn khác</i>
	09 Doxylamin		09 Clorhexidin
R06AB	<i>Các alkylamin có nhóm thé</i>		18 Povidon iod
	04 Clorphenamin	S01B	Các thuốc chống viêm
R06AD	<i>Dẫn chất phenothiazin</i>	S01BA	<i>Các corticosteroid thông thường</i>
	01 Alimemazin		01 Dexamethason
	02 Promethazin		02 Hydrocortison
R06AE	<i>Các dẫn chất piperazin</i>		04 Prednisolon
	07 Cetirizin		05 Triamcinolon
R06AX	<i>Thuốc kháng histamin khác dùng toàn thân</i>		06 Betamethason
	07 Triprolidin hydroclorid	S01BC	<i>Các thuốc chống viêm không steroid</i>
	13 Loratadin		01 Indometacin
	26 Fexofenadin hydroclorid		03 Diclofenac
	27 Desloratadin		05 Ketorolac
S	CÁC GIÁC QUAN		06 Piroxicam
S01	THUỐC MẮT		08 Acid salicylic
S01A	Thuốc chống nhiễm khuẩn	S01C	Thuốc chống viêm kết hợp thuốc chống nhiễm khuẩn
S01AA	<i>Các kháng sinh</i>	S01CB	<i>Corticosteroid/thuốc chống nhiễm khuẩn/thuốc giãn đồng tử ở dạng kết hợp</i>
	01 Cloramphenicol		01 Dexamethason
	03 Neomycin		02 Prednisolon
	04 Oxytetracyclin		03 Hydrocortison
	09 Tetracyclin		04 Betamethason
	10 Natamycin		05 Fluorometholon
	11 Gentamicin	S01E	Thuốc chống glôcôm và thuốc co đồng tử
	12 Tobramycin	S01EA	<i>Các thuốc giống giao cảm trong điều trị glôcôm</i>
	13 Acid fusidic		01 Epinephrin (Adrenalin)
	14 Benzylpenicilin		02 Dipivefrin
	17 Erythromycin		04 Clonidin
	18 Polymyxin B	S01EB	<i>Các thuốc giống đối giao cảm</i>
	19 Ampicilin		01 Pilocarpin
	21 Amikacin		06 Neostigmin
	23 Netilmicin	S01EC	<i>Các thuốc ức chế carbonic anhydrase</i>
	24 Kanamycin		01 Acetazolamid
	26 Azithromycin	S01ED	<i>Các thuốc chẹn beta</i>
	27 Cefuroxim		01 Timolol
S01AB	<i>Các sulfonamid</i>		02 Betaxolol
	04 Sulfacetamid	S01EX	<i>Các thuốc chữa glôcôm khác</i>
S01AD	<i>Các thuốc kháng virus</i>		01 Guanethidin
	01 Idoxuridin	S01F	Thuốc giãn đồng tử và liệt cơ thể mi
	02 Trifluridin	S01FA	<i>Các thuốc kháng cholinergic</i>
	03 Aciclovir		01 Atropin
	07 Famciclovir		04 Cyclopentolat hydroclorid
			05 Homatropin
			06 Tropicamid

S01FB	Thuốc giống giao cảm trừ các thuốc chữa glôcôm
01	Phenylephrin hydrochlorid
02	Ephedrin
S01G	Thuốc chống sung huyết và chống dị ứng
S01GA	Thuốc giống giao cảm dùng chống sung huyết
01	Naphazolin
03	Xylometazolin
04	Oxymetazolin
05	Phenylephrin hydrochlorid
S01GX	Các thuốc chống dị ứng khác
01	Cromolyn
05	Lodoxamid tromethamin
S01H	Thuốc tê
S01HA	Thuốc tê
03	Tetracain
05	Procain
07	Lidocain
S01K	Các thuốc hỗ trợ phẫu thuật
S01KX	Các thuốc hỗ trợ phẫu thuật khác
01	Chymotrypsin
S01X	Các thuốc khác dùng trong chuyên khoa mắt
S01XA	Các thuốc khác dùng trong chuyên khoa mắt
02	Retinol
04	Kali iodid
08	Acetylcystein
13	Alteplase
14	Heparin
15	Acid ascorbic
18	Ciclosporin
S02	THUỐC TAI
S02A	Thuốc chống nhiễm khuẩn
S02AA	Các thuốc chống nhiễm khuẩn
01	Cloramphenicol
03	Acid boric
05	Clioquinol
06	Hydrogen peroxid
07	Neomycin
08	Tetracyclin
09	Clorhexidin
11	Polymyxin B
13	Miconazol
16	Ofloxacin
S02B	Các corticosteroid
S02BA	Các corticosteroid
01	Hydrocortison
03	Prednisolon
06	Dexamethason
07	Betamethason
S02D	Thuốc khác về tai
S02DA	Thuốc giảm đau và gây tê
01	Lidocain
S03	CÁC THUỐC KHÁC VỀ MẮT VÀ TAI
S03A	Các thuốc chống nhiễm khuẩn

S03AA	Các thuốc chống nhiễm khuẩn
01	Neomycin
02	Tetracyclin
03	Polymyxin B
04	Clorhexidin
06	Gentamicin
07	Ciprofloxacin
08	Cloramphenicol
S03B	Các corticosteroid
S03BA	Các corticosteroid
01	Dexamethason
02	Prednisolon
V	CÁC THUỐC KHÁC
V03	CÁC THUỐC TRỊ LIỆU KHÁC
V03A	Các thuốc trị liệu khác
V03AB	Các thuốc giải độc
03	Các edetat
04	Pralidoxim
06	Thiosulfat
08	Natri nitrit
09	Dimercaprol
14	Protamin
15	Naloxon
17	Xanh methylen
21	Kali iodid
23	Acetylcystein
25	Flumazenil
26	Methionin
30	Naltrexon
33	Hydroxocobalamin
V03AC	Tác nhân tạo phüz với sắt
01	Deferoxamin
V03AF	Các thuốc giải độc thuốc chữa ung thư
01	Mesna
03	Calci folinat
V04	THUỐC DÙNG ĐỂ CHẨN ĐOÁN
V04C	Các thuốc khác dùng để chẩn đoán
V04CA	Nghiệm pháp chẩn đoán dài tháo đường
01	Tolbutamid
02	Glucose
V04CC	Nghiệm pháp kiểm tra tính thông đường dẫn mật
01	Sorbitol
V04CM	Nghiệm pháp kiểm tra khả năng sinh sản
01	Gonadorelin
V06	CHẤT NUÔI DƯỠNG
V06D	Chất nuôi dưỡng khác
V06DC	Các carbohydrate
01	Glucose
V08	CHẤT CẢN QUANG
V08A	Chất cản quang chứa iod
V08AA	Các chất cản quang độ thẩm thấu cao, hướng thận, tan trong nước

01 Acid diatrizoic	<i>V08AD Các chất cản quang không tan trong nước</i>
03 Iodamid	03 Propylidon
<i>V08AB Các chất cản quang độ thẩm thấu thấp, hướng thận, tan trong nước</i>	V08B Các chất cản quang không chứa iod
02 Iohexol	<i>V08BA Các chất cản quang chứa bari sulfat</i>
03 Acid ioxaglic	01 Bari sulfat, dạng hỗn dịch
<i>V08AC Các chất cản quang hướng gan, tan trong nước</i>	02 Bari sulfat, không phải dạng hỗn dịch.
04 Adipiodon	
06 Acid iopanoic	

MỤC LỤC TRA CỨU

A

- ABAB - *Paracetamol*, 1118
Abacavir, 101
Abacavir - *Abacavir*, 101
Abacavir sulfate - *Abacavir*, 101
Abhayrab - *Văc xin dqi*, 1431
Abicin 250 - *Amikacin*, 176
Abiogran - *Lactobacillus acidophilus*, 874
Abingem 200 - *Gemcitabin hydrochlorid*, 716
Abl-Cefotaxime - *Cefotaxim*, 357
Abochlorphe - *Clorpheniramin*, 445
Abrocto - *Ambroxol*, 175
Abrose-100 - *Acarbose*, 103
Abrose-50 - *Acarbose*, 103
Abydium - *Loperamid*, 918
Acalix - *Mebendazol*, 933
Acarbose, 103
Acarfar - *Acarbose*, 103
ACC - *Acetylcystein*, 111
ACC 200 - *Acetylcystein*, 111
Accupril - *Quinapril*, 1222
Accutob - *Tobramycin*, 1392
Ace Kid 325 - *Paracetamol*, 1118
Ace kid 80 - *Paracetamol*, 1118
Aceartin -50 - *Losartan*, 927
Aceblue 100 - *Acetylcystein*, 111
Aceblue 200 - *Acetylcystein*, 111
Acebutolol, 104
Ace-Cold - *Acetylcystein*, 111
Acecyst - *Acetylcystein*, 111
Acefalgan - *Paracetamol*, 1118
Acefalgan 150 - *Paracetamol*, 1118
Acefalgan 250 - *Paracetamol*, 1118
Acefdrox-250 - *Cefadroxil*, 332
Acehasan 100 - *Acetylcystein*, 111
Acehasan 200 - *Acetylcystein*, 111
Acemol - *Paracetamol*, 1118
Acemol 500 Effervescent - *Paracetamol*, 1118
Acemol enfant - *Paracetamol*, 1118
Acemuc - *Acetylcystein*, 111
Acenews - *Acetylcystein*, 111
Acenocoumarol, 107
Acenor 10 - *Quinapril*, 1222
Acenor 20 - *Quinapril*, 1222
Acepron - *Paracetamol*, 1118
Acepron 500 - *Paracetamol*, 1118
Acepron 650 - *Paracetamol*, 1118
Acetab 325 - *Paracetamol*, 1118
Acetab 500 - *Paracetamol*, 1118
Acetab 650 - *Paracetamol*, 1118
Acetaminophen - *Paracetamol*, 1118
Acetate Ringer - *Ringer lactat*, 1247
Acetate ringer's - *Ringer lactat*, 1247
Acetazolamid, 109
Acetazolamide - *Acetazolamid*, 109
Acete 150 - *Paracetamol*, 1118
Acete 80 - *Paracetamol*, 1118
Acetydona - *Acetylcystein*, 111
Acetyl cystein - *Acetylcystein*, 111
Acetylcystein, 111
Acetylcystein Boston 100 - *Acetylcystein*, 111
Acetylcystein SaVi - *Acetylcystein*, 111
Acetylcystein SaVi 200 - *Acetylcystein*, 111
Acetylcysteine - *Acetylcystein*, 111
Acetylsalicylic acid - *Acid acetylsalicylic*, 117
Acezin DHG - *Alimemazin*, 160
Acicef-100 - *Cefixim*, 351
Acicef-200 - *Cefixim*, 351
Aciclovir, 114
Aciclovir 200 - *Aciclovir*, 114
Aciclovir 800 - *Aciclovir*, 114
Aciclovir Actavis - *Aciclovir*, 114
Aciclovir BP - *Aciclovir*, 114
Aciclovir Meyer - *Aciclovir*, 114
Aciclovir MKP - *Aciclovir*, 114
Aciclovir MKP 200 - *Aciclovir*, 114
Aciclovir MKP 800 - *Aciclovir*, 114
Aciclovir OPV - *Aciclovir*, 114
Acid acetylsalicylic, 117
Acid alendronic Farmoz - *Alendronat natri*, 157
Acid aminocaproic, 119
Acid ascorbic, 121
Acid boric, 123
Acid chenodeoxycholic, 124
Acid ethacrynic, 125
Acid folic, 128
Acid fusidic, 129
Acid iopanoic, 131
Acid ioxaglic, 132
Acid nalidixic, 134
Acid pantothenic, 136
Acid para-aminobenzoic, 137
Acid salicylic, 137
Acid tranexamic, 139
Acid valproic, 140
Acid zoledronic, 143

- Aciherpin - *Aciclovir*, 114
 Acimip - *Imipenem và thuốc ức chế enzym*, 800
 Acinet 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Acinet 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Acinmuxi - *Acetylcystein*, 111
 ACINMUXI 100 - *Acetylcystein*, 111
 Acinmuxi caps - *Acetylcystein*, 111
 Acipigrel - *Clopidogrel*, 425
 Acipta - *Amlodipin*, 187
 Acirax - *Aciclovir*, 114
 Acitaxime - *Cefotaxim*, 357
 Acitidine - *Cimetidin*, 389
 Acitral - *Itraconazol*, 849
Acitretin, 145
 Acitys - *Acetylcystein*, 111
 Acizit - *Azithromycin*, 227
 Aclasta - *Acid zoledronic*, 143
 Acle - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Aclocivis - *Aciclovir*, 114
 Aclovia - *Aciclovir*, 114
 AC-lyte - *Acetylcystein*, 111
 Acmices - *Dactinomycin*, 482
 Acneegel - *Erythromycin*, 607
 A-Cort Suspended Injection - *Triamcinolon*, 1407
 Acrovy - *Aciclovir*, 114
 ACS - Peni - *Phenoxymethylenicillin*, 1138
 Actadol 150 - *Paracetamol*, 1118
 Actadol 500 - *Paracetamol*, 1118
 Actadol 80 - *Paracetamol*, 1118
 Actapulgite - *Atapulgit*, 218
 ACT-HIB - *Vắc xin Haemophilus influenzae typ B cộng hợp*, 1433
 Actilyse - *Alteplase*, 169
 Activated charcoal - *Than hoạt*, 1357
 Activline Magnesium - xem *Magnesi carbonat - Thuốc chống acid chira magnesi*, 1369
 Actixim - *Cefuroxim*, 375
 Actixim 125 - *Cefuroxim*, 375
 Actixim 250 - *Cefuroxim*, 375
 Actixim 500 - *Cefuroxim*, 375
 Actrapid HM - *Insulin*, 810
 Acular - *Ketorolac*, 867
 Acunil - *Ketorolac*, 867
 Acunil FC - *Ketorolac*, 867
 Acuvail - *Ketorolac*, 867
 Acyacy 800 - *Aciclovir*, 114
 Acyclovir 400 - *Aciclovir*, 114
 Acyclovir 800 - *Aciclovir*, 114
 Acyclovir Boston 200 - *Aciclovir*, 114
 Acyclovir Boston 800 - *Aciclovir*, 114
 Acyclovir Denk 200 - *Aciclovir*, 114
 Acyclovir Stada - *Aciclovir*, 114
 Acyclovir TW3 - *Aciclovir*, 114
 Acyclovir VPC 200 - *Aciclovir*, 114
 Acyclovir-AQP - *Aciclovir*, 114
 Acymess - *Aciclovir*, 114
 Acytomaxi - *Aciclovir*, 114
 Acyvir - *Aciclovir*, 114
 Adalat - *Nifedipin*, 1056
 Adalat 10 - *Nifedipin*, 1056
 Adalat LA - *Nifedipin*, 1056
 Adalat retard - *Nifedipin*, 1056
 Adasoft - *Nifedipin*, 1056
 Adatot-200 - *Amiodaron*, 180
 Adecard - *Adenosin*, 147
Adenosin, 147
 Adenosin “Ebewe” - *Adenosin*, 147
 Adenosine - *Adenosin*, 147
 Adep XL - *Fluoxetin*, 684
 Adigi - *Arginin*, 205
 Adiovir - *Ambroxol*, 175
 Adipin - *Amlodipin*, 187
 Adipin-5 - *Amlodipin*, 187
Adipiodon, 149
 Adipiodone - *Adipiodon*, 149
 A.D. Mycin inj. - *Doxorubicin*, 571
 Adoor LA - *Nifedipin*, 1056
 Adortine 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Adortine 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Adorucin - *Doxorubicin*, 571
 Adrenalin - *Epinephrin*, 594
 Adrenaline - *Epinephrin*, 594
 Adrim - *Doxorubicin*, 571
 Advifen 400 - *Ibuprofen*, 786
 Aegencefpo 100 - *Cepodoxim proxetil*, 363
 Aegencefpo 200 - *Cepodoxim proxetil*, 363
 Aegenklorcef 125 - *Cefaclor*, 329
 Aegenroxim 1500 - *Cefuroxim*, 375
 Aerius - *Desloratadin*, 497
 Aerius Reditabs - *Desloratadin*, 497
 Aerrane - *Isofturan*, 839
 Aeyerop inj. - *Piracetam*, 1159
 Afedox - *Cefpirom*, 361
 Afefixim - *Cefotaxim*, 357
 Afigrel - *Clopidogrel*, 425

- Afocical - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Afolmax Tab - *Alendronat natri*, 157
- Aforsatin 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Aforsatin 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Afulocin - *Pefloxacin mesylat*, 1124
- Agcel - *Celecoxib*, 379
- Agenva-K - *Metformin*, 955
- Agi-Beta - *Betamethason*, 252
- Agi-Bromhexine - *Bromhexin hydrochlorid*, 269
- Agicardi - *Bisoprolol*, 264
- Agicedol - *Paracetamol*, 1118
- Agacetam - *Piracetam*, 1159
- Agichymo - *Chymotrypsin*, 382
- Agicipro - *Ciprofloxacin*, 394
- Agiclari - *Clarithromycin*, 404
- Agiclari 125 - *Clarithromycin*, 404
- Agicloram - *Cloramphenicol*, 431
- Agiclovir - *Aciclovir*, 114
- Agidecotyl - *Mephenesin*, 944
- Agifamcin 300 - *Rifampicin*, 1245
- Agifovir - *Tenofovir*, 1335
- Agifuros - *Furosemid*, 702
- Agi-Lanso - *Lansoprazol*, 879
- Agilecox 100 - *Celecoxib*, 379
- Agilecox 200 - *Celecoxib*, 379
- Agi-linco - *Lincomycin hydrochlorid*, 905
- Agilizid - *Gliclazid*, 729
- Agilosart 50 - *Losartan*, 927
- Agimepzol - *Omeprazol*, 1080
- Agimetpred 16 - *Methylprednisolon*, 969
- Agimetpred 4 - *Methylprednisolon*, 969
- Agimfast - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
- Agimfast 120 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
- Agimfast 180 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
- Agimfor 500 - *Metformin*, 955
- Agimfor 850 - *Metformin*, 955
- Agimidin - *Lamivudin*, 876
- Agimlisin 10 - *Lisinopril*, 910
- Agimlisin 5 - *Lisinopril*, 910
- Agimol 150 - *Paracetamol*, 1118
- Agimol 325 - *Paracetamol*, 1118
- Agimol 80 - *Paracetamol*, 1118
- Aginalxic - *Acid nalidixic*, 134
- Aginaril - *Enalapril*, 582
- Agindopin - *Amlodipin*, 187
- AGINE-B - *Arginin*, 205
- Aginmezin - *Alimemazin*, 160
- Aginolol 50 - *Atenolol*, 219
- Aginsulfen - *Natri thiosulfat*, 1034
- Agintidin - *Cimetidin*, 389
- Agintidin 400 - *Cimetidin*, 389
- Aginxicam - *Tenoxicam*, 1336
- Agipiro - *Piroxicam*, 1160
- Agirofen - *Ibuprofen*, 786
- Agiroxi - *Roxithromycin*, 1260
- Agisimva 10 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Agisimva 20 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Agitec-F - *Clorpheniramin*, 445
- Agitro 100 - *Azithromycin*, 227
- Agitro 200 - *Azithromycin*, 227
- Agitro 250 - *Azithromycin*, 227
- Agitro 500 - *Azithromycin*, 227
- Agi-Tyfedol 325 - *Paracetamol*, 1118
- Agi-Tyfedol 500 - *Paracetamol*, 1118
- Agivitamin B1 - *Thiamin*, 1363
- Agludril - *Glimepirid*, 731
- Agoflox - *Oflloxacin*, 1076
- AG-Ome - *Omeprazol*, 1080
- Ahngook Cefotaxim - *Cefotaxim*, 357
- Airtaline - *Loratadin*, 923
- Air-X - *Simeticon*, 1291
- Air-X drops - *Simeticon*, 1291
- Air-X SF - *Simeticon*, 1291
- Air-X tab. - *Simeticon*, 1291
- Ajuzolin Inj - *Cefazolin*, 343
- Akatwo - *Omeprazol*, 1080
- Akavic - *Alverin citrat*, 172
- Akedim - *Ceftazidim*, 368
- Akicin inj. - *Amikacin*, 176
- Akidmol 150 - *Paracetamol*, 1118
- Akincef-100 - *Cefixim*, 351
- Akincef-200 - *Cefixim*, 351
- Alatrol - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
- Alaxime 1500 - *Cefuroxim*, 375
- Alaxime 750 - *Cefuroxim*, 375
- Albefar - *Albendazol*, 150
- Alben - *Albendazol*, 150
- Albenca 200 - *Albendazol*, 150
- Albendazol**, 150
- Albendazol 400 Glomed - *Albendazol*, 150
- Albendazol Stada - *Albendazol*, 150
- Albendazole - *Albendazol*, 150
- Albendazole - ABZ 400 - *Albendazol*, 150
- Albenzee - *Albendazol*, 150

- Albet 400 - *Albendazol*, 150
 Albex-400 - *Albendazol*, 150
Albumin, 152
 Albumin Inj.-GCC - *Albumin*, 152
 Albuminar 25 - *Albumin*, 152
 Albutein - *Albumin*, 152
 Alchysin - *Chymotrypsin*, 382
 Alclav - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Alclave - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Alcuronium chloride - *Alcuronium clorid*, 153
Alcuronium clorid, 153
 Aldactone - *Spironolacton*, 1301
 Aldalaf 10 - *Nifedipin*, 1056
 Aldalaf 20 - *Nifedipin*, 1056
 Aldan Tablets - *Amlodipin*, 187
 Aldarone - *Amiodaron*, 180
Aldesleukin, 154
 Aldoric - *Celecoxib*, 379
 Aldoric fort - *Celecoxib*, 379
 Aldozen - *Chymotrypsin*, 382
 Aldren 70 - *Alendronat natri*, 157
 Aldromax - *Alendronat natri*, 157
 Aleclo - *Diclofenac*, 515
 Alegysal - *Pemirolast*, 1126
 Alembic Azithral Liquid - *Azithromycin*, 227
 Alembic Roxid Kidtab - *Roxithromycin*, 1260
 Alembic Roxid Liquid - *Roxithromycin*, 1260
 Alembic Roxid-150 - *Roxithromycin*, 1260
 AlembicAzithral - *Azithromycin*, 227
 Alenax 5 - *Alendronat natri*, 157
 Alenax 70 - *Alendronat natri*, 157
 Alenbe - *Alendronat natri*, 157
 Alenbone - *Alendronat natri*, 157
 Alendor - *Alendronat natri*, 157
 Alendrate - *Alendronat natri*, 157
Alendronat natri, 157
 Alendronate sodium - *Alendronat natri*, 157
 Alenfosa - *Alendronat natri*, 157
 Alenoste-10 - *Alendronat natri*, 157
 Alenta - *Alendronat natri*, 157
 Alentop - *Alendronat natri*, 157
 Alerday-120 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Alerpriv 10 - *Loratadin*, 923
 Alertin - *Loratadin*, 923
 Alex - *Dextromethorphan*, 508
 Alexan - *Cytarabin*, 478
 Alfacef - *Ceftazidim*, 368
 Alfacef-Ar - *Ceftazidim*, 368
 Alfachim - *Chymotrypsin*, 382
 Alfazole Inj. - *Cefazolin*, 343
 Alfolac Inj - *Ketorolac*, 867
 Alfonia Tab. - *Cefuroxim*, 375
 Alfuzosin hydrochloride - *Alfuzosin hydrochlorid*, 158
Alfuzosin hydrochlorid, 158
 Aligic - *Alimemazin*, 160
Alimemazin, 160
 Alimemazine - *Alimemazin*, 160
 Alimpenam-C - *Imipenem và thuốc úc ché enzym*, 800
 Alipid - xem *Atorvastatin - Các chất úc ché HMG - CoA reductase*, 285
 Alipid 20 - xem *Atorvastatin - Các chất úc ché HMG - CoA reductase*, 285
 Alithetalen - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Alkoxime-250 - *Cefuroxim*, 375
 Alkoxime-500 - *Cefuroxim*, 375
 Alkoxime-750 - *Cefuroxim*, 375
 Allegro Nasal Spray - *Fluticasone propionat*, 691
 Allerfar - *Clorpheniramin*, 445
 Allermine - *Clorpheniramin*, 445
 Allerphast - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Allerstat 120 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Allerstat 180 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Allertyn - *Loratadin*, 923
 Alloflam 100 - *Alopurinol*, 162
 Alloflam 300 - *Alopurinol*, 162
 Allopsel - *Alopurinol*, 162
 Allopurinol - *Alopurinol*, 162
 Allopurinol Stada - *Alopurinol*, 162
 Allor syrup - *Loratadin*, 923
 Allor-10 - *Loratadin*, 923
 Allorin 100 - *Alopurinol*, 162
 Allorin 300 - *Alopurinol*, 162
 Almiphia - *Chymotrypsin*, 382
 Alobixe - *Albendazol*, 150
 Alodip 5 - *Amlodipin*, 187
 Alozia tab. - *Piracetam*, 1159
Alopurinol, 162
 Alorax - *Loratadin*, 923
 Alozilacto - *Azithromycin*, 227
 Alpataxime - *Ceftazidim*, 368
 Alpathin - *Cefalotin*, 337
 Alpazolin - *Cefazolin*, 343
 Alpenam - *Meropenem*, 950
 Alpha 42 - *Chymotrypsin*, 382
 Alpha chymotrypsin - *Chymotrypsin*, 382
 Alpha ofloxacin Tab - *Ofloxacin*, 1076
Alpha tocopherol, 165
 Alpha Triamcinolone Tab. - *Triamcinolon*, 1407

- Alphabiotic - ***Chymotrypsin***, 382
 Alphachymotrypsin - ***Chymotrypsin***, 382
 Alphachymotrypsin 21 - ***Chymotrypsin***, 382
 Alphachymotrypsin éloge - ***Chymotrypsin***, 382
 Alphachymotrypsin Glomed - ***Chymotrypsin***, 382
 Alphachymotrypsin tvp - ***Chymotrypsin***, 382
 Alphachymotrypsin-BVP - ***Chymotrypsin***, 382
 Alphachymotrypsine - ***Chymotrypsin***, 382
 Alphachymotrypsine Choay - ***Chymotrypsin***, 382
 Alphadaze - ***Chymotrypsin***, 382
 Alphadeka DK - ***Chymotrypsin***, 382
 Alphafoss Inj. - ***Fosfomycin***, 700
 Alpha-Ktal - ***Chymotrypsin***, 382
 Alphamed - ***Chymotrypsin***, 382
Alphatocoferol, 165
 Alphatrypa - ***Chymotrypsin***, 382
Alpime - ***Cefepim***, 348
 Alpodox - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Alpodox 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Alpodox 100 DT - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Alpodox 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Alpodox 200 DT - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Alpovic - ***Acid valproic***, 140
Alprazolam, 167
 Alsiful S.R. - ***Alfuzosin hydrochlorid***, 158
 Alsoben - ***Misoprostol***, 994
Alteplase, 169
 Aluminium hydroxide - ***Nhôm hydroxyd***, 1047
 Aluminium phosphat - ***Nhôm phosphat***, 1048
 Aluminium phosphate - ***Nhôm phosphat***, 1048
 Aluphagel - ***Nhôm phosphat***, 1048
 Alurinol - ***Alopurinol***, 162
 Aluvia - ***Lopinavir và ritonavir***, 919
 Aluxone Inj - ***Netilmicin***, 1042
 Alvasta 10 - xem ***Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
 Alverin - ***Alverin citrat***, 172
 Alverin - BVP - ***Alverin citrat***, 172
Alverin citrat, 172
 Alverine citrate - ***Alverin citrat***, 172
 Alzed - ***Albendazol***, 150
 Alzocalm 0,5 - ***Clonazepam***, 421
 Alzocalm 1,0 - ***Clonazepam***, 421
 Alzocam 2,0 - ***Clonazepam***, 421
 Alzyltex - ***Cetirizin hydrochlorid***, 381
 Ama - ***Piroxicam***, 1160
Amantadin, 173
 Amantadine - ***Amantadin***, 173
 Amapileo Tab - ***Glimepirid***, 731
 Amapirid - ***Glimepirid***, 731
 Amaryl - ***Glimepirid***, 731
 Ambelin - ***Amlodipin***, 187
 Ambinox - ***Zolpidem***, 1493
 Ambrocap - ***Ambroxol***, 175
 Ambroco - ***Ambroxol***, 175
 Ambroflam - ***Ambroxol***, 175
 Ambron - ***Ambroxol***, 175
 Ambrotor - ***Ambroxol***, 175
Ambroxol, 175
 Ambroxol BOSTON - ***Ambroxol***, 175
 Ambroxol-SK - ***Ambroxol***, 175
 Amcardia-5 - ***Amlodipin***, 187
 Amcefal - ***Cefamandol***, 339
 Amcef-plus - ***Cefadroxil***, 332
 Amcinol - Paste - ***Triamcinolon***, 1407
 Amclav - ***Amoxicillin và kali clavulanat***, 192
 Amclovir - ***Aciclovir***, 114
 Amclovir 200 - ***Aciclovir***, 114
 Amclovir 800 - ***Aciclovir***, 114
 Amdepin 5 - ***Amlodipin***, 187
 Amdiaryl - ***Glimepirid***, 731
 Amdicopin - ***Amlodipin***, 187
 Amdicor 5 - ***Amlodipin***, 187
 Amdipress - ***Amlodipin***, 187
 Amdirel - ***Amlodipin***, 187
 Amebismo - ***Bismuth subcitrat***, 263
 Amedred - ***Methylprednisolon***, 969
 Amemodium - ***Loperamid***, 918
 Ameprazol 20 - ***Esomeprazol***, 619
 Ameprazol 40 - ***Esomeprazol***, 619
 Amerbic - ***Meloxicam***, 940
 Amerizol - ***Cefoperazon natri***, 354
 Amermycin - ***Lincomycin hydrochlorid***, 905
 Amesalbu - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
 Amesartil - ***Irbesartan***, 835
 Ametamin 10 - ***Loratadin***, 923
 Amfacin - ***Ciprofloxacin***, 394
 Amfacort - ***Clobetasol propionat***, 411
 Amfadol 500 - ***Paracetamol***, 1118
 Amfadol 650 - ***Paracetamol***, 1118
 Amfaneo - ***Chymotrypsin***, 382
 Amfapime - ***Cefepim***, 348
 Amfapraz 40 - ***Pantoprazol***, 1115
 Amfarex 500 - ***Clarithromycin***, 404
 Amfastat 10 - xem ***Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
 Amfastat 20 - xem ***Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285

- Amfatin 160 - *Valsartan*, 1453
Amfatin 80 - *Valsartan*, 1453
Amfazol - *Ketoconazol*, 861
Amfentin 120 - *Fexofenadin hydroclorid*, 657
Amfentin 60 - *Fexofenadin hydroclorid*, 657
Amflo - *Levofloxacin*, 890
Amfuncid - *Clotrimazol*, 452
Amgyl - *Metronidazol*, 979
Amiclor - *Cefaclor*, 329
Amicod inj. - *Gemcitabin hydroclorid*, 716
Amidile-G - *Amlodipin*, 187
Amidorol - *Amiodaron*, 180
Amikabiotic - *Amikacin*, 176
Amikacin, 176
Amikacin Stada - *Amikacin*, 176
Amikacina - *Amikacin*, 176
Amikaye - *Amikacin*, 176
Amiktale - *Amikacin*, 176
Amilavil - *Amitriptylin*, 185
Amilorid hydroclorid, 179
Amiloride hydrochloride - *Amilorid hydroclorid*, 179
Aminazin - *Clorpromazin hydroclorid*, 446
Aminocaproic acid - *Acid aminocaproic*, 119
Amiodaron, 180
Amiodarone - *Amiodaron*, 180
Amiodarone Aguettnt - *Amiodaron*, 180
Amip 10 - *Amlodipin*, 187
Amip 5 - *Amlodipin*, 187
Amiride 2 - *Glimepirid*, 731
Amiride 4 - *Glimepirid*, 731
Amisine - *Amikacin*, 176
Amitriptylin, 185
Amitriptyline - *Amitriptylin*, 185
AMK 1000 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
AMK 625 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
Amkey - *Amikacin*, 176
Amlaxopin - *Amlodipin*, 187
Amlevo 500 - *Levofloxacin*, 890
Amlevo 750 - *Levofloxacin*, 890
Amlibon - *Amlodipin*, 187
Amlobest - *Amlodipin*, 187
Amloboston 5 - *Amlodipin*, 187
Amlocor-10 - *Amlodipin*, 187
Amlocor-5 - *Amlodipin*, 187
Amloda - *Amlodipin*, 187
Amlodac 5 - *Amlodipin*, 187
Amlo-Denk 10 - *Amlodipin*, 187
Amlo-Denk 5 - *Amlodipin*, 187
Amlodipin, 187
Amlodipin 10 Glomed - *Amlodipin*, 187
Amlodipin 5 Glomed - *Amlodipin*, 187
Amlodipin PMP - *Amlodipin*, 187
Amlodipin Stada - *Amlodipin*, 187
Amlodipin tvp - *Amlodipin*, 187
Amlodipine - AM10 - *Amlodipin*, 187
Amlodipine - AM5 - *Amlodipin*, 187
Amlodipine - *Amlodipin*, 187
Amlodipine Besilate - *Amlodipin*, 187
Amloefti - *Amlodipin*, 187
Amloget - *Amlodipin*, 187
Amlomarksans 5 - *Amlodipin*, 187
Amlong - *Amlodipin*, 187
Amlopin - *Amlodipin*, 187
Amlor - *Amlodipin*, 187
Amlorus - *Amlodipin*, 187
Amlosin - *Amlodipin*, 187
Amlostar - *Amlodipin*, 187
Amlosun 10 - *Amlodipin*, 187
Amlosun 5 - *Amlodipin*, 187
Amlotens - *Amlodipin*, 187
Amlotheepam - *Amlodipin*, 187
Amlothope - *Amlodipin*, 187
Amlotino - *Amlodipin*, 187
Amlovas 10 - *Amlodipin*, 187
Amlovas 5 - *Amlodipin*, 187
Amloxcin - *Oflloxacin*, 1076
Ammedroxi - *Roxithromycin*, 1260
Ammuson - *Ambroxol*, 175
Amnigrel - *Clopidogrel*, 425
Amnopra - *Omeprazol*, 1080
Amnorbyn - *Amlodipin*, 187
Amocat 250/62,5 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
Amocat 500/125 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
Amocef-200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Amoclal Winthrop - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
AmoDHG 250 - *Amoxicilin*, 188
AmoDHG 500 - *Amoxicilin*, 188
Amoksiklav Quick Tabs - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
Amolic - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
Amolic 375 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
Amolic 625 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
Amomid - *Amoxicilin*, 188
Amomid 250 - *Amoxicilin*, 188
Amomid 500 - *Amoxicilin*, 188
Amonalic duo syrup - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
Amonalic Syrup - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
Amoxclo - *Amoxicilin*, 188

- Amoxfap - *Amoxicilin*, 188
Amoxicilin, 188
 Amoxicilin 250 - *Amoxicilin*, 188
 Amoxicilin 500 - *Amoxicilin*, 188
 Amoxicilin trihydrat - *Amoxicilin*, 188
Amoxicilin và kali clavulanat, 192
 Amoxicillin - *Amoxicilin*, 188
 Amoxicillin and potassium clavulanate - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Amoxicillin Clavulanate - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Amoxicillin MKP 500 - *Amoxicilin*, 188
 Amoxicillin Oral Suspension BP - *Amoxicilin*, 188
 Amoxicillin Sachet - *Amoxicilin*, 188
 Amoxicillin Sodium and Clavulanate Potassium - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Amoxicilline - *Amoxicilin*, 188
 Amoxicico-500 - *Amoxicilin*, 188
 Amoxipen 250 - *Amoxicilin*, 188
 Amoxipen 500 - *Amoxicilin*, 188
 Amoxivid 250 - *Amoxicilin*, 188
 Amoxmarksans 250 - *Amoxicilin*, 188
 Amoxmarksans 500 - *Amoxicilin*, 188
 Amoxsam tab - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Amoxy - *Amoxicilin*, 188
 Amoxy 500 - *Amoxicilin*, 188
 Amoxybiotic 250 - *Amoxicilin*, 188
 Amoxybiotic 500 - *Amoxicilin*, 188
 Amoxycillin dry syrup - *Amoxicilin*, 188
 Amoxycillin Vanilla dry syrup - *Amoxicilin*, 188
 Ampdiline - *Amlodipin*, 187
 Ampecyclal - *Adenosin*, 147
 Amp-Ginine - *Arginin*, 205
 Amphacef 125 - *Cefuroxim*, 375
 Amphacef 250 - *Cefuroxim*, 375
 Amphacef 500 - *Cefuroxim*, 375
 Ampharco Omeprazole - *Omeprazol*, 1080
 Ampharin - *Fenofibrat*, 652
 Ampholip - *Amphotericin B*, 196
 Amphot - *Amphotericin B*, 196
Amphotericin B, 196
 Amphotret - *Amphotericin B*, 196
 Ampica - *Ampicilin*, 199
Ampicilin, 199
Ampicilin và sulfactam, 201
 Ampicillin - *Ampicilin*, 199
 Ampicillin and sulfactam - *Ampicilin và sulfactam*, 201
 Ampicillin Kabi - *Ampicilin*, 199
 Ampicillin trihydrate - *Ampicilin*, 199
 Ampodox-100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Ampodox-200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Amponac - *Diclofenac*, 515
 Amsitor - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Amsolyn YY - *Ambroxol*, 175
 Amsufung - *Fluconazol*, 666
 Amsyn-5 - *Amlodipin*, 187
 Amtanolon - *Triamcinolon*, 1407
 Amtas-in 5 - *Amlodipin*, 187
 Amtexadol - *Paracetamol*, 1118
 Amtexvalcin - *Spiramycin*, 1299
 Amtim - *Amlodipin*, 187
 Amtopid - 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Amtopid - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Amucap - *Ambroxol*, 175
 Amufast - *Loperamid*, 918
 Amxoni Cap - *Meloxicam*, 940
 Amyxim - *Cefixim*, 351
 Amzedil-1000 - *Ceftazidim*, 368
 Anaesthetic ether - *Ether mê*, 633
 Analac - *Ketorolac*, 867
 Analmel 7.5 - *Meloxicam*, 940
 Anargil - *Danazol*, 486
 Anastrol - *Anastrozol*, 204
Anastrozol, 204
 Anastrozol Azevedos - *Anastrozol*, 204
 Anastrozole - *Anastrozol*, 204
 Anastrozole-Teva - *Anastrozol*, 204
 Anatin - *Gabapentin*, 705
 Anazo - *Anastrozol*, 204
 Anbido - *Testosteron*, 1344
 Ancicon - *Sulpirid*, 1314
 Ancolator - *Ambroxol*, 175
 Ancou - *Dextromethorphan*, 508
 Andiabet - *Metformin*, 955
 Andol blue - *Paracetamol*, 1118
 Andomuc - *Acetylcystein*, 111
 Andriol Testocaps - *Testosteron*, 1344
 Androgel - *Testosteron*, 1344
 Anelipra 10 - *Enalapril*, 582
 Anelipra 5 - *Enalapril*, 582
 Anepol Inj. - *Propofol*, 1201
 Anesia - *Propofol*, 1201
 Anesvan - *Propofol*, 1201
 Anexate - *Flumazenil*, 676
 Angati 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Angintab - *Paracetamol*, 1118
 Angiodil - *Losartan*, 927

- Angioten - ***Losartan***, 927
 Angitel 20 - ***Telmisartan***, 1328
 Angitel 40 - ***Telmisartan***, 1328
 Angizaar-25 - ***Losartan***, 927
 Angizaar-50 - ***Losartan***, 927
 Angonic - ***Enalapril***, 582
 Anikef Sterile - ***Cefuroxim***, 375
 Ankifox - ***Cefixim***, 351
 Anogin - ***Paracetamol***, 1118
 Anol - ***Atenolol***, 219
 Anpectrivas tab. - ***Trimetazidin***, 1412
 Anphamitasin - ***Chymotrypsin***, 382
 Anphucpo 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Anphuvag 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Anrbe 20 - ***Rabeprazol***, 1228
 Anserol - ***Esomeprazol***, 619
 Antalgine - ***Diclofenac***, 515
 Antaloc - ***Pantoprazol***, 1115
 Antanazol - ***Ketoconazol***, 861
 Antapara - ***Paracetamol***, 1118
 Antaspan 0.25 - ***Clonazepam***, 421
 Antaspan 0.5 - ***Clonazepam***, 421
 Antaspan 0.5 flash - ***Clonazepam***, 421
 Antaspan 1 - ***Clonazepam***, 421
 Antaspan 2 - ***Clonazepam***, 421
 Antavas - ***Trimetazidin***, 1412
 Anti - ***Chymotrypsin***, 382
 Antibio Granules - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
 Antibio Tropical Granules - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
 Anticlor - ***Cefaclor***, 329
 Anticlor 250 - ***Cefaclor***, 329
 Anticlot - ***Heparin***, 767
 Antifen - ***Tobramycin***, 1392
 Antifix 100 - ***Cefixim***, 351
 Antifix 200 - ***Cefixim***, 351
 Antifoxim - ***Cefotaxim***, 357
 Antifungal - ***Miconazol***, 984
 Antiheb - ***Lamivudin***, 876
 Antima - ***Cefixim***, 351
 Antimezol - 40 - ***Omeprazol***, 1080
 Antinat - ***Cefuroxim***, 375
 Antinat 125 - ***Cefuroxim***, 375
 Antinat 250 - ***Cefuroxim***, 375
 Antinat 500 - ***Cefuroxim***, 375
 Antirizin - ***Cetirizin hydrochlorid***, 381
 Antirova - ***Spiramycin***, 1299
 Antizidin - ***Ceftazidim***, 368
 Antolac - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
 Antoxicin - ***Betamethason***, 252
 Antricar - ***Trimetazidin***, 1412
 Anxipill - ***Mirtazapin***, 993
 Anxita - ***Sulpirid***, 1314
 Anzatax - ***Paclitaxel***, 1105
 Anzatax Paclitaxel - ***Paclitaxel***, 1105
 Aofen gel - ***Diclofenac***, 515
 Apamtor - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Apanol fast - ***Paracetamol***, 1118
 Apbezo - ***Rabeprazol***, 1228
 APDrops - ***Moxifloxacin hydrochlorid***, 1011
 Apfu - ***Fluconazol***, 666
 Aphaneten - ***Clotrimazol***, 452
 Apharmcetam - ***Piracetam***, 1159
 Apharmincap - ***Arginin***, 205
 Apharova - ***Spiramycin***, 1299
 Apidra - ***Insulin***, 810
 Apidra SoloStar - ***Insulin***, 810
 Apitim 5 - ***Amlodipin***, 187
 Apo-Allopurinol - ***Alopurinol***, 162
 Apo-Amitriptyline - ***Amitriptylin***, 185
 Apo-Dimenhydrinate - ***Dimenhydrinat***, 536
 Apo-Haloperidol - ***Haloperidol***, 763
 Apoin - 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Apoin- 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Apo-Indomethacin - ***Indomethacin***, 808
 Apo-ISDN - ***Isosorbid dinitrat***, 846
 Apo-Methyldopa - ***Methyldopa***, 967
 Apo-Metoprolol-L - ***Metoprolol***, 976
 Apo-Nitrofurantoin - ***Nitrofurantoin***, 1061
 Apo-Propranolol - ***Propranolol***, 1203
 Apotel - ***Paracetamol***, 1118
 Apo-Trihex - ***Trihexyphenidyl***, 1411
 Appeton Essentials Folic Acid - ***Acid folic***, 128
 Apranax - ***Naproxen***, 1024
 Apratam - ***Piracetam***, 1159
 Apuric 100 - ***Alopurinol***, 162
 Apuric 200 - ***Alopurinol***, 162
 Aquicef - ***Cefotaxim***, 357
 Arastad 20 - ***Lefunomid***, 881
 Arbitol - ***Arginin***, 205
 Arcadia 5 - ***Amlodipin***, 187
 Arcalab - ***Acarbose***, 103
 Arclenxyl - ***Loratadin***, 923
 Ardimox 250 - ***Amoxicillin***, 188
 Ardineclav 500/125 - ***Amoxicillin và kali clavulanat***, 192
 Arduan - ***Pipecuronium bromid***, 1154
 Aresonem - ***Meropenem***, 950
 Arezol - ***Anastrozol***, 204

- Arfosdin - *Arginin*, 205
 Argide - *Arginin*, 205
 Argimisan - *Arginin*, 205
Arginin, 205
 Arginin hydrochlorid - *Arginin*, 205
 Arginin PMP - *Arginin*, 205
 Arginine - *Arginin*, 205
 Arginine power - *Arginin*, 205
 Arginine RVN - *Arginin*, 205
 Arginine Stada - *Arginin*, 205
 Arginine-Liqvo - *Arginin*, 205
 Arginin-Euvipharm - *Arginin*, 205
 Aricept - *Donepezil hydrochlorid*, 560
 Aricept Evess - *Donepezil hydrochlorid*, 560
 Arimidex - *Anastrozol*, 204
 Arioxina - *Azithromycin*, 227
 Aristin-C - *Ciprofloxacin*, 394
 Arisvanco - *Vancomycin*, 1455
 Aritada syrup - *Loratadin*, 923
 Aritofort - *Loratadin*, 923
 Armecocib - *Celecoxib*, 379
 Armefixime 100 - *Cefixim*, 351
 Armefixime 200 - *Cefixim*, 351
 Armeginin - *Arginin*, 205
 Armezoral - *Ketoconazol*, 861
 Arnetine - *Ranitidin*, 1232
 Aromasin - *Exemestan*, 645
 Aronatboston - *Alendronat natri*, 157
 Aropme - *Amlodipin*, 187
 Aroth - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Arpalgine - *Arginin*, 205
 Arpicet - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Arpizol - *Omeprazol*, 1080
 Arsenic trioxide - *Arsenic trioxyd*, 208
Arsenic trioxyd, 208
 Arshavin - *Cefotaxim*, 357
 Artaxim - *Cefotaxim*, 357
Artemether, 211
Artemisinin, 213
 Artenfed F - *Pseudoephedrin*, 1211
 Artenfed-MH - *Pseudoephedrin*, 1211
Artesunat, 214
 Artesunate - *Artesunat*, 214
 Arthamin - *Meloxicam*, 940
 Arthicam IM - *Piroxicam*, 1160
 Artipro - *Meloxicam*, 940
 Artose - *Celecoxib*, 379
 Arxirom - *Meloxicam*, 940
 Asadin - *Arsenic trioxyd*, 208
 Asbuline 0,5 - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Asbuline 5 - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Ascarantel 3 - *Ivermectin*, 851
 Ascarantel 6 - *Ivermectin*, 851
 Ascard-75 - *Acid acetylsalicylic*, 117
 Ascorbic acid - *Acid ascorbic*, 121
 Ascorneo Inj. - *Acid ascorbic*, 121
 Asectores - *Celecoxib*, 379
 Asiamox - *Amoxicilin*, 188
 Asiclacin - *Azithromycin*, 227
 Asiclacin 500 - *Azithromycin*, 227
 Asipandol - *Paracetamol*, 1118
 Askaben 200 - *Albendazol*, 150
 Askaben 400 - *Albendazol*, 150
 Askarvid - *Ofloxacin*, 1076
 Askyxon - *Ceftriaxon*, 371
Asparaginase, 215
 Aspecic - *Acid acetylsalicylic*, 117
 Aspilets EC - *Acid acetylsalicylic*, 117
 Aspirin - 100 - *Acid acetylsalicylic*, 117
 Aspirin - *Acid acetylsalicylic*, 117
 Aspirin MKP 81 - *Acid acetylsalicylic*, 117
 Aspirin pH8 - *Acid acetylsalicylic*, 117
 Asthalin Inhaler (CFC free) - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Asthalin respules - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Asthasal HFA - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Aszolzoly 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Ataganin - *Arginin*, 205
Atapulgit, 218
 Atarax - *Hydroxyzin (hydrochlorid và pamoat)*, 784
 Atasart - *Candesartan cilexetil*, 304
 Atasart-H - *Candesartan cilexetil*, 304
 Atazenyl Caps - *Acetylcystein*, 111
 Atazenyl Sachet - *Acetylcystein*, 111
 Atefulton - *Atenolol*, 219
 Atena - *Atenolol*, 219
 Atendex - *Lincomycin hydrochlorid*, 905
 Atenolol 50 - *Atenolol*, 219
 Atenolol actavis - *Atenolol*, 219
 Atenolol Denk 50 - *Atenolol*, 219
 Atenolol Stada - *Atenolol*, 219
 Atenolol Synmosa - *Atenolol*, 219
 Atenolol tabs - *Atenolol*, 219
Atenolol, 219
 Atenonol-AQP - *Atenolol*, 219
 Atepade - *Adenosin*, 147
 Athenil - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285

- Atheren - *Alimemazin*, 160
- Athxin - *Azithromycin*, 227
- Aticef - *Cefadroxil*, 332
- Aticef 250 - *Cefadroxil*, 332
- Aticlear - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atigimin - *Arginin*, 205
- Atimecox - *Meloxicam*, 940
- Atimetrol - *Metronidazol*, 979
- Atimetrol 500 - *Metronidazol*, 979
- Atimezol - *Omeprazol*, 1080
- Atimos - xem *Follitropin beta - Gonadotropin*, 756
- Atindol - *Paracetamol*, 1118
- Atobaxl - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atobaxl-20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atocare-10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atocor 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atodet-10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atodet-20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atop 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atop 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Ator VPC 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Ator VPC 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atorchem - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atorchem-20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atorec-20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atorhasan 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atorin 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atorin 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atoris - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atorlip 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atorlip 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atorlog 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atormarksans 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atormarksans 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atormed 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atormin 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atormin 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atoronobi 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atoronobi 40 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atorota 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atorvastatin - *Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atorvastatin 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atorvastatin 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atorvastatin Savi - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atorvastatin Savi 40 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atorvastatin Winthrop - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atorvis 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atorvis 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atostine - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atotas 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atotim-20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atovast 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atovast 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- ATP - *Adenosin*, 147
- ATPDNA - *Adenosin*, 147
- Atprotoon - *Rabeprazol*, 1228
- Atracurium besylat**, 221
- Atracurium besylate - *Atracurium besylat*, 221
- Atrin 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atrin 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atrin 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atroact-10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atroact-20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Atropin**, 223

- Atropine - *Atropin*, 223
 Atropine sulfate - *Atropin*, 223
 Atrovent N - *Ipratropium bromid*, 833
 Attagast - *Atapulgít*, 218
 Attapulgite - *Atapulgít*, 218
 Atticmin - *Arginin*, 205
 Aucabos - *Acarbose*, 103
 Auclanily - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Auclanily - *Amoxicilin*, 188
 Audocals - *Desloratadin*, 497
 Augbactam - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Augbactam 156,25 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Augbactam 281,25 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Augbactam 312,5 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Augbactam 562,5 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Augbactam 625 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Augbest - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Augbidil - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Augdim For I.V. - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Augentax - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Auglist - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Augmentin - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Augmentin SR - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Augmex - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Augmex Duo - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Augoken 200 - *Cefixim*, 351
 Augoken sachet - *Cefixim*, 351
 Augtipha - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Augxicine - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Auliplus - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Auliplus 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Auliral-A - *Arginin*, 205
 Aulox - *Levofloxacin*, 890
 Aumakin - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Aumakin 156,25 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Aumakin 281,25 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Aumakin 562,5 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Aumakin 625 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Aumax - *Cefuroxim*, 375
 Aumoxtine - *Amoxicilin*, 188
 Aumoxtine 250 - *Amoxicilin*, 188
 Aumoxtine 500 - *Amoxicilin*, 188
 Aumtax - *Ceftriaxon*, 371
 Aupisin - *Ampicilin và sulbactam*, 201
 Aurasert 100 - *Sertralin*, 1283
 Aurasert 50 - *Sertralin*, 1283
 Eurocartin - *Clarithromycin*, 404
 Eurocefa - *Cefotaxim*, 357
 Auroliza 10 - *Lisinopril*, 910
 Auroliza 20 - *Lisinopril*, 910
 Auroliza 30 - *Lisinopril*, 910
 Auroliza 5 - *Lisinopril*, 910
 Europennz 1.5 - *Ampicilin và sulbactam*, 201
 Europennz 3.0 - *Ampicilin và sulbactam*, 201
 Auropodox 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Auropodox 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Auropodox 40 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Auroxetil 125 - *Cefuroxim*, 375
 Auroxetil 250 - *Cefuroxim*, 375
 Auroxetil 500 - *Cefuroxim*, 375
 Aurozapine 15 - *Mirtazapin*, 993
 Aurozapine 30 - *Mirtazapin*, 993
 Aurozapine OD 15 - *Mirtazapin*, 993
 Aurozapine OD 30 - *Mirtazapin*, 993
 Aurozapine OD 45 - *Mirtazapin*, 993
 Auschicin - *Colchicin*, 461
 Ausdiaglu - *Gliclazid*, 729
 Ausdipine 2.5 - *Amlodipin*, 187
 Ausdipine 5 - *Amlodipin*, 187
 Ausdipine 10 - *Amlodipin*, 187
 Ausdroxil - *Cefadroxil*, 332
 Ausecox 500 - *Cefuroxim*, 375
 Ausmax - *Azithromycin*, 227
 Ausmezol - *Omeprazol*, 1080
 Ausmoxy - *Amoxicilin*, 188
 Auspril - *Enalapril*, 582
 Auspril 10 - *Enalapril*, 582
 Austen-S - *Alpha tocopherol*, 165
 AustrapharmMesone - *Methylprednisolon*, 969
 AustrapharmMesone 16 - *Methylprednisolon*, 969
 Austretide - *Octreotide acetat*, 1072
 Ausvair 150 - *Pregabalin*, 1176
 Ausvair 75 - *Pregabalin*, 1176
 Auvinat - *Alpha tocopherol*, 165
 Auxacilin - *Oxacilin natri*, 1090
 Auzion inj. - *Piroxicam*, 1160
 Avas-10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Avas-20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Avastor 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285

- Avastor 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Avastor 40 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Avelox - *Moxifloxacin hydrochlorid*, 1011
- Avensa LA - *Nifedipin*, 1056
- Averinal - *Alverin citrat*, 172
- Avimci 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
- Avimci 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
- Avir - *Aciclovir*, 114
- Aviran - *Efavirenz*, 578
- Avircrem - *Aciclovir*, 114
- Avirtab - *Aciclovir*, 114
- Avixime 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
- Avolam - *Lamivudin*, 876
- Axacef - *Cefuroxim*, 375
- Axcel Betamethasone cream - *Betamethason*, 252
- Axcel Cefuroxime - *Cefuroxim*, 375
- Axcel Chlorpheniramine-2 - *Clorpheniramin*, 445
- Axcel Chlorpheniramine-4 - *Clorpheniramin*, 445
- Axcel Dextromethorphan-15 Syrup - *Dextromethorphan*, 508
- Axcel Dextromethorphan-30 Syrup - *Dextromethorphan*, 508
- Axcel Erythromycin ES - *Erythromycin*, 607
- Axcel Erythromycin ES-200 - *Erythromycin*, 607
- Axcel Famotidine-20 - *Famotidin*, 648
- Axcel Fusidic - *Acid fusidic*, 129
- Axcel Hydrocortisone cream - *Hydrocortison*, 779
- Axcel Loratadine - *Loratadin*, 923
- Axcel Loratadine syrup - *Loratadin*, 923
- Axcel Miconazole - *Miconazol*, 984
- Axcel Paracetamol - 120 syrup (Cherry) - *Paracetamol*, 1118
- Axcel Paracetamol-250 - *Paracetamol*, 1118
- Axcel Promethazine-5 - *Promethazin hydrochlorid*, 1196
- Axcel Urea - *Urê*, 1418
- Axef - *Cefuroxim*, 375
- Aximaron - *Ceftriaxon*, 371
- Axiol - *Metformin*, 955
- Axobat - *Ceftriaxon*, 371
- Axocam 7.5 - *Meloxicam*, 940
- Axocexib-100 - *Celecoxib*, 379
- Axocexib-200 - *Celecoxib*, 379
- Axocidine - *Cimetidin*, 389
- Axodic-500 - *Acid nalidixic*, 134
- Axodox - *Doxycyclin*, 573
- Axodrox - 250 - *Cefadroxil*, 332
- Axodrox - 500 - *Cefadroxil*, 332
- Axoflox-500 - *Ciprofloxacin*, 394
- Axogrel - *Clopidogrel*, 425
- Axolam-100 - *Lamivudin*, 876
- Axolev - *Levofloxacin*, 890
- Axolop - *Loperamid*, 918
- Axomox - *Amoxicilin*, 188
- Axomus - *Ambroxol*, 175
- Axon O - *Oflloxacin*, 1076
- Axore - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Axorox-150 - *Roxithromycin*, 1260
- Axota - *Loratadin*, 923
- Axotac-300 - *Ranitidin*, 1232
- Axotham-400 - *Ethambutol*, 631
- Axotini-500 - *Tinidazol*, 1383
- Axozine - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
- Axren- 250 - *Cefuroxim*, 375
- Axren-500 - *Cefuroxim*, 375
- Axtoxem 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
- Axtoxem 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
- Axuka - *Cefazolin*, 343
- Ayale - *Loratadin*, 923
- Azalovir - *Aciclovir*, 114
- Azaratex - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
- Azaretin - *Tretinooin (thuốc bôi)*, 1404
- Azaroin Gel - *Clindamycin*, 407
- Azathioprin, 225
- Azathioprine - *Azathioprin*, 225
- Azaton - *Crotamiton*, 469
- Azecifex - *Cefixim*, 351
- Azecifex Distab - *Cefixim*, 351
- Azee Dry Syrup - *Azithromycin*, 227
- Azee-500 - *Azithromycin*, 227
- Azein - *Aciclovir*, 114
- Azencin 250 - *Azithromycin*, 227
- Azencin 500 - *Azithromycin*, 227
- Azencin-200 - *Azithromycin*, 227
- Azicap 250 - *Azithromycin*, 227
- Azicin-DaeHan cap - *Clindamycin*, 407
- Azicine - *Azithromycin*, 227
- Aziclar - *Clarithromycin*, 404
- Aziclar 250 - *Clarithromycin*, 404
- Azidime - *Ceftazidim*, 368
- Aziefranc - *Azithromycin*, 227
- Aziefti - *Azithromycin*, 227
- Azieurolife - *Azithromycin*, 227
- Azifar 500 - *Azithromycin*, 227

Azifonten 250 - *Azithromycin*, 227
 Azigene - *Azithromycin*, 227
 Azikago - *Azithromycin*, 227
 Azikid - *Azithromycin*, 227
 Azilide-200 RediMed - *Azithromycin*, 227
 Azilide-250 - *Azithromycin*, 227
 Azilide-500 - *Azithromycin*, 227
 Azimax 250 - *Azithromycin*, 227
 Azindus 500 - *Azithromycin*, 227
 Aziona - *Risperidon*, 1249
 Aziplus - *Azithromycin*, 227
 Azirode - *Azithromycin*, 227
 Azirutec - *Azithromycin*, 227
 Azismile Dry Syrup - *Azithromycin*, 227
 Azissel - *Azithromycin*, 227
 Azithfort - *Azithromycin*, 227
 Azithrin-250 - *Azithromycin*, 227
Azithromycin, 227
 Azithromycin-Teva - *Azithromycin*, 227
 Azitino - *Azithromycin*, 227
 Azitnew - *Azithromycin*, 227
 Azitnew 250 - *Azithromycin*, 227
 Azitocin 5 - *Flunarizin*, 678
 Azitomex - *Azithromycin*, 227
 Azitromicina Farmoz - *Azithromycin*, 227
 Aziuromine - *Azithromycin*, 227
 Aziwok - *Azithromycin*, 227
 Aziwok-500 - *Azithromycin*, 227
 Azizi - *Azithromycin*, 227
 Azocef - *Cefoperazon natri*, 354
 Azoget - *Azithromycin*, 227
 Azole - *Albendazol*, 150
 Azole Suspension - *Albendazol*, 150
 Azooba - *Aciclovir*, 114
 Azooba-200 - *Aciclovir*, 114
 Azotimax - *Azithromycin*, 227
 Azstar 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Azstar 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Azstar DT - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Azstar Kid - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Aztor 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Aztor 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
Aztreonam, 231
 Azucefox - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Azufox - *Cefuroxim*, 375

Azukon - *Gliclazid*, 729
 Azukon MR - *Gliclazid*, 729
 Azulix 1 - *Glimepirid*, 731
 Azulix 2 - *Glimepirid*, 731
 Azyter - *Azithromycin*, 227
 Azythronat - *Azithromycin*, 227

B

B.B.Cin - *Cefadroxil*, 332
 BABIchoco - *Albendazol*, 150
 Babyflu Expectorant - *Guaifenesin*, 760
 Babygaz - *Simeticon*, 1291
 Babylipgan 250 - *Paracetamol*, 1118
 Babylipgan 80 - *Paracetamol*, 1118
 Babypain - *Ibuprofen*, 786
 Babysolvan - *Ambroxol*, 175
 Babyzirmax - *Azithromycin*, 227
 Bacforxime-1000 - *Cefotaxim*, 357
Bacitracin, 233
 Bacivit - *Lactobacillus acidophilus*, 874
 Bacivit H - *Lactobacillus acidophilus*, 874
 Baclev 500 - *Cefalexin*, 334
Baclofen, 235
 Baclosal - *Baclofen*, 235
 Bacpen 250 - *Clarithromycin*, 404
 Bacpen 500 - *Clarithromycin*, 404
 Bacqure - *Imipenem và thuốc ức chế enzym*, 800
 Bactevo - *Levofloxacin*, 890
 Bactirid - *Cefixim*, 351
 Bactol - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Bactol 100DT - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Bactol 200DT - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Bactoluse Cap. - *Lactobacillus acidophilus*, 874
 Bactroban ointment - *Mupirocin*, 1013
 Baczoline-1000 - *Cefazolin*, 343
Bạc sulfadiazin, 237
 Bamandol - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
 Bamifen - *Baclofen*, 235
 Banalcine - *Paracetamol*, 1118
 Banif - *Miconazol*, 984
 Bansinica - *Cisaprid*, 399
 Bapexim - *Cefepim*, 348
 Baraclude - *Entecavir*, 589
 Barcavir - *Entecavir*, 589
Bari sulfat, 238

- Barihadopha - *Bari sulfat*, 238
 Barihd - *Bari sulfat*, 238
 Barisvidi - *Bari sulfat*, 238
 Barium sulfate - *Bari sulfat*, 238
 Barivir - *Ribavirin*, 1240
 Barole - *Rabeprazol*, 1228
 Baromezole - *Omeprazol*, 1080
 Barprod-250 - *Levofloxacin*, 890
 Bartucen Oint. - *Mupirocin*, 1013
 Basaterol - xem *Lovastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Basori - *Pyridostigmin bromid*, 1216
 Baspeo 250 - *Clarithromycin*, 404
 Baspeo 500 - *Clarithromycin*, 404
 Batigan - *Tenofovir*, 1335
 Bavican Cap. - *Ribavirin*, 1240
 Bavotin - *Arginin*, 205
 Baxpel 500 - *Clarithromycin*, 404
 BCG vaccine - *Vắc xin BCG*, 1428
 Beinnalgin - *Paracetamol*, 1118
 Bé nóng - *Paracetamol*, 1118
 Bearcef - *Cefuroxim*, 375
 Bearclor - *Cefaclor*, 329
 Bearnir - *Cefotaxim*, 357
 Bearoxyl - *Cefadroxil*, 332
 Bebisot 150 - *Paracetamol*, 1118
 Bebisot 250 - *Paracetamol*, 1118
 Beblodipin - *Amlodipin*, 187
 Becacipro - *Ciprofloxacin*, 394
 Becaclarly - *Clarithromycin*, 404
 Becamlodin - *Amlodipin*, 187
 Becaspira - *Spiramycin*, 1299
 Becazithro - *Azithromycin*, 227
Beclometason, 239
 Beclometasone - *Beclometason*, 239
 Beclorax - *Alverin citrat*, 172
 Beclozine 25 - *Clozapin*, 455
 Beco-Arginine - *Arginin*, 205
 Becobrol 30 - *Ambroxol*, 175
 Becocef - *Oftloxacin*, 1076
 Becoclari 250 - *Clarithromycin*, 404
 Becoclari 500 - *Clarithromycin*, 404
 Becocystein - *Acetylcystein*, 111
 Becodixic - *Acid nalidixic*, 134
 Becohista - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Becolitor 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Becolitor 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Becomer 500 - *Metformin*, 955
 Becomer 850 - *Metformin*, 955
 Becortmin - *Clobetasol propionat*, 411
 Becosemid - *Furosemid*, 702
 Becosmec - *Diosmectit*, 541
 Becotarel - *Trimetazidin*, 1412
 Becovaccine - *Spiramycin*, 1299
 Becraz - *Cefotaxim*, 357
 Beeaxadin Cap - *Nizatidin*, 1063
 Beecamile Dry Sry - *Cefaclor*, 329
 Beecef Inj - *Ceftriaxon*, 371
 Beecerazon - *Ceftriaxon*, 371
 Beecetam Inj. - *Cefotaxim*, 357
 BeeCetrax - *Ceftriaxon*, 371
 Beecezon - *Cefazolin*, 343
 Beeflor Cap. - *Fluoxetin*, 684
 Beefloxacin - *Oftloxacin*, 1076
 Beeimipem - *Imipenem và thuốc ức chế enzym*, 800
 Beejedroxil - *Cefadroxil*, 332
 Beejedroxil Cap - *Cefadroxil*, 332
 Beejelovir - *Ribavirin*, 1240
 Beejenac - *Flunarizin*, 678
 Beejetazim - *Ceftazidim*, 368
 Beekipocin - *Ciprofloxacin*, 394
 Beekipocin - *Tobramycin*, 1392
 Beemecin - *Acetylcystein*, 111
 Beeocuracin Tab. - *Levofloxacin*, 890
 Beetiam Inj - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
 Beevasmin - *Vancomycin*, 1455
 Beevirutal - *Aciclovir*, 114
 Beezan - *Flunarizin*, 678
 Befabrol - *Ambroxol*, 175
 Befadol 325 - *Paracetamol*, 1118
 Befadol 500 - *Paracetamol*, 1118
 Befadol plus - *Paracetamol*, 1118
 Befadol S - *Paracetamol*, 1118
 Befind - *Iohexol*, 830
 Begaba 300 - *Gabapentin*, 705
 Begacef - *Cefradin*, 366
 Bejetocin - *Tobramycin*, 1392
 Belocat - *Metronidazol*, 979
 Belod-5 - *Amlodipin*, 187
Benazepril, 242
 Benalapril 10 - *Enalapril*, 582

- Benalapril 5 - ***Enalapril***, 582
 Benca - ***Mebendazol***, 933
 Benda 500 - ***Mebendazol***, 933
 Benetil-F - ***Flunarizin***, 678
 Benifime - ***Cefixim***, 351
 Benifime Suspension - ***Cefixim***, 351
 Benthasone - ***Betamethason***, 252
Benzathin Penicilin G, 244
 Benzathine benzylpenicillin - ***Benzathin penicilin G***, 244
 Benzazolin hydrochlorid - ***Tolazolin hydrochlorid***, 1396
 Benzazoline hydrochloride - ***Tolazolin hydrochlorid***, 1396
 Benzina 100 - ***Cephadroxim proxetil***, 363
Benzoyl peroxyd, 246
 Benzoyl peroxide - ***Benzoyl peroxyd***, 246
 Benzoyl peroxide, 246
Benzyl benzoat, 247
 Benzyl benzoate - ***Benzyl benzoat***, 247
Benzylpenicilin, 247
 Benzylpenicilin VCP - ***Benzylpenicilin***, 247
 Benzylpenicillin - ***Benzylpenicilin***, 247
 Benzylpenicillin sodium - ***Benzylpenicilin***, 247
Benzylthiouracil, 251
 Bephradin - ***Lamivudin***, 876
 Beprogel - ***Betamethason***, 252
 Beramol - ***Paracetamol***, 1118
 Berlthyrox - ***Levothyroxin***, 900
 Bernodan - ***Ondansetron***, 1082
 Beroxib - ***Celecoxib***, 379
 Besamux - ***Acetylcystein***, 111
 Besion - ***Betamethason***, 252
 Besitabine - ***Ceftazidim***, 368
 Besladin - ***Cefradin***, 366
 Bestacefdine - ***Cefradin***, 366
 Bestaprazole - ***Omeprazol***, 1080
 Bestcelor 125 - ***Cefaclor***, 329
 Bestcelor 250 - ***Cefaclor***, 329
 Bestcelor 375 - ***Cefaclor***, 329
 Bestcelor 500 - ***Cefaclor***, 329
 Bestdocel 20 - ***Docetaxel***, 555
 Bestdocel 80 - ***Docetaxel***, 555
 Bestnats - ***Cefuroxim***, 375
 Bestporal - ***Itraconazol***, 849
 Bestpred 16 - ***Methylprednisolon***, 969
 Bestpred 4 - ***Methylprednisolon***, 969
 Bestrip - ***Dimenhydrinat***, 536
 Betacard-50 - ***Atenolol***, 219
 Betaclor - ***Clobetasol propionat***, 411
 Betadine - ***Povidon iod***, 1166
 Betadine Garge and Mouthwash - ***Povidon iod***, 1166
 Betadine Vaginal Douche - ***Povidon iod***, 1166
 Betaformin 500 - ***Metformin***, 955
 Betaformin 850 - ***Metformin***, 955
 Betaksim - ***Cefotaxim***, 357
 Betaloc - ***Metoprolol***, 976
 Betaloc Zok - ***Metoprolol***, 976
 Betalol - ***Timolol (thuốc nhỏ mắt)***, 1382
Betamethason, 252
 Betamethason Meyer - ***Betamethason***, 252
 Betamethasone - ***Betamethason***, 252
 Betamethasone BP - ***Betamethason***, 252
 Betamethasone sodium phosphate - ***Betamethason***, 252
 Betamethasone valerate - ***Betamethason***, 252
 Betametlife - ***Betamethason***, 252
 Beta-poietin - ***Erythropoietin***, 611
 Betaprider-1 - ***Glimepirid***, 731
 Betaprider-2 - ***Glimepirid***, 731
Betaxolol, 254
 Betazidim - ***Ceftazidim***, 368
 Betene - ***Betamethason***, 252
 Bethyltax - ***Methyldopa***, 967
 Betoptic S - ***Betaxolol***, 254
 Bettam - ***Meloxicam***, 940
 Bevichymo - ***Chymotrypsin***, 382
Bexaroten, 256
 Bexarotene - ***Bexaroten***, 256
 Bexis 15 - ***Meloxicam***, 940
 Bexis 7.5 - ***Meloxicam***, 940
Bezafibrat, 258
 Bezafibrate - ***Bezafibrat***, 258
 Bicapain - ***Meloxicam***, 940
 Bicapain 15 - ***Meloxicam***, 940
 Bicaprol - ***Pentoxifylin***, 1129
 Bicea-Q - ***Hyaluronidase***, 773
 Bicebid 100 - ***Cefixim***, 351
 Bicebid 200 - ***Cefixim***, 351
 Bicefdox 500 - ***Cefadroxil***, 332
 Bicefdroxil 500 - ***Cefadroxil***, 332
 Biceflecin 500 - ***Cefalexin***, 334
 Biceflexin - ***Cefalexin***, 334
 Biceflexin 500 - ***Cefalexin***, 334
 Bicefzidim - ***Ceftazidim***, 368

- Bicele 100 - **Celecoxib**, 379
 Bicele 200 - **Celecoxib**, 379
 Bicelor - **Cefaclor**, 329
 Bicelor 250 - **Cefaclor**, 329
 Bicelor 500 - **Cefaclor**, 329
 Bicilin - **Cefazolin**, 343
 Biclary 250 - **Clarithromycin**, 404
 Biclary 500 - **Clarithromycin**, 404
 Bicodan Inj - **Piroxicam**, 1160
 Bicol-B - **Oxymetazolin hydrochlorid**, 1101
 Bidiclor 250 - **Cefaclor**, 329
 Bididufamox - **Amoxicilin**, 188
 Bidihaemo 1B - **Natri bicarbonat**, 1027
 Bidilexin - **Cefalexin**, 334
 Bidilocef - **Ceftazidim**, 368
 Bidimoxy 500 - **Amoxicilin**, 188
 Bidinatec 10 - **Enalapril**, 582
 Bidinatec 5 - **Enalapril**, 582
 Bidipril - **Captopril**, 314
 Bifazo - **Cefazolin**, 343
 Bifolyo - **Cefoperazon natri**, 354
 Bifopezon - **Cefoperazon natri**, 354
 Bifotirin - **Cefotiam hydrochlorid**, 360
 Bifoxit - **Amoxicilin và kali clavulanat**, 192
 Bifradin - **Cefradin**, 366
 Bifumax - **Cefuroxim**, 375
 Bifumax 125 - **Cefuroxim**, 375
 Bifumax 250 - **Cefuroxim**, 375
 Bifumax 500 - **Cefuroxim**, 375
 Bigemax - **Gemcitabin hydrochlorid**, 716
 Bigemax 200 - **Gemcitabin hydrochlorid**, 716
 Bigentil 100 - **Netilmicin**, 1042
 Bigunat - **Cefotaxim**, 357
 Bigys - **Clotrimazol**, 452
 Bihasal 2.5 - **Bisoprolol**, 264
 Bihasal 5 - **Bisoprolol**, 264
 Bikozol - **Ketoconazol**, 861
 Bilavir - **Lamivudin**, 876
 Bilaxatif - **Bisacodyl**, 262
 Bilipa - **Lamivudin**, 876
 Biloxcin - **Ofloxacin**, 1076
 Biloxcin Eye - **Ofloxacin**, 1076
 Biloxim - **Cefuroxim**, 375
 Bimaz - **Carbimazol**, 323
 Bimelid - **Meloxicam**, 940
 Bimoclav 625 - **Amoxicilin và kali clavulanat**, 192
 Bimoxine - **Amoxicilin**, 188
 Binagen - **Glimepirid**, 731
 Binancef-250 DT - **Cefadroxil**, 332
 Binancef-500 DT - **Cefadroxil**, 332
 Bineurox - **Gabapentin**, 705
 Binexamorin - **Glimepirid**, 731
 Binexbilalus Granule - **Lactobacillus acidophilus**, 874
 Binexbi-Tocin - **Tobramycin**, 1392
 Binexcadil - **Doxazosin**, 566
 Binexcefxone - **Ceftriaxon**, 371
 BinexRofcin Tab. - **Ciprofloxacin**, 394
 Binexsum 40 - **Esomeprazol**, 619
 Binextomaxin inj. - **Tobramycin**, 1392
 Binocular - **Clarithromycin**, 404
 Binozyt - **Azithromycin**, 227
 Binter - **Terbinafin hydrochlorid**, 1340
 Binystar - **Nystatin**, 1071
 Bio-Ane - **Tretinoïn (thuốc bôi)**, 1404
 Bio-Biso 5 - **Bisoprolol**, 264
 Bio-biso-10 - **Bisoprolol**, 264
 Biocalcium - **Calci lactat**, 296
 Biocam - **Piroxicam**, 1160
 Bio-Car 80 tablets - **Telmisartan**, 1328
 Biocip - **Ciprofloxacin**, 394
 Bio-Clopi - **Clopidogrel**, 425
 Bio-dacef - **Cefuroxim**, 375
 Biodacyna - **Amikacin**, 176
 Biodaron - **Amiodaron**, 180
 Biodroxil - **Cefadroxil**, 332
 Biofazolin - **Cefazolin**, 343
 Biofumoksym - **Cefuroxim**, 375
 Biogesic - **Paracetamol**, 1118
 Biolamezole - **Omeprazol**, 1080
 Biolus - **Lactobacillus acidophilus**, 874
 Bioment-Bid - **Amoxicilin và kali clavulanat**, 192
 Bioment-Bid 200/28 - **Amoxicilin và kali clavulanat**, 192
 Bioment-Bid 400/57 - **Amoxicilin và kali clavulanat**, 192
 Biometfor 850 - **Metformin**, 955
 Biomist - **Xylometazolin**, 1488
 Biomist NS - **Xylometazolin**, 1488
 Biorich E - **Alpha tocopherol**, 165
 Biorindol 2 - **Perindopril**, 1131
 Biorindol 4 - **Perindopril**, 1131
 Biosdomin inj. - **Ceftriaxon**, 371
 Bioskymin - **Lactobacillus acidophilus**, 874

- Biosmicin - *Netilmicin*, 1042
 Biosride - *Sulpirid*, 1314
 Bioszime Inj - *Ceftazidim*, 368
 Bio-Taksym - *Cefotaxim*, 357
 Biotam - *Oxacilin natri*, 1090
Biotin, 259
 Biotin Stada - ***Biotin***, 259
 Bi-otra - *Ofloxacin*, 1076
 Biovon - *Bromhexin hydrochlorid*, 269
Biperiden, 260
 Biphacef - *Cefadroxil*, 332
 Bipisyn - *Ampicilin và sulbactam*, 201
 Bipro - ***Bisoprolol***, 264
 Biprolol - ***Bisoprolol***, 264
 Biracin-180 - *Tobramycin*, 1392
 Biracin-E - *Tobramycin*, 1392
 Biragan 150 - *Paracetamol*, 1118
 Biragan 300 - *Paracetamol*, 1118
 Biragan 325 - *Paracetamol*, 1118
 Biragan 500 - *Paracetamol*, 1118
 Biragan 650 - *Paracetamol*, 1118
 Biragan 80 - *Paracetamol*, 1118
 Biragan caps - *Paracetamol*, 1118
 Biragan Kids 325 - *Paracetamol*, 1118
 Biragan kids 80 - *Paracetamol*, 1118
 Birangan 100 - *Paracetamol*, 1118
 Biraxan - *Ibuprofen*, 786
 Biroxime - *Clotrimazol*, 452
 Biroxime-V - *Clotrimazol*, 452
Bisacodyl, 262
 BisacodylDHG - ***Bisacodyl***, 262
 Bisalaxyl - ***Bisacodyl***, 262
 Bisarolax - ***Bisacodyl***, 262
 Bisaten 2.5 - ***Bisoprolol***, 264
 Bisaten 5 - ***Bisoprolol***, 264
 Biscapro 2,5 - ***Bisoprolol***, 264
 Biscapro 5 - ***Bisoprolol***, 264
 Biselect 10 - ***Bisoprolol***, 264
 Bishepa - *Arginin*, 205
 Bisinthvon - *Bromhexin hydrochlorid*, 269
Bismuth subcitrat, 263
 Bismuth subcitrate - *Bismuth subcitrat*, 263
 Bisnang - *Levofloxacin*, 890
 Bisocar-5 - ***Bisoprolol***, 264
 Bisohexal - ***Bisoprolol***, 264
 Bisolcor 5 - ***Bisoprolol***, 264
 Bisoloc - *Bisoprolol*, 264
 Bisolota F.C. - ***Bisoprolol***, 264
 Bisoltussin - *Dextromethorphan*, 508
 Bisolvon - *Bromhexin hydrochlorid*, 269
 Bisolvon kids - *Bromhexin hydrochlorid*, 269
 Bisomark 10 - ***Bisoprolol***, 264
 Bisomark 5 - ***Bisoprolol***, 264
 Bisopro 5 - ***Bisoprolol***, 264
Bisoprolol, 264
 Bisoprolol OPV 2.5 - ***Bisoprolol***, 264
 Bisoprolol OPV 5 - ***Bisoprolol***, 264
 Bisoprolol Stada - ***Bisoprolol***, 264
 Bisoprolol Synmosa - ***Bisoprolol***, 264
 Bisotab - 2.5 - ***Bisoprolol***, 264
 Bisotab-5 - ***Bisoprolol***, 264
 Bitazid - *Ceftazidim*, 368
 Bito-cort - *Triamcinolon*, 1407
 Bivaltax - *Loratadin*, 923
 Bivazit 100 - *Azithromycin*, 227
 Bivazit 200 - *Azithromycin*, 227
 Bivazit 250 - *Azithromycin*, 227
 Bivazit 500 - *Azithromycin*, 227
 Bivicetyl - *Acetylcystein*, 111
 Bivcox - *Celecoxib*, 379
 Bivcox 200 - *Celecoxib*, 379
 Bivilans - *Lansoprazol*, 879
 Bivinadol - *Paracetamol*, 1118
 Bivinadol 80 - *Paracetamol*, 1118
 Bivinadol 150 - *Paracetamol*, 1118
 Bivinadol 250 - *Paracetamol*, 1118
 Bivinadol 325 - *Paracetamol*, 1118
 Bixicam - *Meloxicam*, 940
 Bixofen 180 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Bixofen 60 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Bixovom 4 - *Bromhexin hydrochlorid*, 269
 Bixovom 8 - *Bromhexin hydrochlorid*, 269
 Blauferon A - *Interferon alfa*, 816
 Blauferon B - *Interferon alfa*, 816
 Blaufol - *Propofol*, 1201
 Blautrim - *Filgrastim*, 659
 Blenamax - *Bleomycin*, 267
 Bleocip - *Bleomycin*, 267
Bleomycin, 267
 Blesta - *Arginin*, 205
 Bloci - *Ciprofloxacin*, 394
 Blomidex-1000 - *Gemcitabin hydrochlorid*, 716

- Bloza - ***Losartan***, 927
Bluecezin - ***Cetirizin hydrochlorid***, 381
Bluenxy - ***Clopidogrel***, 425
Bluepine - ***Amlodipin***, 187
Bluesana - ***Rabeprazol***, 1228
Bluetec - ***Cetirizin hydrochlorid***, 381
Bluetine - ***Paroxetin***, 1122
Bluti - ***Ticlopidin***, 1378
BMI Trimetazidine - ***Trimetazidin***, 1412
B-Nagen 100 - ***Celecoxib***, 379
B-Nagen 200 - ***Celecoxib***, 379
Bobotic - ***Simeticon***, 1291
Bogotizin - ***Cetirizin hydrochlorid***, 381
Bolorate - ***Loratadin***, 923
Bonatil-5 - ***Bisoprolol***, 264
Bondaxil - ***Aciclovir***, 114
Bonlife - ***Alendronat natri***, 157
Bonsartine 25 - ***Losartan***, 927
BoramBio - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Boric acid - ***Acid boric***, 123
Borymycin - ***Minocyclin***, 990
Bosgyno - ***Clotrimazol***, 452
Bosmect - ***Diosmectit***, 541
Bosrontin - ***Gabapentin***, 705
Bostadin - ***Loratadin***, 923
Bostaflam - ***Diclofenac***, 515
Bostanex - ***Desloratadin***, 497
Bostarel 20 - ***Trimetazidin***, 1412
Bostrypsin - ***Chymotrypsin***, 382
BQL 5 - ***Enalapril***, 582
Braficozol - ***Omeprazol***, 1080
Bralcib - ***Tobramycin***, 1392
Branfangan - ***Paracetamol***, 1118
Bratorex - ***Tobramycin***, 1392
Bravelle - xem ***Urofollitropin - Gonadotropin***, 756
Brawmicin - ***Cinarizin***, 391
Brek 70 - ***Alendronat natri***, 157
Brelmocef-250 - ***Cefuroxim***, 375
Brelmocef-500 - ***Cefuroxim***, 375
Bretam - ***Piracetam***, 1159
Bretam 800 - ***Piracetam***, 1159
Brexin - ***Piroxicam***, 1160
Bricanyl - ***Terbutalin sulfat***, 1341
Bricocalcin - ***Calcitonin***, 301
Biface-OPC - ***Metoclopramid***, 973
Brifecy 500 - ***Cefadroxil***, 332
Brinoce - ***Terbutalin sulfat***, 1341
Brocamyst - ***Terbutalin sulfat***, 1341
Brodexin - ***Dextromethorphan***, 508
Brodexin 10 - ***Dextromethorphan***, 508
Brodexin 15 - ***Dextromethorphan***, 508
Brodexin caps - ***Dextromethorphan***, 508
Bromfex - ***Ceftriaxon***, 371
Bromhexin - ***Bromhexin hydrochlorid***, 269
Bromhexin 4 - ***Bromhexin hydrochlorid***, 269
Bromhexin 4 Glomed - ***Bromhexin hydrochlorid***, 269
Bromhexin 8 - ***Bromhexin hydrochlorid***, 269
Bromhexin 8 Glomed - ***Bromhexin hydrochlorid***, 269
Bromhexin hydrochlorid, 269
Bromhexine - ***Bromhexin hydrochlorid***, 269
Bromhexine hydrochloride - ***Bromhexin hydrochlorid***, 269
Bromocriptin, 270
Bromocriptine - ***Bromocriptin***, 270
BromystSaVi 100 - ***Acetylcystein***, 111
BromystSaVi 200 - ***Acetylcystein***, 111
Broncemuc - ***Acetylcystein***, 111
Broncemuc 100 - ***Acetylcystein***, 111
Brontalin - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Brot Formin - ***Metformin***, 955
Brown & Burk Cefalexin - ***Cefalexin***, 334
Brown & Burk Ciprofloxacin - ***Ciprofloxacin***, 394
Brozil - ***Gemfibrozil***, 718
Brudic - ***Diclofenac***, 515
Bru-Dolo - ***Acid tranexamic***, 139
Brodoxil - ***Cefadroxil***, 332
Brufen - ***Ibuprofen***, 786
Brufen Forte - ***Ibuprofen***, 786
Brulamycin - ***Tobramycin***, 1392
Brumetidina 200 - ***Cimetidin***, 389
Brumetidina 400 - ***Cimetidin***, 389
Brunes - ***Ibuprofen***, 786
Brunes-200 - ***Ibuprofen***, 786
Brunes-400 - ***Ibuprofen***, 786
Brzidime Inj - ***Ceftazidim***, 368
Btogaron - ***Arginin***, 205
Btoinfaxin - ***Ofloxacin***, 1076
Bucarvin - ***Bupivacain hydrochlorid***, 276
Buclar 250 - ***Amoxicilin***, 188
Budecassa - ***Budesonid***, 274
Budecassa HFA - ***Budesonid***, 274
Budecort - ***Budesonid***, 274

- Budenase AQ - ***Budesonid***, 274
Budesonid, 274
Budesonide - ***Budesonid***, 274
Budesonide Teva - ***Budesonid***, 274
Budiair - ***Budesonid***, 274
Bueno - ***Albendazol***, 150
Buluofen - ***Ibuprofen***, 786
Bupitroy - ***Bupivacain hydrochlorid***, 276
Bupitroy Heavy - ***Bupivacain hydrochlorid***, 276
Bupivacain hydrochlorid, 276
Bupivacaine hydrochloride - ***Bupivacain hydrochlorid***, 276
Bupivacaine Spinal - ***Bupivacain hydrochlorid***, 276
Bupivacaine WPW Spinal - ***Bupivacain hydrochlorid***, 276
Buprenorphin, 278
Buprenorphine - ***Buprenorphin***, 278
Buprise 200 Hfa - ***Budesonid***, 274
Bushicle - ***Cefadroxil***, 332
Bustidin 20 - ***Trimetazidin***, 1412
Bustidin MR - ***Trimetazidin***, 1412
Busulfan, 280
Butavell - ***Dobutamin***, 553
Buticef 1000 - ***Cefoperazon natri***, 354
Buto-Asma - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Buto-Asma Inhaler - ***Salbutamol (dùng trong hô hấp)***, 1262
Butylscopolamin, 284
Butylscopolamine - ***Butylscopolamin***, 284
Buvac Heavy - ***Bupivacain hydrochlorid***, 276
Bvit 1 - ***Thiamin***, 1363
Bvpalin - ***Desloratadin***, 497
- C**
- C 500 Glomed - ***Acid ascorbic***, 121
Caavirel - ***Entecavir***, 589
Cabasta Inj - ***Piracetam***, 1159
Cabemus - ***Ceftriaxon***, 371
Cabendaz - ***Mebendazol***, 933
Các chất úc ché HMG-CoA reductase, 285
Cacef-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cadalol 25 - ***Carvedilol***, 327
Cadalol-6.25 - ***Carvedilol***, 327
Cadglim 1 - ***Glimepirid***, 731
Cadglim 2 - ***Glimepirid***, 731
Cadglim 4 - ***Glimepirid***, 731
Cadiazith 250 - ***Azithromycin***, 227
Cadibacillus - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
Cadicefaclor - ***Cefaclor***, 329
Cadicefaclor 500 - ***Cefaclor***, 329
Cadicefpo 50 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cadicefpo 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cadicefpo 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
Cadicelox 100 - ***Celecoxib***, 379
Cadicelox 200 - ***Celecoxib***, 379
Cadiciprolo - ***Ciprofloxacin***, 394
Cadiclarin - ***Clarithromycin***, 404
Cadiconazol - ***Ketoconazol***, 861
Candidex - ***Dextromethorphan***, 508
Candidox - ***Doxycyclin***, 573
Candidroxyl - ***Cefadroxil***, 332
Candidroxyl 250 - ***Cefadroxil***, 332
Cadieryth - ***Erythromycin***, 607
Cadifagyn - ***Metronidazol***, 979
Cadifamo - ***Famotidin***, 648
Cadifast - ***Fexofenadin hydrochlorid***, 657
Cadifast 180 - ***Fexofenadin hydrochlorid***, 657
Cadifixim - ***Cefixim***, 351
Cadifixim 50 - ***Cefixim***, 351
Cadifluozol - ***Fluconazol***, 666
Cadifradin - ***Cefradin***, 366
Cadigesic - ***Paracetamol***, 1118
Cadilanso - ***Lansoprazol***, 879
Cadilinco - ***Lincomycin hydrochlorid***, 905
Cademelcox - ***Meloxicam***, 940
Cadimezol - ***Omeprazol***, 1080
Cadimusol - ***Acetylcystein***, 111
Cadinesin - ***Mephenesin***, 944
Cadiofax - ***Ofloxacin***, 1076
Cadipanto - ***Pantoprazol***, 1115
Cadipefcin - ***Pefloxacin mesylat***, 1124
Cadipira - ***Piracetam***, 1159
Cadipiride - ***Sulpirid***, 1314
Cadipredni - ***Prednisolon***, 1173
Cadipredson 4 - ***Methylprednisolon***, 969
Cadipredson 16 - ***Methylprednisolon***, 969
Cadirabe 10 - ***Rabeprazol***, 1228
Cadirabe 20 - ***Rabeprazol***, 1228
Cadirovib - ***Aciclovir***, 114
Cadiroxim - ***Cefuroxim***, 375
Cadiroxim 125 - ***Cefuroxim***, 375
Cadiroxim 500 - ***Cefuroxim***, 375

- Cadiroxol - *Ambroxol*, 175
 Cadisimvas - xem *Simvastatin* - **Các chất ức chế HMG-CoA reductase**, 285
 Cadisorb - *Sorbitol*, 1294
 Cadispasmin - *Alverin citrat*, 172
 Caditadin - *Loratadin*, 923
 Cadivastal - *Trimetazidin*, 1412
 Cadovers - *Perindopril*, 1131
 Cadraten Inj - *Ceftazidim*, 368
 Caelyx - *Doxorubicin*, 571
 Caflaamtil - *Diclofenac*, 515
 Caflaamtil Retard 75 - *Diclofenac*, 515
 Cafocid - *Pantoprazol*, 1115
 Cafunten - *Clotrimazol*, 452
 Cageneine - *Clarithromycin*, 404
 Calatec - *Captopril*, 314
Calci clorid, 290
 Calci EDTA - *Dinatri calci edetat*, 539
Calci gluconat, 292
Calci lactat, 296
 Calci lactat trihydrat - *Calci lactat*, 296
Calcifediol, 298
 Calcigard retard - *Nifedipin*, 1056
Calcipotriol, 300
 Calcitonin 100 Jelfa - *Calcitonin*, 301
 Calcitonin 50 Jelfa - *Calcitonin*, 301
Calcitonin, 301
 Calcium chloride - *Calci clorid*, 290
 Calcium disodium edetate - *Dinatri calci edetat*, 539
 Calcium EDTA - *Dinatri calci edetat*, 539
 Calcium Folinate - *Folinat calci*, 694
 Calcium gluconate - *Calci gluconat*, 292
 Calcium lactate - *Calci lactat*, 296
 Calco 50 I.U - *Calcitonin*, 301
 Calcrem - *Clotrimazol*, 452
 Calnif retard - *Nifedipin*, 1056
 Cal-wel - *Calcitonin*, 301
 Calzepin - *Carbamazepin*, 316
 Cammic - *Acid tranexamic*, 139
 Camoxxy - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Campto - *Irinotecan*, 837
 Camrox - *Meloxicam*, 940
 Camtax - *Ceftazidim*, 368
 Camxicam - *Piroxicam*, 1160
 Candelong-4 - *Candesartan cilexetil*, 304
 Candelong-8 - *Candesartan cilexetil*, 304
Candesartan cilexetil, 304
 Candesartan Stada 16 - *Candesartan cilexetil*, 304
 Candid - *Clotrimazol*, 452
 Candid Mouth Paint - *Clotrimazol*, 452
 Candid-V - *Clotrimazol*, 452
 Candid V1 - *Clotrimazol*, 452
 Candid V3 - *Clotrimazol*, 452
 CandidV6 - *Clotrimazol*, 452
 Canditral - *Itraconazol*, 849
 Canem - *Meropenem*, 950
 Canesten - *Clotrimazol*, 452
 Cangyno 100 - *Clotrimazol*, 452
 Cangyno 500 - *Clotrimazol*, 452
 Canpaxel 30 - *Paclitaxel*, 1105
 Canthalor - *Loratadin*, 923
 Cantrisol - *Clotrimazol*, 452
 Canxi SBK 100 - *Calcitonin*, 301
 Canxi SBK 50 - *Calcitonin*, 301
 Canzeal - *Glimepirid*, 731
 Canzocap 150 - *Fluconazol*, 666
 Cap.Hulopraz - *Omeprazol*, 1080
 Capdufort - *Doxazosin*, 566
 Capebina - *Capecitabin*, 306
Capecitabin, 306
 Capecitabine - *Capecitabin*, 306
 Capemax - *Capecitabin*, 306
 Capflam - *Diclofenac*, 515
 Capime - *Cefepim*, 348
 Capoluck - *Folinat calci*, 694
 Caporil - *Captopril*, 314
Capreomycin, 311
Capsaicin, 313
 Capsicin gel - *Capsaicin*, 313
 Captagim - *Captopril*, 314
 Captarsan 25 - *Captopril*, 314
 Captogen Tab. - *Captopril*, 314
 Captohexal 25 - *Captopril*, 314
 Captolin "Kojar" - *Captopril*, 314
 Captomed - *Clarithromycin*, 404
 Captomed 500 - *Clarithromycin*, 404
Captopril, 314
 Captopril Denk 25 - *Captopril*, 314
 Captopril Nic - *Captopril*, 314
 Captopril Stada - *Captopril*, 314
 Captopril Stada 12.5 - *Captopril*, 314
 Captopril Synmosa - *Captopril*, 314

- Captopril Tablet BP - ***Captopril***, 314
 Captoril - ***Captopril***, 314
 Caputox 500 - ***Cefadroxil***, 332
 Capzith 250 - ***Azithromycin***, 227
 Carbadac 200 - ***Carbamazepin***, 316
Carbamazepin, 316
 Carbamazepine - ***Carbamazepin***, 316
 Carbamide - ***Urê***, 1418
 Carbatol-200 - ***Carbamazepin***, 316
 Carberoid - ***Carbimazol***, 323
***Carbidopa* - Levodopa**, 320
Carbimazol, 323
 Carbimazol Vpc - ***Carbimazol***, 323
 Carbimazole - ***Carbimazol***, 323
 Carbimazole 5 - ***Carbimazol***, 323
 Carbimazole Tablets BP - ***Carbimazol***, 323
 Carbinom - ***Carbimazol***, 323
 Carbinom 10 - ***Carbimazol***, 323
 Carbomint - ***Than hoát***, 1357
Carboplatin, 325
 Carboplatin "Ebewe" - ***Carboplatin***, 325
 Carboplatin Sindan - ***Carboplatin***, 325
 Carbosin - ***Carboplatin***, 325
 Carboxtie 150 - ***Carboplatin***, 325
 Carboxtie 450 - ***Carboplatin***, 325
 Carca - 6,25 - ***Carvedilol***, 327
 Carca-12,5 - ***Carvedilol***, 327
 Cardedes 4 - ***Candesartan cilexetil***, 304
 Cardedes 8 - ***Candesartan cilexetil***, 304
 Cardedes 16 - ***Candesartan cilexetil***, 304
 Cardicare 5 - ***Enalapril***, 582
 Cardicare 10 - ***Enalapril***, 582
 Cardicare 20 - ***Enalapril***, 582
 CardicorMekophar - ***Bisoprolol***, 264
 Cardidose-5 - ***Amlodipin***, 187
 Cardigix 10 - ***Enalapril***, 582
 Cardigix 20 - ***Enalapril***, 582
 Cardigix 5 - ***Enalapril***, 582
 Cardiect - ***Dobutamin***, 553
 Cardilopin - ***Amlodipin***, 187
 Cardimax-20 - ***Trimetazidin***, 1412
 Cardiper - ***Perindopril***, 1131
 Cardival - ***Valsartan***, 1453
 Cardivasor - ***Amlodipin***, 187
 Cardogrel - ***Clopidogrel***, 425
 Cardovers - ***Perindopril***, 1131
 Carduran - ***Doxazosin***, 566
 Carexime - ***Cefotaxim***, 357
 Caricin - ***Clarithromycin***, 404
 Carloten 25 - ***Carvedilol***, 327
 Carloten 3.125 - ***Carvedilol***, 327
 Carlozik-250 - ***Azithromycin***, 227
 Carlozik-500 - ***Azithromycin***, 227
 Carmero - ***Meropenem***, 950
 Carmize - ***Glibenclamid***, 727
 Carocicam - ***Piroxicam***, 1160
 Carsantin - ***Carvedilol***, 327
 Carudxan - ***Doxazosin***, 566
 Carvas 12,5 - ***Carvedilol***, 327
 Carvas 6,25 - ***Carvedilol***, 327
Carvedilol, 327
 Carvedilol-Teva - ***Carvedilol***, 327
 Carvedol 12,5 - ***Carvedilol***, 327
 Carvedol 6,25 - ***Carvedilol***, 327
 Carvestad 12,5 - ***Carvedilol***, 327
 Carvesyl - ***Carvedilol***, 327
 Carvialob - ***Carvedilol***, 327
 Carvil 12,5 - ***Carvedilol***, 327
 Carvisan-MR - ***Trimetazidin***, 1412
 Carzepin - ***Roxithromycin***, 1260
 Cataflam 25 - ***Diclofenac***, 515
 Cataflam 50 - ***Diclofenac***, 515
 Catoprine - ***Mercaptopurin***, 947
 Cavedil - ***Carvedilol***, 327
 Cavelol - ***Carvedilol***, 327
 Cavumox - ***Cefuroxim***, 375
 Cavydin - ***Xylometazolin***, 1488
 Cazerol - ***Carbamazepin***, 316
 CBIantigrain - ***Ketorolac***, 867
 Cbibenzol 5 - ***Meropenem***, 950
 Cbimigraine - ***Flunarizin***, 678
 Cbinesfol - ***Cefotaxim***, 357
 Cbipenem - ***Meropenem***, 950
 Cbipred Inj - ***Methylprednisolon***, 969
 Cbipreson - ***Prednisolon***, 1173
 Cbipromizen inj. - ***Cefazolin***, 343
 Cbirocuten inj. - ***Imipenem và thuốc úc ché enzym***, 800
 Cbzentrax Tab - ***Albendazol***, 150
 Ccmuphamol 650 - ***Paracetamol***, 1118
 Cebapan - ***Cefepim***, 348
 Cebarc - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Cebarc 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363

- Cebarc 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cebopim-BCPP - *Cefepim*, 348
Ceclor - *Cefaclor*, 329
Cecopha 500 - *Cefuroxim*, 375
Cecovic 100 - *Celecoxib*, 379
Cecovic 200 - *Celecoxib*, 379
Cecoxibe - *Celecoxib*, 379
Cedine 500 - *Cefradin*, 366
Cedodime - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cedolcef - *Cefamandol*, 339
CedroDHG 250 - *Cefadroxil*, 332
CedroDHG 500 - *Cefadroxil*, 332
02-Cef - Ceftriaxon, 371
Cefabact - *Cefotaxim*, 357
Cefacl capsules - *Cefaclor*, 329
Cefaclor, 329
Cefaclor 125 - *Cefaclor*, 329
Cefaclor 125 - CGP - *Cefaclor*, 329
Cefaclor 250 - *Cefaclor*, 329
Cefaclor 250 - CGP - *Cefaclor*, 329
Cefaclor 125 Glomed - *Cefaclor*, 329
Cefaclor 250 Glomed - *Cefaclor*, 329
Cefaclor 500 Glomed - *Cefaclor*, 329
Cefaclor Glomed - *Cefaclor*, 329
Cefaclor Stada - *Cefaclor*, 329
Cefaclor TVP - *Cefaclor*, 329
Cefaclor-125 - *Cefaclor*, 329
Cefaclorvid 125 - *Cefaclor*, 329
Cefaclorvid 250 - *Cefaclor*, 329
Cefact 125 - *Cefaclor*, 329
Cefacyxim - *Cefotaxim*, 357
Cefadoril 500 - *Cefadroxil*, 332
Cefadromark-500 - *Cefadroxil*, 332
Cefadroxil, 332
Cefadroxil - éloge 500 - *Cefadroxil*, 332
Cefadroxil 500 -CGP - *Cefadroxil*, 332
Cefadroxil 500 Glomed - *Cefadroxil*, 332
Cefadroxil Capsules IP - *Cefadroxil*, 332
Cefadroxil Capsules USP - *Cefadroxil*, 332
Cefadroxil oral suspension BP - *Cefadroxil*, 332
Cefadroxil PD - *Cefadroxil*, 332
Cefadroxil PL - *Cefadroxil*, 332
Cefadroxil pp - *Cefadroxil*, 332
Cefadroxil TVP - *Cefadroxil*, 332
Cefadur 125 rediuse - *Cefadroxil*, 332
Cefadur 250 rediuse - *Cefadroxil*, 332
Cefadur 250 Sachet - *Cefadroxil*, 332
Cefadur Rediuse Drops - *Cefadroxil*, 332
Cefago - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefaheal - *Cefalexin*, 334
Cefalemid - *Cefamandol*, 339
Cefalexin, 334
Cefalexin capsules BP - *Cefalexin*, 334
Cefalexin TVP - *Cefalexin*, 334
Cefalexin tvp - *Cefalexin*, 334
Cefalotin, 337
Cefalox 100 - *Celecoxib*, 379
Cefalox 200 - *Celecoxib*, 379
Cefalvidi 250 - *Cefadroxil*, 332
Cefalvidi 500 - *Cefadroxil*, 332
Cefam - *Cefamandol*, 339
Cefamandol, 339
Cefamandole - *Cefamandol*, 339
Cefamet-250 - *Cefuroxim*, 375
Cefamini Cefalexin - *Cefalexin*, 334
Cefanew - *Cefotaxim*, 357
Cefantral - *Cefotaxim*, 357
Cefapezone - *Cefoperazon natri*, 354
Cefapirin natri, 341
Cefapirin sodium - *Cefapirin natri*, 341
Cefaplus-C - *Cefadroxil*, 332
Cefapor - *Cefoperazon natri*, 354
Cefar - *Cefaclor*, 329
Cefatal - *Cefoperazon natri*, 354
Cefatasun - *Ceftazidim*, 368
Cefaxil - *Cefuroxim*, 375
Cefaziporin Injection - *Ceftazidim*, 368
Cefazolin, 343
Cefazolin 1g inj. - *Cefazolin*, 343
Cefazolin ACS Dobfar - *Cefazolin*, 343
Cefazolin Actavis - *Cefazolin*, 343
Cefazolin for Injection USP - *Cefazolin*, 343
Cefazolin kabi - *Cefazolin*, 343
Cefazolin Stada - *Cefazolin*, 343
Cefazolin VCP - *Cefazolin*, 343
Cefazoline Panpharma - *Cefazolin*, 343
Cefcare 125 sachet - *Cefaclor*, 329
Cefcare-125 - *Cefaclor*, 329
Cefcare-250 - *Cefaclor*, 329
Cefcin - *Ceftriaxon*, 371
Cefco 100 - *Cefixim*, 351
Cefco 200 - *Cefixim*, 351

- Cefdan Inj. - ***Cefradin***, 366
 Cefdafort cap - ***Cefradin***, 366
 Cefdim - ***Ceftazidim***, 368
 Cefdim inj. - ***Ceftazidim***, 368
Cefeditoren pivoxil, 346
 Cefdivale injection - ***Cefazolin***, 343
 Cefdolexe - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Cefdolin - ***Cefadroxil***, 332
 Cefdolin-125 DT - ***Cefadroxil***, 332
 Cefdolin-250 DT - ***Cefadroxil***, 332
 Cefodoxone - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Cefebure 100 - ***Cefixim***, 351
 Cefebure 200 - ***Cefixim***, 351
 Cefedim - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Cefepibiotic - ***Cefepim***, 348
Cefepim, 348
 Cefepim Glomed - ***Cefepim***, 348
 Cefepim Stada - ***Cefepim***, 348
 Cefepima Libra - ***Cefepim***, 348
 Cefepimark - ***Cefepim***, 348
 Cefepime - ***Cefepim***, 348
 Ceferaxim 125 - ***Cefuroxim***, 375
 Cefetil-100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Cefetil-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Cefibiotic 100 - ***Cefixim***, 351
 Cefibiotic 200 - ***Cefixim***, 351
 Ceficad 1000 - ***Cefepim***, 348
 Cefichem - ***Cefixim***, 351
 Cefichem-200 - ***Cefixim***, 351
 CefiDHG 50 - ***Cefixim***, 351
 CefiDHG 100 - ***Cefixim***, 351
 CefiDHG 200 - ***Cefixim***, 351
 Cefiget - ***Cefixim***, 351
 Cefiget DS - ***Cefixim***, 351
 Cefihommax - ***Cefixim***, 351
 Cefilife - ***Cefixim***, 351
 Cefimark 100 - ***Cefixim***, 351
 Cefimark 200 - ***Cefixim***, 351
 Cefimbrand 100 - ***Cefixim***, 351
 Cefimed - ***Cefixim***, 351
 Cefimen K - ***Cefepim***, 348
 Cefimvid 100 - ***Cefixim***, 351
 Cefimvid 200 - ***Cefixim***, 351
 Cefin for I.V injection "Panbiotic" - ***Ceftriaxon***, 371
 Cefinrox - ***Cefoperazon natri***, 354
 Cefipron sachet - ***Cefixim***, 351
 Cefire - ***Cefpirom***, 361
 Cefirota 500 - ***Cefuroxim***, 375
 Cefistar 1000 - ***Cefepim***, 348
 Cefitab-100 - ***Cefixim***, 351
 Cefitab-200 - ***Cefixim***, 351
 Cefitop 1000 - ***Cefpirom***, 361
 Cefitoxim - ***Cefuroxim***, 375
 Cefix Vpc 100 - ***Cefixim***, 351
Cefixim, 351
 Cefixim 100 - ***Cefixim***, 351
 Cefixim 100 - CGP - ***Cefixim***, 351
 Cefixim 100 Glomed - ***Cefixim***, 351
 Cefixim 100 suspension - ***Cefixim***, 351
 Cefixim 200 - ***Cefixim***, 351
 Cefixim 200 Glomed - ***Cefixim***, 351
 Cefixim 400 - CGP - ***Cefixim***, 351
 Cefixim Capsule - ***Cefixim***, 351
 Cefixim MKP 100 - ***Cefixim***, 351
 Cefixim MKP 200 - ***Cefixim***, 351
 Cefixim Stada Kid - ***Cefixim***, 351
 Cefixim Uphace 100 - ***Cefixim***, 351
 Cefixim Uphace 50 - ***Cefixim***, 351
 Cefixime - ***Cefixim***, 351
 Cefixime 100 - ***Cefixim***, 351
 Cefixime 200 - ***Cefixim***, 351
 Cefixime Caps - ***Cefixim***, 351
 Cefixime dispersible - ***Cefixim***, 351
 Cefixime DT 100 - ***Cefixim***, 351
 Cefixime DT 200 - ***Cefixim***, 351
 Cefixime TK 50 - ***Cefixim***, 351
 Cefixime TK 100 - ***Cefixim***, 351
 Cefixime tvp - ***Cefixim***, 351
 Cefixure - ***Cefixim***, 351
 Cefixure 200 - ***Cefixim***, 351
 Cefixure 400 - ***Cefixim***, 351
 CefixVPC 100 - ***Cefixim***, 351
 CefixVPC 200 - ***Cefixim***, 351
 Cefjiro-500 Tablet - ***Cefuroxim***, 375
 Ceflarial - ***Ceftriaxon***, 371
 Ceflim-100 - ***Cefixim***, 351
 Ceflim-200 - ***Cefixim***, 351
 Ceflim-400 - ***Cefixim***, 351
 Ceflodin 125 - ***Cefaclor***, 329
 Ceflodin 250 - ***Cefaclor***, 329
 Ceflox-500 - ***Ciprofloxacin***, 394
 Cefmac - ***Cefixim***, 351

- Cefmycin - *Cefixim*, 351
Cefnew - *Ceftriaxon*, 371
Cefoam - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
Cefobamid - *Cefoperazon natri*, 354
Cefobid - *Cefoperazon natri*, 354
Cefocent - *Cefotaxim*, 357
Cefodimex - *Ceftazidim*, 368
Cefodomid - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefodomid 50 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefodomid 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefofast - *Cefotaxim*, 357
Cefoflam 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefoflam 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefofoss Inj. - *Cefotaxim*, 357
Cefogen 750 - *Cefuroxim*, 375
Cefoject - *Cefoperazon natri*, 354
Cefoject Inj. - *Cefotaxim*, 357
Cefokem - *Cefotaxim*, 357
Cefokop-1000 - *Ceftriaxon*, 371
Cefolife - *Cefotaxim*, 357
Cefomaxe - *Cefotaxim*, 357
Cefomic - *Cefotaxim*, 357
Cefonen - *Ceftriaxon*, 371
Cefoniz Injection - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
Cefonova 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefonova 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefoperazon natri, 354
Cefoperazon Stada - *Cefoperazon natri*, 354
Cefoperazon VCP - *Cefoperazon natri*, 354
Cefoperazone - *Cefoperazon natri*, 354
Cefoperazone sodium - *Cefoperazon natri*, 354
Cefopess - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
Cefoporin - *Cefotaxim*, 357
Cefoprime 750 - *Cefuroxim*, 375
Cefoprime 1500 - *Cefuroxim*, 375
Ceforan - *Cefotaxim*, 357
Cefort - *Ceftriaxon*, 371
Cefosafe - *Cefotaxim*, 357
Cefosin - *Cefotaxim*, 357
Cefotalis - *Cefotaxim*, 357
Cefotamid - *Cefotaxim*, 357
Cefotaxim, 357
Cefotaxim ACS Dobfar - *Cefotaxim*, 357
Cefotaxim Kabi - *Cefotaxim*, 357
Cefotaxim Stada - *Cefotaxim*, 357
Cefotaxima Normon - *Cefotaxim*, 357
Cefotaximark - *Cefotaxim*, 357
Cefotaxime - *Cefotaxim*, 357
Cefotaxime Panpharma - *Cefotaxim*, 357
Cefotaxone - *Cefotaxim*, 357
Cefotiam hydrochlorid, 360
Cefotiam - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
Cefotiam hexitil hydrochloride - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
Cefotiam hexitil hydrochlorid - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
Cefotiam hydrochloride - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
Cefovidi - *Cefotaxim*, 357
Cefozile - *Cefoperazon natri*, 354
Cefozyo - *Cefoperazon natri*, 354
Cefpin - *Cefepim*, 348
Cefpirom, 361
Cefpirome - *Cefpirom*, 361
Cefpitum - *Cefepim*, 348
Cefpixone Inj. - *Ceftriaxon*, 371
Cefpobiotic 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpobiotic 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpodoxim proxetil, 363
Cefpodoxim - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpodoxim 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpodoxim 100 Glomed - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpodoxim 100-CGP - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpodoxim 200 Glomed - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpodoxim 50 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpodoxime - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpodoxime 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpodoxime 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpodoxime proxetil - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpodoxime Proxetil Tablets USP - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpodoxime-MKP 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpodoxime-MKP 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpoluck 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpoluck 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpoluck 50 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpomed-100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpomed-200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpoquick - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpotriv - *Cefpirom*, 361
Cefpova 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpova 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpova RTC 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpova RTC 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefpozole - *Ceftriaxon*, 371

- Cefradin**, 366
Cefradin 250 Glomed - **Cefradin**, 366
Cefradin 500 Glomed - **Cefradin**, 366
Cefradin tvp - **Cefradin**, 366
Cefradin VCP - **Cefradin**, 366
Cefradine - **Cefradin**, 366
Cefradine for injection - **Cefradin**, 366
Cefren - **Azithromycin**, 227
Cefrin-100 - **Cefixim**, 351
Cefrin-200 - **Cefixim**, 351
Cefrin-400 - **Cefixim**, 351
Cefritil 250 - **Cefuroxim**, 375
Ceftacef 50 - **Cefixim**, 351
Ceftaject - **Ceftazidim**, 368
Ceftazidim, 368
Ceftazidim Kabi - **Ceftazidim**, 368
Ceftazidim Stada - **Ceftazidim**, 368
Ceftazidim Stragen - **Ceftazidim**, 368
Ceftazidime - **Ceftazidim**, 368
Ceftazidime Kabi - **Ceftazidim**, 368
Ceftazidime MKP - **Ceftazidim**, 368
Ceftazidime-Akos - **Ceftazidim**, 368
Ceftazidime-Dobfar - **Ceftazidim**, 368
Ceftazimark - **Ceftazidim**, 368
Ceftazisam - **Ceftazidim**, 368
Ceftazivit - **Ceftazidim**, 368
Ceftidin - **Ceftazidim**, 368
Ceftioloxe - **Ceftriaxon**, 371
Ceftobac-200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
Ceftopix 100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
Ceftopix 200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
Ceftopix 50 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
Ceftral 1g - **Ceftazidim**, 368
Ceftresana - **Cefpodoxim proxetil**, 363
Ceftriaci - **Ceftriaxon**, 371
Ceftriale - **Ceftriaxon**, 371
Ceftrialife - **Ceftriaxon**, 371
Ceftriamid - **Ceftriaxon**, 371
Ceftriaxon, 371
Ceftriaxon - KMP - **Ceftriaxon**, 371
Ceftriaxon Glomed - **Ceftriaxon**, 371
Ceftriaxon Kabi - **Ceftriaxon**, 371
Ceftriaxon Normon - **Ceftriaxon**, 371
Ceftriaxon Stada - **Ceftriaxon**, 371
Ceftriaxon Stragen - **Ceftriaxon**, 371
Ceftriaxone - **Ceftriaxon**, 371
Ceftriaxone ACS Dobfar - **Ceftriaxon**, 371
Ceftriaxone Farmapex - **Ceftriaxon**, 371
Ceftriaxone Panpharma - **Ceftriaxon**, 371
Ceftriaxone-LDP - **Ceftriaxon**, 371
Ceftriject inj - **Ceftriaxon**, 371
Ceftrimi - **Cefixim**, 351
Ceftrione 1G - **Ceftriaxon**, 371
Ceftrisu - **Ceftriaxon**, 371
Ceftritina - **Ceftriaxon**, 371
Ceftrividi - **Ceftriaxon**, 371
Ceftrizic - **Ceftriaxon**, 371
Ceftum - **Ceftazidim**, 368
Ceftume 125 - **Cefuroxim**, 375
Ceftume 250 - **Cefuroxim**, 375
Ceftume 500 - **Cefuroxim**, 375
Ceftume 750 - **Cefuroxim**, 375
Cefucap - **Cefuroxim**, 375
Cefucap 500 - **Cefuroxim**, 375
Cefucefal - **Cefadroxil**, 332
Cefucefal 250 - **Cefadroxil**, 332
Cefucom 250 - **Amoxicillin**, 188
Cefudex-250 - **Cefuroxim**, 375
Cefudex-500 - **Cefuroxim**, 375
CefuDHG 125 - **Cefuroxim**, 375
CefuDHG 250 - **Cefuroxim**, 375
Cefuind - **Cefuroxim**, 375
Cefuject - **Cefuroxim**, 375
Cefules - **Cefuroxim**, 375
Cefules 250 - **Cefuroxim**, 375
Cefules 500 - **Cefuroxim**, 375
Cefules DT - **Cefuroxim**, 375
Cefulife - **Cefuroxim**, 375
Cefurich 500 - **Cefuroxim**, 375
Cefuro-B 250 - **Cefuroxim**, 375
Cefuro-B 500 - **Cefuroxim**, 375
Cefurobiotic - **Cefuroxim**, 375
Cefurofast 1500 - **Cefuroxim**, 375
Cefurofast 250 - **Cefuroxim**, 375
Cefurofast 750 - **Cefuroxim**, 375
Cefuromid 125 - **Cefuroxim**, 375
Cefuromid 250 - **Cefuroxim**, 375
Cefuromid 500 - **Cefuroxim**, 375
Cefuros - **Cefuroxim**, 375
Cefuros 0,75g - **Cefuroxim**, 375

- Cefurovid - *Cefuroxim*, 375
Cefurox 500 - *Cefuroxim*, 375
Cefurox-250 - *Cefuroxim*, 375
Cefuroxim, 375
Cefuroxim 125 - *Cefuroxim*, 375
Cefuroxim 250 - *Cefuroxim*, 375
Cefuroxim 250 - CGP - *Cefuroxim*, 375
Cefuroxim 250 Glomed - *Cefuroxim*, 375
Cefuroxim 500 - *Cefuroxim*, 375
Cefuroxim 500 - CGP - *Cefuroxim*, 375
Cefuroxim 500 Glomed - *Cefuroxim*, 375
Cefuroxim kabi - *Cefuroxim*, 375
Cefuroxim Sodium for inj - *Cefuroxim*, 375
Cefuroxim Stada - *Cefuroxim*, 375
Cefuroxim VCP - *Cefuroxim*, 375
Cefuroxime - *Cefuroxim*, 375
Cefuroxime 250 - *Cefuroxim*, 375
Cefuroxime Actavis - *Cefuroxim*, 375
Cefuroxime Axetil - *Cefuroxim*, 375
Cefuroxime MJ 0.75 - *Cefuroxim*, 375
Cefuroxime Panpharma - *Cefuroxim*, 375
Cefuroxime TVP - *Cefuroxim*, 375
Cefuroxxime 500 - *Cefuroxim*, 375
Cefurxime Inj - *Cefuroxim*, 375
Cefusan 250 - *Cefuroxim*, 375
Cefusan 500 - *Cefuroxim*, 375
Cefustad - *Cefuroxim*, 375
Cefustad kid - *Cefuroxim*, 375
Cefuzix - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefuzix-200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefvalis - *Cefradin*, 366
Cefwin 250 - *Cefradin*, 366
Cefwin 500 - *Cefradin*, 366
Cefxamox Inj. - *Cefotaxim*, 357
Cefxinstandard - *Cefuroxim*, 375
Cefxl - *Cefpodoxim proxetil*, 363
CefXL sachet - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefxl-200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefxl-50 DT - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Cefxon Inj - *Ceftriaxon*, 371
Cefzid - *Ceftazidim*, 368
Cefziota Inj. - *Ceftazidim*, 368
Cefzis-Max - *Ceftazidim*, 368
Cefzitam Inj - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
Cehan Cap. - *Cefixim*, 351
Cein - *Cefadroxil*, 332
Cejoho Inj. - *Ceftazidim*, 368
Cekadym - *Ceftazidim*, 368
Cekids Plus - *Cefaclor*, 329
Celcicam - *Meloxicam*, 940
Celcoxx - *Celecoxib*, 379
Celebid-100 - *Celecoxib*, 379
Celebid-200 - *Celecoxib*, 379
Celebrex - *Celecoxib*, 379
Celecoxib, 379
Celecoxib 100 Meyer - *Celecoxib*, 379
Celecoxib 100-HV - *Celecoxib*, 379
Celecoxib 200 Meyer - *Celecoxib*, 379
Celecoxib 200-HV - *Celecoxib*, 379
Celecoxib SaVi - *Celecoxib*, 379
Celedol-100 - *Celecoxib*, 379
Celedol-200 - *Celecoxib*, 379
Celenal - *Nimodipin*, 1060
Celenova-100 - *Celecoxib*, 379
Celenova-200 - *Celecoxib*, 379
Celerroxone - *Ceftriaxon*, 371
Celerzin - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
Celesta - 200 - *Celecoxib*, 379
Celesta-100 - *Celecoxib*, 379
Celestone - *Betamethason*, 252
Celetop 100 - *Celecoxib*, 379
Celetop 200 - *Celecoxib*, 379
Celfuzine - *Cefoperazon natri*, 354
Celicox 100 - *Celecoxib*, 379
Celix 200 - *Celecoxib*, 379
Celix-100 - *Celecoxib*, 379
Celltriaxon - *Ceftriaxon*, 371
Celogot - *Colchicin*, 461
Celomox - *Cefalexin*, 334
CelorDHG 250 - *Cefaclor*, 329
CelorDHG 375 - *Cefaclor*, 329
CelorDHG 500 - *Cefaclor*, 329
Celorstad - *Cefaclor*, 329
Celorstad kid - *Cefaclor*, 329
Celosti 100 - *Celecoxib*, 379
Celosti 200 - *Celecoxib*, 379
Celovan - *Vancomycin*, 1455
Celtalex - *Desloratadin*, 497
Celxobest - *Ceftriaxon*, 371
Cemate - *Cimetidin*, 389
Cemax - *Cefixim*, 351
Cemax Powder - *Cefixim*, 351

- Cemediz - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Cemilolor - *Cefaclor*, 329
 Cemofar 150 - *Paracetamol*, 1118
 Cemofar 325 - *Paracetamol*, 1118
 Cemofar 500 - *Paracetamol*, 1118
 Cemofar EF - *Paracetamol*, 1118
 Cemofat - *Paracetamol*, 1118
 Cemoxi Inj - *Cefepim*, 348
 Cemustine - *Cefaclor*, 329
 Cendos-10 - *Alendronat natri*, 157
 Cendromid 50 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Cendromid 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Cendromid 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Cenesthen - *Clotrimazol*, 452
 Cenfena - *Paracetamol*, 1118
 Cenfy 100 - *Cefixim*, 351
 Cenfy 200 - *Cefixim*, 351
 Cenicorex - *Celecoxib*, 379
 Cenitipin Inj - *Ceftriaxon*, 371
 Cenkizac - *Cefotaxim*, 357
 Cenlatyl - *Lactobacillus acidophilus*, 874
 Cenmopen - *Celecoxib*, 379
 Cenofxin - *Ofloxacin*, 1076
 Cenoxib 100 - *Celecoxib*, 379
 Cenoxib 200 - *Celecoxib*, 379
 Cenadol - *Paracetamol*, 1118
 Cenpro - *Ciprofloxacin*, 394
 Cenrez 10 - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Centaurcip - *Ciprofloxacin*, 394
 Ceoparole Capsule - *Cefadroxil*, 332
 Ceotizime - *Ceftazidim*, 368
 Cepbacter - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
 Cepemid 1 g - *Imipenen và thuốc ức chế enzym*, 800
 Cepemid 250 - *Cefadroxil*, 332
 Cepemid 250 mg/5 ml - *Cefadroxil*, 332
 Cepemid 500 - *Cefadroxil*, 332
 Cephazomid - *Cefazolin*, 343
 Cephran - *Ceftriaxon*, 371
 Cephxone - *Ceftriaxon*, 371
 Cepimstad - *Cefepim*, 348
 Ceplo - *Ceftazidim*, 368
 Ceplorvpc 125 - *Cefaclor*, 329
 CeplorVPC 250 - *Cefaclor*, 329
 Ceplorvpc 375 - *Cefaclor*, 329
 Ceplorvpc 500 - *Cefaclor*, 329
 Cepmox - *Amoxicillin*, 188
 Cepodox - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Cepofort 100 - *Celecoxib*, 379
 Cepofort 200 - *Celecoxib*, 379
 Cepotab 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Cepox 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Cepox 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Cepoxitil 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Cepoxitil 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Ceraapix - *Cefoperazon natri*, 354
 Ceracyxime cap. - *Cefixim*, 351
 Ceraenade - *Clopidogrel*, 425
 Cerahead - *Piracetam*, 1159
 Cerat - *Cefixim*, 351
 Ceratax - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Ceratex - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Ceratir Tab. - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Ceravile - *Folinat calci*, 694
 Cerefort - *Piracetam*, 1159
 Cerepax - *Levetiracetam*, 887
 Cerepril 5 - *Enalapril*, 582
 Cerepril 10 - *Enalapril*, 582
 Ceretrop - *Piracetam*, 1159
 Ceretrop 800 - *Piracetam*, 1159
 Cerixon - *Ceftriaxon*, 371
 Cerlergic - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Cerloby 200 - *Cefixim*, 351
 Cerlocil-100 - *Cefixim*, 351
 Cerlocil-200 - *Cefixim*, 351
 Cerorain - *Cefuroxim*, 375
 Cetaju Tab. - *Amlodipin*, 187
 Cetam Caps - *Piracetam*, 1159
 Cetamin - *Piracetam*, 1159
 Cetasone - *Betamethason*, 252
 Cetazin - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Ceteco Amlocen - *Amlodipin*, 187
 Ceteco cenpred - *Prednisolon*, 1173
 Ceteco ceticent 10 - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Ceteco Ciprocent 500 - *Ciprofloxacin*, 394
 Ceteco Leflox 250 - *Levofloxacin*, 890
 Ceteco Leflox 500 - *Levofloxacin*, 890
 Ceteco Prednisolon - *Prednisolon*, 1173
 Cetecocenclar 250 - *Clarithromycin*, 404
 Cetecocenclar 500 - *Clarithromycin*, 404
 Cetecocenfast 120 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Cetecocenfast 60 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Cetecocenpred - *Prednisolon*, 1173

- Cetecoduxen - *Diazepam*, 513
 Ceteerin inj - *Acid tranexamic*, 139
 Ceteze syrup - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Cethista - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Cetiam Inj. - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
 Cetirizin - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Cetirizin 10 - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Cetirizin CZ10 - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
Cetirizin hydrochlorid, 381
 Cetirizine Ampharco - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Cetirizine hydrochloride - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Cetirizine Stada - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Cetirizine Tablets - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Cetirzen tablet - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Cetisod - *Ceftriaxon*, 371
 Cetrazone - *Ceftriaxon*, 371
 Cetrigy - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Cetrimaz - *Ceftriaxon*, 371
 Cetrimini - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Cetrisoft - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Cetrison - *Ceftriaxon*, 371
 Cetrisyn - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Cetrizine 10 - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Cetxetil - *Cefradin*, 366
 Cetzin 50 - *Sertralin*, 1283
 Cetzin 100 - *Sertralin*, 1283
 Ceuromed - 250 - *Cefuroxim*, 375
 Ceuromed - 500 - *Cefuroxim*, 375
 Cevinale - *Cefradin*, 366
 Ceviflo - *Moxifloxacin hydrochlorid*, 1011
 Cevucef 750 - *Cefuroxim*, 375
 Cexifu-500 - *Cefuroxim*, 375
 Cexod Tab. - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Cexodo - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Cezil - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Cezil Fast - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Cezil kid - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Cezimeinj Injection - *Ceftazidim*, 368
 Cezinefast - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Cezirnate - *Cefuroxim*, 375
 Cezmeta - *Diosmectit*, 541
 Cezol-20 - *Omeprazol*, 1080
 CFD-500 - *Cefadroxil*, 332
 Charcoal - *Than hoạt*, 1357
 Cheklip 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Cheklip 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Chemacin - *Amikacin*, 176
 Chemodox - *Doxorubicin*, 571
 Chempod - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Chempod-200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Chemrab - *Rabeprazol*, 1228
 Chemrab-20 - *Rabeprazol*, 1228
 Chemros - *Rosiglitazon*, 1258
 Chemros-4 - *Rosiglitazon*, 1258
 Chemstat - *Losartan*, 927
 Chemstat-50 - *Losartan*, 927
 Chenodeoxycholic acid - *Acid chenodeoxycholic*, 124
 Chenodiol - *Acid chenodeoxycholic*, 124
 Chertin - *Fluoxetin*, 684
 Chiacef - *Cefadroxil*, 332
 Chimal - *Alfuzosin hydrochlorid*, 158
 Chimitol - *Clotrimazol*, 452
 Chloral hydrate - *Cloral hydrat*, 428
 Chlorambucil - *Clorambucil*, 429
 Chloramphenicol - *Cloramphenicol*, 431
 Chlorhexidine - *Clorhexidin*, 436
 Chlorhydrate De Procaine Lavoisier - *Procain hydrochlorid*, 1183
 Chlormethine hydrochloride - *Clormethin hydrochlorid*, 438
 Chloroquine - *Cloroquin*, 440
 Chlorothiazide - *Clorothiazid*, 442
 Chlorphenamine - *Clorpheniramin*, 445
 Chlorpheniramin maleat - *Clorpheniramin*, 445
 Chlorpheniramine - *Clorpheniramin*, 445
 Chlorpromazine hydrochloride - *Clorpromazin hydrochlorid*, 446
 Chlorpropamide - *Clorpropamid*, 449
 Chlortalidone - *Clortalidon*, 450
 Cholacid 250 - *Clarithromycin*, 404
 Cholacid 500 - *Clarithromycin*, 404
 Cholera vaccine - *Vắc xin tả*, 1443
 Cholesarte - *Glimepirid*, 731
 Cholstatin - xem *Lovastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Cholter 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Cholter 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Chomisin - *Chymotrypsin*, 382
 Choncylo - *Levofloxacin*, 890
 Choongwae Cefuroxime - *Cefuroxim*, 375

- Choongwae Normal saline injection - *Natri clorid*, 1030
 Choongwae Prepenem - *Imipenem và thuốc ức chế enzym*, 800
 Choongwae Tobramycin sulfate - *Tobramycin*, 1392
 ChoongwaePAM A - *Pralidoxim*, 1167
 Choragon 5000 - xem *Chorionic gonadotropin - Gonadotropin*, 756
 Chorionic gonadotropin - *Gonadotropin*, 756
 Chorsamine-20 - *Trimetazidin*, 1412
 Chunggei Amikacin sulfate inj - *Amikacin*, 176
 Chunggei Piracetam - *Piracetam*, 1159
 Chymase Lyophilized - *Chymotrypsin*, 382
 Chymobest - *Chymotrypsin*, 382
 Chymogreen - *Chymotrypsin*, 382
 Chymomedi - *Chymotrypsin*, 382
Chymotrypsin, 382
 Chymotrypsin Stada - *Chymotrypsin*, 382
Ciclosporin, 383
 Cidilor - *Cefaclor*, 329
 Cidilor Distab - *Cefaclor*, 329
Cidofovir, 385
 Cifataze DT 100 - *Cefixim*, 351
 Cifataze DT 200 - *Cefixim*, 351
 Cifga - *Ciprofloxacin*, 394
 Cifin 500 - *Ciprofloxacin*, 394
 Cifin 750 - *Ciprofloxacin*, 394
 Cifomed 500 - *Ciprofloxacin*, 394
 Cifzy - *Ciprofloxacin*, 394
 Cilapenem - *Imipenem và thuốc ức chế enzym*, 800
 Cilavef - *Celecoxib*, 379
 Cilexid - *Celecoxib*, 379
 Cilost - *Cilostazol*, 388
Cilostazol, 388
 Cilox RVN - *Ciprofloxacin*, 394
 Ciloxan - *Ciprofloxacin*, 394
 Cilzec 20 - *Telmisartan*, 1328
 Cilzec 40 - *Telmisartan*, 1328
 Cilzec 80 - *Telmisartan*, 1328
 Cimazo inj. - *Lincomycin hydrochlorid*, 905
Cimetidin, 389
 Cimetidin 200 - *Cimetidin*, 389
 Cimetidin 300 - *Cimetidin*, 389
 Cimetidin 400 - *Cimetidin*, 389
 Cimetidin Kabi 300 - *Cimetidin*, 389
 Cimetidin Stada - *Cimetidin*, 389
 Cimetidine - *Cimetidin*, 389
 Cimetidine 400 - *Cimetidin*, 389
 Cimetidine MKP - *Cimetidin*, 389
 Cinarex 5 - *Flunarizin*, 678
Cinarizin, 391
 Cinarosip - *Ciprofloxacin*, 394
 Cinaz - *Cinarizin*, 391
 Cinemax - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Cinemax 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Cinemax 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Cifax - *Ciprofloxacin*, 394
 Cinitidine - *Ranitidin*, 1232
 Cinnarizine - *Cinarizin*, 391
 Cipad 500 - *Ciprofloxacin*, 394
 Cipamtec - *Ciprofloxacin*, 394
 Ciplaxel - *Paclitaxel*, 1105
 Ciplife - *Ciprofloxacin*, 394
 Ciplox - *Ciprofloxacin*, 394
 Ciploxe - *Ciprofloxacin*, 394
 Cipmedic - *Ciprofloxacin*, 394
 Cipmyan 500 - *Ciprofloxacin*, 394
 Cipolon - *Ciprofloxacin*, 394
 Ciprinol - *Ciprofloxacin*, 394
 Ciprobay 200 - *Ciprofloxacin*, 394
 Ciprobay 500 - *Ciprofloxacin*, 394
Ciprofibrat, 392
 Ciprofibrate - *Ciprofibrat*, 392
Ciprofloxacin, 394
 Ciprofloxacin 200 Soluflex - *Ciprofloxacin*, 394
 Ciprofloxacin 250 - *Ciprofloxacin*, 394
 Ciprofloxacin 500 - *Ciprofloxacin*, 394
 Ciprofloxacin DNA - *Ciprofloxacin*, 394
 Ciprofloxacin Lactate - *Ciprofloxacin*, 394
 Ciprofloxacin Lactate - Teva - *Ciprofloxacin*, 394
 Ciprofloxacin SK - *Ciprofloxacin*, 394
 Ciprofloxacine Aguettant - *Ciprofloxacin*, 394
 Ciprofloxacin-Teva - *Ciprofloxacin*, 394
 Ciprofot - *Ciprofloxacin*, 394
 Ciproglobe - *Ciprofloxacin*, 394
 Ciproheal - *Ciprofloxacin*, 394
 Ciprolet 250 - *Ciprofloxacin*, 394
 Ciprolet 500 - *Ciprofloxacin*, 394
 Ciprolotil - *Ciprofloxacin*, 394
 Cipromarksans - *Ciprofloxacin*, 394
 Cipronex-500 - *Ciprofloxacin*, 394
 Ciphasone - *Ciprofloxacin*, 394
 Cirab - *Rabeprazol*, 1228
 Cirbrain inj - *Piracetam*, 1159

- Cisaprid**, 399
Cisapride - **Cisaprid**, 399
Cispa-50 - **Cisplatin**, 400
Cisplatin, 400
Cisplaton - **Cisplatin**, 400
Citakey - **Cilostazol**, 388
Citidipin 10 - **Amlodipin**, 187
Citidipin 5 - **Amlodipin**, 187
Citifeno 100 - **Fenofibrat**, 652
Citifeno 200 - **Fenofibrat**, 652
Citadin - **Desloratadin**, 497
Citivas 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
Citivas 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
Citizol - **Secnidazol**, 1277
Citocap 200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
Citopcin - **Ciprofloxacin**, 394
Citrio - **Ciprofloxacin**, 394
Citrito - **Cetirizin hydrochlorid**, 381
Civox - **Ciprofloxacin**, 394
Cixalof - **Ciprofloxacin**, 394
Cixapro - **Ciprofloxacin**, 394
Cixtor - **Acid ascorbic**, 121
Cizorite - **Cefuroxim**, 375
Cizorite-500 - **Cefuroxim**, 375
CKD Ca-mex cap - **Cefadroxil**, 332
CKD Cefuroxime - **Cefuroxim**, 375
Clabact 250 - **Clarithromycin**, 404
Clabact 500 - **Clarithromycin**, 404
Claben - **Glibenclamid**, 727
Clacef - **Cefotaxim**, 357
Clacelor - **Cefaclor**, 329
Clacelor 125 - **Cefaclor**, 329
Cladace 250 DT - **Cefadroxil**, 332
Cladace 500 - **Cefadroxil**, 332
Cladimax-250 - **Clarithromycin**, 404
Claject Inj. - **Cefotaxim**, 357
Clamax 1000 - **Amoxicillin và kali clavulanat**, 192
Clamax 625 - **Amoxicillin và kali clavulanat**, 192
Clamax IV - **Amoxicillin và kali clavulanat**, 192
Clamisel - **Clarithromycin**, 404
Clamoxyl - **Amoxicillin**, 188
Clamycef capsule - **Clindamycin**, 407
Clanoz - **Loratadin**, 923
Clar - **Clarithromycin**, 404
Clarbact-250 - **Clarithromycin**, 404
Clarbact-500 - **Clarithromycin**, 404
ClariDHG 250 - **Clarithromycin**, 404
ClariDHG 500 - **Clarithromycin**, 404
Clarigen 250 - **Clarithromycin**, 404
Clarigen 500 - **Clarithromycin**, 404
Clarikop-250 - **Clarithromycin**, 404
Clarikop-500 - **Clarithromycin**, 404
Clarilide - **Clarithromycin**, 404
Clarimom - **Esomeprazol**, 619
Clarimycin-250 - **Clarithromycin**, 404
Clarineo - **Clarithromycin**, 404
Clarisol-500 - **Clarithromycin**, 404
Claritab 250 - **Clarithromycin**, 404
Claritab 500 - **Clarithromycin**, 404
Claritek - **Clarithromycin**, 404
Claritek drop - **Clarithromycin**, 404
Clarithro 250 - **Clarithromycin**, 404
Clarithro 500 - **Clarithromycin**, 404
Clarithromycin, 404
Clarithromycin 125 Glomed - **Clarithromycin**, 404
Clarithromycin 250 - **Clarithromycin**, 404
Clarithromycin 250 Glomed - **Clarithromycin**, 404
Clarithromycin 500 - **Clarithromycin**, 404
Clarithromycin 500 Glomed - **Clarithromycin**, 404
Clarithromycin DNPharm 250 - **Clarithromycin**, 404
Clarithromycin DNPharm 500 - **Clarithromycin**, 404
Clarithromycin Savi 250 - **Clarithromycin**, 404
Clarithromycin Savi 500 - **Clarithromycin**, 404
Clarithromycin Stada - **Clarithromycin**, 404
Clarithromycin TW 3 - **Clarithromycin**, 404
Clarithromycin-OPC - **Clarithromycin**, 404
Claritra - **Clarithromycin**, 404
Claritron - **Clarithromycin**, 404
Clarityne - **Loratadin**, 923
Clarityne Syrup - **Loratadin**, 923
Clarivid 250 - **Clarithromycin**, 404
Clarivid 500 - **Clarithromycin**, 404
Clariwin-125 Dry syrup - **Clarithromycin**, 404
Clarixten - **Clarithromycin**, 404
Clarmark 250 - **Clarithromycin**, 404
Clarmark 500 - **Clarithromycin**, 404
Clarocin 250 - **Clarithromycin**, 404
Clarocin 500 - **Clarithromycin**, 404
Claroma - **Clarithromycin**, 404
Claromycin - **Clarithromycin**, 404
Clartas-250 - **Clarithromycin**, 404

- Clasanvyl sachet - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Clatexyl - *Amoxicilin*, 188
 Clatexyl 500 mg - *Amoxicilin*, 188
 Clathrimax - *Clarithromycin*, 404
 Clathrimax 250 - *Clarithromycin*, 404
 Clathycin - *Clarithromycin*, 404
 Clatinestandard - *Loratadin*, 923
 Clatomé - *Omeprazol*, 1080
 Clavatrox - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Clavatrox 625 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Clavmarksans 1000 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Clavmarksans 375 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Clavmarksans 625 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Clavmarksans DS - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Clavophynamox 1000 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Clavophynamox 625 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Clavsun - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Clavurol - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Clavutin 250 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Clavutin 500 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Clavutin 625 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Clavuxel - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Claxivon - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Claxyl - *Clindamycin*, 407
 Clazaline-150 - *Oxcarbazepin*, 1096
 Clazaline-300 - *Oxcarbazepin*, 1096
 Clazexin sachet - *Clarithromycin*, 404
 Clazic SR - *Gliclazid*, 729
 Clazidynie - *Loratadin*, 923
 Cleancef - *Cefaclor*, 329
 Cleangum - *Clorhexidin*, 436
 Cleazol 20 - *Omeprazol*, 1080
 Cledomox 1000 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Cledomox 228.5 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Cledomox 375 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Cledomox 625 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Cledwyn 1000 - *Cefepim*, 348
 Cledwyn 2000 - *Cefepim*, 348
 Clefiren - *Cefotaxim*, 357
 Clemanz 1000 - *Ceftriaxon*, 371
 Clemanz 500 - *Ceftriaxon*, 371
 Clerix - *Methylprednisolon*, 969
 Cleron 250 - *Clarithromycin*, 404
 Cleron 500 - *Clarithromycin*, 404
 Clesspirom - *Cefpirom*, 361
 Clesspra - *Tobramycin*, 1392
 Clestazim - *Ceftazidim*, 368
 Clinda - *Clindamycin*, 407
 Clindacine - *Clindamycin*, 407
 Clindacine 300 - *Clindamycin*, 407
 Clindacine 600 - *Clindamycin*, 407
 Clindamark 150 - *Clindamycin*, 407
 Clindamark 300 - *Clindamycin*, 407
Clindamycin, 407
 Clindamycin 300 - *Clindamycin*, 407
 Clindamycin hydrochloride 150mg cap Y.Y - *Clindamycin*, 407
 Clindamycin Palmitate hydrochloride Granules - *Clindamycin*, 407
 Clindamycin Stada - *Clindamycin*, 407
 Clindamycin-Hameln - *Clindamycin*, 407
 Clindaneu - *Clindamycin*, 407
 Clindastad 150 - *Clindamycin*, 407
 Clindathepharm - *Clindamycin*, 407
 Clindathepharm capsule - *Clindamycin*, 407
 Clindesse - *Clindamycin*, 407
 Clinecid - *Clindamycin*, 407
 Clintaxin - *Clindamycin*, 407
 Clinwas Gel Topico - *Clindamycin*, 407
 Clinzaxim 150 - *Clindamycin*, 407
 Clinzaxim 300 - *Clindamycin*, 407
Clioquinol, 410
 Cl-Nac - *Diclofenac*, 515
 Clobap - *Clobetasol propionat*, 411
Clobetasol propionat, 411
 Clobetasol propionate - *Clobetasol propionat*, 411
 Clobunil - *Ambroxol*, 175
 Clocaen - *Clotrimazol*, 452
 Clocardigel - *Clopidogrel*, 425
 Clodobam - *Clopidogrel*, 425
Clofazimin, 413
 Clofazimine - *Clofazimin*, 413
 Clofedi Inj. - *Dopamin*, 562
Clofibrat, 414
 Clofibrate - *Clofibrat*, 414
 Clofocef - *Cefaclor*, 329
 Clofocef 375 - *Cefaclor*, 329
 Clofocef-125 DT - *Cefaclor*, 329
 Clofocef-250 DT - *Cefaclor*, 329
 Clofonex 50 - *Diclofenac*, 515
 Clogynaz - *Clotrimazol*, 452
 Cloleo - *Clobetasol propionat*, 411

- Clomacid - *Clotrimazol*, 452
Clomaz - *Clotrimazol*, 452
Clomaz-forte - *Clotrimazol*, 452
ClomHexal 50 - *Clomiphen*, 416
Clomid - *Clomiphen*, 416
Clomidep - *Clomipramin hydrochlorid*, 417
Clomiphen, 416
Clomifen - *Clomiphen*, 416
Clomifene - *Clomiphen*, 416
Clomiphene - *Clomiphen*, 416
Clomipramin hydrochlorid, 417
Clomipramine hydrochloride - *Clomipramin hydrochlorid*, 417
Clonazepam, 421
Clonidin, 423
Clonidine - *Clonidin*, 423
Clopalvix - *Clopidogrel*, 425
Clopencil - *Oxacilin natri*, 1090
Clophehadi - *Clorpheniramin*, 445
Clopid - *Clopidogrel*, 425
Clopida - *Clopidogrel*, 425
Clopidogrel, 425
Clopigold - *Clopidogrel*, 425
Clopigrel - *Clopidogrel*, 425
Clopkip - *Clopidogrel*, 425
Clopimed - *Clopidogrel*, 425
Clopistad - *Clopidogrel*, 425
Clopisun - *Clopidogrel*, 425
Clopivaz - *Clopidogrel*, 425
Clopivir - *Clopidogrel*, 425
Clopplat - *Clopidogrel*, 425
Clopmir - *Clopidogrel*, 425
CLOPTAZ - *Clopidogrel*, 425
Cloral hydrat, 428
Clorambucil, 429
Cloramед - *Cloramphenicol*, 431
Cloramphenicol, 431
Cloraxin - *Cloramphenicol*, 431
Clorazepat, 434
Clorazepate - *Clorazepat*, 434
Clorbiotic 250 - *Cefaclor*, 329
Clorfast - *Cefaclor*, 329
Clorfast 250 - *Cefaclor*, 329
Clorhexidin, 436
Clorifort - *Clotrimazol*, 452
Clormethin hydrochlorid, 438
Clornicol - *Cloramphenicol*, 431
Clornicol 250 - *Cloramphenicol*, 431
Clorocid - *Cloramphenicol*, 431
Cloromycetin - *Cloramphenicol*, 431
Cloroquin, 440
Clorthiazid, 442
Clorphenamin - *Clorpheniramin*, 445
Clorpheniramin 4 - *Clorpheniramin*, 445
Clorpheniramin, 445
Clorpromazin hydrochlorid, 446
Clorpropamid, 449
Clortalidon, 450
Clostilbegyt - *Clomiphen*, 416
Cloteks - *Carbidopa - levodopa*, 320
Clotrid-V - *Clotrimazol*, 452
Clotrikan-V - *Clotrimazol*, 452
Clotrikan-V 200 - *Clotrimazol*, 452
Clotrimark - *Clotrimazol*, 452
Clotrimazol, 452
Clotrimazole - *Clotrimazol*, 452
Clougit - *Clotrimazol*, 452
Clovagine - *Clotrimazol*, 452
Clovemark - *Clotrimazol*, 452
Clovaszol - *Clotrimazol*, 452
Clovir - *Aciclovir*, 114
Clovir 400 - *Aciclovir*, 114
Cloviracinob 200 - *Aciclovir*, 114
Cloviracinob 400 - *Aciclovir*, 114
Cloxacillin, 453
Cloxacillin - *Cloxacillin*, 453
Clozapin, 455
Clozapine - *Clozapin*, 455
Clozapyl 100 - *Clozapin*, 455
Clozapyl 25 - *Clozapin*, 455
Clozipex 25 - *Clozapin*, 455
Clyodas - *Clindamycin*, 407
C-Mark 100 - *Cefixim*, 351
C-Marksans 100 DT - *Cefixim*, 351
C-Marksans 200 - *Cefixim*, 351
Cobnid - NIC 200 - *Celecoxib*, 379
Cobnid -NIC - *Celecoxib*, 379
Cocilone - *Colchicin*, 461
Codamox - *Amoxicillin*, 188
Codaxime - *Cefotaxim*, 357
Codein 30 - *Codein phosphat*, 459

- Codein 60 - ***Codein phosphat***, 459
Codein phosphat, 459
 Codeine phosphate - ***Codein phosphat***, 459
 Codoxil - ***Clorpheniramin***, 445
 Coducefa 500 - ***Cefalexin***, 334
 Coducipro 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
 Coducystin 200 - ***Acetylcystein***, 111
 Codudexon 0,5 - ***Dexamethason***, 500
 Codufenac 50 - ***Diclofenac***, 515
 Codufenac 75 - ***Diclofenac***, 515
 Codulinco 500 - ***Lincomycin hydrochlorid***, 905
 Codumelox 7,5 - ***Meloxicam***, 940
 Codupha - Paracetamol - ***Paracetamol***, 1118
 Codupha-amoxicillin 250 - ***Amoxicilin***, 188
 Codupha-Amoxicillin 500 - ***Amoxicilin***, 188
 Coduroxyl 500 - ***Cefadroxil***, 332
 Codu-Tetra Cap - ***Tetracyclin***, 1349
 Codutropyl - ***Piracetam***, 1159
 Codu-Vitamin B1 250 - ***Thiamin***, 1363
 Codu-vitamin C 250 - ***Acid ascorbic***, 121
 Codzidime - ***Ceftazidim***, 368
 Codzurox - ***Cefuroxim***, 375
 Cofidec - ***Celecoxib***, 379
 Coflun - ***Fluconazol***, 666
 Coftaxim Inj. - ***Cefotaxim***, 357
 Cofucef - ***Cefuroxim***, 375
 Cognitiv - ***Selegilin***, 1278
 Colaezol 20 - ***Esomeprazol***, 619
 Colaezol 40 - ***Esomeprazol***, 619
Colchicin, 461
 Colchicin 1 - ***Colchicin***, 461
 Colchicine - ***Colchicin***, 461
 Colchicine ARTH - ***Colchicin***, 461
 Colchicine BP - ***Colchicin***, 461
 Colchicine Capel - ***Colchicin***, 461
 Colchicine Galien - ***Colchicin***, 461
 Colchicine RVN - ***Colchicin***, 461
 Colchicine Stada - ***Colchicin***, 461
 Colchicine Vinacare - ***Colchicin***, 461
 Colchicin-éloge - ***Colchicin***, 461
 Colchifar - ***Colchicin***, 461
 Colchin-gut - ***Colchicin***, 461
 Colcine Tablets "Honten" - ***Colchicin***, 461
 Coldi - B - ***Oxymetazolin hydrochlorid***, 1101
 Coldibaby - ***Xylometazolin***, 1488
 Coldrine - ***Clorpheniramin***, 445
 Colestor 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Colestrim - ***Fenofibrat***, 652
 Colflox - ***Ofloxacin***, 1076
Colistin, 462
 Colivas 10 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Colivas 20 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Colmyblu - ***Diclofenac***, 515
Colocin - ***Colchicin***, 461
 Colocol 500 - ***Paracetamol***, 1118
 Colocol suppo 80 - ***Paracetamol***, 1118
 Colocol suppo 150 - ***Paracetamol***, 1118
 Colocol suppo 300 - ***Paracetamol***, 1118
Coloxvis - ***Colchicin***, 461
Coloxvis-Fort - ***Colchicin***, 461
 Coltox - ***Dextromethorphan***, 508
 Comadine - ***Clotrimazol***, 452
 Combutol 400 - ***Ethambutol***, 631
 Comedy - ***Fluconazol***, 666
 Comepar - ***Lansoprazol***, 879
 Comozel - ***Ketoconazol***, 861
 Conazonin - ***Itraconazol***, 849
 Conchol-10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*, 285
 Concor - ***Bisoprolol***, 264
 Concor cor - ***Bisoprolol***, 264
 Conjugated estrogens - ***Estrogen liên hợp***, 627
 Conoges 100 - ***Celecoxib***, 379
 Conoges 200 - ***Celecoxib***, 379
 Compac - ***Dalteparin***, 484
 Conpres 12.5 - ***Carvedilol***, 327
 Conpres 6.25 - ***Carvedilol***, 327
 Conxime - ***Cefuroxim***, 375
 Conzole-150 - ***Fluconazol***, 666
 Coolinol - ***Paracetamol***, 1118
 Copegrel - ***Clopidogrel***, 425
 Copegus - ***Ribavirin***, 1240
 Cophacef - ***Cefaclor***, 329
 Cophacip - ***Ciprofloxacin***, 394
 Cophadol - ***Paracetamol***, 1118
 Cophadroxil 500 - ***Cefadroxil***, 332
 Cophaflam 75 - ***Diclofenac***, 515
 Cophalen - ***Cefaclor***, 329
 Cophalgan 325 - ***Paracetamol***, 1118
 Cophalgan 500 - ***Paracetamol***, 1118

- Cophatazel - *Trimetazidin*, 1412
 Cophavita B1 - *Thiamin*, 1363
 Cophavixim - *Cefixim*, 351
 Corbis Tablet - *Bisoprolol*, 264
 Corbloc 10 - *Bisoprolol*, 264
 Corbloc 5 - *Bisoprolol*, 264
 Cordaflex - *Nifedipin*, 1056
 Cordarone - *Amiodaron*, 180
 Cordicef - *Ceftriaxon*, 371
 Cordomine - *Amiodaron*, 180
 Cor-F - *Dexamethason*, 500
 Corityne - *Loratadin*, 923
 Cormiron - *Amiodaron*, 180
 Corneil - *Bisoprolol*, 264
 Cortadia - *Pioglitazon*, 1151
 Cortrium - *Methylprednisolon*, 969
 Coryol - *Carvedilol*, 327
 Cosaraz - *Losartan*, 927
 Cosaten - *Perindopril*, 1131
 Cosipril - *Perindopril*, 1131
 Cosmofer - *Sát dextran*, 1273
 Cotilam - *Diclofenac*, 515
 Cotixil - *Tenoxicam*, 1336
Cotrimoxazol, 465
 Co-trimoxazole - *Cotrimoxazol*, 465
 Covance - *Losartan*, 927
 Covaprise 4 - *Perindopril*, 1131
 Covenbu - *Perindopril*, 1131
 Covergim - *Perindopril*, 1131
 Coversyl - *Perindopril*, 1131
 Coxerin - *Cycloserin*, 476
 Coxib-100 - *Celecoxib*, 379
 Coxib-200 - *Celecoxib*, 379
 Coxicam - *Meloxicam*, 940
 Coxicam 15 - *Meloxicam*, 940
 Coxirich 200 - *Celecoxib*, 379
 Coxlec - *Celecoxib*, 379
 Coxnis - *Meloxicam*, 940
 Coxnis-100 - *Celecoxib*, 379
 Coxnis-200 - *Celecoxib*, 379
 Coxtumelo - *Meloxicam*, 940
 Coxwin 100 - *Celecoxib*, 379
 Coxwin 200 - *Celecoxib*, 379
 Cozaar - *Losartan*, 927
 Cozz Expec - *Ambroxol*, 175
 CP - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 CP 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 CP 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 C-Pac - *Ciprofloxacin*, 394
 C-Pril - *Captopril*, 314
 Crafus Tab - *Levofloxacin*, 890
 Cratio - *Ceftriaxon*, 371
 Cravit I.V. - *Levofloxacin*, 890
 Cravit tab 250 - *Levofloxacin*, 890
 Cravit Tab 500 - *Levofloxacin*, 890
 Crazestine - *Loratadin*, 923
 Cream Ikovir - *Aciclovir*, 114
 Crfara Inj. - *Cefotaxim*, 357
 Crinone - *Progesteron*, 1192
 Crisapla 100 - *Oxaliplatin*, 1092
 Crisapla 50 - *Oxaliplatin*, 1092
 Crocin - *Cefixim*, 351
 Crocin Capsule - *Clindamycin*, 407
 Crocin kid-100 - *Cefixim*, 351
 Cromal - *Cromolyn*, 468
 Cromazin 100 - *Azithromycin*, 227
 Cromazin 200 - *Azithromycin*, 227
 Cromazin 250 - *Azithromycin*, 227
 Cromazin 500 - *Azithromycin*, 227
 Cromezin - *Ceftriaxon*, 371
 Cromoglicic acid - *Cromolyn*, 468
Cromolyn, 468
Crotamiton, 469
 Crotamiton Stada - *Crotamiton*, 469
 Cruzin - *Meloxicam*, 940
 CSTAT - *Ciprofloxacin*, 394
 CTZ Tab - *Cetirizin hydroclorid*, 381
 Curam - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Curam Quick Tabs - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Curan Inj. - *Ranitidin*, 1232
 Curazole - *Cefazolin*, 343
 Curecefix 100 - *Cefixim*, 351
 Cureacetam 400 - *Piracetam*, 1159
 Curelexi 500 - *Cefalexin*, 334
 Curxim - *Cefuroxim*, 375
 Cyanocobalamin and hydroxocobalamin -
Cyanocobalamin và hydroxocobalamin, 470
Cyanocobalamin và hydroxocobalamin, 470
 Cybutol 200 - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Cyclindo - *Doxycyclin*, 573
 Cyclolife - *Aciclovir*, 114
 Cyclonamine - *Etamsylat*, 630

Cyclopentolat hydrochlorid, 472
Cyclopentolate hydrochloride - Cyclopentolat hydrochlorid, 472
Cyclophosphamid, 473
Cyclophosphamide - **Cyclophosphamid**, 473
Cyclo-Progynova - Estradiol, 622
Cyclorin - **Cycloserin**, 476
Cycloserin, 476
Cycloserine - **Cycloserin**, 476
Cyclosporin - **Ciclosporin**, 383
Cyclosporin A - **Ciclosporin**, 383
Cyclotinum - **Piroxicam**, 1160
Cyclovent - **Ipratropium bromid**, 833
Cycortide - **Budesonid**, 274
Cycram For inj - **Cyclophosphamid**, 473
Cyladim Powder - **Ceftazidim**, 368
Cymevene - **Ganciclovir**, 711
Cymodo - **Cefpodoxim proxetil**, 363
Cymodo-200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
Cypomic inj. - **Tobramycin**, 1392
Cytarabin, 478
Cytarabine - **Cytarabin**, 478
Czartan-50 - **Losartan**, 927

D

DAB - **Tretinoïn (thuốc bôi)**, 1404
Dacarbazin, 481
Dacarbazine - **Dacarbazin**, 481
Daclarit - **Clindamycin**, 407
Dactinomycin, 482
Dadroxil - **Cefadroxil**, 332
Daecef - **Piracetam**, 1159
Daedox - **Cefpodoxim proxetil**, 363
Daehandakacin - **Amikacin**, 176
Daehanmodifin inj. - **Nimodipin**, 1060
Daehanpama inj. - **Pralidoxim**, 1167
Daehwa Acyclovir - **Aciclovir**, 114
Daehwa Albendazole - **Albendazol**, 150
Daehwakebanon - **Ketoprofen**, 865
Daewon Dexamethasone Inj - **Dexamethason**, 500
Daewon Ofloxacin - **Ofloxacin**, 1076
Daewon Tapain - **Diclofenac**, 515
Daewonlefloxin - **Levofloxacin**, 890
Daewoong Beartec - **Enalapril**, 582
Daewoong Tobramycin - **Tobramycin**, 1392
Daezim Tablet - **Cefpodoxim proxetil**, 363

Dafcef - **Ceftriaxon**, 371
Dafrazol - **Omeprazol**, 1080
Dafxime cap. - **Cefadroxil**, 332
Daganine - **Arginin**, 205
Dahaclor SR 500mg tab - **Cefaclor**, 329
Dahaxim Cap. - **Cefixim**, 351
Dailycool - **Diphenhydramin**, 542
Daimit - **Metformin**, 955
Dainakol - **Diphenhydramin**, 542
Daitos Inj. - **Ketorolac**, 867
Daivonex - **Calcipotriol**, 300
Daivonex scalp - **Calcipotriol**, 300
Dakina - **Clindamycin**, 407
Daklin-300 - **Clindamycin**, 407
Daktarin - **Miconazol**, 984
Dalacin C - **Clindamycin**, 407
Dalacin T - **Clindamycin**, 407
Dalipim - **Cefepim**, 348
Dalitazi - **Ceftazidim**, 368
Dalmal-250 - **Cefadroxil**, 332
Dalmal-500 - **Cefadroxil**, 332
Dalopin - **Amlodipin**, 187
Dalteparin, 484
Damez Oral - **Mebendazol**, 933
D-Amin - **Gliclazid**, 729
Damoce - **Cefixim**, 351
Danalax - **Bisacodyl**, 262
Danapha-Natrex 50 - **Naltrexon**, 1020
Danapha-Telfadin - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Danapha-Telfadin 180 - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Danapha-Trihex 2 - **Trihexyphenidyl**, 1411
Danarem 200 - **Danazol**, 486
Danaroxime - **Cefuroxim**, 375
Danatobra - **Tobramycin**, 1392
Danazol, 486
Dancitaz - **Cilostazol**, 388
Daneron 15 - **Mirtazapin**, 993
Daneron 30 - **Mirtazapin**, 993
Danizax - **Triamcinolon**, 1407
Danotan - **Phenobarbital**, 1135
Dansetron 4 - **Ondansetron**, 1082
Dansetron 8 - **Ondansetron**, 1082
Dantoral - **Miconazol**, 984
Dantrolen natri, 488
Dantrolene sodium - **Dantrolen natri**, 488

- Dapson, 490
 Dapsone - **Dapson**, 490
 Dardum - **Cefoperazon natri**, 354
 Darinol 300 - **Alopurinol**, 162
 Darius 1 - **Acenocoumarol**, 107
 Darius 4 - **Acenocoumarol**, 107
 Dark - **Tenofovir**, 1335
 Darktarin - **Miconazol**, 984
 Dasagold - Nic - **Paracetamol**, 1118
 Dasagold - **Paracetamol**, 1118
 Dasamax - **Paracetamol**, 1118
 Dasamax-Nic - **Paracetamol**, 1118
 Dasamex - **Paracetamol**, 1118
 Dasarab - **Clopidogrel**, 425
 Daspa - **Arginin**, 205
 Dasrocef 200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Dasrocef-100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Datisoc - **Methylprednisolon**, 969
 Daunocin - **Daunorubicin**, 492
 Daunomycin - **Daunorubicin**, 492
Daunorubicin, 492
 Davilite- 15 - **Pioglitazon**, 1151
 Davilite-30 - **Pioglitazon**, 1151
 Davixon - **Cefaclor**, 329
 Davore-500 - **Levofloxacin**, 890
 Davyca - **Pregabalin**, 1176
 Davylox - **Ciprofloxacin**, 394
 Daxame - **Cefixim**, 351
 Daxotel - **Docetaxel**, 555
 Daytrix - **Ceftriaxon**, 371
 Dazunim - **Esomeprazol**, 619
 DBL Carboplatin - **Carboplatin**, 325
 DBL Cisplatin - **Cisplatin**, 400
 DBL Fentanyl - **Fentanyl**, 655
 DBL Gemcitabine - **Gemcitabin hydrochlorid**, 716
 DBL Irinotecan - **Irinotecan**, 837
 DBL Meropenem - **Meropenem**, 950
 DBL Octreotide - **Octreotid acetat**, 1072
 DBL Oxaliplatin - **Oxaliplatin**, 1092
 DBL Pethidine Hydrochloride - **Pethidin hydrochlorid**, 1133
 D-Clot - **Clopidogrel**, 425
 D-coatyl - **Mephenesin**, 944
 D-Contresin 500 - **Mephenesin**, 944
 D-Contresine - **Mephenesin**, 944
 D-Cotatyl 500 - **Mephenesin**, 944
 Decinfort OPH - **Ofloxacin**, 1076
 Decintear OPH - **Ciprofloxacin**, 394
 Declonac - **Diclofenac**, 515
 Declovir - **Aciclovir**, 114
 Decmiron - **Gliclazid**, 729
 Decomtylnew - **Mephenesin**, 944
 Deconex 100 - **Celecoxib**, 379
 Deconex 200 - **Celecoxib**, 379
 Decontractyl - **Mephenesin**, 944
 Decozaxtyl - **Mephenesin**, 944
 Dectancyl - **Dexamethason**, 500
 Dectixal - **Cefuroxim**, 375
 Defechol 100 - **Fenofibrat**, 652
 Defechol 200 - **Fenofibrat**, 652
 Defechol 300 - **Fenofibrat**, 652
Deferoxamin, 494
 Deferoxamine - **Deferoxamin**, 494
 Deflam - **Diclofenac**, 515
 Defnac - **Diclofenac**, 515
 Defocef - **Cefoperazon natri**, 354
 Dehatacil - **Dexamethason**, 500
Dehydroemetin, 496
 Dehydroemetine - **Dehydroemetin**, 496
 Delerget - **Desloratadin**, 497
 Delevon-5 - **Desloratadin**, 497
 Deliramol - **Paracetamol**, 1118
 Deloliz - **Desloratadin**, 497
 Delopedil - **Desloratadin**, 497
 Delta Perindoril Erbumine - **Perindopril**, 1131
 Deltagard 20 - **Trimetazidin**, 1412
 Deltal-Amtex - **Prednisolon**, 1173
 Deltalip 200 - **Fenofibrat**, 652
 Deltapril 2.5 - **Ramipril**, 1230
 Deltapril 5 - **Ramipril**, 1230
 Deltasim 10 - xem **Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase**, 285
 Deltasolone - **Prednisolon**, 1173
 Deltazime - **Ceftazidim**, 368
 Demasone aloe - **Hydrocortison**, 779
 Demosec - **Omeprazol**, 1080
 Demotini - **Ciprofloxacin**, 394
 Denazox - **Diltiazem**, 533
 Denkacef - **Cefuroxim**, 375
 Denkaxym - **Cefazolin**, 343
 Denkazon - **Cefoperazon natri**, 354
 Denosin - **Adenosin**, 147

- Dentafar - *Cefaclor*, 329
 Deonas - *Eperison hydrochlorid*, 592
 Depade - *Naltrexon*, 1020
 Depectin - *Dextromethorphan*, 508
 Deplaque - *Clopidogrel*, 425
 Deplatt - *Clopidogrel*, 425
 Depocortin - *Methylprednisolon*, 969
 Depola - *Desloratadin*, 497
 Depo-medrol - *Methylprednisolon*, 969
 Depo-Pred - *Methylprednisolon*, 969
 Depoteron - *Medroxyprogesteron acetat*, 934
 Derinide 100 Inhaler - *Budesonid*, 274
 Derinide 200 Inhaler - *Budesonid*, 274
 Derlaxim - *Cefuroxim*, 375
 Dermaderm - *Tretinoïn (thuốc bôi)*, 1404
 Dermazole Shampoo - *Ketoconazol*, 861
 Dermovate - *Clobetasol propionat*, 411
 Deruff - *Galantamin*, 708
 Des OD - *Desloratadin*, 497
 Descallerg - *Desloratadin*, 497
 Desfonak - *Deferoxamin*, 494
 Desick - *Dimenhydrinat*, 536
 Desler - *Desloratadin*, 497
 Desloget - *Desloratadin*, 497
 Deslora - *Desloratadin*, 497
 Deslorad - *Desloratadin*, 497
Desloratadin, 497
 Desloratadin Stada - *Desloratadin*, 497
 Desloratadine - *Desloratadin*, 497
 Deslornine - *Desloratadin*, 497
 Deslotid - *Desloratadin*, 497
Desmopressin acetat, 498
 Desmopressin acetate - *Desmopressin acetat*, 498
 Desratel - *Desloratadin*, 497
 Destacure - *Desloratadin*, 497
 Destor - *Desloratadin*, 497
 Detracyl 250 - *Mephenesin*, 944
 Detrontyl - *Mephenesin*, 944
 Detyltatyl - *Mephenesin*, 944
 Deuric - *Alopurinol*, 162
 Deuric 100 - *Alopurinol*, 162
 Devicef - *Cefotaxim*, 357
 Devicine Inj. - *Cefazolin*, 343
 DEVIRNIC - *Ketoprofen*, 865
 Devitoc - *Celecoxib*, 379
 Devodil 50 - *Sulpirid*, 1314
 Devomir - *Cinarizin*, 391
 DevudinSPM - *Lamivudin*, 876
 Dexa - *Dexamethason*, 500
 Dexacare - *Dexamethason*, 500
 Dexalbiotic Injection "Panbiotic" - *Dexamethason*, 500
 Dexalife - *Dexamethason*, 500
Dexamethason, 500
 Dexamethasone - *Dexamethason*, 500
 Dexamethasone Injection YY - *Dexamethason*, 500
 Dexamethasone Natri Phosphate Inj. - *Dexamethason*, 500
 Dexamethasone Phosphate - *Dexamethason*, 500
 Dexamethasone Sodium Phosphate - *Dexamethason*, 500
 Dexamethasone Sodium Phosphate inj - *Dexamethason*, 500
 Dexamethasone sodium phosphate Injection USP - *Dexamethason*, 500
 Dexamethasone Stada - *Dexamethason*, 500
 Dexanecef Inj - *Ceftriaxon*, 371
 Dexa-NIC - *Dexamethason*, 500
 Dexapos - *Dexamethason*, 500
 Dexcain - *Bupivacain hydroclorid*, 276
 Dexcir - *Clindamycin*, 407
 Dexcon - *Dextromethorphan*, 508
 Dexdobu - *Dobutamin*, 553
 Dexipharm - *Dextromethorphan*, 508
 Dexipharm 15 - *Dextromethorphan*, 508
 Dexlaxyl - *Betamethason*, 252
 Dexone - *Dexamethason*, 500
 Dexone - S - *Dexamethason*, 500
 Dexpansion - *Dexamethason*, 500
 Dextanice - *Dextromethorphan*, 508
 Dextazyne - *Dexamethason*, 500
 Dexthason - *Dexamethason*, 500
Dextran 1, 504
Dextran 40, 504
Dextran 70, 506
 Dextroboston 10 - *Dextromethorphan*, 508
 Dextroboston 15 - *Dextromethorphan*, 508
Dextromethorphan, 508
 Dextromethorphan 10 - *Dextromethorphan*, 508
 Dextromethorphan 15 - *Dextromethorphan*, 508
 Dextromethorphan- BVP - *Dextromethorphan*, 508
Dextropropoxyphen, 509
 Dextropropoxyphene - *Dextropropoxyphen*, 509
 Dextrose - *Glucose*, 748
 Dexycron - *Dextromethorphan*, 508

- Dezendin Inj - *Acid tranexamic*, 139
Dezor - *Ketoconazol*, 861
Dezor Shampoo - *Ketoconazol*, 861
DH - Metglu 500 - *Metformin*, 955
DH - Metglu 850 - *Metformin*, 955
Dhabifen - *Ibuprofen*, 786
Dhaformet - *Metformin*, 955
Dharoxin - *Amoxicilin*, 188
Dhasolone - *Prednisolon*, 1173
DH-Captohasan 25 - *Captopril*, 314
DHLLD - *Hyaluronidase*, 773
DHNPATP Tab. - *Adenosin*, 147
DHPRESON - *Methylprednisolon*, 969
Diabeat 100 - *Acarbose*, 103
Diabeat 50 - *Acarbose*, 103
Diaberim 500 - *Metformin*, 955
Diabesel 500 - *Metformin*, 955
Diabesel 850 - *Metformin*, 955
Diabifar - *Glibenclamid*, 727
Diacronbet - *Gliclazid*, 729
Diafase 500 - *Metformin*, 955
Diafase 850 - *Metformin*, 955
Diaglucon 4 - *Rosiglitazon*, 1258
Dializid - *Gliclazid*, 729
Diametil 850 - *Metformin*, 955
Diamicron - *Gliclazid*, 729
Diamicron MR - *Gliclazid*, 729
Dianetmin - *Metformin*, 955
Dianetmin Retard - *Metformin*, 955
Dianflox Tab. - *Levofloxacin*, 890
Dianragan 500 - *Paracetamol*, 1118
Diantha 1000 - *Cefotaxim*, 357
Diantha 500 - *Cefotaxim*, 357
Diaprid - *Glimepirid*, 731
Diarlomid - F - *Loperamid*, 918
Diarrest - *Atapulgít*, 218
Diasolic - *Arginin*, 205
Diatrizaot, 511
Diatrizaote - *Diatrizaot*, 511
Diazepam, 513
Diazepam-hameln - *Diazepam*, 513
Diazide 80 - *Gliclazid*, 729
Dicerixin - *Levomepromazin*, 893
Dicifepim - *Cefepim*, 348
Dicloberl 50 - *Diclofenac*, 515
Diclocare - *Diclofenac*, 515
Diclo-Denk 50 - *Diclofenac*, 515
Diclofen - *Diclofenac*, 515
Diclofenac, 515
Diclofenac 25 Glomed - *Diclofenac*, 515
Diclofenac 50 - *Diclofenac*, 515
Diclofenac 50 Glomed - *Diclofenac*, 515
Diclofenac 75 - *Diclofenac*, 515
Diclofenac Boston 50 - *Diclofenac*, 515
Diclofenac galien - *Diclofenac*, 515
Diclofenac kali - *Diclofenac*, 515
Diclofenac Meyer - *Diclofenac*, 515
Diclofenac sodium - *Diclofenac*, 515
Diclofenac Stada - *Diclofenac*, 515
Diclofenac Stada Gel - *Diclofenac*, 515
Diclofokal - *Diclofenac*, 515
Dicloglobe - *Diclofenac*, 515
Diclokey - *Diclofenac*, 515
Dicloran - *Diclofenac*, 515
Diclotabs-50 - *Diclofenac*, 515
Diclothempharm - *Diclofenac*, 515
Diclovat - *Diclofenac*, 515
Dicomax - *Diclofenac*, 515
Dicopad - *Diclofenac*, 515
Dicophaxin 500 - *Cefradin*, 366
Dicopril - *Perindopril*, 1131
Dicynone - *Etamsylat*, 630
Didalbendazole - *Albendazol*, 150
Didanosin, 518
Didanosine - *Didanosin*, 518
Didanosine Stada - *Didanosin*, 518
Di-Emtelgic - *Piroxicam*, 1160
Diethylcarbamazin, 522
Diethylcarbamazine - *Diethylcarbamazin*, 522
Diethylether - *Ether mêt*, 633
Diezar - *Amlodipin*, 187
Diflazone - *Fluconazol*, 666
Diflox - *Ciprofloxacin*, 394
Diflucan - *Fluconazol*, 666
Diflunisal, 523
Difung - *Terbinafin hydrochlorid*, 1340
Difuzit - *Fluconazol*, 666
Digitoxin, 525
Digoxin, 527
DigoxineQualy - *Digoxin*, 527
Di-Hydan - *Phenytoin*, 1145
Dihydroergotamin, 530

- Dihydroergotamine - **Dihydroergotamin**, 530
 Dikren - **Diclofenac**, 515
 Dilarem 150 - **Fluconazol**, 666
 Dilatrend - **Carvedilol**, 327
 Dilefenac - **Diclofenac**, 515
 Dilofo - **Diclofenac**, 515
 Dilorop Eye Drops - **Diclofenac**, 515
Diloxanid, 532
 Diloxanide - **Diloxanid**, 532
Diltiazem, 533
 Diltiazem Stada - **Diltiazem**, 533
 Dimacefa - **Ceftazidim**, 368
 Dimedrol - **Diphenhydramin**, 542
Dimenhydrinat, 536
 Dimenhydrinate - **Dimenhydrinat**, 536
Dimercaprol, 538
 Dimetex - **Diphenhydramin**, 542
 Dimicox - **Meloxicam**, 940
 Dimpotab-100 DT - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Dinac-C - **Omeprazol**, 1080
Dinatri calci edetat, 539
 Dinax Inj - **Diclofenac**, 515
 Dinbutevic - **Piroxicam**, 1160
 Dineren - **Diclofenac**, 515
 Dinitrosorbid 10 - **Isosorbid dinitrat**, 846
 Dipocef 100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Dipocef 200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Dio-Imicil - **Imipenem và thuốc ức chế enzym**, 800
 Dionem - **Doripenem**, 564
 Dioridin - **Clopидогrel**, 425
 Diorophyl - **Piracetam**, 1159
Diosmectit, 541
 Diosmectite - **Diosmectit**, 541
 Diosta - **Diosmectit**, 541
 Diouf - **Escitalopram**, 614
 Diovan 40 - **Valsartan**, 1453
 Diovan 80 - **Valsartan**, 1453
 Diovan 160 - **Valsartan**, 1453
 Dipafen inj - **Dexamethason**, 500
 Dipalgan - **Paracetamol**, 1118
 Dipalgan - Nic - **Paracetamol**, 1118
 Dipalgan 325 - **Paracetamol**, 1118
 Dipclo - **Cefaclor**, 329
Diphenhydramin, 542
 Diphenhydramine - **Diphenhydramin**, 542
 Diphereline - xem **Triptorelin - Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin**, 1372
- Diphereline P.R. - xem **Triptorelin - Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin**, 1372
 Diphtheria antitoxin - **Kháng độc tố bạch hầu**, 870
 Diphtheria, tetanus and pertussis vaccine, adsorbed - **Vắc xin bạch hầu - ho gà - uốn ván hấp phụ**, 1423
 Diphtheriae vaccine, adsorbed - **Vắc xin bạch hầu hấp phụ**, 1422
Dipivefrin, 544
 Dipivefrine - **Dipivefrin**, 544
 Diplin 5 - **Amlodipin**, 187
 Diprivan - **Propofol**, 1201
 Dipsope-5 - **Amlodipin**, 187
 Dipsope-10 - **Amlodipin**, 187
Dipyridamol, 545
 Dipyridamole - **Dipyridamol**, 545
 Diretif - **Furosemid**, 702
 Diropam - **Meloxicam**, 940
 Disolvan - **Bromhexin hydrochlorid**, 269
Disopyramid, 548
 Disopyramide - **Disopyramid**, 548
 Distocide - **Praziquantel**, 1169
Disulfiram, 551
 Ditazidim - **Ceftazidim**, 368
Dithranol, 552
 Dithrecol - **Vitamin D và các thuốc tương tự**, 1475
 Diulactone - **Spironolacton**, 1301
 Diuren - **Hydrochlorothiazid**, 777
 Diuresin SR - **Indapamid**, 804
 Divara - **Tenofovir**, 1335
 Divascol - **Tolazolin hydrochlorid**, 1396
 Dixapim - **Cefepim**, 348
 Dizantan - **Valsartan**, 1453
Dị ứng thuốc, 85
 Dk Lincomycin 500 - **Lincomycin hydrochlorid**, 905
DL - Desloratadin, 497
 Dloe 4 - **Ondansetron**, 1082
 Dloe 8 - **Ondansetron**, 1082
 ÉlogeCipro - **Ciprofloxacin**, 394
 ÉlogeEry - **Erythromycin**, 607
 Éloge-Piracetam - **Piracetam**, 1159
 D-lor - **Desloratadin**, 497
 Dnastomat - **Omeprazol**, 1080
 DNT - **Dextromethorphan**, 508
 Doalchyzen - **Chymotrypsin**, 382
 Dobamedron - **Methylprednisolon**, 969
 Dobixil - **Cefadroxil**, 332

- Dobixime - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Dobucin - *Dobutamin*, 553
Dobusafe - *Dobutamin*, 553
Dobutamex - *Dobutamin*, 553
Dobutamin, 553
Dobutamina - *Dobutamin*, 553
Dobutamine - *Dobutamin*, 553
Dobutamine Aguettant - *Dobutamin*, 553
Dobutamine injection USP - *Dobutamin*, 553
Dobutamine Panpharma - *Dobutamin*, 553
Dobutamine-hameln - *Dobutamin*, 553
Dobutane - *Diclofenac*, 515
Dobutil 2 - *Perindopril*, 1131
Dobutil 4 - *Perindopril*, 1131
Dobutil 8 - *Perindopril*, 1131
Docento 2 - *Risperidon*, 1249
Docetaxel, 555
Docetaxel Teva - *Docetaxel*, 555
Docetere 20 - *Docetaxel*, 555
Docetere 80 - *Docetaxel*, 555
Dochicin - *Colchicin*, 461
Docifix - *Cefixim*, 351
Docnotine - *Sulpirid*, 1314
Docolin - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
Docusat, 558
Docusate - *Docusat*, 558
Docyclos - *Lamivudin*, 876
Dodalat-Domesco - *Nifedipin*, 1056
Dodapril - *Loperamid*, 918
Doetori - xem Atorvastatin - *Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*, 285
Dofaxim - *Clindamycin*, 407
Dofexo - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
Dofixim - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Dofluzol - *Flunarizin*, 678
Dofopam - *Alverin citrat*, 172
Dogastrol - *Pantoprazol*, 1115
Dogatina - *Sulpirid*, 1314
Doginatil - *Sulpirid*, 1314
Doginine - *Arginin*, 205
Dogmatil - *Sulpirid*, 1314
Dognefin - *Sulpirid*, 1314
Dogorilin - *Sulpirid*, 1314
Dogracil - *Sulpirid*, 1314
Dogrel - *Clopidogrel*, 425
Dogrel SaVi - *Clopidogrel*, 425
Dogtapine - *Sulpirid*, 1314
Dogweisu Supide - *Sulpirid*, 1314
Dohistin - *Loratadin*, 923
Dohumic - *Dopamin*, 562
Dokali-SR - *Kali clorid*, 853
Dokiran Cap - *Fluconazol*, 666
Dol - *Paracetamol*, 1118
Dolargan - *Pethidin hydrochlorid*, 1133
Dolcel 200 - *Celecoxib*, 379
Dolcelox-100 - *Celecoxib*, 379
Dolcelox-200 - *Celecoxib*, 379
Dolcetin 150 - *Paracetamol*, 1118
Dolcetin 250 - *Paracetamol*, 1118
Dolcetin 80 - *Paracetamol*, 1118
Dolcontral - *Pethidin hydrochlorid*, 1133
Dolfast - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
Dolforin - *Fentanyl*, 655
Doliprane - *Paracetamol*, 1118
Dolnapan - *Paracetamol*, 1118
Dolo - *Paracetamol*, 1118
Dolocep - *Ofloxacin*, 1076
Dolopina - xem Lovastatin - *Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
Dolotin - xem Lovastatin - *Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
Dolpirid - *Sulpirid*, 1314
Dolumixib - *Celecoxib*, 379
Dolumixib 200 - *Celecoxib*, 379
Domecor - *Bisoprolol*, 264
Domelox - *Meloxicam*, 940
Domenol - *Methylprednisolon*, 969
Domepiride - *Glimepirid*, 731
Dometin - *Desloratadin*, 497
Domever - *Spironolacton*, 1301
Domfox - *Cefotaxim*, 357
Domiject - *Piracetam*, 1159
Dompenyl-M - *Domperidon*, 559
Domperidon, 559
Domperidon Stada - *Domperidon*, 559
Domperidon-BVP - *Domperidon*, 559
Domperidone - *Domperidon*, 559
Dompidone - *Domperidon*, 559
Dompil-10 - *Domperidon*, 559
Domridon - *Domperidon*, 559
Donaintra - *Diphenhydramin*, 542
Donalium - *Domperidon*, 559
Donapu - *Paracetamol*, 1118

- Donarizine-5 - ***Flunarizin***, 678
 Donepezil hydrochloride - ***Donepezil hydroclorid***, 560
Donepezil hydroclorid, 560
 Donerkol - ***Diphenhydramin***, 542
 Dongceftri - ***Ceftriaxon***, 371
 Dongcetap - ***Cefotaxim***, 357
 Dongkwang Triamcinolone - ***Triamcinolon***, 1407
 Dongsung Cefadroxil - ***Cefadroxil***, 332
 Dongsung Ofloxacin - ***Ofloxacin***, 1076
 Dongsung Tab - ***Captopril***, 314
 Donitine - ***Cefotaxim***, 357
 Donolol - ***Atenolol***, 219
 Donyd - ***Enalapril***, 582
 Donzime - ***Cefepim***, 348
 Dopagan - ***Paracetamol***, 1118
 Dopagan 80 Effervescent - ***Paracetamol***, 1118
 Dopagan 150 Effervescent - ***Paracetamol***, 1118
 Dopagan 250 Effervescent - ***Paracetamol***, 1118
 Dopagan 650 mg - ***Paracetamol***, 1118
 Dopagan-Effervescent - ***Paracetamol***, 1118
 Dopalogan - ***Paracetamol***, 1118
Dopamin, 562
 Dopamin Hydrochloride USP - ***Dopamin***, 562
 Dopamine - ***Dopamin***, 562
 Dopamine hydrochloride - ***Dopamin***, 562
 Dopamine larjan - ***Dopamin***, 562
 Doparexib - ***Celecoxib***, 379
 Doparexib 100 - ***Celecoxib***, 379
 Dopaso Tab - xem ***Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase***, 285
 Dopathyl - ***Fenofibrat***, 652
 Dopavas - ***Dopamin***, 562
 Doepect - ***Repaglinid***, 1234
 Dopegyt - ***Methyldopa***, 967
 Dopiane - ***Paracetamol***, 1118
 Dopili - ***Pioglitazon***, 1151
 Doposacon - ***Clopidogrel***, 425
 Dopramol - ***Paracetamol***, 1118
 Doprile - ***Lisinopril***, 910
 Doraval - ***Valsartan***, 1453
 Doresyl - ***Celecoxib***, 379
 Doribax - ***Doripenem***, 564
Doripenem, 564
 Dorixina-100 - ***Cefixim***, 351
 Dormatix - ***Sulpirid***, 1314
 Dormicum - ***Midazolam***, 986
 Dornipine - ***Nifedipin***, 1056
 Dorobay - ***Acarbose***, 103
 Dorocardyl - ***Propranolol***, 1203
 Doracetam - ***Piracetam***, 1159
 Dorociplo - ***Ciprofloxacin***, 394
 Doroclor - ***Cefaclor***, 329
 Dorocor - ***Cefaclor***, 329
 Dorocron - ***Gliclazid***, 729
 Dorocron - MR - ***Gliclazid***, 729
 Dorodipin - ***Amlodipin***, 187
 Dorolid - ***Roxithromycin***, 1260
 Doromax - ***Azithromycin***, 227
 Doromox - ***Amoxicilin***, 188
 Doropycin - ***Spiramycin***, 1299
 Dorosyl - ***Chymotrypsin***, 382
 Dorotec - ***Cetirizin hydroclorid***, 381
 Dorotor - xem ***Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA Reductase***, 285
 Dorotril - ***Lisinopril***, 910
 Dorotyl - ***Mephenesin***, 944
 Doroxim - ***Cefuroxim***, 375
 Dorsiflex - ***Celecoxib***, 379
 Dosen - ***Cefalexin***, 334
 Dosimvas - xem ***Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase***, 285
 Dospasmin - ***Alverin citrat***, 172
 Dostavu 30 - ***Stavudin***, 1303
 Dostavu 40 - ***Stavudin***, 1303
 Dostrep - ***Pyridostigmin bromid***, 1216
 Dosulvon - ***Bromhexin hydroclorid***, 269
 Dotanac Inj. - ***Diclofenac***, 515
 Dotaxim - ***Cefotaxim***, 357
 Dotenox - ***Tenoxicam***, 1336
 Doterco 50 - ***Eperison hydroclorid***, 592
 Dotinoin - ***Methylprednisolon***, 969
 Dotium - ***Domperidon***, 559
 Dotorin - ***Captopril***, 314
 Dotrixon - ***Ceftriaxon***, 371
 Dotrome - ***Omeprazol***, 1080
 Dovergo - ***Diphenhydramin***, 542
 Doveril - ***Perindopril***, 1131
 Dovirex - ***Aciclovir***, 114
 Dovocin - ***Levofloxacin***, 890
 Dowanine - ***Glibenclamid***, 727
 Doxat 100 - ***Doxycyclin***, 573
Doxazosin, 566
 Doxef 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363

- Doxef 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Doxekal - *Docetaxel*, 555
Doxemac - *Alendronat natri*, 157
Doxepin hydrochloride - *Doxepin hydrochlorid*, 568
Doxepin hydroclorid, 568
Doxferxime - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Doxferxime 100DT - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Doxferxime 200DT - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Doxicap - *Doxycyclin*, 573
Doxicef 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Doxicef 100DT - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Doxicef 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Doxizavon - *Doxazosin*, 566
Doxopeg - *Doxorubicin*, 571
Doxorubicin, 571
Doxorubicin - *Doxorubicin*, 571
Doxotiz - *Doxorubicin*, 571
Doxycyclin, 573
Doxycyclin Stada - *Doxycyclin*, 573
Doxycyclin TW3 - *Doxycyclin*, 573
Doxycycline - *Doxycyclin*, 573
Doxyglobe - *Doxycyclin*, 573
Doxyklear - *Doxycyclin*, 573
Doxylamin succinat, 576
Doxylamine succinate - *Doxylamin succinat*, 576
Doxymark-100 - *Doxycyclin*, 573
Doxythepharm - *Doxycyclin*, 573
Dozanavir - *Desloratadin*, 497
DP-Anastrozole - *Anastrozol*, 204
DPT vaccine - *Vắc xin bạch hầu - ho gà - uốn ván hấp thụ*, 1423
Drafez - *Cefadroxil*, 332
Dramotion - *Diphenhydramin*, 542
Draopha fort Eye Drops - *Levofloxacin*, 890
Drate - *Alendronat natri*, 157
DrocefVPC 250 - *Cefadroxil*, 332
DrocefVPC 500 - *Cefadroxil*, 332
Drofaxin 250 - *Cefadroxil*, 332
Drofaxin 500 - *Cefadroxil*, 332
Drofime - *Celecoxib*, 379
Drofime 100 - *Celecoxib*, 379
Drolenic 10 - *Alendronat natri*, 157
Drolenic 70 - *Alendronat natri*, 157
Dropancyl - *Cefadroxil*, 332
Droplie 250 - *Amoxicilin*, 188
Droplie 500 - *Amoxicilin*, 188
Droxicef - *Cefadroxil*, 332
Droviderm - *Hydrocortison*, 779
Droxikid - *Cefadroxil*, 332
Droxilic 500 - *Cefadroxil*, 332
Droxindus 250 - *Cefadroxil*, 332
Droxistad 250 - *Cefadroxil*, 332
Droxistad 500 - *Cefadroxil*, 332
Droxistad kid - *Cefadroxil*, 332
Droxule - *Cefadroxil*, 332
DS-Pro Tab - *Enalapril*, 582
Duclucky - *Ketorolac*, 867
Ducpro 10 - *Alendronat natri*, 157
Ducpro 35 - *Alendronat natri*, 157
Ducpro 70 - *Alendronat natri*, 157
Dudencer - *Omeprazol*, 1080
Dudine - *Ranitidin*, 1232
Duinum - *Clomiphene*, 416
Dulcolax - *Bisacodyl*, 262
Dumin - *Dobutamin*, 553
Duo Hexin - *Bromhexin hydrochlorid*, 269
Duo Predni Tab. - *Prednisolon*, 1173
Duogab - *Gabapentin*, 705
Duomag - *Nhôm phosphat*, 1048
Duomeprin - *Pantoprazol*, 1115
Duomoxy 625 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
Duonasa 500 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
Duoxime 200 - *Cefixim*, 351
Duoxime 400 - *Cefixim*, 351
Duphalac - *Lactulose*, 875
Duphataxime - *Cefotaxim*, 357
Dupraz 20 - *Rabeprazol*, 1228
Durativ - *Ribavirin*, 1240
Durogesic - *Fentanyl*, 655
Durosec - *Omeprazol*, 1080
Dutalpha - *Chymotrypsin*, 382
Dutifuxim - *Cefuroxim*, 375
Dutixicam - *Meloxicam*, 940
Dutixim 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Dược động học và các thông số chính, 93
Dybis - *Metformin*, 955
Dybis 500 mg - *Metformin*, 955
Dyldes - *Desloratadin*, 497
Dymazol 100 - *Celecoxib*, 379
Dymazol 200 - *Celecoxib*, 379
Dynapar EC - *Diclofenac*, 515
Dypacil - *Cefotaxim*, 357

E

Eacoped - *Methylprednisolon*, 969
 Ebnax 400 - *Albendazol*, 150
 E-Care 400 Natural - *Alpha tocopherol*, 165
 Ecazola - *Fluconazol*, 666
 ECee2 - *Levonorgestrel*, 898
 Ecepim - *Cefepim*, 348
 Ecip - *Ciprofloxacin*, 394
 Eclaran 5 - *Benzoyl peroxid*, 246
 Ecoflox 500 - *Ciprofloxacin*, 394
 Ecogyn - *Roxithromycin*, 1260
Econazol, 577
 Econazole - *Econazol*, 577
 Econazole nitrate - *Econazol*, 577
 Econazole OPV - *Econazol*, 577
 Ecosam 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Ecosam 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Ecosip Ketoprofen - *Ketoprofen*, 865
 Ecozole - *Econazol*, 577
 Ecwin-15 - *Meloxicam*, 940
 Ecwin-7.5 - *Meloxicam*, 940
 Edar - *Tenofovir*, 1335
 Edirum 15 - *Meloxicam*, 940
 Edirum 7,5 - *Meloxicam*, 940
 Ednyt - *Enalapril*, 582
 Edocom B 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Edopain - *Ketorolac*, 867
Efavirenz, 578
 Efavirenz 200-SPM - *Efavirenz*, 578
 Efavirenz Stada - *Efavirenz*, 578
 Efavula 100 - *Efavirenz*, 578
 Efavula 50 - *Efavirenz*, 578
 Efciłgan - *Paracetamol*, 1118
 Efexor XR - *Vancomycin*, 1455
 Effalgin - *Paracetamol*, 1118
 Effebaby - *Paracetamol*, 1118
 Effebaby 150 - *Paracetamol*, 1118
 Effebaby 250 - *Paracetamol*, 1118
 Effebaby 300 - *Paracetamol*, 1118
 Effebaby 80 - *Paracetamol*, 1118
 Effemax - *Paracetamol*, 1118
 Effemax 650 - *Paracetamol*, 1118
 Effemigano - *Paracetamol*, 1118
 Effe-Nic 150 - *Paracetamol*, 1118

Effepaine - *Paracetamol*, 1118
 Effer Paralmax - *Paracetamol*, 1118
 Efferalgan - *Paracetamol*, 1118
 Efferalgan Paediatric - *Paracetamol*, 1118
 Efferhasan - *Paracetamol*, 1118
 Effer-paralmax 150 - *Paracetamol*, 1118
 Effer-paralmax 250 - *Paracetamol*, 1118
 Effer-paralmax 500 - *Paracetamol*, 1118
 Effer-paralmax 80 - *Paracetamol*, 1118
 Effer-paralmax extra - *Paracetamol*, 1118
 Effetalvic 150 - *Paracetamol*, 1118
 Effetalvic 250 - *Paracetamol*, 1118
 Effixent - *Cefixim*, 351
 Efime-100 - *Cefixim*, 351
 Efime-200 - *Cefixim*, 351
 Efdom - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Efdom DT 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Efixime 100DT - *Cefixim*, 351
 Efixime 200DT - *Cefixim*, 351
 Efixime-100 - *Cefixim*, 351
 Efnem - *Meropenem*, 950
 Efodyl - *Cefuroxim*, 375
 Eformoterol fumarat - *Formoterol fumarat*, 696
 Efpotil - *Imidapril*, 797
 Efrobis - *Bisoprolol*, 264
 Efticef 100 - *Cefixim*, 351
 Efticef 200 - *Cefixim*, 351
 Efticele - *Celecoxib*, 379
 Efticele 200 - *Celecoxib*, 379
 Efticol - *Natri clorid*, 1030
 Eftifarene - *Trimetazidin*, 1412
 Eftigati - *Gatifloxacin*, 713
 Eftilora - *Loratadin*, 923
 Eftilugel - *Nhôm phosphat*, 1048
 Eftimoxin - *Moxifloxacin hydrochlorid*, 1011
 Eftinas - *Xylometazolin*, 1488
 Eftipine - *Nimodipin*, 1060
 Eftispasmin - *Alverin citrat*, 172
 Eftisucral - *Sucralfat*, 1310
 Efulep - *Pefloxacin mesylat*, 1124
 Eganeen - *Arginin*, 205
 Eganin - *Arginin*, 205
 Egilok - *Metoprolol*, 976
 Egitromb - *Clopidogrel*, 425
 Egopirel - *Clopidogrel*, 425
 Egopoxime 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363

- Egopoxime 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Egrepirel - *Clopidogrel*, 425
Eighteengel - *Erythromycin*, 607
Ekxine - *Bromhexin hydrochlorid*, 269
Elaria - *Diclofenac*, 515
Elcocef Fort - *Arginin*, 205
Elitan - *Metoclopramid*, 973
Elmaz 1000 - *Cefazolin*, 343
Elmaz 500 - *Cefazolin*, 343
Elnizol - *Metronidazol*, 979
élogeClary - *Clarithromycin*, 404
éloge-Diclofenac - *Diclofenac*, 515
élogeMetro - *Metronidazol*, 979
Elomet Cream - *Mometason furoat*, 1003
Eloxatin - *Oxaliplatin*, 1092
Elozanoc - *Fluconazol*, 666
Elrygel Gel - *Erythromycin*, 607
EMB-Fatol - *Ethambutol*, 631
Emcefox-O - *Cefixim*, 351
Emerazol - *Esomeprazol*, 619
Emerop - *Meropenem*, 950
Emeset - *Ondansetron*, 1082
Emetrine - *Cefepim*, 348
Emidexa 16 - *Methylprednisolon*, 969
Emidexa 4 - *Methylprednisolon*, 969
Eminil - *Metoclopramid*, 973
Emipexim - *Cefepim*, 348
Emixorat - *Cefuroxim*, 375
Emixorat 750 - *Cefuroxim*, 375
Emla - *Lidocain*, 903
Emlip-5 - *Amlodipin*, 187
Emlocin 5 - *Amlodipin*, 187
Emodus - *Ranitidin*, 1232
Emotaxin - *Cefotaxim*, 357
Emperide-2 - *Glimepirid*, 731
Emperide-4 - *Glimepirid*, 731
Empixil Inj - *Cefepim*, 348
Empred - *Methylprednisolon*, 969
Empy - *Imipenem và thuốc ức chế enzym*, 800
Emtaxol - *Betamethason*, 252
Emthexate PF - *Methotrexat*, 962
Emycin DHG - *Erythromycin*, 607
E-mycit 250 - *Erythromycin*, 607
Emzypine - *Olanzapin*, 1077
ENA+HCT-Denk - *Enalapril*, 582
Ena-Denk 10 - *Enalapril*, 582
Ena-Denk 20 - *Enalapril*, 582
Enafran 10 - *Enalapril*, 582
Enafran 5 - *Enalapril*, 582
EnaHexal - *Enalapril*, 582
Enalapril, 582
Enalapril 10 Glomed - *Enalapril*, 582
Enalapril 5 - *Enalapril*, 582
Enalapril 5 Glomed - *Enalapril*, 582
Enalapril Maleate - *Enalapril*, 582
Enalapril Maleate Tabs - *Enalapril*, 582
Enalapril Savi 10 - *Enalapril*, 582
Enalapril Savi 5 - *Enalapril*, 582
Enalapril Stada - *Enalapril*, 582
Enalapril TVP - *Enalapril*, 582
Enalapril VPC - *Enalapril*, 582
Enalapril Winthrop - *Enalapril*, 582
Enalapril-5 - *Enalapril*, 582
Enalaprin Savi 20 - *Enalapril*, 582
Enalatec - *Enalapril*, 582
Enam - *Enalapril*, 582
Enamigal - *Enalapril*, 582
Enap Tablets - *Enalapril*, 582
Enapanil Tab. - *Enalapril*, 582
Enarenal - *Enalapril*, 582
Enaril 10 - *Enalapril*, 582
Enaril 5 - *Enalapril*, 582
Enaritab - *Enalapril*, 582
Enassel - *Enalapril*, 582
Enat 100 - *Alpha tocopherol*, 165
Enat 400 - *Alpha tocopherol*, 165
Encardil 10 - *Enalapril*, 582
Encardil 5 - *Enalapril*, 582
Encetam-1000 - *Ceftazidim*, 368
Endoxan - *Cyclophosphamid*, 473
Endrin - *Lactobacillus acidophilus*, 874
Enfelo 5 - *Felodipin*, 650
Enfexia - *Cefuroxim*, 375
ENGERIX B - *Vắc xin viêm gan B tái tổ hợp*, 1449
Engipril - *Enalapril*, 582
Engyst - *Enalapril*, 582
Enhancin - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
Enhancin - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
E-NIC 400 - *Alpha tocopherol*, 165
Enidazol 500 - *Tinidazol*, 1383
Enlisin 5 - *Lisinopril*, 910
Enoti - *Hydrocortison*, 779

- Enoxaparin natri**, 586
 Enoxaparin sodium - **Enoxaparin natri**, 586
 Enoxaplen-40 - **Enoxaparin natri**, 586
 Enoxaplen-60 - **Enoxaparin natri**, 586
 Enphyt 10 - **Enalapril**, 582
 Enphyt 5 - **Enalapril**, 582
 Enpir-800 - **Piracetam**, 1159
Entecavir, 589
 Entecavir Stada - **Entecavir**, 589
 Entefast - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
 Entinam - **Imipenem và thuốc ức chế enzym**, 800
 Entizol - **Metronidazol**, 979
 E-OPC 400 Vitamin E thiên nhiên - **Alpha tocopherol**, 165
 4-Epeedo-50 - **Epirubicin hydrochlorid**, 597
 Epelax - **Eperison hydrochlorid**, 592
 Epepim - **Cefepim**, 348
Eperison hydrochlorid, 592
 Eperisone hydrochloride - **Eperison hydrochlorid**, 592
 Exepone Tab. - **Prednisolon**, 1173
 Epezan - **Eperison hydrochlorid**, 592
Ephedrin, 592
 Ephedrin hydrochlorid - **Ephedrin**, 592
 Ephedrine - **Ephedrin**, 592
 Ephedrine Aguettant - **Ephedrin**, 592
 Epibra - **Epirubicin hydrochlorid**, 597
 Epigaba 300 - **Gabapentin**, 705
 Epilanz-10 - **Olanzapin**, 1077
Epinephrin, 594
 Epinephrine - **Epinephrin**, 594
 Epirubicin - Teva - **Epirubicin hydrochlorid**, 597
 Epirubicin "Ebewe" - **Epirubicin hydrochlorid**, 597
 Epirubicin hydrochloride - **Epirubicin hydrochlorid**, 597
Epirubicin hydrochlorid, 597
 Episindan - **Epirubicin hydrochlorid**, 597
 Epivir - **Lamivudin**, 876
 Epizolone-Depot - **Methylprednisolon**, 969
 Epodox 100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Epodox 200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Epokine Prefilled - **Erythropoietin**, 611
 Eporapycine - **Spiramycin**, 1299
 Epo-rocine - **Cefadroxil**, 332
 Eporon - **Fluorometholon**, 680
 Eposin - **Etoposid**, 643
 Epotril - **Captopril**, 314
 Eprixime - **Capreomycin**, 311
 Erabru - **Cefazolin**, 343
 Ercefpo-100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Ercefpo-200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
Ergometrin, 599
 Ergonovine - **Ergometrin**, 599
Ergotamin tartrat, 601
 Ergotamine tartrate - **Ergotamin tartrat**, 601
 Erihem - **Erythropoietin**, 611
 Erihos - **Erythropoietin**, 611
 Erlcar 10 - **Enalapril**, 582
 Erlcar 5 - **Enalapril**, 582
 Eripotin inj - **Erythropoietin**, 611
 Erisk - **Eperison hydrochlorid**, 592
Erlotinib hydrochlorid, 603
 Erlotinib hydrochloride - **Erlotinib hydrochlorid**, 603
 Eroamlo - **Amlodipin**, 187
 Erolin - **Loratadin**, 923
 E'rossan trị mụn - **Erythromycin**, 607
 Erovan - **Ceftazidim**, 368
Ertapenem natri, 605
 Ertapenem sodium - **Ertapenem natri**, 605
 Ery Children - **Erythromycin**, 607
 Eryacne - **Erythromycin**, 607
 Erybiotic 250 - **Erythromycin**, 607
 Erybon-500 - **Erythromycin**, 607
 Erycaf - **Erythromycin**, 607
 Eryderm - **Erythromycin**, 607
 Eryfar - **Erythromycin**, 607
 Eryfluid - **Erythromycin**, 607
 EryMarom - **Erythromycin**, 607
 Erymekophar - **Erythromycin**, 607
 Erythom - **Erythromycin**, 607
Erythromycin, 607
 Erythromycin 250 - **Erythromycin**, 607
 Erythromycin 500 - **Erythromycin**, 607
 Erythromycin DNA - **Erythromycin**, 607
 Erythromycin Stada - **Erythromycin**, 607
 Erythromycine - **Erythromycin**, 607
Erythropoietin, 611
 Esalep - **Esomeprazol**, 619
 Esapbe 20 - **Esomeprazol**, 619
 Esapbe 40 - **Esomeprazol**, 619
Escitalopram, 614
 Eselan - **Omeprazol**, 1080
 Eskacefpomax - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Eskar - **Natri clorid**, 1030

- Eslorin-5 - ***Desloratadin***, 497
 Esmeron - ***Rocuronium bromid***, 1256
 Esmolol hydrochloride - ***Esmolol hydroclorid***, 617
Esmolol hydroclorid, 617
 Esocon 20 - ***Esomeprazol***, 619
 Esocon 40 - ***Esomeprazol***, 619
 Esofirst - ***Esomeprazol***, 619
 Esolat - ***Docetaxel***, 555
 Esomarksans - ***Esomeprazol***, 619
Esomeprazol, 619
 Esomeprazol Stada - ***Esomeprazol***, 619
 Esomeprazole - ***Esomeprazol***, 619
 Esomeprazole SaVi 40 - ***Esomeprazol***, 619
 Esomez - ***Acetylcystein***, 111
 Esomir - ***Esomeprazol***, 619
 Esomy - ***Esomeprazol***, 619
 Esonix - ***Esomeprazol***, 619
 Esoxiun caps 20 - ***Esomeprazol***, 619
 Esoxiun caps 40 - ***Esomeprazol***, 619
 Esoxiun inj - ***Esomeprazol***, 619
 Espasevit - ***Ondansetron***, 1082
 Espoan 20 - ***Esomeprazol***, 619
 Espoan 40 - ***Esomeprazol***, 619
 Espumisan L - ***Simeticon***, 1291
 Essecalcin 50 - ***Calcitonin***, 301
 Essenxim 200 - ***Cefixim***, 351
 Essezon - ***Cefoperazon natri***, 354
 Essividine - ***Pregabalin***, 1176
Estradiol, 622
Estramustin phosphat, 624
 Estramustine phosphate - ***Estramustin phosphat***, 624
 Estramustine sodium phosphate - ***Estramustin phosphat***, 624
Estriol, 626
Estrogen liên hợp, 627
Estron, 629
 Estrone - ***Estron***, 629
 Esxilrup - ***Cefadroxil***, 332
Etamsylat, 630
 Etamsylate - ***Etamsylat***, 630
 Eteclor dry syrup - ***Cefaclor***, 329
 Etexaroxi cap. - ***Cefadroxil***, 332
 Etexatri - ***Adenosin***, 147
 Etexcerox Inj. - ***Cefotaxim***, 357
 Etexcfz Injection - ***Ceftazidim***, 368
 Etexforazone Inj. - ***Cefoperazon natri***, 354
 Etexfraxime - ***Cefuroxim***, 375
 Etextroxen Inj. - ***Ceftriaxon***, 371
 Ethacrynic acid - ***Acid ethacrylic***, 125
Ethambutol, 631
 Ethambutol 400 - ***Ethambutol***, 631
 Ethambutol 400-SPM - ***Ethambutol***, 631
 Ethambutol 800 - ***Ethambutol***, 631
 Ethambutol hydrochloride - ***Ethambutol***, 631
 Ethambutol PD - ***Ethambutol***, 631
Ether mêt, 633
Ether mêt, 633
Ethinylestradiol, 634
 Ethiomagic Dry syrup - ***Cefaclor***, 329
Ethionamid, 636
 Ethionamide - ***Ethionamid***, 636
Ethosuximid, 637
 Ethosuximide - ***Ethosuximid***, 637
Etidronat dinatri, 639
 Etidronate disodium - ***Etidronat dinatri***, 639
Etnadin - ***Flunarizin***, 678
 Etobs - ***Tobramycin***, 1392
 Etoket - ***Ketorolac***, 867
 Etolib - ***Etoposid***, 643
Etomidat, 641
 Etomidate - ***Etomidat***, 641
 Etomidate Lipuro - ***Etomidat***, 641
Etomol - ***Albendazol***, 150
 Etonxy - ***Amoxicilin***, 188
Etoposid, 643
 Etoposid Bidiphar - ***Etoposid***, 643
 Etoposide - ***Etoposid***, 643
 Etoposide "Ebewe" - ***Etoposid***, 643
 Etoral - ***Ketoconazol***, 861
E-Tot - ***Alpha tocopherol***, 165
 Etovit - 400 - ***Alpha tocopherol***, 165
 Etradio - ***Estradiol***, 622
 Eubutol - ***Ethambutol***, 631
 Euceclor 250 - ***Cefaclor***, 329
 Eucifex - ***Cefixim***, 351
 Eucifex dry - ***Cefixim***, 351
 Euformin - ***Arginin***, 205
 Euglim 2 - ***Glimepirid***, 731
 Eulosan 50 - ***Losartan***, 927
 Eulosig - ***Rabeprazol***, 1228
 Eumoxin 250 - ***Amoxicilin***, 188
 Eumoxin 500 - ***Amoxicilin***, 188

- Euphoric - **Cefixim**, 351
 Euphoric ACI-RIC - **Ranitidin**, 1232
 Euphoric-Azoric - **Azithromycin**, 227
 Euprisone - **Eperison hydrochlorid**, 592
 Euprocin - **Ciprofloxacin**, 394
 Euprocin 500 - **Ciprofloxacin**, 394
 Eurax - **Crotamiton**, 469
 Eurbic - **Meloxicam**, 940
 Eurdogel - **Nhôm phosphat**, 1048
 Eurepa-0,5 - **Repaglinid**, 1234
 Eurepa-1 - **Repaglinid**, 1234
 Eurfix - **Cefixim**, 351
 Eurig 1000 - **Ceftazidim**, 368
 Eurig 500 - **Ceftazidim**, 368
 Euroalba - **Albendazol**, 150
 Eurocam - **Meloxicam**, 940
 Eurocapro - **Ciprofloxacin**, 394
 Euro-Cee - **Acid ascorbic**, 121
 Eurocet - **Cetirizin hydrochlorid**, 381
 Eurodesa - **Desloratadin**, 497
 Eurodora - **Desloratadin**, 497
 Eurolivo-500 - **Levofloxacin**, 890
 Eurolocin - **Levofloxacin**, 890
 Eurometac - **Omeprazol**, 1080
 Euroseafox - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Eurosefro-500 - **Cefradin**, 366
 Eurosime - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Eurostamp-200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Eurostat-A - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Eurostat-A20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Eurotracon - **Itraconazol**, 849
 Eurovita - E400 - **Alpha tocopherol**, 165
 Euroxil 250 - **Cefadroxil**, 332
 Euroxil 500 - **Cefadroxil**, 332
 Eurozidim Injection Combipack - **Ceftazidim**, 368
 Eurozitum - **Diltiazem**, 533
 Eurozol - **Ketoconazol**, 861
 Eryycin - **Erythromycin**, 607
 Euscefi 100 - **Cefixim**, 351
 Euscefi 200 - **Cefixim**, 351
 Eusoftyl - **Urê**, 1418
 Eusystine 100 - **Acarbose**, 103
 Eusystine 50 - **Acarbose**, 103
 Eutamol - **Paracetamol**, 1118
 Euvantal 40 - **Valsartan**, 1453
 Euviclor - **Cefaclor**, 329
 Euviclor 250 - **Cefaclor**, 329
 Euvifast 60 - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
 Euvifast 120 - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
 Euvifast 180 - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
 Euviflam 25 - **Diclofenac**, 515
 Euvilen - **Alimemazin**, 160
 Euvi-Mentin - **Amoxicilin và kali clavulanat**, 192
 Euvi-Mentin 500 - **Amoxicilin và kali clavulanat**, 192
 Euvinex - **Naphazolin**, 1023
 Euvixim 50 - **Cefixim**, 351
 Euvixim 100 - **Cefixim**, 351
 Euvixim 200 - **Cefixim**, 351
 Euxamus 100 - **Acetylcysteine**, 111
 Euxamus 200 - **Acetylcysteine**, 111
 Euzidroxin - **Cefadroxil**, 332
 Euzimnat 250 - **Cefuroxim**, 375
 Euzimnat 500 - **Cefuroxim**, 375
 Evacef - **Cefadroxil**, 332
 Evacef - **Cefuroxim**, 375
 Evantax - **Cefotaxim**, 357
 Evatos - **Enalapril**, 582
 Everest Lanpo - **Lansoprazol**, 879
 Evodoxim - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Evofix - **Cefixim**, 351
 Evopride - **Glimepirid**, 731
 Evorin - **Ribavirin**, 1240
 Evozid injection - **Ceftazidim**, 368
 Exad - **Nizatidin**, 1063
 Examin - **Acid tranexamic**, 139
 Exemestan, 645
 Exemestane - **Exemestan**, 645
 Exifine - **Terbinafin hydrochlorid**, 1340
 Exirol - **Acid tranexamic**, 139
 Exitop Soft - **Loperamide**, 918
 Exomuc - **Acetylcysteine**, 111
 Exormin Tab - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Expecto - **Bromhexin hydrochlorid**, 269
 Eyecipro - **Ciprofloxacin**, 394
 Eyedin - **Tobramycin**, 1392
 Eyeflur - **Oftloxacin**, 1076
 Eyeluk - **Prednisolon**, 1173
 Eyethepharm - **Natri clorid**, 1030
 Eyetobra - **Tobramycin**, 1392
 Eyewise - **Moxifloxacin hydrochlorid**, 1011

- Eyflox - *Oflloxacin*, 1076
 Eyracin - *Tobramycin*, 1392
 Eytanac Ophthalmic Solution - *Diclofenac*, 515
 Ezavit - *Alpha tocopherol*, 165
 Ezeegas - *Simeticon*, 1291
 Ezelex 200 - *Celecoxib*, 379
 Ezelex-100 - *Celecoxib*, 379
 Ezvasten - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*, 285
- F**
- Fabacline - *Clindamycin*, 407
 Fabadroxil - *Cefadroxil*, 332
 Fabafixim 50 - *Cefixim*, 351
 Fabafixim 100 - *Cefixim*, 351
 Fabafixim 200 - *Cefixim*, 351
 Fabafixim 400 - *Cefixim*, 351
 Fabamox 250 - *Amoxicillin*, 188
 Fabamox 500 - *Amoxicillin*, 188
 Fabapoxim - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Fabapoxim 50 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Fabapoxim 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Fabapoxim 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Fabazixin - *Azithromycin*, 227
 Fabmina - *Clorpromazin hydrochlorid*, 446
 Fabzicocin - *Lincomycin hydrochlorid*, 905
 Facidintas-20 - *Famotidin*, 648
 Faclor ACS - *Cefaclor*, 329
 Facros - *Cefaclor*, 329
 Faditac - *Famotidin*, 648
 Fahado - *Paracetamol*, 1118
 Faldixon - *Ceftriaxon*, 371
 Faldobiz - *Cefamandol*, 339
 Faluzol - *Fluconazol*, 666
Famiclovir, 646
 Famcino - *Famciclovir*, 646
 Famcivir 250 - *Famciclovir*, 646
 Famcivir 750 - *Famciclovir*, 646
 Famoflam - *Cimetidin*, 389
 Famogast - *Famotidin*, 648
 Famomed - *Famotidin*, 648
Famotidin, 648
 Famotidine - *Famotidin*, 648
 Famotidine Tabs - *Famotidin*, 648
 Fanlazyl - *Metronidazol*, 979
 Fanozo - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
- Fantilin - *Xylometazolin*, 1488
 Fapozone - *Cefoperazon natri*, 354
 Farcozol - *Flunarizin*, 678
 Fardopril - *Perindopril*, 1131
 Faredinal Tab. - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Fargel - *Clopidogrel*, 425
 Farica 400 - *Albendazol*, 150
 Farinceft-125 - *Cefuroxim*, 375
 Farinceft-250 - *Cefuroxim*, 375
 Farinceft-500 - *Cefuroxim*, 375
 Farixime - *Cefuroxim*, 375
 Farlita 15 - *Pioglitazon*, 1151
 Farlita 30 - *Pioglitazon*, 1151
 Farmadol - *Paracetamol*, 1118
 Farmazolin - *Xylometazolin*, 1488
 Farmiz - *Cefamandol*, 339
 Farmorubicina - *Epirubicin hydrochlorid*, 597
 Faromen - *Meropenem*, 950
 Faromen 500 - *Meropenem*, 950
 Farzone - *Cefoperazon natri*, 354
 Fascapin-20 - *Nifedipin*, 1056
 Fasgel Allergy - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Faskit 40 - *Omeprazol*, 1080
 Fasran inj 300 - *Iohexol*, 830
 Fasran inj 350 - *Iohexol*, 830
 Fastcort - *Methylprednisolon*, 969
 Fastum - *Ketoprofen*, 865
 Fastum Gel - *Ketoprofen*, 865
 Fatimip Inj - *Meropenem*, 950
 Fatinoly - *Famotidin*, 648
 Favorite - *Clotrimazol*, 452
 Fawagyl - *Metronidazol*, 979
 Fazitef - *Ceftazidim*, 368
 Fazocar - *Mebendazol*, 933
 FEB C37 - *Paracetamol*, 1118
 Febira - *Flunarizin*, 678
 Fecimfort 100 - *Cefixim*, 351
 Fecimfort 200 - *Cefixim*, 351
 Fedein - *Piroxicam*, 1160
 Feelnor - *Trimetazidin*, 1412
 Fefasdin - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Fefasdin 180 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Fefasdin 60 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Fegra - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Fegra 180 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Feldene - *Piroxicam*, 1160

- Feldene - **Piroxicam**, 1160
Felodil ER - **Felodipin**, 650
Felodipin, 650
Felodipin Stada retard - **Felodipin**, 650
Felodipine - **Felodipin**, 650
Felpitil - **Piroxicam**, 1160
Felutam - **Felodipin**, 650
Felxicam 20 - **Piroxicam**, 1160
Femara - **Letrozol**, 885
Femecare - **Povidon iod**, 1166
Femicap - **Cefadroxil**, 332
Femizet - **Anastrozol**, 204
Femoprazole - **Rabeprazol**, 1228
Fenactada - **Diclofenac**, 515
Fenafex - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Fenaflam - **Diclofenac**, 515
Fenagi - **Diclofenac**, 515
Fenakid - **Paracetamol**, 1118
Fenbrat - **Fenofibrat**, 652
Fenbrat 100 - **Fenofibrat**, 652
Fenbrat 200M - **Fenofibrat**, 652
Fendexi - **Acid fusidic**, 129
Fenidel - **Piroxicam**, 1160
Fenidofex - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Fenidofex 30 - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Fenilham - **Fentanyl**, 655
Fenocor 100 - **Fenofibrat**, 652
Fenocor 200 - **Fenofibrat**, 652
Fenocor 300 - **Fenofibrat**, 652
Fenofib 100 - **Fenofibrat**, 652
Fenofib 160 - **Fenofibrat**, 652
Fenofib 200 - **Fenofibrat**, 652
Fenofib 300 - **Fenofibrat**, 652
Fenofibrat 100 - **Fenofibrat**, 652
Fenofibrat 100 meyer - **Fenofibrat**, 652
Fenofibrat 200 - **Fenofibrat**, 652
Fenofibrat 300 - **Fenofibrat**, 652
Fenofibrat 300 meyer - **Fenofibrat**, 652
Fenofibrat, 652
Fenofibrate - **Fenofibrat**, 652
Fenoflex - **Fenofibrat**, 652
Fenogetz - **Fenofibrat**, 652
Fenohectal - **Fenofibrat**, 652
Fenohectal 100 - **Fenofibrat**, 652
Fenohectal 200 - **Fenofibrat**, 652
Fenohectal 300 - **Fenofibrat**, 652
Fenorate 300 - **Fenofibrat**, 652
Fenostad 200 - **Fenofibrat**, 652
Fenosup Lidose - **Fenofibrat**, 652
Fenoterol, 653
Fentanyl, 655
Fentanyl - Rotexmedica - **Fentanyl**, 655
Fentanyl- Hameln - **Fentanyl**, 655
Fentanyl MAT - **Fentanyl**, 655
Fentanyl-Hexal TTS 100mcg/h Membranpflaster - **Fentanyl**, 655
Fentanyl-Hexal TTS 25mcg/h Membranpflaster - **Fentanyl**, 655
Fentanyl-Hexal TTS 50mcg/h Membranpflaster - **Fentanyl**, 655
Fentanyl-Hexal TTS 75mcg/h Membranpflaster - **Fentanyl**, 655
Fenxicam - **Piroxicam**, 1160
Fenxicam- M - **Meloxicam**, 940
Feomin - **Ceftriaxon**, 371
Fepinram - **Piracetam**, 1159
Fepinram 400 - **Piracetam**, 1159
Fepinram 800 - **Piracetam**, 1159
Fernolid - **Fenofibrat**, 652
Ferripirom - **Cefpirom**, 361
Ferronyl - **Sắt (II) sulfat**, 1271
Ferrous dextran - **Sắt dextran**, 1273
Ferrous sulfate - **Sắt (II) sulfat**, 1271
Fexalar - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Fexalar-120 - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Fexalar-180 - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Fexenafast - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Fexet - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Fexihist - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Fexikon-60 - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Fexikon-120 - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Fexmebi - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Fexnad - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Fexo 180 - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Fexo-120 - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Fexofast 60 - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Fexofast 180 - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Fexofenadin - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Fexofenadin 60 - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Fexofenadin 120 - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Fexofenadin hydrochlorid, 657
Fexofenadine hydrochloride - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Fexogra - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657

- Fexolergic - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
Fexon-120 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
Fexonadin TW3 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
Fexostad 60 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
Fexostad 120 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
Fexostad 180 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
Fexotamine 120 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
Fexotamine 180 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
Fexotil 120 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
Fexotil 180 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
Fiafenax - *Cefotaxim*, 357
Fibrovas - *Fenofibrat*, 652
Fibsol 5 - *Lisinopril*, 910
Fibsol 10 - *Lisinopril*, 910
Fibsol 20 - *Lisinopril*, 910
Ficaoxime - *Cefotaxim*, 357
Ficocyte - *Filgrastim*, 659
Ficyc - *Aciclovir*, 114
Ficyc 200 - *Aciclovir*, 114
Fidorel - *Clopidogrel*, 425
Filgrastim, 659
Fimabute - *Cefixim*, 351
Fimabute-100 - *Cefixim*, 351
Fimabute-200 - *Cefixim*, 351
Fimadro-500 - *Cefadroxil*, 332
Finabrat 100 - *Fenofibrat*, 652
Finabrat 300 - *Fenofibrat*, 652
Finarine - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
Finascar-500 - *Metformin*, 955
Finascar-850 - *Metformin*, 955
Fine life Natural E 400 - *Alpha tocopherol*, 165
Fine Life Vit-E 400 - *Alpha tocopherol*, 165
Finix - *Rabeprazol*, 1228
Fiorela - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
Fiosaxim-100 - *Cefixim*, 351
Fiosaxim-200 - *Cefixim*, 351
Fioter - *Fenofibrat*, 652
Fiox 500 - *Cefuroxim*, 375
Fipam - *Cefepim*, 348
Fipocolin - *Thiopental*, 1366
Fipmoxo - *Moxifloxacin hydrochlorid*, 1011
Firesin - *Cefuroxim*, 375
Firstcef - *Ceftriaxon*, 371
Fisalamin - *Mesalazin*, 952
Fisalamine - *Mesalazin*, 952
Fisec 100 - *Cefixim*, 351
Fistazol - *Clotrimazol*, 452
Fithixime - *Cefixim*, 351
Fitneal - *Terbinafin hydrochlorid*, 1340
Fivoflu - *Fluorouracil*, 682
Fixbest - *Piroxicam*, 1160
Fixcap - *Cefixim*, 351
Fixdep-180 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
Fixim-200 - *Cefixim*, 351
Fixime Inj - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
Fiximstad 100 - *Cefixim*, 351
Fiximstad 200 - *Cefixim*, 351
Fixiwin-100 - *Cefixim*, 351
Fixiwin-200 - *Cefixim*, 351
Fixkem-200 - *Cefixim*, 351
Fixkids - *Cefixim*, 351
Fixma 200 - *Cefixim*, 351
Fixma Dispersible - *Cefixim*, 351
Fixma sachet - *Cefixim*, 351
Fixomina - *Oflloxacin*, 1076
Fixtin - *Cefixim*, 351
Fixx-100 - *Cefixim*, 351
Fixx-200 - *Cefixim*, 351
Fizanate - *Cefixim*, 351
Fizixide DT 100 - *Cefixim*, 351
Fizixide DT 200 - *Cefixim*, 351
Fizzol - *Paracetamol*, 1118
Flabivi - *Simeticon*, 1291
Flacoxto-100 - *Celecoxib*, 379
Flacoxto-200 - *Celecoxib*, 379
Fladox - *Clopidogrel*, 425
Flagyl - *Metronidazol*, 979
Flametro - *Metronidazol*, 979
Flamiclinda 150 - *Clindamycin*, 407
Flamiclinda 300 - *Clindamycin*, 407
Flamipime - *Cefepim*, 348
Flamocin - *Oflloxacin*, 1076
Flamodip 5 - *Amlodipin*, 187
Flamodip 10 - *Amlodipin*, 187
Flamogrel 75 - *Clopidogrel*, 425
Flamolyte - *Bromhexin hydrochlorid*, 269
Flamosar - *Losartan*, 927
Flarex - *Fluorometholon*, 680
Flatovic - *Clopidogrel*, 425
Flavoxat hydrochlorid, 661
Flavoxate hydrochloride - *Flavoxat hydrochlorid*, 661
Flawject Inj. - *Ceftazidim*, 368
Flazole 400 - *Ribavirin*, 1240
Flazole 500 - *Ribavirin*, 1240
Flecainid, 662
Flecainide - *Flecainid*, 662
Flector - *Diclofenac*, 515
Flector Tissugel EP - *Diclofenac*, 515

- Flemex-AC - *Acetylcystein*, 111
 Fleming - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Flexen - *Ketoprofen*, 865
 Flikof 200 - *Oflloxacin*, 1076
 Flikof-400 - *Oflloxacin*, 1076
 Flixonase - *Fluticasone propionate*, 691
 Flixotide Evohaler - *Fluticasone propionate*, 691
 Flixotide Nebules - *Fluticasone propionate*, 691
 Flocept 20 - *Fluoxetin*, 684
 Flocinix - *Oflloxacin*, 1076
 Flodicar MR - *Felodipine*, 650
 Flodilan - *Glimepirid*, 731
 Flodilan - 2 - *Glimepirid*, 731
 Flodilan 4 - *Glimepirid*, 731
 Flogenxin - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Flojocin - *Oflloxacin*, 1076
 Flokinox - *Ciprofloxacin*, 394
 Flomet 500 - *Metformin*, 955
 Flomet 850 - *Metformin*, 955
 Flomoxad - *Moxifloxacin hydrochloride*, 1011
 Florido - *Oflloxacin*, 1076
 Flotaxime Tab. - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Flotral - *Alfuzosin hydrochloride*, 158
 Flovanis - *Levofloxacin*, 890
 Flowmet 100 - *Cefixime*, 351
 Flowmet 200 - *Cefixime*, 351
 Floxcin-200 - *Oflloxacin*, 1076
 Floxmed 200 - *Oflloxacin*, 1076
 Floxur - 200 - *Oflloxacin*, 1076
 Floxur - 400 - *Oflloxacin*, 1076
 Flubetan - *Rosiglitazon*, 1258
 Flubium - *Flunarizine*, 678
Flucloxacillin, 664
 Flucloxacillin - *Flucloxacillin*, 664
 Flucodus 150 - *Fluconazole*, 666
 Flucofast - *Fluconazole*, 666
 Flucomedil - *Fluconazole*, 666
 Fluconazole Stada - *Fluconazole*, 666
Fluconazol, 666
 Fluconazole - *Fluconazole*, 666
 Fluconazole 150 - *Fluconazole*, 666
 Fluconazole Polfarmex - *Fluconazole*, 666
 Fluconazole-APQ - *Fluconazole*, 666
 Flucort - *Fluocinolon acetonide*, 679
 Flucosan - *Fluconazole*, 666
 Flucoted - *Fluconazole*, 666
 Flucozal 150 - *Fluconazole*, 666
 Flucozyd 150 - *Fluconazole*, 666
 Flucozyd 50 - *Fluconazole*, 666
Flucytosin, 669
 Flucytosine - *Flucytosin*, 669
 Fludalym - *Fludarabine phosphate*, 671
 Fludara - *Fludarabine phosphate*, 671
 Fludarabine "Ebewe" - *Fludarabine phosphate*, 671
Fludarabine phosphate, 671
 Fludarabine phosphate - *Fludarabine phosphate*, 671
Fludrocortison, 675
 Fludrocortisone - *Fludrocortison*, 675
 Flugen - *Fluconazole*, 666
 Fluidasa - *Acetylcystein*, 111
Flumazenil, 676
 Flumazenil Kabi - *Flumazenil*, 676
 Flumazenil-hameln - *Flumazenil*, 676
 Flumetholon 0,02 - *Fluorometholon*, 680
 Flumetholon 0,1 - *Fluorometholon*, 680
 Flumid - *Flutamide*, 690
 Flumod - *Fluoxetin*, 684
Flunarizin, 678
 Flunarizine - *Flunarizin*, 678
 Flunavertig - *Flunarizin*, 678
 Flunex AQ - *Fluticasone propionate*, 691
 Flunol - *Itraconazole*, 849
 Fluocinolon - *Fluocinolon acetonide*, 679
Fluocinolon acetonide, 679
 Fluocinolone acetonide - *Fluocinolon acetonide*, 679
 Fluopas - *Fluocinolon acetonide*, 679
Fluorometholon, 680
 Fluorometholone - *Fluorometholon*, 680
 5- Fluorouracil "Ebewe" - *Fluorouracil*, 682
Fluorouracil, 682
 Fluotin 20 - *Fluoxetin*, 684
 Fluoxecap - *Fluoxetin*, 684
Fluoxetin, 684
 Fluoxetine - *Fluoxetin*, 684
 Fluozac - *Fluoxetin*, 684
Fluphenazin, 686
 Fluphenazine - *Fluphenazine*, 686
 Fluphenazine decanoate injection USP - *Fluphenazine*, 686
Flurazepam, 688
 Flusterix - *Acid fusidic*, 129
Flutamid, 690
 Flutamide - *Flutamide*, 690
Fluticasone propionate, 691
 Fluticasone propionate nasal spray - *Fluticasone propionate*, 691

- Flutonin 10 - ***Fluoxetin***, 684
 Flutonin 20 - ***Fluoxetin***, 684
 Fluvastatin - xem **Các chất ức chế HMG - CoA Reductase**, 285
 Fluvitar - ***Fluocinolon acetonid***, 679
 Fluzantin - ***Fluconazol***, 666
 Fluzine - ***Flunarizin***, 678
 Fluzinstad - ***Flunarizin***, 678
 Fluzole-150 - ***Fluconazol***, 666
 Flypit 10 - xem **Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA Reductase**, 285
 Flypit 20 - xem **Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA Reductase**, 285
 FLZ-150 - ***Fluconazol***, 666
 FML Liquifilm - ***Fluorometholon***, 680
 Foban - ***Acid fusidic***, 129
 Foceam - ***Cefotiam hydrochlorid***, 360
 Focimic - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Focimic 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Fogum - ***Levofloxacin***, 890
 Folacef Cap. - ***Cefaclor***, 329
 Folic acid - ***Acid folic***, 128
Folinat calci, 694
 Folinato - ***Folinat calci***, 694
 Folinoral - ***Fosfomycin***, 700
 Folliculin - ***Estron***, 629
 Follitropin alpha - ***Gonadotropin***, 756
 Follitropin beta - ***Gonadotropin***, 756
 Foloup - ***Amlodipin***, 187
 Folsadron Tab - ***Cimetidin***, 389
 Fomintab Tab. - ***Metformin***, 955
 Fonalocin - ***Oftloxacin***, 1076
 Fonat E - ***Alpha tocopherol***, 165
 Foncipro - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Foncipro 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Foncipro 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Fonclar - ***Clarithromycin***, 404
 Fonexti - ***Ceftriaxon***, 371
 Fonroxil - ***Cefadroxil***, 332
 Fonroxil 250 - ***Cefadroxil***, 332
 Fonxadin - ***Cefotaxim***, 357
 Fonzepin 10 - ***Olanzapin***, 1077
 Fonzepin 2.5 - ***Olanzapin***, 1077
 Fonzepin 5 - ***Olanzapin***, 1077
 Fonzidime - ***Ceftazidim***, 368
 Forane - ***Isofturan***, 839
 Forasm 10 - ***Ephedrin***, 592
 Forcan 150 - ***Fluconazol***, 666
 Fordamet - ***Cefoperazon natri***, 354
 Fordia - ***Metformin***, 955
 Formet - ***Metformin***, 955
 Formet 500 - ***Metformin***, 955
 Forminal-850 - ***Metformin***, 955
Formoterol fumarat, 696
 Formoterol fumarate - ***Formoterol fumarat***, 696
 Forpar - ***Cefepim***, 348
 Forpin - ***Ceftriaxon***, 371
 Forrocine - ***Oftloxacin***, 1076
 Forsancort - ***Hydrocortison***, 779
 Fortaacef - ***Cefotaxim***, 357
 Fortam Inj - ***Ceftazidim***, 368
 Fortancefe - ***Triamcinolon***, 1407
 Fortin Inj - ***Cefotaxim***, 357
 Fortum - ***Ceftazidim***, 368
 Forvastin 20 - xem **Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA Reductase**, 285
 Forvirqueen - ***Clopidogrel***, 425
 Forzid - ***Clindamycin***, 407
 Fosaden - ***Alendronat natri***, 157
 Fosamax - ***Alendronat natri***, 157
Foscarnet natri, 697
 Foscarnet sodium - ***Foscarnet natri***, 697
Fosfomycin, 700
 Fositine GPL - ***Fluoxetin***, 684
 Fosmicin - ***Fosfomycin***, 700
 Fosmicin for I.V.Use - ***Fosfomycin***, 700
 Fosmicin tablets 500 - ***Fosfomycin***, 700
 Fosmicin-S for Otic - ***Fosfomycin***, 700
 Fossapower - ***Alendronat natri***, 157
 Fostimon - xem **Urofollitropin - Gonadotropin**, 756
 Fosty - ***Cefuroxim***, 375
 Fosty 125 - ***Cefuroxim***, 375
 Fosty 250 - ***Cefuroxim***, 375
 Fosty 750 - ***Cefuroxim***, 375
 Fotalcix - ***Cefotaxim***, 357
 Fotax - ***Cefotaxim***, 357
 Fouratin 20 - xem **Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
 Fovirpoxil - ***Tenofovir***, 1335
 Franbio - ***Lactobacillus acidophilus***, 874
 Frandexa - ***Dexamethason***, 500
 Frandipin - ***Amlodipin***, 187
 Franfaclor 125 - ***Cefaclor***, 329
 Franfaclor 250 - ***Cefaclor***, 329

- Franfaclor 500 - *Cefaclor*, 329
 Franlinco - *Lincomycin hydrochlorid*, 905
 Franmoxil 250 - *Cefadroxil*, 332
 Franmoxy 250 - *Amoxicillin*, 188
 Franmoxy 500 - *Amoxicillin*, 188
 Franpicin 500 - *Ampicillin*, 199
 Franrova - *Spiramycin*, 1299
 Franroxil 500 - *Cefadroxil*, 332
 Frantamol - *Paracetamol*, 1118
 Frantamol Tré em - *Paracetamol*, 1118
 Franvit B1 - *Thiamin*, 1363
 Fraxiparine - *Nadroparin calcii*, 1016
 Frazine Inj. - *Ceftriaxon*, 371
 Frazix - *Azithromycin*, 227
 Freeclo - *Clopidogrel*, 425
 Frego - *Flunarizin*, 678
 Fresma - *Fluocinolon acetonid*, 679
 Fresofol - *Propofol*, 1201
 Frezefev - *Paracetamol*, 1118
 Frixitas - *Alprazolam*, 167
 Fromilid - *Clarithromycin*, 404
 Frotenmid - *Ketoprofen*, 865
 Fuacep - *Cefaclor*, 329
 Fubenzon - *Mebendazol*, 933
 Fucaris - *Albendazol*, 150
 Fucavina - *Mebendazol*, 933
 Fucepron - *Fluoxetin*, 684
 Fucidin - *Acid fusidic*, 129
 Fucothepharm - *Fluconazol*, 666
 Fudamor - *Cefaclor*, 329
 Fudaste - *Cefadroxil*, 332
 Fudcefu - *Cefuroxim*, 375
 Fudcime - *Cefixim*, 351
 Fudcipro - *Ciprofloxacin*, 394
 Fudfradin - *Cefradin*, 366
 Fudhexa - *Arginin*, 205
 Fudlezin - *Flunarizin*, 678
 Fudmeflo - *Mebendazol*, 933
 Fudmycin - *Clarithromycin*, 404
 Fudmypo - *Haloperidol*, 763
 Fudnodyn - *Cefadroxil*, 332
 Fudnoin - *Olanzapin*, 1077
 Fudnostra - *Perindopril*, 1131
 Fudoflox - *Ofloxacin*, 1076
 Fudophar - *Arginin*, 205
 Fudophos - *Sucralfat*, 1310
 Fudphar - *Cefixim*, 351
 Fudpluria - *Cefradin*, 366
 Fudreti - *Cefixim*, 351
 Fudsera - *Cefaclor*, 329
 Fudsolu - *Trihexyphenidyl*, 1411
 Fudtanol - *Paracetamol*, 1118
 Fudteno - *Tenofovir*, 1335
 Fudtidas - *Cefuroxim*, 375
 Fugacar - *Mebendazol*, 933
 Fugentin - *Amoxicillin và kali clavulanat*, 192
 Fujiject - *Cefepim*, 348
 Fukanzol - *Clindamycin*, 407
 Fulatus - *Cefuroxim*, 375
 Fulhad 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Fulhad 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Fulleyelone - *Fluorometholon*, 680
 Fulsed - *Midazolam*, 986
 Fulspec - *Meropenem*, 950
 Fumaxsec 125 - *Cefuroxim*, 375
 Funcan - *Fluconazol*, 666
 Funesten 100 - *Clotrimazol*, 452
 Funesten 500 - *Clotrimazol*, 452
 Fungata - *Fluconazol*, 666
 Fungicon-150 - *Fluconazol*, 666
 Fungicon-50 - *Fluconazol*, 666
 Fungiderm - *Clotrimazol*, 452
 Fungnil - *Fluconazol*, 666
 Fungotex - *Itraconazol*, 849
 Funleo - *Itraconazol*, 849
 Fupin - *Atropin*, 223
 Furacin 125 - *Cefuroxim*, 375
 Furacin 250 - *Cefuroxim*, 375
 Furacin 500 - *Cefuroxim*, 375
 Furect I.V - *Ciprofloxacin*, 394
 Furocap 250 - *Cefuroxim*, 375
 Furocap 500 - *Cefuroxim*, 375
 Furocemid - *Furosemid*, 702
 Furoject - *Furosemid*, 702
 Furomarksans 250 - *Cefuroxim*, 375
 Furomarksans 500 - *Cefuroxim*, 375
 Furomarksans 750 - *Cefuroxim*, 375
 Furomide - *Furosemid*, 702
 Furomide 20 - *Furosemid*, 702
 Furonat - *Cefuroxim*, 375
Furosemid, 702
 Furosemid DNA - *Furosemid*, 702

- Furosemide - ***Furosemid***, 702
 Furosemide 20mg/2ml Lavoisier - ***Furosemid***, 702
 Furosemide injection BP - ***Furosemid***, 702
 Furosemide Salf - ***Furosemid***, 702
 Furosemide Stada - ***Furosemid***, 702
 Furosemide Tablets BP - ***Furosemid***, 702
 Furosol - ***Furosemid***, 702
 Furostyl 40 - ***Furosemid***, 702
 Furoxim 750 - ***Cefuroxim***, 375
 Furunas - ***Flunarizin***, 678
 Furunas cap - ***Flunarizin***, 678
 Fusidic - ***Acid fusidic***, 129
 Fusidic acid - ***Acid fusidic***, 129
 Futanol - ***Omeprazol***, 1080
 Futaton - ***Mirtazapin***, 993
 Futipus - ***Cefixim***, 351
 Fuxacetam - ***Piracetam***, 1159
 Fuxemuny - ***Cefuroxim***, 375
 Fuxicure - ***Celecoxib***, 379
 Fuximreta - ***Cefuroxim***, 375
 Fuxito-250 - ***Cefuroxim***, 375
 Fuyuan Dextromethorphan - ***Dextromethorphan***, 508
 Fuyuan Loperamid - ***Loperamid***, 918
 Fuyuan Triamcinolon - ***Triamcinolon***, 1407
 Fuzolsel - ***Fluconazol***, 666
 Fymezim 400 - ***Cefixim***, 351
 Fynkdavox - ***Cefadroxil***, 332
 Fyranco - ***Teicoplanin***, 1326
- G**
- G5 Damamox 625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
 Gabacare 300 - ***Gabapentin***, 705
 Gabafix - ***Gabapentin***, 705
 Gabahasan 300 - ***Gabapentin***, 705
 Gabalept - 300 - ***Gabapentin***, 705
 Gabanad 300 - ***Gabapentin***, 705
 Gabantin 300 - ***Gabapentin***, 705
Gabapentin, 705
 Gabapentina Gabamox - ***Gabapentin***, 705
 Gabasun - ***Gabapentin***, 705
 Gabator 300 - ***Gabapentin***, 705
 Gabena 10 - ***Olanzapin***, 1077
 Gaberon - ***Gabapentin***, 705
 Gabex-100 - ***Gabapentin***, 705
 Gabica - ***Pregabalin***, 1176
 Gabica Capsule 100 - ***Pregabalin***, 1176
 Gabin - ***Gabapentin***, 705
 Gablin - ***Pregabalin***, 1176
 Gabril - ***Gabapentin***, 705
 Gacnero - ***Gabapentin***, 705
 Gadean - ***Ranitidin***, 1232
Galamin, 707
Galantamin, 708
 Galantamine - ***Galantamin***, 708
 Galapele 4 - ***Galantamin***, 708
Gali nitrat, 710
 Gallamine - ***Galamin***, 707
 Gallium nitrate - ***Gali nitrat***, 710
 Gaminece sachet - ***Cepodoxim proxetil***, 363
Ganciclovir, 711
 Ganexime-100 DT - ***Cefixim***, 351
 Ganexime-200 DT - ***Cefixim***, 351
 Ganinhepa - ***Arginin***, 205
 Ganopan-G - ***Simeticon***, 1291
 Ganotec - ***Arginin***, 205
 Ganusa - ***Loratadin***, 923
 Gapentin - ***Gabapentin***, 705
 Gapivell - ***Gabapentin***, 705
 Garbapia - ***Gabapentin***, 705
 Gardenal - ***Phenobarbital***, 1135
 GardutinSPM - ***Gabapentin***, 705
 Gargalex - ***Acetylcystein***, 111
 Garnotal - ***Phenobarbital***, 1135
 Gasgood - ***Esomeprazol***, 619
 Gasgood 20 - ***Esomeprazol***, 619
 Gasgood 40 - ***Esomeprazol***, 619
 Gasless - ***Simeticon***, 1291
 Gastroprazon - ***Omeprazol***, 1080
 Gastroprotect - ***Cimetidin***, 389
 Gastrozole 20 - ***Rabeprazol***, 1228
 Gastufa - ***Cefazolin***, 343
 Gatfatit - xem ***Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA Reductase***, 285
 Gatfatit 20 - xem ***Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA Reductase***, 285
Gatifloxacin, 713
 Gavix - ***Clopidogrel***, 425
 Gazore - ***Arginin***, 205
 Gecitabine - ***Gemcitabin hydrochlorid***, 716
 Gefdur - ***Cepodoxim proxetil***, 363
 Gel Atmonlax - ***Sorbitol***, 1294
 Gel Capsaic - ***Capsaicin***, 313

- Gel Dobutane - **Diclofenac**, 515
 Gelacmeigel - **Metronidazol**, 979
 Gelganin - **Arginin**, 205
 Gellux - **Sucralfat**, 1310
 Gelxim Tablets - **Cefixim**, 351
 Gembo - **Gemfibrozil**, 718
 Gemcired 200 - **Gemcitabin hydrochlorid**, 716
 Gemcired 1000 - **Gemcitabin hydrochlorid**, 716
 Gemcitabin "Ebewe" - **Gemcitabin hydrochlorid**, 716
Gemcitabin hydrochlorid, 716
 Gemcitabine HCl - **Gemcitabin hydrochlorid**, 716
 Gemcitabine Hydrochloride - **Gemcitabin hydrochlorid**, 716
 Gemcitabine Hydrochloride for Injection - **Gemcitabin hydrochlorid**, 716
 Gemcitabine Teva - **Gemcitabin hydrochlorid**, 716
 Gemcitac - **Gemcitabin hydrochlorid**, 716
 Gemcitapar 1000 - **Gemcitabin hydrochlorid**, 716
 Gemcitapar 200 - **Gemcitabin hydrochlorid**, 716
 Gemfar - **Gemfibrozil**, 718
Gemfibrozil, 718
 Gemfibstad 300 - **Gemfibrozil**, 718
 Gemfibstad 600 - **Gemfibrozil**, 718
 Gemfix - **Eperison hydrochlorid**, 592
 Gemibine 200 - **Gemcitabin hydrochlorid**, 716
 Gemibine 1000 - **Gemcitabin hydrochlorid**, 716
Gemifloxacin, 720
 Gemifloxacin mesylate - **Gemifloxacin**, 720
 Gemita - **Gemcitabin hydrochlorid**, 716
 Gemmis - **Gemcitabin hydrochlorid**, 716
 Gemnil - **Gemcitabin hydrochlorid**, 716
 Gemnpid - **Gemfibrozil**, 718
 Gemzar - **Gemcitabin hydrochlorid**, 716
 Genaflox - **Flucloxacilin**, 664
 Gendobu - **Dobutamin**, 553
 Gene-HBvax - *Vắc xin viêm gan B tái tổ hợp*, 1449
 Genepaxel Crem Less - **Paclitaxel**, 1105
 Genfix - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
 Genixime - **Ribavirin**, 1240
 Genmisil - **Gentamicin**, 722
 Genoepo - **Erythropoietin**, 611
 Genotaxime - **Cefotaxim**, 357
 Genperazone - **Cefoperazon natri**, 354
 Genpoxim - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Gentacain - **Gentamicin**, 722
 Gentamicin 40 - **Gentamicin**, 722
 Gentamicin 80 - **Gentamicin**, 722
 Gentamicin Stada - **Gentamicin**, 722
Gentamicin, 722
 Gentamycin B.P. - **Gentamicin**, 722
 Gentamycin inj. - **Gentamicin**, 722
 Gentamycin Injection "Oriental" - **Gentamicin**, 722
 Gentamycin Sulfate - **Gentamicin**, 722
 Gentef 5 - **Interferon alfa**, 816
 Gentian violet - **Tím gentian**, 1381
 Gentinex - **Gentamicin**, 722
 Gentixl - **Gabapentin**, 705
 Gentorvas - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA Reductase*, 285
 Gentreks - **Gentamicin**, 722
 Genurin - **Flavoxat hydrochlorid**, 661
 Genzapin 10 - **Olanzapin**, 1077
 Genzosin - **Doxazosin**, 566
 Geof-Cefaclor suspension - **Cefaclor**, 329
 Geof-Cefixime 100 - **Cefixim**, 351
 Geof-Cefixime 200 - **Cefixim**, 351
 Geofleco 200 - **Celecoxib**, 379
 Geofman-Ethambutol - **Ethambutol**, 631
 Geofoxf 120 - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
 Geofoxf 180 - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
 Geofsimva - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Geofsimva 20 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Geopraz 20 - **Esomeprazol**, 619
 Geopraz 40 - **Esomeprazol**, 619
 Geosefta Injection - **Ceftazidim**, 368
 Geozif - **Azithromycin**, 227
 Geozif-500 - **Azithromycin**, 227
 Gepfprol Infusion - **Ciprofloxacin**, 394
 Geride 2 - **Glimepirid**, 731
 Germacid - **Acid fusidic**, 129
 Germarginin - **Arginin**, 205
 Gesicox - **Meloxicam**, 940
 Gesicox Suppo - **Meloxicam**, 940
 Gesnixe - **Desloratadin**, 497
 Getcipro - **Ciprofloxacin**, 394
 Getcoran - **Nicorandil**, 1053
 Getimox 156 - **Amoxicillin và kali clavulanat**, 192
 Getimox 228 - **Amoxicillin và kali clavulanat**, 192
 Getimox 375 - **Amoxicillin và kali clavulanat**, 192
 Getimox 625 - **Amoxicillin và kali clavulanat**, 192
 Getimox 1000 - **Amoxicillin và kali clavulanat**, 192
 Getino-B - **Tenofovir**, 1335

- Getmoxy - *Moxifloxacin hydrochlorid*, 1011
Getoxl - *Ciprofloxacin*, 394
Getzacin - *Oflloxacin*, 1076
Getzglim - *Glimepirid*, 731
Getzlox - *Levofloxacin*, 890
Getzome - *Omeprazol*, 1080
Getzzid-MR - *Gliclazid*, 729
G-Flo-200 - *Oflloxacin*, 1076
Ghi-niax - *Naphazolin*, 1023
Giadrox 500 - *Cefadroxil*, 332
Giải độc tố uốn ván hấp thụ, 725
Gidahan - *Paracetamol*, 1118
Gifizide - *Gliclazid*, 729
Gifloxin - *Oflloxacin*, 1076
Gifuldin 250 - *Griseofulvin*, 758
Gifuldin 500 - *Griseofulvin*, 758
Gilatavis - *Gliclazid*, 729
Gilidam - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
Ginanalgrine - *Paracetamol*, 1118
Ginkolissa - *Gliclazid*, 729
Ginoderm Gel - *Estradiol*, 622
Ginoxen - *Moxifloxacin hydrochlorid*, 1011
Gitazot - *Omeprazol*, 1080
Gitrabin - *Gemcitabin hydrochlorid*, 716
Glanax - *Cefuroxim*, 375
Glanax 250 - *Cefuroxim*, 375
Glanax 500 - *Cefuroxim*, 375
Glanax 750 - *Cefuroxim*, 375
Glaritus - *Insulin*, 810
Glazi 250 - *Azithromycin*, 227
Glazi 500 - *Azithromycin*, 227
Glemaz - *Glimepirid*, 731
Glemp - *Glimepirid*, 731
Glenamate-5 - *Enalapril*, 582
Glennixe - *Glimepirid*, 731
Glevonix 500 - *Levofloxacin*, 890
Glevonix I.V. - *Levofloxacin*, 890
Glexil 250 - *Cefalexin*, 334
Glexil 500 - *Cefalexin*, 334
Glibenclamid, 727
Glibenclamid SK - *Glibenclamid*, 727
Glibenclamide - *Glibenclamid*, 727
Glibenclamide BP - *Glibenclamid*, 727
Glibenclamide Stada - *Glibenclamid*, 727
Glibenclamide tablets BP - *Glibenclamid*, 727
Glibendarem 5 - *Glibenclamid*, 727
Gliberid - *Glimepirid*, 731
Glica 80 - *Gliclazid*, 729
Gliclamark 80 - *Gliclazid*, 729
Gliclazid, 729
Gliclazid 80 - *Gliclazid*, 729
Gliclazid 80 Glomed - *Gliclazid*, 729
Gliclazid Nic - *Gliclazid*, 729
Gliclazide - *Gliclazid*, 729
Gliclazide Stada - *Gliclazid*, 729
Gliclazide Synmosa - *Gliclazid*, 729
Gliclazide Winthrop - *Gliclazid*, 729
Glicompid - *Glimepirid*, 731
Glicron 80 - *Gliclazid*, 729
Glidamont - *Glibenclamid*, 727
Glidin - *Gliclazid*, 729
Glihexal - *Glibenclamid*, 727
Glihexal 3.5 - *Glibenclamid*, 727
Glilazic 80 - *Gliclazid*, 729
Glilucol - *Glibenclamid*, 727
Glimaron - *Gliclazid*, 729
Glimatib - *Imatinib*, 794
Glimauno-2 - *Glimepirid*, 731
Glimauno-4 - *Glimepirid*, 731
Glimegim - *Glimepirid*, 731
Glimel - *Glibenclamid*, 727
Glimepirid, 731
Glimepirid 1A - *Glimepirid*, 731
Glimepirid Nic - *Glimepirid*, 731
Glimepirid Vpc 2 - *Glimepirid*, 731
Glimepiride - *Glimepirid*, 731
Glimepiride SaVi 4 - *Glimepirid*, 731
Glimepiride Stada - *Glimepirid*, 731
Glierin-2 - *Glimepirid*, 731
Glimeryl-4 - *Glimepirid*, 731
Glimetoz-2 - *Glimepirid*, 731
Glimiceron - *Gliclazid*, 729
Glimid 2 - *Glimepirid*, 731
Glimid 4 - *Glimepirid*, 731
Glimino Tab. - *Glimepirid*, 731
Glimulin-2 - *Glimepirid*, 731
Glimvaz 2 - *Glimepirid*, 731
Glimvaz 4 - *Glimepirid*, 731
Glimxl - *Glimepirid*, 731
Glimxl 4 - *Glimepirid*, 731
Glipiren - *Glimepirid*, 731
Glipiron - *Glimepirid*, 731

- Glipizid**, 733
 Glipizide - **Glipizid**, 733
 Glipizide-AQP - **Glipizid**, 733
 Gliprim-1 - **Glimepirid**, 731
 Gliprim-2 - **Glimepirid**, 731
 Gliprim-4 - **Glimepirid**, 731
 Glisan 30 MR - **Gliclazid**, 729
 Glito-15 - **Pioglitazon**, 1151
 Glito - 30 - **Pioglitazon**, 1151
 Glitrid - **Glimepirid**, 731
 Glivec - **Imatinib**, 794
 Glizacid - **Gliclazid**, 729
 Glizadinax 80 - **Gliclazid**, 729
 Glizamin 80 - **Gliclazid**, 729
 Glizat - **Pioglitazon**, 1151
 Glizat 30 - **Pioglitazon**, 1151
 Glizym-80 - **Gliclazid**, 729
 Globital - **Ketorolac**, 867
Globulin miễn dịch chống uốn và huyết thanh chống uốn ván (ngựa), 736
Globulin miễn dịch kháng dại và huyết thanh kháng dại, 737
Globulin miễn dịch kháng viêm gan B, 739
Globulin miễn dịch tiêm bắp, 742
Globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch, 744
 Glocar - **Mebendazol**, 933
 Glocip 500 - **Ciprofloxacin**, 394
 Glocor 2,5 - **Bisoprolol**, 264
 Glocor 5 - **Bisoprolol**, 264
 Glodas 120 - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
 Glodas 60 - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
 Glomelid - **Acid nalidixic**, 134
 Glomezol - **Omeprazol**, 1080
 Glomoti-M - **Domperidon**, 559
 Glomoti-M 2.5 sachet - **Domperidon**, 559
 Glomoti-M 5 sachet - **Domperidon**, 559
 Glonacin - **Spiramycin**, 1299
 Glonazol - **Ketoconazol**, 861
 Glopidoget - **Clopidogrel**, 425
 Glopixin - **Spiramycin**, 1299
 Glora - **Loratadin**, 923
 Glora tablet - **Loratadin**, 923
 Glorimed - **Cefoperazon natri**, 354
 Glostazon - **Glimepirid**, 731
 Glotadol 80 - **Paracetamol**, 1118
 Glotadol 150 - **Paracetamol**, 1118
 Glotadol 250 - **Paracetamol**, 1118
 Glotadol 325 - **Paracetamol**, 1118
 Glotadol 500 - **Paracetamol**, 1118
 Glotadol 650 - **Paracetamol**, 1118
 Glotadol 1000 - **Paracetamol**, 1118
 Glotal - **Mephenesin**, 944
 Glotal 500 - **Mephenesin**, 944
 Glotamuc - **Acetylcysteine**, 111
 Glotaren 20 - **Trimetazidin**, 1412
 Glotyl 100 - **Fenofibrat**, 652
 Glotyl 200M - **Fenofibrat**, 652
 Glotyl 300 - **Fenofibrat**, 652
 Glovalox - **Rabeprazol**, 1228
 Glovate gel - **Clobetasol propionate**, 411
 Gloverin - **Alverin citrat**, 172
 Groversin 4 - **Perindopril**, 1131
 Groversin 8 - **Perindopril**, 1131
 Glovin Cream - **Griseofulvin**, 758
 Glovitor 10 - xem **Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA Reductase**, 285
 Glovitor 20 - xem **Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA Reductase**, 285
 Gloxin 250 - **Cefalexin**, 334
 Gloxin 500 - **Cefalexin**, 334
Glucagon, 746
 Glucarbose - **Acarbose**, 103
 Glucigon 2 - **Glimepirid**, 731
 Glucigon 4 - **Glimepirid**, 731
 Glucobay 50 - **Acarbose**, 103
 Glucobay 100 - **Acarbose**, 103
 Glucodex - **Gliclazid**, 729
 Glucodown OR - **Metformin**, 955
 Glucofar - **Metformin**, 955
 Glucofast 500 - **Metformin**, 955
 Glucofast 850 - **Metformin**, 955
 Glucofea - **Metformin**, 955
 Glucofine - **Metformin**, 955
 Glucoform 500 - **Metformin**, 955
 Glucoform 850 - **Metformin**, 955
 Glucolife - **Glucose**, 748
 Glucomtop - **Glimepirid**, 731
 Glucophage - **Metformin**, 955
 Glucophage XR - **Metformin**, 955
Glucose, 748
 Glucose Intravenous Infusion B.P. - **Glucose**, 748
 Glucose Intravenous infusion BP (5%w/v)-Nir-5D - **Glucose**, 748
 Glucose Kabi - **Glucose**, 748

- Glucose Lavoisier - *Glucose*, 748
Glucosix 500 - *Metformin*, 955
Glucosix 850 - *Metformin*, 955
Glucostat - *Gliclazid*, 729
Gludepatic 500 - *Metformin*, 955
Gludipha 500 - *Metformin*, 955
Gludipha 850 - *Metformin*, 955
Glufort 850 - *Metformin*, 955
Gluless - *Glimepirid*, 731
Glumeben - *Glibenclamid*, 727
Glumeca 50 - *Acarbose*, 103
Glumeca 100 - *Acarbose*, 103
Glumeform 500 - *Metformin*, 955
Glumeform 850 - *Metformin*, 955
Glumerif 2 - *Glimepirid*, 731
Glumerif 4 - *Glimepirid*, 731
Glumeron 80 - *Gliclazid*, 729
Glumevan 2 - *Glimepirid*, 731
Glumevan-4 - *Glimepirid*, 731
Glomezol - *Pioglitazon*, 1151
Glumin - *Metformin*, 955
Glumiten 500 - *Metformin*, 955
Glupin - *Glipizid*, 733
Glutethimid, 749
Glutethimide - *Glutethimid*, 749
Glutrin-15 - *Pioglitazon*, 1151
Glyburid - *Glibenclamid*, 727
Glycerol, 750
Glyceryl trinitrat, 751
Glyceryl trinitrate - *Glyceryl trinitrat*, 751
Glyceryl Trinitrate - Hameln - *Glyceryl trinitrat*, 751
Glycin, 754
Glycine - *Glycin*, 754
Glycinorm-80 - *Gliclazid*, 729
Glyclamic - *Glibenclamid*, 727
Glycolax - *Glycerol*, 750
Glycos - *Gliclazid*, 729
Glycos MR - *Gliclazid*, 729
Glycosur - *Glimepirid*, 731
Glydiaside - *Gliclazid*, 729
Glymezia - *Glimepirid*, 731
Glymeryl-2 - *Glimepirid*, 731
Glyper - *Glimepirid*, 731
Glypio - *Pioglitazon*, 1151
Glyree-1 - *Glimepirid*, 731
Glyree-2 - *Glimepirid*, 731
Glyree-3 - *Glimepirid*, 731
Glyree-4 - *Glimepirid*, 731
Gobbifol - *Propofol*, 1201
Godsaves - *Clopidogrel*, 425
Gofen 400 clearcap - *Ibuprofen*, 786
Goldbracin - *Tobramycin*, 1392
Goldclor 250 - *Cefaclor*, 329
Goldensam - *Piracetam*, 1159
Gold-max - *Cefotaxim*, 357
Goldpacetam - *Piracetam*, 1159
Gom Gom - *Ciprofloxacin*, 394
Gomatop 5 - *Carbimazol*, 323
Gomatop-10 - *Carbimazol*, 323
Gomatop-20 - *Carbimazol*, 323
Gombic - *Clopidogrel*, 425
Gomes - *Methylprednisolon*, 969
Gompenem - *Meropenem*, 950
Gompini - *Cefotaxim*, 357
Gomtazime - *Ceftazidim*, 368
Gomtiam - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
Gomzat - *Alfuzosin hydrochlorid*, 158
Gonadorelin, 754
Gonadotropin, 756
Gonal-f - xem *Follitropin alpha* - *Gonadotropin*, 756
Gonapeptyl - xem *Triptorelin* - *Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin*, 1372
Gonnaz - *Gabapentin*, 705
Gonnaz 300 - *Gabapentin*, 705
Goodfera - *Cefoperazon natri*, 354
Goodzadim Injection - *Ceftazidim*, 368
Gopid 75 - *Clopidogrel*, 425
Gored - *Eperison hydrochlorid*, 592
Goserelin - *Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin*, 1372
Gotodan - *Fosfomycin*, 700
GP-2 - *Glimepirid*, 731
Gpril-25 - *Captopril*, 314
Gpril-50 - *Captopril*, 314
Grabulcure - *Fluconazol*, 666
Graceftil - *Alendronat natri*, 157
Gracox - *Celecoxib*, 379
Grafeel - *Filgrastim*, 659
Gramocef-O 200DT - *Cefixim*, 351
Gramotax - *Cefotaxim*, 357
Gramtob - *Tobramycin*, 1392
Gran - *Filgrastim*, 659
Grasarta - *Losartan*, 927

- Grasulp - *Sulpirid*, 1314
 Graxidure - *Acid nalidixic*, 134
 Greencefdin - *Cefradin*, 366
 Greenfalgan - *Paracetamol*, 1118
 Greenfixime 100 - *Cefixim*, 351
 Greenfixime 200 - *Cefixim*, 351
 Greenpio - *Pioglitazon*, 1151
 Greenzolin - *Cefazolin*, 343
 Grepid - *Clopidogrel*, 425
 Grepiflox - *Levofloxacin*, 890
 Griacron - *Gliclazid*, 729
 Gricophase 500 - *Metformin*, 955
 Gricophase 850 - *Metformin*, 955
Griseofulvin, 758
 Griseofulvin 250 - *Griseofulvin*, 758
 Grodoxin - *Doxycyclin*, 573
 Grovababy - *Spiramycin*, 1299
 Grovatab 1.5 - *Spiramycin*, 1299
 Grovatab 3 - *Spiramycin*, 1299
 Growpone - *Calci gluconat*, 292
 Gticophar - *Metformin*, 955
Guaifenesin, 761
Guanethidin, 761
 Guanethidine - *Guanethidin*, 761
 Gucabo Inj. - *Cefuroxim*, 375
 G-Xtil-250 - *Cefuroxim*, 375
 G-Xtil-500 - *Cefuroxim*, 375
 Gygaril 5 - *Enalapril*, 582
 Gygaril-10 - *Enalapril*, 582
 Gynaemed - *Clotrimazol*, 452
 Gynmerus - *Diclofenac*, 515
 Gynodine - *Povidon iod*, 1166
 Gynopazaryl Depot - *Econazol*, 577
 Gyno-pevaryl depot - *Econazol*, 577
 Gyrablock - *Norfloxacin*, 1069
 Gzikut 40 - *Gliclazid*, 729
 Gzikut 80 - *Gliclazid*, 729
- H**
- H2K Ciprofloxacin infusion - *Ciprofloxacin*, 394
 H2K Levofloxacin Infusion - *Levofloxacin*, 890
 Habeta - *Lactobacillus acidophilus*, 874
 Habez - *Rabeprazol*, 1228
 Habucefix Cap - *Cefixim*, 351
 Hacefo - *Cefotaxim*, 357
 Hacefxone - *Ceftriaxon*, 371
 Hacimux - *Acetylcystein*, 111
 Hacip - *Celecoxib*, 379
 Hadicrone - *Gliclazid*, 729
 Hadikramox - *Amoxicilin*, 188
 Hadipro - *Ciprofloxacin*, 394
 Hadirtaxim - *Cefotaxim*, 357
 Hadolmax - *Ciprofloxacin*, 394
 Hadomox - *Amoxicilin*, 188
 Hadubaris - *Bari sulfat*, 238
 Haefaclor - *Cefaclor*, 329
 Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine - *Vắc xin Haemophilus influenzae typ b cộng hợp*, 1433
 Haemostop - *Acid tranexamic*, 139
 Haepril - *Lisinopril*, 910
 Haetamox - *Amoxicilin*, 188
 Hafenthyl 100 - *Fenofibrat*, 652
 Hafenthyl 200 - *Fenofibrat*, 652
 Hafenthyl 300 - *Fenofibrat*, 652
 Hafenthyl Supra - *Fenofibrat*, 652
 Hafixim 50 - *Cefixim*, 351
 Hafixim 100 - *Cefixim*, 351
 Hafixim 200 - *Cefixim*, 351
 Hagifen - *Ibuprofen*, 786
 Hagimox 250 - *Amoxicilin*, 188
 Hagimox HT - *Amoxicilin*, 188
 Hagimox NC - *Amoxicilin*, 188
 Hagimox nhai - *Amoxicilin*, 188
 Haginiat - *Cefuroxim*, 375
 Haginiat 125 - *Cefuroxim*, 375
 Haginiat 250 - *Cefuroxim*, 375
 Haginiat 500 - *Cefuroxim*, 375
 Hagizin - *Flunarizin*, 678
 Haiblok - *Bisoprolol*, 264
 Halacimox - *Amoxicilin*, 188
 Halapalus - *Lactobacillus acidophilus*, 874
 Halatamol - *Paracetamol*, 1118
 Halinet Inj. - *Heparin*, 767
 Halixol - *Ambroxol*, 175
 Halofar - *Haloperidol*, 763
Haloperidol, 763
Halothan, 765
 Halothane - *Halothan*, 765
 Halothane BP 250 - *Halothan*, 765
 Haloxim - *Cefotaxim*, 357
 Hamett - *Diosmectit*, 541

- Hamilion-500 - *Azithromycin*, 227
Hamistyl - *Loratadin*, 923
Hamutol-400 - *Ethambutol*, 631
Hanaatra inj. - *Atracurium besylat*, 221
Hanacefezon - *Cefoperazon natri*, 354
Hanall Glimepiride - *Glimepirid*, 731
Hanall Lansoprazole - *Lansoprazol*, 879
HanAll Ranitidine HCl Inj - *Ranitidin*, 1232
Hanatrizidine tab. - *Trimetazidin*, 1412
Hanavizin - *Ribavirin*, 1240
Hanbecil - *Benzathin penicilin G*, 244
Hanbeeceftron - *Ceftriaxon*, 371
Hancefix - *Cefixim*, 351
Hancepo tab - *Cepodoxim proxetil*, 363
Hancezin - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
Hancidine - *Clindamycin*, 407
Hanfadro - *Cefadroxil*, 332
Hankook biotop - *Lactobacillus acidophilus*, 874
Hanlimdesona Nasal - *Budesonid*, 274
Hanlimfumeron - *Fluorometholon*, 680
Hanluro - *Fluorometholon*, 680
Hanobaek - *Alpha tocopherol*, 165
Hanodimenal - *Dimenhydrinat*, 536
Hanotrypsin - *Chymotrypsin*, 382
Hanpezon Inj. - *Cefoperazon natri*, 354
Hanpromox - *Amoxicilin*, 188
Hanproxy - *Amoxicilin*, 188
Hansazol 40MG - *Pantoprazol*, 1115
Hantaxim - *Ceftriaxon*, 371
Hanvidon - *Povidon iod*, 1166
Hanxicam - *Meloxicam*, 940
Hanxi-drol Inj. - *Methylprednisolon*, 969
Hapacol - *Paracetamol*, 1118
Hapacol 80 - *Paracetamol*, 1118
Hapacol 150 - *Paracetamol*, 1118
Hapacol 250 - *Paracetamol*, 1118
Hapacol 325 - *Paracetamol*, 1118
Hapacol 500 - *Paracetamol*, 1118
Hapacol 650 - *Paracetamol*, 1118
Hapacol Blue - *Paracetamol*, 1118
Hapacol EZ - *Paracetamol*, 1118
Hapacol XL - *Paracetamol*, 1118
Hapacol XN - *Paracetamol*, 1118
Happi - *Rabeprazol*, 1228
Harbitaxime - *Cefotaxim*, 357
Harcsepime - *Cefepim*, 348
Harine - *Alverin citrat*, 172
Hartame - *Cefotaxim*, 357
Harzime - *Ceftazidim*, 368
Harzong Injection - *Cefazolin*, 343
Hasalbu - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
Hasalfast - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
Hasancetam 400 - *Piracetam*, 1159
Hasancetam 800 - *Piracetam*, 1159
Hasancip 250 - *Ciprofloxacin*, 394
Hasancip 500 - *Ciprofloxacin*, 394
Hasanclar MR - *Clarithromycin*, 404
Hasanloc 40 - *Pantoprazol*, 1115
Hasanlor 5 - *Amlodipin*, 187
Hasitec 10 - *Enalapril*, 582
Hasitec 5 - *Enalapril*, 582
Hasopid 15 - *Pioglitazon*, 1151
Hasopid 30 - *Pioglitazon*, 1151
Hatabtrypsin - *Chymotrypsin*, 382
Hatafluna - *Fluocinolon acetonid*, 679
Hatalbena - *Albendazol*, 150
Hatamintox - *Pyrantel*, 1213
Hatasten - *Clotrimazol*, 452
Hataszel - *Trimetazidin*, 1412
Hatrenol 5 - *Flunarizin*, 678
Hatrizol - *Ceftriaxon*, 371
Hawoncoxicam - *Meloxicam*, 940
Hawonerixon - *Eperison hydrochlorid*, 592
HawonFetormin - *Metformin*, 955
Hawonglize - *Gliclazid*, 729
Hawonneopenem - *Imipenem và thuốc ức chế enzym*, 800
Hawontriaxone - *Ceftriaxon*, 371
Hazidol - *Haloperidol*, 763
Hazin 125 - *Cefuroxim*, 375
Hazin 250 - *Cefuroxim*, 375
Hazin 500 - *Cefuroxim*, 375
Heabene - *Flunarizin*, 678
Heacipro - *Ciprofloxacin*, 394
Healmoxy - *Amoxicilin*, 188
Hearef tab - *Captopril*, 314
Heberbiovac HB - *Vắc xin viêm gan B tái tổ hợp*, 1449
Hecavas 10 - *Enalapril*, 582
Hecavas 5 - *Enalapril*, 582
Hefunar - *Flunarizin*, 678
Helcrosin - *Amoxicilin*, 188
Helinzole - *Omeprazol*, 1080

- Helirab-10 - **Rabeprazol**, 1228
 Helirab-20 - **Rabeprazol**, 1228
 Helisec - **Pantoprazol**, 1115
 Helmintox - **Pyrantel**, 1213
 Helmzole Chewalbe - **Albendazol**, 150
 Hemapo - **Erythropoietin**, 611
 Hemasite - **Bupivacain hydrochlorid**, 276
 Hemax - **Erythropoietin**, 611
 Hemfibrat - **Fenofibrat**, 652
 Hemoprep - **Phenylephrin hydrochlorid**, 1142
 Hemoprevent - **Phenylephrin hydrochlorid**, 1142
 Henseki - **Cefuroxim**, 375
Heparin, 767
 Hepariv - **Entecavir**, 589
 Heparma - **Arginin**, 205
 Hepasig 400 - **Ribavirin**, 1240
 Hepasig 500 - **Ribavirin**, 1240
 Hepasyzin - **Arginin**, 205
 Hepathin - **Methionin**, 962
 Hepatitis B immune globulin - **Globulin miễn dịch kháng viêm gan B**, 739
 Hepatymo - **Tenofovir**, 1335
 Hepavax-Gene - **Vắc xin viêm gan B tái tổ hợp**, 1449
 Hepavudin - **Lamivudin**, 876
 Hepazol - **Tenofovir**, 1335
 Hepotil 100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Heptamax - **Azithromycin**, 227
 Heptavir - **Lamivudin**, 876
 Herbesser - **Diltiazem**, 533
 Herbesser 60 - **Diltiazem**, 533
 Herbesser R100 - **Diltiazem**, 533
 Herbesser R200 - **Diltiazem**, 533
 Herceptin - **Trastuzumab**, 1402
 Herperax - **Aciclovir**, 114
 Herpevir - **Aciclovir**, 114
 Herxam Cap. - **Acid tranexamic**, 139
 Hesorin - **Heparin**, 767
 Heterocef 100 - **Cefixim**, 351
 Heterocef 200 DT - **Cefixim**, 351
 Hexicof Capsule - **Cefadroxil**, 332
 Hexidoxime - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Hexidoxime-100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Hexidoxime-200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Hi - Glucose 50 - **Acarbose**, 103
 Hiamirow - **Gliclazid**, 729
 Hiberix - **Vắc xin Haemophilus influenzae typ B cộng hụt**, 1433
 Hiconcil - **Amoxicillin**, 188
 Higas - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*, 285
 Highcera - **Cetirizine hydrochloride**, 381
 High-Pril - **Enalapril**, 582
 Hiloft - **Sertraline**, 1283
 Hiloxin - **Ceftriaxone**, 371
 Hipen 500 - **Amoxicillin**, 188
 Hipoflox - **Ofloxacin**, 1076
 Hipolixan - **Gemfibrozil**, 718
 Hiquin - **Clopidogrel**, 425
 Hismedan - **Trimetazidine**, 1412
 Hisradincelsius - **Loratadine**, 923
 Histac Evt - **Ranitidine**, 1232
 Histaloc 120 - **Fexofenadine hydrochloride**, 657
 Histaloc 60 - **Fexofenadine hydrochloride**, 657
 Histamed - **Cetirizine hydrochloride**, 381
 Histofen 60 - **Fexofenadine hydrochloride**, 657
 Histofen 120 - **Fexofenadine hydrochloride**, 657
 Histofen 180 - **Fexofenadine hydrochloride**, 657
 Histotoc - **Clorpheniramine**, 445
 Histrelin - **Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin**, 1372
 Hi-Trol - **Cetirizine hydrochloride**, 381
 Hivent - **Salbutamol (dùng trong hô hấp)**, 1262
 Hivir - **Lamivudine**, 876
 Hivuladin - **Lamivudine**, 876
 Hixonat - **Folinic acid**, 694
 Hobacflo - **Ofloxacin**, 1076
 HoeBeprosone - **Betamethasone**, 252
 Hoecandazole - **Clotrimazole**, 452
 HoeCloderm - **Clobetasol propionate**, 411
 HoeTramsone - **Triamcinolone**, 1407
 Holacin Tab. - **Levofloxacin**, 890
 Holdacef - **Cefadroxil**, 332
 Holdacef 500 - **Cefadroxil**, 332
 Holdacid 30 - **Lansoprazole**, 879
 Holdafix - **Cefixime**, 351
 Holdafix 100 - **Cefixime**, 351
 Holdafix 200 - **Cefixime**, 351
 Holoxan - **Ifosfamide**, 792
Homatropine hydrobromide, 770
 Homatropine hydrobromide - **Homatropine hydrobromide**, 770
 Homtamin Beauty - **Alpha tocopherol**, 165
 Hỗn dịch Bivaltax - **Loratadine**, 923
 Honfur - **Cefuroxime**, 375

- Hormedi 40 - *Methylprednisolon*, 969
 Hoselium - *Flunarizin*, 678
 Hoseolac - *Lactobacillus acidophilus*, 874
 Hospira Docetaxel - *Docetaxel*, 555
 Hospizoll - *Midazolam*, 986
 Hotanol - *Paracetamol*, 1118
 Hotemin - *Piroxicam*, 1160
 Hovid Ricam-10 - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 H-Peran - *Metoclopramide*, 973
 HP-Prednisolon - *Prednisolon*, 1173
 H-Rodon - *Risperidon*, 1249
 HTP-Encémin - *Nimodipin*, 1060
 Huaten - *Netilmicin*, 1042
 Hubic inj. - *Acid tranexamatic*, 139
 Hucebo - *Netilmicin*, 1042
 Huceti - *Ciprofloxacin*, 394
 HuCLARI 500 - *Clarithromycin*, 404
 Hudizim Inj. - *Ceftazidim*, 368
 Huforatame - *Cefoperazon natri*, 354
 Huforazone - *Cefoperazon natri*, 354
 Hufotaxime - *Cefotaxim*, 357
 Huftil Inj. - *Netilmicin*, 1042
 Huhajo - *Hydrocortison*, 779
 Huhylase - *Hyaluronidase*, 773
 Hulevo 750 - *Levofloxacin*, 890
 Human Albumin Baxter - *Albumin*, 152
 Human Albumin Behring, muối thấp - *Albumin*, 152
 Human Albumin Biotest - *Albumin*, 152
 Human Albumin Grifols - *Albumin*, 152
 Human Albumin Octapharma - *Albumin*, 152
 Human menopausal gonadotropin - *Gonadotropin*, 756
 Humiceta - *Piracetam*, 1159
 Huminjung Tabs. - *Clarithromycin*, 404
 Hunidine - *Ranitidin*, 1232
 Huobi Granule - *Lactobacillus acidophilus*, 874
 Huons Dexamethasone Disodium Phosphate - *Dexamethason*, 500
 Huonsfradin Injection - *Cefradin*, 366
 Huonsfuroxime Injection - *Cefuroxim*, 375
 Huonsmiraxon - *Ceftriaxon*, 371
 Huonsmycine - *Lincomycin hydrochlorid*, 905
 Huonsnovax - *Cefotaxim*, 357
 Huonstide - *Ceftazidim*, 368
 Huotasim - xem *Simvastatin* - *Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Huotob - *Tobramycin*, 1392
 Huoxime - *Cefuroxim*, 375
 Hupiem Inj. - *Cefotaxim*, 357
 Hurmat - *Captopril*, 314
 Hutaxon - *Ceftriaxon*, 371
 Hutecspharmlacstinal - *Lactobacillus acidophilus*, 874
 Huteladin - *Sulpirid*, 1314
 Hutevir - *Aciclovir*, 114
 Hutiam - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
 Hutocin - *Acid tranexamatic*, 139
 Hutrarpain - *Tramadol hydrochlorid*, 1400
 Huyết thanh kháng nọc rắn, 771
 Hướng dẫn sử dụng Dược thư quốc gia Việt Nam, 39
 Hvcefu - *Cefuroxim*, 375
 Hwaclor Cap. - *Cefaclor*, 329
 Hwadox Inj - *Cefepim*, 348
 Hwafix - *Cefixim*, 351
 Hwaxil Capsules - *Cefadroxil*, 332
 Hwaxim Inj. - *Cefuroxim*, 375
 Hwazim Inj - *Ceftazidim*, 368
 Hwazon Inj. - *Cefoperazon natri*, 354
 Hyadase - *Hyaluronidase*, 773
 Hyadase 6200 - *Hyaluronidase*, 773
 Hyaluronidase, 773
 Hyaron 400 - *Albendazol*, 150
 Hycid-20 - *Omeprazol*, 1080
 Hydralazin, 775
 Hydralazine - *Hydralazin*, 775
 Hydrochlorothiazide - *Hydrochlorothiazid*, 777
 Hydrochlorothiazid, 777
 Hydrocolacyl - *Prednisolon*, 1173
 Hydrocortison, 779
 Hydrocortisone - *Hydrocortison*, 779
 Hydrocortisone - Teva - *Hydrocortison*, 779
 Hydrocortisone sodium succinate - *Hydrocortison*, 779
 Hydrocortison-Richter - *Hydrocortison*, 779
 Hydrogen peroxid, 781
 Hydrogen peroxide - *Hydrogen peroxid*, 781
 Hydromark 100 - *Hydrocortison*, 779
 Hydroxycarbamid, 782
 Hydroxycarbamide - *Hydroxycarbamid*, 782
 Hydroxyurea - *Hydroxycarbamid*, 782
 Hydroxyzin (hydrochlorid và pamoat), 784
 Hydroxyzine (hydrochloride and pamoate) - *Hydroxyzin (hydrochlorid và pamoat)*, 784
 Hylase "Dessau" 150 I.U. - *Hyaluronidase*, 773
 Hylos - *Losartan*, 927
 Hyperzeprin 10 - *Benazepril*, 242

Hyperzeprin 20 - *Benazepril*, 242
 Hyperzeprin 5 - *Benazepril*, 242
 Hypezin - *Erythromycin*, 607
 Hypnovel - *Midazolam*, 986
 Hypolip-10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA Reductase*, 285
 Hypolip-20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA Reductase*, 285
 Hypolluric - *Alopurinol*, 162
 Hypotex Tab. - *Captopril*, 314
 Hysart - *Candesartan cilexetil*, 304
 Hysdin - *Loratadin*, 923
 Hytenol - *Carvedilol*, 327

I

Ibadaline - *Clindamycin*, 407
 Iba-Mentin - *Amoxicillin và kali clavulanat*, 192
 Ibartain - *Irbesartan*, 835
 Ibatavic - *Ibuprofen*, 786
 Ibrafen - *Ibuprofen*, 786
 Ibrafen 200 - *Ibuprofen*, 786
 Ibrafen 400 - *Ibuprofen*, 786
 Ibrafen 600 - *Ibuprofen*, 786
 Ibuactive - *Ibuprofen*, 786
 Ibucare - *Ibuprofen*, 786
 Ibucin - *Ibuprofen*, 786
 Ibucine 400 - *Ibuprofen*, 786
 Ibucine 600 - *Ibuprofen*, 786
 Ibdolor - *Ibuprofen*, 786
 Ibufen D - *Ibuprofen*, 786
 Ibufene choay - *Ibuprofen*, 786
 Ibuflam-400 - *Ibuprofen*, 786
 Ibumed 200 - *Ibuprofen*, 786
 Ibumed 400 - *Ibuprofen*, 786
 Ibumed 600 - *Ibuprofen*, 786
 Ibupental - *Ibuprofen*, 786
Ibuprofen, 786
 Ibuprofen 200 - *Ibuprofen*, 786
 Ibuprofen 400 - *Ibuprofen*, 786
 Ibuprofen 600 - *Ibuprofen*, 786
 Ibuprofen Stada - *Ibuprofen*, 786
 Ibusof 200 - *Ibuprofen*, 786
 Ibusof 400 - *Ibuprofen*, 786
 Icozole - *Itraconazol*, 849
 Ictit - *Desloratadin*, 497
 Idarubicin hydrochloride - *Idarubicin hydrochlorid*, 789

Idarubicin hydrochlorid, 789
 Idatriл - *Imidapril*, 797
 Idium - *Loperamid*, 918
Idoxuridin, 790
 Idoxuridine - *Idoxuridin*, 790
 Ifetab - *Ibuprofen*, 786
 Ifex - *Cefixim*, 351
 Ifex Cap. - *Cefixim*, 351
 Ificef-1000 - *Ceftriaxon*, 371
 Ifimol - *Paracetamol*, 1118
 Ifimycin-250 - *Clarithromycin*, 404
 Ifimycin-500 - *Clarithromycin*, 404
 Ifistatin 10 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Ifixime - *Cepodoxim proxetil*, 363
Ifosfamid, 792
 Ifosfamide - *Ifosfamid*, 792
 Ifoslib - *Ifosfamid*, 792
 I-Gesic - *Diclofenac*, 515
 Iklind-150 - *Clindamycin*, 407
 Iklind-300 - *Clindamycin*, 407
 Ikobig-1000 - *Metformin*, 955
 Ikobig-500 - *Metformin*, 955
 Ikobig-850 - *Metformin*, 955
 Ikocef-100 DT - *Cefixim*, 351
 Ikocif-200 - *Cepodoxim proxetil*, 363
 Ikocox-100 - *Celecoxib*, 379
 Ikodrax - *Cefadroxil*, 332
 Ikofate - *Sucralfat*, 1310
 Ikolam - *Lamivudin*, 876
 Ikologic - *Gliclazid*, 729
 Ikolos-25 - *Losartan*, 927
 Ikolos-50 - *Losartan*, 927
 Ikomel - *Meloxicam*, 940
 Ikopir-800 - *Piracetam*, 1159
 Ikoquin-500 - *Ciprofloxacin*, 394
 Ikorib-500 - *Ribavirin*, 1240
 Ikorin - 300 - *Ranitidin*, 1232
 Ikorox-150 - *Roxithromycin*, 1260
 Ikotiz 2 - *Tizanidin hydrochlorid*, 1390
 Ikotiz 4 - *Tizanidin hydrochlorid*, 1390
 Ikovir-200 - *Aciclovir*, 114
 Ikovir-400 - *Aciclovir*, 114
 Icoxib-100 - *Celecoxib*, 379
 Icoxib-200 - *Celecoxib*, 379
 Ilaming - *Cefuroxim*, 375

Ilanelo - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Ilascin - *Imipenem và thuốc úc ché enzym*, 800
 Ilclor - *Cefaclor*, 329
 Ildonglostatin tab - xem *Lovastatin - Các chất úc ché HMG - CoA reductase*, 285
 Ileffexime - *Oflloxacin*, 1076
 Ileffexime Otic - *Oflloxacin*, 1076
 Ilhicolor - *Cefaclor*, 329
 Iljincefuroxime - *Cefuroxim*, 375
 Illceoxime - *Oflloxacin*, 1076
 Illixime - *Oflloxacin*, 1076
 Ilpobio - *Aciclovir*, 114
 Ilratam - *Piroxicam*, 1160
 Ilsolu - *Piracetam*, 1159
 Imarex - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
Imatinib, 794
 Im-Cil - *Imipenem và thuốc úc ché enzym*, 800
 Imecapto - *Captopril*, 314
 Imecystine - *Acetylzystein*, 111
 Imedipin - *Amlodipin*, 187
 Imedoman - *Cefamandol*, 339
 Imedoxim 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Imedoxim 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Imeflox - *Levofloxacin*, 890
 Imefocef - *Cefoperazon natri*, 354
 Imefradin - *Cefradin*, 366
 Imefradin 125 - *Cefradin*, 366
 Imefradin 250 - *Cefradin*, 366
 Imefradin 500 - *Cefradin*, 366
 Imenoopyl - *Piracetam*, 1159
 Imepime - *Cefepim*, 348
 Imetiam - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
 Imetoxim - *Cefotaxim*, 357
 Imetriazon - *Ceftriaxon*, 371
 Imexime 100 - *Cefixim*, 351
 Imexime 200 - *Cefixim*, 351
 Imexime 50 - *Cefixim*, 351
 Imexofen - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Imezidim - *Ceftazidim*, 368
 Imezin - *Cefazolin*, 343
 Imidagi 10 - *Imidapril*, 797
 Imidagi 5 - *Imidapril*, 797
Imidapril, 797
 Iminam - *Imipenem và thuốc úc ché enzym*, 800
 Iminen - *Imipenem và thuốc úc ché enzym*, 800
 Imipenem and Cilastatin - *Imipenem và thuốc úc ché enzym*, 800

Imipenem and enzyme inhibitor - *Imipenem và thuốc úc ché enzym*, 800
 Imipenem Glomed I.V - *Imipenem và thuốc úc ché enzym*, 800
Imipenem và thuốc úc ché enzym, 800
Imipramin, 802
 Imipramine - *Imipramin*, 802
 Imisun - *Imipenem và thuốc úc ché enzym*, 800
 Immune globulin, IM - *Globulin miễn dịch tiêm bắp*, 742
 Immune globulin, IV - *Globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch*, 744
 Imoboston - *Loperamid*, 918
 Imodium - *Loperamid*, 918
 Imovax Polio - *Vắc xin bại liệt bất hoạt*, 1425
 Imtinix - *Ceftriaxon*, 371
 Imutac - *Tacrolimus*, 1321
 Inakin - *Amikacin*, 176
 Inatzid - *Isoniazid*, 841
 Inbionetcefozim - *Ceftazidim*, 368
 Inbionetceftil - *Cefuroxim*, 375
 Inbionetceroxil Capsule - *Cefadroxil*, 332
 Inbionetincef Capsule - *Cefradin*, 366
 Inbionetinfixim - *Cefixim*, 351
 Inbionettora - *Tobramycin*, 1392
 Incarxol - *Norfloxacin*, 1069
 Incef-200 - *Cefixim*, 351
 Incenat 250 - *Cefuroxim*, 375
 Incenat 500 - *Cefuroxim*, 375
 Incerex 100 - *Celecoxib*, 379
 Incerex 200 - *Celecoxib*, 379
 Incevirin - *Ribavirin*, 1240
 Incefix 200 - *Cefixim*, 351
 Incefix sachet - *Cefixim*, 351
 Inclar 250 - *Clarithromycin*, 404
 Inclar DS 125 - *Clarithromycin*, 404
 Inclar OD - *Clarithromycin*, 404
 Indapa SR - *Indapamid*, 804
Indapamid, 804
 Indapamide - *Indapamid*, 804
 Indapen - *Indapamid*, 804
 Indatab SR - *Indapamid*, 804
 Indcefta - *Ceftazidim*, 368
 Indclav 375 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Indclav 625 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Indform 500 - *Metformin*, 955
 Indform 850 - *Metformin*, 955

- Indinavir Stada - *Indinavir sulfat*, 806
Indinavir sulfat, 806
 Indinavir sulfate - *Indinavir sulfat*, 806
 Indivir- 400 - *Indinavir sulfat*, 806
 Indizrac - *Ibuprofen*, 786
 Indocollyre - *Indomethacin*, 808
 Indoflam - *Indomethacin*, 808
 Indogrel 75 - *Clopidogrel*, 425
 Indometacin - *Indomethacin*, 808
Indomethacin, 808
 Indopril 10 - *Imidapril*, 797
 Indopril 5 - *Imidapril*, 797
 Indsar 8 - *Candesartan cilexetil*, 304
 Infra - Ralgan - *Paracetamol*, 1118
 Infartan 75 - *Clopidogrel*, 425
 Infecin - *Spiramycin*, 1299
 Infizone - *Ceftriaxon*, 371
 Inflex Kid - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Infud - *Terbinafin hydrochlorid*, 1340
 Inimod - *Nimodipin*, 1060
 Injectam - S - *Piracetam*, 1159
 Injectam-S12 - *Piracetam*, 1159
 Inmelox-7.5 - *Meloxicam*, 940
 Inmelox-15 - *Meloxicam*, 940
 Inno-Tax - *Cefotaxim*, 357
 Inno-Zidime - *Ceftazidim*, 368
 Inoject - *Dobutamin*, 553
 Inolanfra - *Lansoprazol*, 879
 Inomsec - *Omeprazol*, 1080
 Inopan - *Dopamin*, 562
 Inopantine - *Arginin*, 205
 Inosert-50 - *Sertralin*, 1283
 Inosert-100 - *Sertralin*, 1283
 Inoxel Inj. - *Paclitaxel*, 1105
 Inpalix - *Indapamid*, 804
 Inpinem Inj. - *Meropenem*, 950
 Inpizide - *Glipizid*, 733
 Insugen-30/70 (Biphasic) - *Insulin*, 810
 Insugen-N (NPH) - *Insulin*, 810
 Insugen-R (Regular) - *Insulin*, 810
 Insulatard FlexPen - *Insulin*, 810
 Insulatard HM - *Insulin*, 810
 Insulidd 30:70 - *Insulin*, 810
 Insulidd N - *Insulin*, 810
Insulin, 810
 Insunova-30/70 (Biphasic) - *Insulin*, 810
 Insunova-N (NPH) - *Insulin*, 810
 Insunova-R (Regular) - *Insulin*, 810
 Insutazone - *Pioglitazon*, 1151
 Inta-GB 600 - *Gabapentin*, 705
 Inta-GB 800 - *Gabapentin*, 705
 Intalopram 10 - *Escitalopram*, 614
 Intas Cytax 100 - *Paclitaxel*, 1105
 Intas Cytax 30 - *Paclitaxel*, 1105
 Intas FCN 150 - *Fluconazol*, 666
 Intas Flunil-20 - *Fluoxetin*, 684
 Intas Lan- 30 - *Lansoprazol*, 879
 Intas Radium 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Intas Ranloc- 150 - *Ranitidin*, 1232
 Intas Roxitas 150 - *Roxithromycin*, 1260
 Intas Simtas-10 - xem *Simvastatin* - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
 Intas Simtas-20 - xem *Simvastatin* - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
 Intasclamo - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Intasexim - *Cefalexin*, 334
 Intasmerex-500 - *Methotrexat*, 962
 Intasmox - *Amoxicilin*, 188
 Inta-TS 100 - *Sumatriptan*, 1316
 Intaxel - *Paclitaxel*, 1105
 Interamox - *Amoxicilin*, 188
Interferon alfa, 816
 Interferol alfa - 2a - *Interferon alfa*, 816
 Interferon alfa natural - *Interferon alfa*, 816
Interferon beta, 821
 Interferon beta - 1a - *Interferon beta*, 821
 Interferon beta - 1b - *Interferon beta*, 821
 Interferon beta natural - *Interferon beta*, 821
 Interfixim 100 - *Cefixim*, 351
 Interfixim 200 - *Cefixim*, 351
 Interleukin-2 tái tổ hợp - *Aldesleukin*, 154
 Intermedic Nalidixic Acid - *Acid nalidixic*, 134
 Interzincie - *Ceftazidim*, 368
 Intes - *Acetylcystein*, 111
 Intesatron - *Ondansetron*, 1082
 Intestaid - *Nhôm phosphat*, 1048
 Intolacin - *Tobramycin*, 1392
Intralipid, 824
 Intrazoline - *Cefazolin*, 343
 IntronA - *Interferon alfa*, 816
 Invanz - *Ertapenem natri*, 605
 Invirase - *Saquinavir*, 1268
 Invoril - *Enalapril*, 582
 Iobet - *Betaxolol*, 254

- Iobitridol**, 825
Iodamid meglumin, 827
Iohexol, 830
Iopanoic acid - *Acid iopanoic*, 131
Ioxaglic acid - *Acid ioxaglic*, 132
Ioxol - *Iohexol*, 830
I-pain - *Ibuprofen*, 786
I-pain forte - *Ibuprofen*, 786
Ipcatenolon-50 - *Atenolol*, 219
Ipcazifast-250 - *Azithromycin*, 227
Ipcazifast-500 - *Azithromycin*, 227
Ipentol Controlled-release F.C. Tab - *Pentoxifylin*, 1129
Ipratropium bromid, 833
Ipratropium bromide - *Ipratropium bromid*, 833
Ipravent - *Ipratropium bromid*, 833
Iba-mentin - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
I.P. Zinab - *Cefuroxim*, 375
Iratac - *Ibuprofen*, 786
Irbesartan, 835
Irbesartan 150 - *Irbesartan*, 835
Irbesartan 300 - *Irbesartan*, 835
Irbesartan 75 - *Irbesartan*, 835
Irbesartan OPV - *Irbesartan*, 835
Irbesartan Stada - *Irbesartan*, 835
Irbevant 150 - *Irbesartan*, 835
Irbevel 150 - *Irbesartan*, 835
Irino - *Irinotecan*, 837
Irinogen - *Irinotecan*, 837
Irinotecan, 837
Irinotecan “Ebewe” - *Irinotecan*, 837
Irinotecan Teva - *Irinotecan*, 837
Irinotel - *Irinotecan*, 837
Iritecin - *Irinotecan*, 837
Irnocam 100 - *Irinotecan*, 837
Irnocam 40 - *Irinotecan*, 837
Irsatim 150 - *Irbesartan*, 835
Irsatim 300 - *Irbesartan*, 835
Irsatim 75 - *Irbesartan*, 835
Isobid - *Isosorbid dinitrat*, 846
Isofluran, 839
Isoflurane - *Isofluran*, 839
Isoflurane-USP - *Isofluran*, 839
Isoin - *Acid valproic*, 140
Isoniazid, 841
Isoniazid 150 - *Isoniazid*, 841
Isoniazid Nic - *Isoniazid*, 841
Isoniazid PD - *Isoniazid*, 841
Isoniazid Tablets BP - *Isoniazid*, 841
Isoprenalin, 844
Isoprenaline - *Isoprenalin*, 844
Isoproterenol - *Isoprenalin*, 844
Isosorbid dinitrat, 846
Isosorbid, 845
Isosorbide - *Isosorbid*, 845
Isosorbide dinitrate - *Isosorbid dinitrat*, 846
Isosorbide Dinitrate Tabs - *Isosorbid dinitrat*, 846
Isotic Moxicin - *Moxifloxacin hydrochlorid*, 1011
Isotic quiflocin - *Ciprofloxacin*, 394
Isradipin, 847
Isradipine - *Isradipin*, 847
Isrip - *Risperidon*, 1249
Istrax - *Itraconazol*, 849
Itacona - *Irinotecan*, 837
Itadixic - *Acid nalidixic*, 134
Itamekacin - *Amikacin*, 176
Itaspor - *Itraconazol*, 849
Itcure - *Itraconazol*, 849
Ithevic - *Piroxicam*, 1160
Itracap - *Itraconazol*, 849
Itracole - *Itraconazol*, 849
Itraconazol, 849
Itraconazole - *Itraconazol*, 849
Itramir - *Itraconazol*, 849
Itranox - *Itraconazol*, 849
Itranstad - *Itraconazol*, 849
Itratil - *Itraconazol*, 849
Itraxcop - *Itraconazol*, 849
Itrazol - *Itraconazol*, 849
Itrex - *Itraconazol*, 849
Ivepred 1000 - *Methylprednisolon*, 969
Ivepred 500 - *Methylprednisolon*, 969
Ivermectin, 851
Ivermectin Nic - *Ivermectin*, 851
IVF-C - xem *Chorionic gonadotropin - Gonadotropin*, 756
Ivis Cloram - *Cloramphenicol*, 431
Ivis Levofloxacin - *Levofloxacin*, 890
Ivis Oflo - *Ofloxacin*, 1076
Ivis oflo - *Ofloxacin*, 1076
Ivis Salty - *Natri clorid*, 1030
Ixifast -200 - *Cefixim*, 351
Izirnate - *Cefuroxim*, 375
Izol - Fungi - *Itraconazol*, 849
Izolmarksans - *Itraconazol*, 849

J

Jacky 20 - *Esomeprazol*, 619
 Jadox 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Jadox 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Jait - *Clobetasol propionat*, 411
 Januvia - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Japanese encephalitis vaccine, inactivated - *Vắc xin viêm não Nhật Bản bất hoạt*, 1451
 Japanese Encephalitis Vaccine-GCC (J.E.V-GCC) - *Vắc xin viêm não Nhật Bản bất hoạt*, 1451
 Jayson -Cefadroxil - *Cefadroxil*, 332
 Jebevax - *Vắc xin viêm não Nhật Bản bất hoạt*, 1451
 Jefrexomin Tab. - *Cefuroxim*, 375
 Jeil P-Cetam - *Piracetam*, 1159
 Jekukfixim - *Cefixim*, 351
 Jekuktaxim Inj. - *Cefotaxim*, 357
 Jekuktrax Inj. - *Ceftriaxon*, 371
 Jekukvalco Inj - *Vancomycin*, 1455
 Jenimax - *Amoxicillin và kali clavulanat*, 192
 Jetronacin inj - *Tobramycin*, 1392
 JEVAX - *Vắc xin viêm não Nhật Bản bất hoạt*, 1451
 Jewell - *Mirtazapin*, 993
 Jin Yang Clivix Tablets - *Clopidogrel*, 425
 Jincyte - *Filgrastim*, 659
 Jinsino - *Lisinopril*, 910
 Jintes 500mg Tab. - *Metformin*, 955
 Jintrotide - *Octreotide acetate*, 1072
 Jinvasta - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 JinyangRaktol - *Lactobacillus acidophilus*, 874
 Joeton - *Cefuroxim*, 375
 Jonfa - *Zolpidem*, 1493
 Jonghepa - *Arginin*, 205
 Jordapol - *Paracetamol*, 1118
 Judgen - *Nizatidine*, 1063
 Jufax inj 300 - *Iohexol*, 830
 Jufax inj 350 - *Iohexol*, 830
 Juvecox 200 - *Celecoxib*, 379

K

Kaccefo - *Cefotaxim*, 357
 Kaccetri - *Ceftriaxon*, 371
 Kacerin - *Cetirizine hydrochloride*, 381
 Kacetam - *Piracetam*, 1159
 Kaciflox - *Moxifloxacin hydrochloride*, 1011

Kacina - *Amikacin*, 176
 Kacipro - *Ciprofloxacin*, 394
 Kacystein - *Acetylcysteine*, 111
 Kaderox-250 - *Cefuroxime*, 375
 Kaduzol 200mg cap - *Norfloxacin*, 1069
 Kaduzol 400mg Tab - *Norfloxacin*, 1069
 Kafencort - *Triamcinolon*, 1407
 Kaflovo - *Levofloxacin*, 890
 Kafotax-1000 - *Cefotaxim*, 357
 Kagasdine - *Omeprazol*, 1080
 Kahepa - *Arginin*, 205
 Kalbezar - *Gemcitabine hydrochloride*, 716
 Kalcogen - *Filgrastim*, 659
 Kalecin - *Clarithromycin*, 404
 Kalecin 250 - *Clarithromycin*, 404
 Kalecin 500 - *Clarithromycin*, 404
 Kaletra - *Lopinavir và ritonavir*, 919
 Kali clorid, 853
 Kali iodid, 855
 Kalidren - *Diclofenac*, 515
 Kaloxacin - *Oftloxacin*, 1076
 Kalxetin - *Fluoxetin*, 684
 Kamcilin - *Amoxicillin và kali clavulanate*, 192
 Kamelox - *Meloxicam*, 940
 Kamox DS Amoxicillin - *Amoxicillin*, 188
 Kanamycin, 856
 Kanamycin acid sulphate for injection BP - *Kanamycin*, 856
 Kanamycin Sulfate - *Kanamycin*, 856
 Kanamycin-Pos - *Kanamycin*, 856
 Kanamycin sulphate - *Kanamycin*, 856
 Kananeo Inj. - *Kanamycin*, 856
 Kangfixim - *Cefixim*, 351
 Kanocid - *Piroxicam*, 1160
 Kanpo - *Sulpiride*, 1314
 Kantacid - *Ranitidine*, 1232
 Kaperamid - *Loperamide*, 918
 Kapodez - *Diclofenac*, 515
 Kaprocin - *Ciprofloxacin*, 394
 Kardak 10 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Kardak 20 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Kardak 40 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Kardak 5 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Kasparin - *Alverine citrate*, 172

- Katecid - *Tenoxicam*, 1336
Katrozax - *Azithromycin*, 227
Katrypsin - *Chymotrypsin*, 382
Kavifort - *Gabapentin*, 705
Kaxacin - *Norfloxacin*, 1069
Kazaston Caps. - *Azithromycin*, 227
Kazmeto - *Rabeprazol*, 1228
Kazolin - *Cefazolin*, 343
Kaztexim - *Cepodoxim proxetil*, 363
Kbcetiam injection - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
Kbclor - *Cefaclor*, 329
Kbdime Injection - *Ceftazidim*, 368
Kbfroxime - *Cefuroxim*, 375
Kbtafuzone - *Cefoperazon natri*, 354
Kbtaxime - *Cefotaxim*, 357
Kbtriaxone - *Ceftriaxon*, 371
Keepim - *Cepodoxim proxetil*, 363
K-Cort - *Triamcinolon*, 1407
Kdxene - *Cefuroxim*, 375
Kecam - *Piroxicam*, 1160
Kefcin 125 - *Cefaclor*, 329
Kefcin 250 - *Cefaclor*, 329
Kefcin 375 - *Cefaclor*, 329
Kefcin 500 - *Cefaclor*, 329
Kefentech - *Ketoprofen*, 865
Keflor - *Cefaclor*, 329
Kefloxin - *Cefadroxil*, 332
Kefodoc-100 - *Cepodoxim proxetil*, 363
Kefodox 100 - *Cepodoxim proxetil*, 363
Kefodox-200 - *Cepodoxim proxetil*, 363
Kefotax - *Cefotaxim*, 357
Kefstar - *Cefuroxim*, 375
Keftazim - *Ceftazidim*, 368
Keftizox-100 - *Cepodoxim proxetil*, 363
Keftizox-200 - *Cepodoxim proxetil*, 363
Keftizox-50 - *Cepodoxim proxetil*, 363
Kefugil - *Ketoconazol*, 861
Kefurox 250 - *Cefuroxim*, 375
Kefuroxil 250 - *Cefuroxim*, 375
Kelac - *Ketoconazol*, 861
Kem bôi da AVI-O5 - *Retinol*, 1238
Kem Trozimed - *Calcipotriol*, 300
Kem Zonaarme - *Aciclovir*, 114
Kemal - *Naloxon*, 1018
Kemivir - *Aciclovir*, 114
Kemocarb - *Carboplatin*, 325
Kenec Inj - *Cefotaxim*, 357
Kensivit - *Alpha tocopherol*, 165
Kentax - *Ketoconazol*, 861
Kepain inj - *Ketoprofen*, 865
Kephazon - *Cefoperazon natri*, 354
Keppra - *Levetiracetam*, 887
Kerifax - *Ketoconazol*, 861
Kerola - *Ketorolac*, 867
Kerola Inj. - *Ketorolac*, 867
Keronbe - *Ketoprofen*, 865
Ketamin, 859
Ketamin Inresa - *Ketamin*, 859
Ketamine - *Ketamin*, 859
Ketamine - *Ketamin*, 859
Ketamine Hydrochloride injection USP - *Ketamin*, 859
Ketoconazol, 861
Ketoconazole - *Ketoconazol*, 861
Ketodetsu - *Ketorolac*, 867
Ketogesic - *Ketorolac*, 867
Ketohealth - *Ketorolac*, 867
Ketonaz - *Methylprednisolon*, 969
Ketoprofen, 865
Ketorac - *Ketorolac*, 867
Ketorol - *Ketorolac*, 867
Ketorolac, 867
Ketorolac Larjan - *Ketorolac*, 867
Ketovazol - *Ketoconazol*, 861
Ketoxnic - *Ketoconazol*, 861
Kevizole - *Ketoconazol*, 861
Kevomed 100 - *Cepodoxim proxetil*, 363
Kevomed 200 - *Cepodoxim proxetil*, 363
Kélog - *Ketoconazol*, 861
Kẽm oxyd, 859
Kê đơn thuốc, 40
Kfepime - *Cefepim*, 348
Kfur - *Cefuroxim*, 375
Kháng độc tố bạch hầu, 870
Kiaso Inj. - *Amikacin*, 176
Kidfix - *Cefixim*, 351
Kidfix 200 - *Cefixim*, 351
Kidofadine - *Ceftazidim*, 368
Kidz kream - *Kẽm oxyd*, 859
Kidz kream-46 - *Kẽm oxyd*, 859
Kiisin - *Chymotrypsin*, 382
Kilazo - *Cefalotin*, 337
Kilcort - *Triamcinolon*, 1407

- Kilnem - *Meropenem*, 950
 Kilrab - *Rabeprazol*, 1228
 Kimalu - *Clopidogrel*, 425
 Kimer - *Clopidogrel*, 425
 Kimporm - *Methylprednisolon*, 969
 Kimstatin tabs - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*,
 Kinga - *Metformin*, 955
 Kingxol - *Paclitaxel*, 1105
 Kinolinon - *Ciprofloxacin*, 394
 Kinpodin - *Cefradin*, 366
 Kinzocef - *Propylthiouracil*, 1208
 Kitnemna - *Mebendazol*, 933
 Kivacef 200 - *Cefixim*, 351
 Kivacef sachet - *Cefixim*, 351
 Klacid - *Clarithromycin*, 404
 Klacid Forte - *Clarithromycin*, 404
 Klacid MR - *Clarithromycin*, 404
 Klamentin 250 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Klamentin 500 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Klamentin 625 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Klamex - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Klamex 250 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Klamex 500 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Klaromax - 250 - *Clarithromycin*, 404
 Klaromax-500 - *Clarithromycin*, 404
 Klatrimox - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Klatrimox 625 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Klavunamox - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Klavunamox Bid - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Klavunamox Fort - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Klavunamox Pediatric - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Klerimed - *Clarithromycin*, 404
 Klocedim - *Ceftazidim*, 368
 Klocef - *Cefuroxim*, 375
 Klomeprax - *Omeprazol*, 1080
 Klopenem - *Meropenem*, 950
 Klotacef - *Ceftriaxon*, 371
 Kmoxilin - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 KMS Ciprofloxacin HCl Tab - *Ciprofloxacin*, 394
 KMS Losartan Potassium Tab. - *Losartan*, 927
 Knowful - *Piracetam*, 1159
 Koact 1.2 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Koact 156.25 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Koact 312.50 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Koact 375 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Koceam Inj. - *Cefotaxim*, 357
 Koceim Inj. - *Ceftazidim*, 368
 Kocepo Inj. - *Cefoperazon natri*, 354
 Kocezone - *Imipenem và thuốc ức chế enzym*, 800
 Kodocxe Capsules - *Cefadroxil*, 332
 Kofixir - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Kofixir 120 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Koftazide - *Ceftazidim*, 368
 Kojarcefexil - *Cefadroxil*, 332
 Kojarclinda - *Clindamycin*, 407
 Kolbino - *Oxaliplatin*, 1092
 Kombitropil - *Piracetam*, 1159
 Komkomin - *Omeprazol*, 1080
 Konpim inj. - *Cefepim*, 348
 Kontaxim Inj. - *Cefotaxim*, 357
 Kontiam Inj. - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
 Kopridoxil - *Cefadroxil*, 332
 Koprixacin Inj - *Amikacin*, 176
 Korando - *Paracetamol*, 1118
 Korando 325 - *Paracetamol*, 1118
 Korantrec 10 - *Enalapril*, 582
 Korantrec 5 - *Enalapril*, 582
 Kordroxil Caps. - *Cefadroxil*, 332
 Korea united allopurinol - *Alopurinol*, 162
 Korea United Vancomycin HCl - *Vancomycin*, 1455
 Korea United Vancomycin HCl for Inj. - *Vancomycin*, 1455
 Koridone - *Prednisolon*, 1173
 Korixone Inj. - *Ceftriaxon*, 371
 Koruan - *Eperison hydrochlorid*, 592
 Korucin Tab. - *Oflloxacin*, 1076
 Koruclor cap. - *Cefaclor*, 329
 Korudim Inj. - *Ceftazidim*, 368
 Korus Albendazole Tab - *Albendazol*, 150
 Korus Captopril - *Captopril*, 314
 Korus Prednisolone - *Prednisolon*, 1173
 Kozoxime Inj. - *Cefuroxim*, 375
 Kpm - *Cefepim*, 348
 K-Pime - *Cefepim*, 348
 Kra.cock - *Triamcinolon*, 1407
 Ksart - *Losartan*, 927
 Kuhnplex Tab. - *Enalapril*, 582
 Kukje Axyvax Tab. - *Aciclovir*, 114
 Kukje Lincomycin Inj. - *Lincomycin hydrochlorid*, 905
 Kukje Prednisolone Tab. - *Prednisolon*, 1173
 Kukje-Cimetidine - *Cimetidin*, 389

Kukjekemocin - *Cefaclor*, 329
 Kukjekemocin Dry Syrup - *Cefaclor*, 329
 Kukjemefen - *Meloxicam*, 940
 Kukjetrilcef - *Cefradin*, 366
 Kukjetrona - *Tobramycin*, 1392
 Kuktrim - *Spectinomycin*, 1298
 Kuniclav - *Amoxicillin và kali clavulanat*, 192
 Kunoxy Plus - *Oflaxacin*, 1076
 Kunrolac - *Ketorolac*, 867
 Kupcefin For Inj - *Ceftriaxon*, 371
 Kupcolkin - *Colchicin*, 461
 Kupdina - *Danazol*, 486
 Kupfloxanal - *Oflaxacin*, 1076
 Kupitral - *Itraconazol*, 849
 Kuplinko - *Lincomycin hydrochlorid*, 905
 Kupramickin - *Amikacin*, 176
 Kuptoral - *Fluorouracil*, 682
 Kuptrisone - *Terbinafin hydrochlorid*, 1340
 Kupuniclor - *Cefaclor*, 329
 Kupunistin - *Cisplatin*, 400
 Kutab 10 - *Olanzapin*, 1077
 Kwang Myung Piracetam - *Piracetam*, 1159
 Kwangmyungcefix - *Cefixim*, 351
 Kydheamo - 1B - *Natri bicarbonat*, 1027
 Kyongbo Cefaclor Cap. - *Cefaclor*, 329
 Kyongbo Cefuroxime Inj. - *Cefuroxim*, 375
 Kyseroxin - *Cefuroxim*, 375
 K-Zidime Injection - *Ceftazidim*, 368

L

Labapraz - *Lansoprazol*, 879
Labetalol hydrochlorid, 872
 Labetalol hydrochloride - *Labetalol hydrochlorid*, 872
 Labomin - *Levofloxacin*, 890
 Laborat - *Risperidon*, 1249
 Laboya - *Meropenem*, 950
 Lacbio Pro - *Lactobacillus acidophilus*, 874
 Lacepril - *Lisinopril*, 910
 Lacepril 5 - *Lisinopril*, 910
 Laclomez - *Clarithromycin*, 404
 Lacovir - *Aciclovir*, 114
 Lactat Ringer & Glucose - *Ringer lactat*, 1247
 Lactate Ringer - *Ringer lactat*, 1247
 Lactated ringer - *Ringer lactat*, 1247
 Lactated Ringer's injection - *Ringer lactat*, 1247

Lactated ringer's and dextrose - *Ringer lactat*, 1247
 Lactated Ringer's Injection "Sintong" - *Ringer lactat*, 1247
 Lactated Ringers solution for Intravenous Infusion - *Ringer lactat*, 1247
 Lacticare-HC - *Hydrocortison*, 779
Lactobacillus acidophilus, 874
 Lactoluse Cap - *Lactobacillus acidophilus*, 874
 Lactosorbit - *Sorbitol*, 1294
Lactulose, 875
 Lactulose Stada - *Lactulose*, 875
 Ladexin - *Desloratadin*, 497
 Ladinex - *Lamivudin*, 876
 Ladivir - *Lamivudin*, 876
 Ladolugel - *Nhôm phosphat*, 1048
 Laevolac - *Lactulose*, 875
 Lafoncef - *Ceftriaxon*, 371
 Lafusidex - *Acid fusidic*, 129
 Lamicetam - *Piracetam*, 1159
 Lamidac 100 - *Lamivudin*, 876
 Lamifix 100 - *Lamivudin*, 876
 Lamijas - *Lamivudin*, 876
 Laminova 100 - *Lamivudin*, 876
 Lamisil - *Terbinafin hydrochlorid*, 1340
 Lamisil Dermgel - *Terbinafin hydrochlorid*, 1340
 Lamisil once - *Terbinafin hydrochlorid*, 1340
 Lamitick - *Lamivudin*, 876
 Lamivase - *Lamivudin*, 876
Lamivudin, 876
 Lamivudin 100 - *Lamivudin*, 876
 Lamivudin 100 Glomed - *Lamivudin*, 876
 Lamivudin 100 ICA - *Lamivudin*, 876
 Lamivudin 150 - *Lamivudin*, 876
 Lamivudin 150 ICA - *Lamivudin*, 876
 Lamivudin Boston 100 - *Lamivudin*, 876
 Lamivudin-Domesco - *Lamivudin*, 876
 Lamivudin Hasan 100 - *Lamivudin*, 876
 Lamivudin Stada - *Lamivudin*, 876
 Lamivudine - *Lamivudin*, 876
 Lamivudine 150-SPM - *Lamivudin*, 876
 Lamovin - *Lamivudin*, 876
 Lamozile-30 - *Lansoprazol*, 879
 Lamtra - *Methylprednisolon*, 969
 Lanacid-30 - *Lansoprazol*, 879
 Lanazol - *Lansoprazol*, 879
 Lanchek-30 - *Lansoprazol*, 879
 Langamax - *Lansoprazol*, 879

- Langast - *Lansoprazol*, 879
 Langbiacin - *Kanamycin*, 856
 Lanidin Sol. IV. INF - *Ciprofloxacin*, 394
 Lanikson - *Lansoprazol*, 879
 Lanthina - *Ranitidin*, 1232
 Lanizol 30 - *Lansoprazol*, 879
 Lan-Lan - *Levofloxacin*, 890
 Lanlife - 30 - *Lansoprazol*, 879
 Lanmebi - *Lansoprazol*, 879
 Lanola - *Glimepirid*, 731
 Lanprasol 15 - *Lansoprazol*, 879
 Lanprasol 30 - *Lansoprazol*, 879
 Lans OD 15 - *Lansoprazol*, 879
 Lansec 30 - *Lansoprazol*, 879
 Lansina - *Lansoprazol*, 879
 Lansindus - *Lansoprazol*, 879
 Lansofast - *Lansoprazol*, 879
 Lansolek 30 - *Lansoprazol*, 879
 Lansolv - *Lansoprazol*, 879
 Lansomax - *Lansoprazol*, 879
Lansoprazol, 879
 Lansoprazol Cinfa - *Lansoprazol*, 879
 Lansoprazol Stada - *Lansoprazol*, 879
 Lansoprazol tvp - *Lansoprazol*, 879
 Lansoprazole - *Lansoprazol*, 879
 Lansoprazole Stada - *Lansoprazol*, 879
 Lansopril-30 - *Lansoprazol*, 879
 Lansotop - *Lansoprazol*, 879
 Lansotrent - *Lansoprazol*, 879
 Lansovie - *Lansoprazol*, 879
 Lanspro-30 - *Lansoprazol*, 879
 Lantazolin - *Lansoprazol*, 879
 Lantota - *Lansoprazol*, 879
 Lantus - *Insulin*, 810
 Lantus SoloStar - *Insulin*, 810
 Lanzadon - *Lansoprazol*, 879
 Lanzee-30 - *Lansoprazol*, 879
 Lanzmarksans - *Lansoprazol*, 879
 Lanzonium - *Lansoprazol*, 879
 Lapoce - *Bezafibrat*, 258
 Lapryl - *Lansoprazol*, 879
 Lapuvir-100 - *Lamivudin*, 876
 Lapuvir-150 - *Lamivudin*, 876
 Larevir 150 - *Lamivudin*, 876
 Larevir 300 - *Lamivudin*, 876
 Larykid - *Clarithromycin*, 404
 Larzole 400 - *Albendazol*, 150
 Lasoprol 30 - *Lansoprazol*, 879
 Lasovac - *Lansoprazol*, 879
 Lastidyl 2 - *Glimepirid*, 731
 Lastidyl 4 - *Glimepirid*, 731
 Lastinem - *Imipenem và thuốc ức chế enzym*, 800
 Latoxol - *Ambroxol*, 175
 Latyz - *Lamivudin*, 876
 Laviz 100 - *Lamivudin*, 876
 Lavusafe - *Lamivudin*, 876
 Lazifovir 300 - *Tenofovir*, 1335
 Lazilipi 100 - *Fenofibrat*, 652
 Lazilipi 200 - *Fenofibrat*, 652
 Lazocolic - *Lansoprazol*, 879
 Lazzy - *Lamivudin*, 876
 L-Bio - *Lactobacillus acidophilus*, 874
 L-Cid - *Lansoprazol*, 879
 L-Cin 250 - *Levofloxacin*, 890
 L-cin 500 - *Levofloxacin*, 890
 Leadercef - *Cefotaxim*, 357
 Lecefti sachet - *Cefixim*, 351
 Lecefti-200 - *Cefixim*, 351
 Lecinflo OPH - *Levofloxacin*, 890
 Lecoject - *Lincomycin hydrochlorid*, 905
 Lefelo - *Levofloxacin*, 890
 Lefidim - *Ceftazidim*, 368
 Lefloinfusion - *Levofloxacin*, 890
 Lefloxa 250 - *Levofloxacin*, 890
 Lefloxa 500 - *Levofloxacin*, 890
 Leflumax - *Levofloxacin*, 890
Leflunomid, 881
 Leflunomide - *Leflunomid*, 881
 Lefquin - *Levofloxacin*, 890
 Lefra-20 - *Leflunomid*, 881
 Lefrocix - *Levofloxacin*, 890
 Lefvox - *Levofloxacin*, 890
 Lefvox-250 - *Levofloxacin*, 890
 Lefxacin - *Levofloxacin*, 890
 Lefzomed - *Cefazolin*, 343
 Leginin 500 Inj. - *Levofloxacin*, 890
 Legomux - *Ambroxol*, 175
 Leivis - *Ketoconazol*, 861
 Lelocin 5 - *Flunarizin*, 678
 Lemibet IV - *Imipenem và thuốc ức chế enzym*, 800
 Lemidina - *Lamivudin*, 876
 Leninarto 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA Reductase*, 285

- Leninarto 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*, 285
- Leninrazol 20 - *Esomeprazol*, 619
- Leninrazol 40 - *Esomeprazol*, 619
- Lenvoxae - *Levoftloxacin*, 890
- Lepigin 100 - *Clozapin*, 455
- Lepigin 25 - *Clozapin*, 455
- Leponex - *Clozapin*, 455
- Lequinic - *Levoftloxacin*, 890
- Lercanidipin**, 884
- Lercanidipine - *Lercanidipin*, 884
- Lercanidipine meyer - *Lercanidipin*, 884
- Lergitec tablet - *Cetirizine hydrochloride*, 381
- Lerivu - *Cefotaxim*, 357
- Lerphat - *Fexofenadine hydrochloride*, 657
- Lescol XL - xem *Fluvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*, 285
- Lessenol - *Paracetamol*, 1118
- Lessenol 325 - *Paracetamol*, 1118
- Lesulpin - *Sulpiride*, 1314
- Letram - *Levetiracetam*, 887
- Letristan 250 - *Levoftloxacin*, 890
- Letristan 500 - *Levoftloxacin*, 890
- Letrozol**, 885
- Letrozole - *Letrozol*, 885
- Letspo - *Terbinafine hydrochloride*, 1340
- Leucostim - *Filgrastim*, 659
- Leukokine - *Filgrastim*, 659
- Leuprorelin - *Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin*, 1372
- Levagim - *Levoftloxacin*, 890
- Levatam - *Levetiracetam*, 887
- Levazid - *Gliclazide*, 729
- Levecetam - *Levetiracetam*, 887
- Levespy-250 - *Levetiracetam*, 887
- Levespy-500 - *Levetiracetam*, 887
- Levetiracetam**, 887
- Levetral - *Levetiracetam*, 887
- Levibact-250 - *Levoftloxacin*, 890
- Levin Tablets 250 - *Levoftloxacin*, 890
- Levin tablets 500 - *Levoftloxacin*, 890
- Levioloxe - *Levoftloxacin*, 890
- Leviron - *Piracetam*, 1159
- Levisdon - *Risperidone*, 1249
- Levobac - *Levoftloxacin*, 890
- Levobact - *Levoftloxacin*, 890
- Levocef 250 - *Levoftloxacin*, 890
- Levocef 500 - *Levoftloxacin*, 890
- Levochem - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*, 285
- Levochem-20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*, 285
- Levocide 500 - *Levoftloxacin*, 890
- Levocide-250 - *Levoftloxacin*, 890
- Levocil - *Levoftloxacin*, 890
- Levocil IV - *Levoftloxacin*, 890
- Levoday 250 - *Levoftloxacin*, 890
- Levodopa**, 888
- Levoeye Eye drops - *Levoftloxacin*, 890
- Levof - *Levoftloxacin*, 890
- Levofast Inj. - *Levoftloxacin*, 890
- Levofexin - *Levoftloxacin*, 890
- Levoflex - *Levoftloxacin*, 890
- Levoflomarksans - *Levoftloxacin*, 890
- Levoflox 500 - *Levoftloxacin*, 890
- Levoftloxacin**, 890
- Levoftloxacin 250 - *Levoftloxacin*, 890
- Levoftloxacin 250 Glomed - *Levoftloxacin*, 890
- Levoftloxacin 500 - *Levoftloxacin*, 890
- Levoftloxacin 500 Glomed - *Levoftloxacin*, 890
- Levoftloxacin Stada - *Levoftloxacin*, 890
- Levoftloxacina Basi - *Levoftloxacin*, 890
- Levoftloxacina Farmoz - *Levoftloxacin*, 890
- Levoftoxacino G.E.S. - *Levoftloxacin*, 890
- Levofresh Inj. - *Levoftloxacin*, 890
- Levojack-500 - *Levoftloxacin*, 890
- Levoking - *Levoftloxacin*, 890
- Levoleo 250 - *Levoftloxacin*, 890
- Levoleo 500 - *Levoftloxacin*, 890
- Levolon 500 - *Levoftloxacin*, 890
- Levomepromazine**, 893
- Levomepromazine - *Levomepromazine*, 893
- Levonia - *Levonorgestrel*, 898
- Levonia alpha - *Levonorgestrel*, 898
- Levonis-250 - *Levoftloxacin*, 890
- Levonis-500 - *Levoftloxacin*, 890
- Levonor - *Noradrenalin*, 1065
- Levonorgestrel (dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel)**, 895
- Levonorgestrel (intra-uterine implants) - *Levonorgestrel (Dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel)*, 895
- Levonorgestrel (oral tablets) - *Levonorgestrel (viên uống)*, 898
- Levonorgestrel (subcutaneous implants) - *Levonorgestrel (viên cây dưới da)*, 897

- Levonorgestrel (viên cây dưới da),** 897
Levonorgestrel (viên uống), 898
Levoquin - *Levofloxacin*, 890
Levoquin 250 - *Levofloxacin*, 890
Levoquin 500 - *Levofloxacin*, 890
Levostar 500 - *Levofloxacin*, 890
Levosum - *Levothyroxin*, 900
Levotamaxe - *Levofloxacin*, 890
Levothyrox - *Levothyroxin*, 900
Levothyroxin, 900
Levothyroxin 50 - *Levothyroxin*, 900
Levothyroxin 100 - *Levothyroxin*, 900
Levothyroxine - *Levothyroxin*, 900
Levotop - *Levofloxacin*, 890
Levotop-250 - *Levofloxacin*, 890
Levotop-500 - *Levofloxacin*, 890
Levzal-500 - *Levofloxacin*, 890
Lexibcure-250 - *Cefuroxim*, 375
Lexibcure-500 - *Cefuroxim*, 375
Lexicure - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Lexicure 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Leximarksans 250 - *Cefalexin*, 334
Leximarksans 500 - *Cefalexin*, 334
Lexin 250 - *Cefalexin*, 334
Lexin 500 - *Cefalexin*, 334
Lexinmingo 250 - *Cefalexin*, 334
Lexinmingo 500 - *Cefalexin*, 334
Lexyl-OD - *Levofloxacin*, 890
Lezovar - *Lansoprazol*, 879
Liapom - xem Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA Reductase, 285
Libefid - *Arginin*, 205
Libestor 10 - xem Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA Reductase, 285
Libradim - *Ceftazidim*, 368
Licotam - *Imipenem và thuốc ức chế enzym*, 800
Lidentyl 200 - *Fenofibrat*, 652
Lidocain, 903
Lidocain 40 - *Lidocain*, 903
Lidocain hydrochlorid - *Lidocain*, 903
Lidocain Kabi - *Lidocain*, 903
Lidocaine - *Lidocain*, 903
Lidocaine Hydrochloride - *Lidocain*, 903
Lidoinject 40 - *Lidocain*, 903
Lifcin-500 - *Levofloxacin*, 890
Lifecef 100 DT - *Cefixim*, 351
Lifecef 200 DT - *Cefixim*, 351
Lifedroxin Capsule - *Cefadroxil*, 332
Lifemore - *Fenofibrat*, 652
Lifenac - *Diclofenac*, 515
Lifezar - *Losartan*, 927
Lifibrat 200 - *Fenofibrat*, 652
Lifibrat 300 - *Fenofibrat*, 652
Likacin - *Amikacin*, 176
Likiep 10 - xem Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA Reductase, 285
Lilonton - *Piracetam*, 1159
Lilonton F.C. - *Piracetam*, 1159
Limatex - 100 - *Lamivudin*, 876
Limdopa - *Dopamin*, 562
Limhepa - *Heparin*, 767
Limper 1 - *Glimepirid*, 731
Limper 2 - *Glimepirid*, 731
Limpet-2 - *Glimepirid*, 731
Lincar B - *Lincomycin hydrochlorid*, 905
Lincincef - *Lamivudin*, 876
Lincodazin - *Lincomycin hydrochlorid*, 905
Lincoharbin - *Lincomycin hydrochlorid*, 905
Lincinject 600 - *Lincomycin hydrochlorid*, 905
Lincolife - *Lincomycin hydrochlorid*, 905
Lincomycin 500 - *Lincomycin hydrochlorid*, 905
Lincomycin capsules BP - *Lincomycin hydrochlorid*, 905
Lincomycin hydrochloride - *Lincomycin hydrochlorid*, 905
Lincomycin Hydrochloride Inj - *Lincomycin hydrochlorid*, 905
Lincomycin hydrochlorid, 905
Lincopi Inj - *Lincomycin hydrochlorid*, 905
Lincostad 500 - *Lincomycin hydrochlorid*, 905
Lindacap - *Clindamycin*, 407
Lindan, 906
Lindane - *Lindan*, 906
Linmycine - *Lincomycin hydrochlorid*, 905
Linmycine 500 - *Lincomycin hydrochlorid*, 905
Linorip - *Lisinopril*, 910
Lionel - *Arginin*, 205
Liothyronin, 908
Liothyronine - *Liothyronin*, 908
Lipagim 160 - *Fenofibrat*, 652
Lipagim 200 - *Fenofibrat*, 652
Lipagim 300 - *Fenofibrat*, 652
Lipanthyl - *Fenofibrat*, 652
Lipanthyl 200M - *Fenofibrat*, 652
Lipanthyl Supra - *Fenofibrat*, 652

- Lipanthyl Supra NT - **Fenofibrat**, 652
- Lipecor 10 - xem Simvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lipecor 20 - xem Simvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lipdin 100 - **Fenofibrat**, 652
- Lipdin 200 - **Fenofibrat**, 652
- Lipethyl 100 - **Fenofibrat**, 652
- Lipewin - **Losartan**, 927
- Lipewin 100 - **Losartan**, 927
- Lipibest 10 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA Reductase**, 285
- Lipicard - **Fenofibrat**, 652
- Lipicard-160 - **Fenofibrat**, 652
- Lipidcare - **Fenofibrat**, 652
- Lipidcare 100 - **Fenofibrat**, 652
- Lipiden Caps. - **Gemfibrozil**, 718
- Lipiget - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lipirate - **Fenofibrat**, 652
- Lipirate 160 - **Fenofibrat**, 652
- Lipirate 300 - **Fenofibrat**, 652
- Lipirus - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lipi-safe - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lipisim 10 - xem Simvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lipisim 20 - xem Simvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lipistad 10 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lipistad 20 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lipistad 80 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lipitaksin - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lipitin A-10 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lipitin A-20 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lipitor - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lipitra 40 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lipivastin 10 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lipivastin 20 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Liplatin 100 - **Oxaliplatin**, 1092
- Liplatin 50 - **Oxaliplatin**, 1092
- Lipofix 10 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lipofor 600 - **Gemfibrozil**, 718
- Liponil - xem Simvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lipotab-10 - xem Simvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lipotab-20 - xem Simvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lipotatin - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lipotrim - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA Reductase**, 285
- Lipovas - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA Reductase**, 285
- Liprilex - **Lisinopril**, 910
- Lipstins 20 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Liptin-10 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Liptin-20 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lipvar 10 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lipvar 20 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Liquid paraffin - **Parafin lỏng**, 1121
- Liritoss - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lirnac - **Perindopril**, 1131
- Lironem - **Meropenem**, 950
- Lisace - **Levofloxacin**, 890
- Lisanolona - **Triamcinolon**, 1407
- Lisazin 10 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lisazin 40 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Lisinopril**, 910
- Lisinopril 1A - **Lisinopril**, 910
- Lisinopril Antibiotice - **Lisinopril**, 910
- Lisinopril stada - **Lisinopril**, 910
- Lisoflox - **Levofloxacin**, 890
- Lisopress - **Lisinopril**, 910
- Lisoril-5 - **Lisinopril**, 910
- Listate 10 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Listate 20 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
- Listril 10 - **Lisinopril**, 910
- Listril 5 - **Lisinopril**, 910
- Litapitam Granules - **Piracetam**, 1159
- Lithi carbonat**, 912
- Lithium carbonate - **Lithi carbonat**, 912

- Livastan - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Liveraid - *Ribavirin*, 1240
- Liverese - *Arginin*, 205
- Livervudin - *Lamivudin*, 876
- Livoluk - *Lactulose*, 875
- Livoxee - *Levoftloxacin*, 890
- Livran-500 - *Levoftloxacin*, 890
- Lizidor - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Lobitzo - *Levoftloxacin*, 890
- Lobonxol - *Ambroxol*, 175
- Locacid - *Tretinoïn (thuốc bôi)*, 1404
- Lochol - xem *Lovastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Locimez 20 - *Omeprazol*, 1080
- Locobile 100 - *Celecoxib*, 379
- Locobile 200 - *Celecoxib*, 379
- Locol 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Lodimax - *Amlodipin*, 187
- Lodipine-C - *Amlodipin*, 187
- Lodium - *Loperamid*, 918
- Lodnets 500 - *Levoftloxacin*, 890
- Lodovax - *Clopidogrel*, 425
- Lodoxamid tromethamin**, 915
- Lodoxamide tromethamine - *Lodoxamid tromethamin*, 915
- Lofin 15 - *Pioglitazon*, 1151
- Lofin 30 - *Pioglitazon*, 1151
- Lofnac 100 - *Diclofenac*, 515
- Lofrinex - *Timolol (thuốc nhỏ mắt)*, 1382
- Logmaz- NIC - *Omeprazol*, 1080
- Loguar - *Glimepirid*, 731
- Lohatidin - *Loratadin*, 923
- Lokcomin - *Losartan*, 927
- Lolergy - *Loratadin*, 923
- Lomac 20 - *Omeprazol*, 1080
- Lomac IV - *Omeprazol*, 1080
- Lomate - *Loratadin*, 923
- Lomedium - *Loperamid*, 918
- Lomekan - *Loperamid*, 918
- Lomifin - *Terbinafin hydrochlorid*, 1340
- Lomindus - *Omeprazol*, 1080
- Lomustin**, 916
- Lomustine - *Lomustin*, 916
- Londu 100 - *Albendazol*, 150
- Londu 200 - *Albendazol*, 150
- Londu 200mg tab. - *Albendazol*, 150
- Longtime - *Lidocain*, 903
- Lo-Niac - *Omeprazol*, 1080
- Lonlor - *Loratadin*, 923
- Lopefort - *Loratadin*, 923
- Lopegoric - *Loperamid*, 918
- Loperaglobe - *Loperamid*, 918
- Loperamark 2 - *Loperamid*, 918
- Loperamid**, 918
- Loperamid - BVP - *Loperamid*, 918
- Loperamid Stada - *Loperamid*, 918
- Loperamide - *Loperamid*, 918
- Loperamide Hexal - *Loperamid*, 918
- Loperamide Hydrochloride - *Loperamid*, 918
- LoperamidSPM - *Loperamid*, 918
- Lopetab - *Loperamid*, 918
- Lopid - *Gemfibrozil*, 718
- Lopigim 300 - *Gemfibrozil*, 718
- Lopigim 600 - *Gemfibrozil*, 718
- Lopinavir and ritonavir - *Lopinavir và ritonavir*, 919
- Lopinavir và ritonavir**, 919
- Lopioz - *Omeprazol*, 1080
- Lopirator - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Lopytix - *Loperamid*, 918
- Lorad - *Loratadin*, 923
- Loradityl - *Loratadin*, 923
- Lorafar - *Loratadin*, 923
- Lorafast - *Loratadin*, 923
- Lorakiz - *Loratadin*, 923
- Loramark - *Loratadin*, 923
- Loramide - *Lamivudin*, 876
- Loranic - *Desloratadin*, 497
- Lorastad - *Loratadin*, 923
- Lorastad D - *Desloratadin*, 497
- Lorasweet - *Loratadin*, 923
- Loratadin**, 923
- Loratadin 10 - *Loratadin*, 923
- Loratadin Stada - *Loratadin*, 923
- Loratadine - *Loratadin*, 923
- Loratadine 10 - *Loratadin*, 923
- Loratadine-AQP - *Loratadin*, 923
- Loratin 10 - *Loratadin*, 923
- Loravidi - *Loratadin*, 923
- Lorazepam**, 925
- Lordivas - *Amlodipin*, 187

- Loreta 10 - **Loratadin**, 923
 Lorfast - **Loratadin**, 923
 Loriday - **Desloratadin**, 497
 Loridin Rapitab - **Loratadin**, 923
 Lorinet - **Loratadin**, 923
 Loriquick 100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Loriquick 200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Lorista - **Losartan**, 927
 Lormide - **Loperamid**, 918
 Lornine - **Loratadin**, 923
 Lortalesvi - **Loratadin**, 923
 Lorucet-10 - **Loratadin**, 923
 Lorvas - **Indapamid**, 804
 Lorytec 10 - **Loratadin**, 923
 Losacar-25 - **Losartan**, 927
 Losacar-50 - **Losartan**, 927
 Losagen-25 - **Losartan**, 927
 Losagen-50 - **Losartan**, 927
 Losamark 25 - **Losartan**, 927
 Losamark 50 - **Losartan**, 927
 Losap 25 - **Losartan**, 927
 Losap 50 - **Losartan**, 927
 Losapin 100 - **Losartan**, 927
 Losapin 50 - **Losartan**, 927
 Losardil-25 - **Losartan**, 927
 Losarlife - **Losartan**, 927
Losartan, 927
 Losartan 25 Glomed - **Losartan**, 927
 Losartan 50 - **Losartan**, 927
 Losartan 50 Glomed - **Losartan**, 927
 Losartan Boston 50 - **Losartan**, 927
 Losartan Potassium - **Losartan**, 927
 Losartan -Sandoz - **Losartan**, 927
 Losartan Stada - **Losartan**, 927
 Losartan-Teva - **Losartan**, 927
 Losartas-25 - **Losartan**, 927
 Losartas-50 - **Losartan**, 927
 Losatrust-25 - **Losartan**, 927
 Losatrust-50 - **Losartan**, 927
 Losec - **Omeprazol**, 1080
 Losiral - **Letrozol**, 885
 Losium 50 - **Losartan**, 927
 Losposi - **Losartan**, 927
 Lostad 25 - **Losartan**, 927
 Lotalgesic - **Meloxicam**, 940
 Lotas-25 - **Losartan**, 927
 Lotas-50 - **Losartan**, 927
 Lotemp - **Paracetamol**, 1118
 Lothisil - **Propylthiouracil**, 1208
 Lotufast - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
 Lovacin - **Oflloxacin**, 1076
 Lovacol - xem *Lovastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Lovasatil - xem *Lovastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Lovastatin - *Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Love-Days - **Levonorgestrel**, 898
 Lovir - **Aцикловир**, 114
 Loviza 500 - **Levofloxacin**, 890
 Loviza 750 - **Levofloxacin**, 890
 Lovoxine - **Levofloxacin**, 890
 Lowlip-20 - **Telmisartan**, 1328
 Lowlip-40 - **Telmisartan**, 1328
 Lowlip-80 - **Telmisartan**, 1328
 Lowpain - **Meloxicam**, 940
 Lowsta - xem *Lovastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Lowxib-200 - **Celecoxib**, 379
 Loximat - **Levofloxacin**, 890
 Loxof 500 - **Levofloxacin**, 890
 Loxone - **Norfloxacin**, 1069
 Loxozole - **Omeprazol**, 1080
 Loxwin-200 - **Oflloxacin**, 1076
 L-Thyroxin - **Levothyroxin**, 900
 Lucass - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Lucass 100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Lucass 200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Lucip - **Lansoprazol**, 879
 Luckminesin - **Mephenesin**, 944
 Lucrin PDS Depot - xem *Leuprorelin - Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin*, 1372
 Lucyxone - **Ambroxol**, 175
 Ludin - **Roxithromycin**, 1260
 Ludox 100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Ludox 200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Ludox 50 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Lufi-500 - **Levofloxacin**, 890
 Lufixime 100 - **Cefixim**, 351
 Lufixime 200 - **Cefixim**, 351
 Lufocin - **Ciprofloxacin**, 394
 Lufogel - **Lactulose**, 875
 Lumidone Inj - **Phenobarbital**, 1135
 Luphere - xem *Leuprorelin - Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin*, 1372

Lupimox - *Amoxicilin*, 188
 Lusazym - *Trimetazidin*, 1412
 LVZ Zifam 500 - *Levofloxacin*, 890
 Lycocin - *Capreomycin*, 311
 Lycoplan - *Teicoplanin*, 1326
 Lydoxim - *Cefuroxim*, 375
 Lydozim - *Ceftazidim*, 368
 Lyhepadin - *Lamivudin*, 876
 Lyhynax - *Econazol*, 577
 Lykalyfaxone - *Ceftriaxon*, 371
 Lykamox 250 - *Amoxicilin*, 188
 Lykamox 500 - *Amoxicilin*, 188
 Lykapiper - *Meropenem*, 950
 Lykaspetin - *Imipenem* và thuốc ức chế enzym, 800
 Lymeziol - *Omeprazol*, 1080
 Lyoxatin 100 - *Oxaliplatin*, 1092
 Lyoxatin 50 - *Oxaliplatin*, 1092
 Lypime - *Cefepim*, 348
 Lyrasil - *Tobramycin*, 1392
 Lyrasil 0,3% - *Tobramycin*, 1392
 Lyrica - *Pregabalin*, 1176
 Lyssavac N - *Vắc xin đại*, 1431

M

Mabthera - *Rituximab*, 1254
 Macfec 7.5 - *Meloxicam*, 940
 Maclevo 500 - *Levofloxacin*, 890
 Maclevo-250 - *Levofloxacin*, 890
 Macnexa 250 - *Acid tranexamic*, 139
 Macnir - *Eperison hydrochlorid*, 592
 Macorel - *Nifedipin*, 1056
 Macoxy-100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Macoxy-200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Macpower - *Arginin*, 205
 Macreibid - *Cefixim*, 351
 Macriate 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Macrocef - *Cefixim*, 351
 Macrolacin 250 - *Clarithromycin*, 404
 Macrolacin 500 - *Clarithromycin*, 404
 Macrolon 250 - *Clarithromycin*, 404
 Macromax - *Azithromycin*, 227
 Macromax 500 - *Azithromycin*, 227
 Macromax sachet - *Azithromycin*, 227
 Macsure DT 100 - *Azithromycin*, 227
 Macsure-200 - *Azithromycin*, 227

Mactadom 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Mactadom DT 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Mactaxim 100 DT - *Cefixim*, 351
 Mactaxim 200 - *Cefixim*, 351
 Mactidin - *Ranitidin*, 1232
 Maczith-250 - *Azithromycin*, 227
 Madodipin 10 - *Amlodipin*, 187
 Madodipin 5 - *Amlodipin*, 187
 Madolora - *Desloratadin*, 497
 Madotevir 300 - *Tenofovir*, 1335
 Maflam 15 - *Meloxicam*, 940
 Mafucon - *Miconazol*, 984
 Mafuxacin - *Cefuroxim*, 375
 Magna - *Glimepirid*, 731
 Magnesi carbonat, 1369 - *Thuốc chống acid chúa magnesi*, 1369
 Magnesi sulfat, 928
 Magnesi sulfate Kabi - *Magnesi sulfat*, 928
 Magnesium carbonate - *Thuốc chống acid chúa magnesi*, 1369
 Magnesium hydroxide - *Thuốc chống acid chúa magnesi*, 1369
 Magnesium oxide - *Thuốc chống acid chúa magnesi*, 1369
 Magnesium silicate - *Thuốc chống acid chúa magnesi*, 1369
 Magnesium sulfate - *Magnesi sulfat*, 928
 Magrilan - *Fluoxetin*, 684
 Mahicep - *Clarithromycin*, 404
 Maiicaphami - *Acid boric*, 123
 Makrodex - *Roxithromycin*, 1260
 Malafree - *Primaquin*, 1178
 Malag-60 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Mamagest 100 - *Progesteron*, 1192
 Maninil 3,5 - *Glibenclamid*, 727
 Maninil 5 - *Glibenclamid*, 727
 Manitol, 931
 Mannitol - *Manitol*, 931
 Manpos - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Manzura-5 - *Olanzapin*, 1077
 Marcaine Spinal - *Bupivacain hydrochlorid*, 276
 Marcaine Spinal Heavy - *Bupivacain hydrochlorid*, 276
 Marin Plus Granule - *Lactobacillus acidophilus*, 874
 Markaz 250 - *Azithromycin*, 227
 Markime 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Markime 100 DT - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Markime 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Markime 50 DS - *Cefpodoxim proxetil*, 363

- Markoxib 100 - **Celecoxib**, 379
 Markoxib 200 - **Celecoxib**, 379
 Marksanscef - **Ceftriaxon**, 371
 Markvil 400 - **Ibuprofen**, 786
 Martin dow Cefpodoxime - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Masena inj - **Methylprednisolon**, 969
 Masoro - **Imipenem và thuốc ức chế enzym**, 800
 Matoni - **Methylprednisolon**, 969
 Mawel - **Fluoxetin**, 684
 Maxapin - **Cefepim**, 348
 Maxazith - **Azithromycin**, 227
 Maxcef - **Cefuroxim**, 375
 Maxcid 20 - **Rabeprazol**, 1228
 Maxcino - **Baclofen**, 235
 Maxdotyl - **Sulpirid**, 1314
 Maxetil-250 - **Cefuroxim**, 375
 Max-Fexim - **Cefixim**, 351
 Maxidex - **Dexamethason**, 500
 Maxinate 250 - **Cefuroxim**, 375
 Maxipime - **Cefepim**, 348
 Maxipril-10 - **Enalapril**, 582
 Maxipril-5 - **Enalapril**, 582
 Maxlen-70 - **Alendronat natri**, 157
 Maxnocin - **Ranitidin**, 1232
 Maxovan - **Vancomycin**, 1455
 Maxpan - **Cefixim**, 351
 Maxpan-200 - **Cefixim**, 351
 Maxpan-400 - **Cefixim**, 351
 Maxpenem - **Meropenem**, 950
 Maxsetron - **Ondansetron**, 1082
 Maxtecine - **Epirubicin hydrochlorid**, 597
 Mayemac 10 - **Nifedipin**, 1056
 Mbrinflam F.C. - **Diclofenac**, 515
 M-Cam - **Meloxicam**, 940
 Measles virus vaccine, live - **Vắc xin sởi**, 1438
 Measles, mumps and Rubella vaccine, live - **Vắc xin sởi - quai bị - rubella**, 1444
 Mebathon - **Alendronat natri**, 157
Mebendazol, 933
 Mebendazol 500 - **Mebendazol**, 933
 Mebendazole - **Mebendazol**, 933
 Mebi Pamidol - **Paracetamol**, 1118
 Mebilax 15 - **Meloxicam**, 940
 Mebilax 7,5 - **Meloxicam**, 940
 Mebipharavudin - **Lamivudin**, 876
 Mebixim - **Cefixim**, 351
 Mebixim-100 - **Cefixim**, 351
 Mecam 15 - **Meloxicam**, 940
 Mecam 7,5 - **Meloxicam**, 940
 Mecasel 15 - **Meloxicam**, 940
 Mecasel 7,5 - **Meloxicam**, 940
 Mecefix-B.E - **Cefixim**, 351
 Mecefti - **Cefaclor**, 329
 Mecelxib 100 - **Celecoxib**, 379
 Mecelxib 200 - **Celecoxib**, 379
 Mecemuc - **Acetylcystein**, 111
 Meceta - **Cefalexin**, 334
 Meceta 250 - **Clarithromycin**, 404
 Meceta 500 - **Clarithromycin**, 404
 Mecfoc - **Metformin**, 955
 Mechomuk - **Acetylcystein**, 111
 Mecifexime - **Cefixim**, 351
 Mecitil - **Flunarizin**, 678
 Meclorethamin hydrochlorid - **Clormethin hydrochlorid**, 438
 Meclorethamine hydrochloride - **Clormethin hydrochlorid**, 438
 Mectathepharm - **Diosmectit**, 541
 Medamben - **Cefadroxil**, 332
 Medamol - **Paracetamol**, 1118
 Medaxetine - **Cefuroxim**, 375
 Medaxone - **Ceftriaxon**, 371
 Medazolin - **Ceftriaxon**, 371
 Medbactin - **Tinidazol**, 1383
 Medbose 100 - **Acarbose**, 103
 Medbose 50 - **Acarbose**, 103
 Medcaflam - **Diclofenac**, 515
 Medcardil 10 - **Enalapril**, 582
 Medcardil 5 - **Enalapril**, 582
 Medex Cefpodoxime 100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Medex Cefpodoxime 200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Medexa - **Methylprednisolon**, 969
 Medflocin eye Drops - **Levofloxacin**, 890
 Medfurin - **Cefazolin**, 343
 Medi - Trypsin - **Chymotrypsin**, 382
 Medi Etfikol Eye - **Natri clorid**, 1030
 Mediacetam - **Piracetam**, 1159
 Medica Netilmicin - **Netilmicin**, 1042
 Medicef - **Cefuroxim**, 375
 Medicefa - **Cefadroxil**, 332
 Medicipro - **Ciprofloxacin**, 394
 Mediclary - **Loratadin**, 923
 Medicleye - **Diclofenac**, 515

- Medicion - ***Metronidazol***, 979
 Mediclovir - ***Aciclovir***, 114
 Medi-Free - ***Methylprednisolon***, 969
 Medigyno - ***Metronidazol***, 979
 Medilspas - ***Alverin citrat***, 172
 Medimax-n - ***Xylometazolin***, 1488
 Mediplex - ***Aciclovir***, 114
 Medipraz 20 - ***Rabeprazol***, 1228
 Mediralgan - ***Paracetamol***, 1118
 Medirel - ***Trimetazidin***, 1412
 Mediriam - ***Mefloquin***, 936
 Medisamin - ***Acid tranexamic***, 139
 Medisolone - ***Methylprednisolon***, 969
 Medisolu - ***Methylprednisolon***, 969
 Meditazen - ***Trimetazidin***, 1412
 Meditefast - ***Fexofenadin hydrochlorid***, 657
 Meditriam - ***Triamcinolon***, 1407
 Meditrypsin - ***Chymotrypsin***, 382
 Medixam - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Medixam DT 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Medixam DT 50 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Medliflox 200 - ***Oflloxacin***, 1076
 Medo 21 - ***Chymotrypsin***, 382
 Medo 42 - ***Chymotrypsin***, 382
 Medobisa - ***Bisacodyl***, 262
 Medocef - ***Cefoperazon natri***, 354
 Medocephine - ***Ceftriaxon***, 371
 Medocetinax - ***Cetirizin hydrochlorid***, 381
 Medoclav - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
 Medoclav Forte - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
 Medoclor - ***Cefaclor***, 329
 Medodermone - ***Clobetasol propionat***, 411
 Medofadin - ***Famotidin***, 648
 Medofalexin 250 - ***Cefalexin***, 334
 Medofalexin 500 - ***Cefalexin***, 334
 Medonor - ***Levonorgestrel***, 898
 Medoome 40 - ***Omeprazol***, 1080
 Medoprazole - ***Omeprazol***, 1080
 Medoride - ***Glimepirid***, 731
 Medotam 400 - ***Piracetam***, 1159
 Medotaxime - ***Cefotaxim***, 357
 Medotor-10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*, 285
 Medovastatin 20 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Medovastin 10 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Medox tab. - ***Meloxicam***, 940
 Medoxicam - ***Meloxicam***, 940
 Medozidim - ***Ceftazidim***, 368
 Medozopen - ***Meropenem***, 950
 Medphatobra 40 - ***Tobramycin***, 1392
 Medphatobra 80 - ***Tobramycin***, 1392
 Medrol - ***Methylprednisolon***, 969
Medroxyprogesteron acetat, 934
*Medroxyprogesterone acetate - ***Medroxyprogesteron acetat****, 934
 Medsamic - ***Acid tranexamic***, 139
 Medsim - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Medskin Acyclovir - ***Aciclovir***, 114
 Medskin Acyclovir 400 - ***Aciclovir***, 114
 Medskin Acyclovir 800 - ***Aciclovir***, 114
 Medskin Clovir - ***Aciclovir***, 114
 Medskin Mico - ***Miconazol***, 984
 Medsolu - ***Methylprednisolon***, 969
 Medtol - ***Cefpirom***, 361
 Medxacin - ***Ciprofloxacin***, 394
 Medxil 100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Medxil 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Medxil 50 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Mefecid - ***Meropenem***, 950
 Mefim - ***Metformin***, 955
Mefloquin, 936
 Mefloquine - ***Mefloquin***, 936
 Meflux - ***Metronidazol***, 979
 Mefucef - ***Cefuroxim***, 375
 Megadrox 250 - ***Cefadroxil***, 332
 Megadrox 250 sachet - ***Cefadroxil***, 332
 Megaflazin - ***Carboplatin***, 325
 Megamox - ***Moxifloxacin hydrochlorid***, 1011
 Megatif - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Megazith Soft - ***Azithromycin***, 227
Megestrol acetat, 938
*Megestrol acetate - ***Megestrol acetat****, 938
 Meghapod 200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Mégion - ***Ceftriaxon***, 371
 Meglucon 1000 - ***Metformin***, 955
 Meglucon 500 - ***Metformin***, 955
 Meglucon 850 - ***Metformin***, 955
 Meglumine iodamide - ***Iodamid meglumin***, 827
 Meiact - ***Cefditoren pivoxil***, 346
 Meibic-7.5 - ***Meloxicam***, 940
 Meirara - ***Letrozol***, 885

- Meko INH 150 - *Isoniazid*, 841
 Mekoaryl - *Glimepirid*, 731
 Mekocefaclor - *Cefaclor*, 329
 Mekocefaclor 375 - *Cefaclor*, 329
 Mekocefaclor 500 - *Cefaclor*, 329
 Mekocefal - *Cefadroxil*, 332
 Mekocefal 250 - *Cefadroxil*, 332
 Mekocetin - *Betamethason*, 252
 Mekociprox - *Ciprofloxacin*, 394
 Mekofenac - *Diclofenac*, 515
 Mekofloquin 250 - *Mefloquin*, 936
 Mekoluxen - *Diazepam*, 513
 Mekomoxin - *Amoxicillin*, 188
 Mekomucosol - *Acetylcysteine*, 111
 Mekoperin 4 - *Perindopril*, 1131
 Mekoquinin - *Quinin*, 1225
 Mekorox 150 - *Roxithromycin*, 1260
 Mekotropyl 400 - *Piracetam*, 1159
 Mekotropyl 800 - *Piracetam*, 1159
 Mekozetel - *Albendazol*, 150
 Mekozetel 400 - *Albendazol*, 150
 Mekozincef - *Ceftriaxon*, 371
 Mekozitex 10 - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Melamno - *Meloxicam*, 940
 Melanic - *Meloxicam*, 940
 Melcom - *Meloxicam*, 940
 Melevox - *Levofloxacin*, 890
 Melgez - *Meloxicam*, 940
 Melic - *Meloxicam*, 940
 Melic 15 - *Meloxicam*, 940
 Meliformin 1000 - *Metformin*, 955
 Mellhapo - *Meloxicam*, 940
 Melobic - *Meloxicam*, 940
 Melodet - *Meloxicam*, 940
 Meloflam - *Meloxicam*, 940
 Melo-fort 15 - *Meloxicam*, 940
 Melo-fort 7.5 - *Meloxicam*, 940
 Melogesic - *Meloxicam*, 940
 Melogesic 15 - *Meloxicam*, 940
 Melogesic 7,5 - *Meloxicam*, 940
 Melomax 7,5 - *Meloxicam*, 940
 Melonex - 15 - *Meloxicam*, 940
 Melonex-7.5 - *Meloxicam*, 940
 Melorich - *Meloxicam*, 940
 Melosafe-7.5 - *Meloxicam*, 940
 Melotam - *Meloxicam*, 940
 Melotil 2.5 - *Bisoprolol*, 264
 Melotil 5 - *Bisoprolol*, 264
 Melotop - *Meloxicam*, 940
 Melovard 7.5 - *Meloxicam*, 940
 Melox - Boston 7.5 - *Meloxicam*, 940
Meloxicam, 940
 Meloxicam - HT - *Meloxicam*, 940
 Meloxicam 15 - *Meloxicam*, 940
 Meloxicam SaVi 15 - *Meloxicam*, 940
 Meloxicam SaVi 7,5 - *Meloxicam*, 940
 Meloxicam Stada - *Meloxicam*, 940
 Meloxicam Synmosa - *Meloxicam*, 940
 Meloxicam Winthrop - *Meloxicam*, 940
Melphalan, 942
 Melstar-15 - *Meloxicam*, 940
 Melstar-7.5 - *Meloxicam*, 940
 Melximed - *Meloxicam*, 940
 Melyroxil 125-DT - *Cefadroxil*, 332
 Melyroxil 250 Rediuse - *Cefadroxil*, 332
 Melyroxil 250-DT - *Cefadroxil*, 332
 Melyroxil 500 - *Cefadroxil*, 332
 Melyrozip 5 - *Olanzapin*, 1077
 Melyrozip-10 - *Olanzapin*, 1077
 Memoril - *Piracetam*, 1159
 Memotropil - *Piracetam*, 1159
 Menazin - *Oftloxacin*, 1076
 Menelat - *Mirtazapin*, 993
 Menida - *Glimepirid*, 731
 Meningococcal Polysaccharide vaccine - *Vắc xin não mô
cấu*, 1435
 Menison - *Methylprednisolon*, 969
 Menison inj. - *Methylprednisolon*, 969
 Menston - *Alopurinol*, 162
 Menthom Keto - *Ketoprofen*, 865
 Mepantop - *Pantoprazol*, 1115
 Mepecef - *Ceftriaxon*, 371
 Mepedo Cap - *Meloxicam*, 940
 Meperidin hydrochlorid - *Pethidin hydrochlorid*, 1133
 Meperidine hydrochloride - *Pethidin hydrochlorid*, 1133
 Mpheboston 250 - *Mephenesin*, 944
 Mpheboston 500 - *Mephenesin*, 944
Mephenesin, 944
 Mephenesin 500 - *Mephenesin*, 944
 Mephesp - *Mephenesin*, 944
 Mephesp Forte - *Mephenesin*, 944
 Mepilori 20 - *Esomeprazol*, 619
 Mepilori 40 - *Esomeprazol*, 619
Mepivacain, 945
 Mepivacaine - *Mepivacain*, 945
 Mepivacaine-hamelm - *Mepivacain*, 945
 Mepodex 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Mepodex 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363

- Mepodox 50 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Meprafort - *Omeprazol*, 1080
 Mepred 4 - *Methylprednisolon*, 969
 Mepred-16 - *Methylprednisolon*, 969
 Mepreson - *Methylprednisolon*, 969
 Meprostat - *Clopidogrel*, 425
 Merabe-10 - *Rabeprazol*, 1228
 Merabe-20 - *Rabeprazol*, 1228
 Merausin - *Ceftriaxon*, 371
Mercaptopurin, 947
 Mercaptopurine - *Mercaptopurin*, 947
 Meremed - *Meropenem*, 950
 Mericle Tab - *Glimepirid*, 731
 Merifast-10 - *Rabeprazol*, 1228
 Merifast-20 - *Rabeprazol*, 1228
 Meritaxi - *Cefotaxim*, 357
 Merixil - *Cefadroxil*, 332
 Merixil cap - *Cefadroxil*, 332
 Merixone - *Ceftriaxon*, 371
 Merocam - *Meloxicam*, 940
 Merocam inj. - *Meloxicam*, 940
 Merofar - *Meropenem*, 950
 Merofar 500 - *Meropenem*, 950
 Merofen 0.5 - *Meropenem*, 950
 Merofen 1 - *Meropenem*, 950
 Meromarksans - *Meropenem*, 950
 Meromir - *Meropenem*, 950
 Meronem - *Meropenem*, 950
Meropenem, 950
 Meropenem 1000 Glomed - *Meropenem*, 950
 Meropenem for Injection - *Meropenem*, 950
 Meropenem for Injection USP - *Meropenem*, 950
 Meropenem GSK - *Meropenem*, 950
 Meroprem - *Meropenem*, 950
 Meroprem 500 - *Meropenem*, 950
 Merosun - *Meropenem*, 950
 Merosun 500 - *Meropenem*, 950
 Meroxil 250 - *Cefadroxil*, 332
 Meroxil 500 - *Cefadroxil*, 332
 Merpein inj. - *Meropenem*, 950
 Merusil - *Econazol*, 577
 Mesalamin - *Mesalazin*, 952
 Mesalamine - *Mesalazin*, 952
Mesalazin, 952
 Mesalazine - *Mesalazin*, 952
 Meseptic - *Metronidazol*, 979
 Meshanon - *Pyridostigmin bromid*, 1216
Mesna, 954
 Messi - 10 - *Alendronat natri*, 157
 Messi-70 - *Alendronat natri*, 157
 Mestinon S.C. - *Pyridostigmin bromid*, 1216
 Mesulpine Tab. - *Rabeprazol*, 1228
 Mesulpine Tab. - *Rabeprazol*, 1228
 Metacort - *Betamethason*, 252
 Metacxim Inj - *Cefotaxim*, 357
 Metalam - *Diclofenac*, 515
 Metaproterenol sulfat - *Orciprenalin sulfat*, 1084
 Metaproterenol sulfate - *Orciprenalin sulfat*, 1084
 Metasin - *Betamethason*, 252
 Metasone - *Betamethason*, 252
 Metazecidine - *Trimetazidin*, 1412
 Metazon - *Dexamethason*, 500
 Metazrel - *Trimetazidin*, 1412
 Metazydyna - *Trimetazidin*, 1412
 Metfamin 850 - *Metformin*, 955
 Metfamin 1000 - *Metformin*, 955
 Metformax 500 - *Metformin*, 955
 Metformax 850 - *Metformin*, 955
Metformin, 955
 Metformin 1A - *Metformin*, 955
 Metformin 500 - *Metformin*, 955
 Metformin 850 - *Metformin*, 955
 Metformin BOSTON 500 - *Metformin*, 955
 Metformin BOSTON 850 - *Metformin*, 955
 Metformin Denk 500 - *Metformin*, 955
 Metformin Denk 850 - *Metformin*, 955
 Metformin Hydrochloride Tablets BP - *Metformin*, 955
 Metformin SaVi 1000 - *Metformin*, 955
 Metformin Savi 500 - *Metformin*, 955
 Metformin SaVi 850 - *Metformin*, 955
 Metformin Stada - *Metformin*, 955
 Metformin Tablet BP - *Metformin*, 955
 Metformin winthrop - *Metformin*, 955
 Metformin-AQP - *Metformin*, 955
Methadon hydrochlorid, 957
 Methadone hydrochloride - *Methadon hydrochlorid*, 957
 Methionin Boston - *Methionin*, 962
Methionin, 962
 Methionine - *Methionin*, 962
 Methorfar - *Dextromethorphan*, 508
 Methorfar 15 - *Dextromethorphan*, 508
Methotrexat, 962
 Methotrexat “Ebewe” - *Methotrexat*, 962
 Methotrexate - *Methotrexat*, 962
 Methotriimeprazin - *Levomepromazin*, 893

- Methoxsalen**, 966
Methyldopa, 967
Methyldopate hydrochloride - **Methyldopa**, 967
Methylene blue - **Xanh methylen**, 1487
Methynol - **Methylprednisolon**, 969
Methylpred - **Methylprednisolon**, 969
Methylprednisolon, 969
Methylprednisolon 16 - **Methylprednisolon**, 969
MethylPrednisolon 4 - **Methylprednisolon**, 969
Methylprednisolon-BVP - **Methylprednisolon**, 969
Methylprednisolone - **Methylprednisolon**, 969
Methylprednisolone MKP - **Methylprednisolon**, 969
Methylprednisolone sodium succinate -
 Methylprednisolon, 969
Methylprednisolone sodium succinate for Injection USP -
 Methylprednisolon, 969
Methylprednisolone-Teva - **Methylprednisolon**, 969
Methylrosanilin clorid - **Tím gentian**, 1381
Methylrosaniline chloride - **Tím gentian**, 1381
Methylsolon - **Methylprednisolon**, 969
Methyltestosteron, 971
Methyltestosterone - **Methyltestosteron**, 971
Methylthioninium chlorid - **Xanh methylen**, 1487
Metid - **Alpha tocopherol**, 165
Metilone - **Methylprednisolon**, 969
Metimin 500 - **Metformin**, 955
Metimin 850 - **Metformin**, 955
Metiny - **Cefixim**, 351
Metiny Powder - **Cefixim**, 351
Metipred - **Methylprednisolon**, 969
Metizol - **Thiamazol**, 1361
Metkem 500 - **Metformin**, 955
Metmen - **Metformin**, 955
Metmin-500 - **Metformin**, 955
Metoblock - **Metoprolol**, 976
Metobra - **Tobramycin**, 1392
Metoclopramid, 973
Metoclopramide - **Metoclopramid**, 973
Metof - **Metoclopramid**, 973
Metohexal 100 - **Metoprolol**, 976
Metomin-500 - **Metformin**, 955
Metomol - **Flunarizin**, 678
Metenid - **Metronidazol**, 979
Metophage 850 - **Metformin**, 955
Metoprolol, 976
Metavilon - **Methylprednisolon**, 969
Metrex - **Methotrexat**, 962
Metrifonat, 979
Metrifonate - **Metrifonat**, 979
Metrima - **Clotrimazol**, 452
Metrima 500 - **Clotrimazol**, 452
Metrima100 - **Clotrimazol**, 452
Metrix - **Glimepirid**, 731
Metrogyl Gel - **Metronidazol**, 979
Metrogyl-250 - **Metronidazol**, 979
Metronidazol, 979
Metronidazol 250 - **Metronidazol**, 979
Metronidazol Stada - **Metronidazol**, 979
Metronidazole - **Metronidazol**, 979
Metronidazole-AKOS - **Metronidazol**, 979
Metronidazole Injection USP - **Metronidazol**, 979
Metronidazole Intravenous Infusion B.P - **Metronidazol**, 979
Metronidazole Intravenous Infusion BB-Nirmet -
 Metronidazol, 979
Metronidazole Rivero 500 - **Metronidazol**, 979
Metronidazole Stada - **Metronidazol**, 979
Metronidazole Tablets BP - **Metronidazol**, 979
MetronidazolSPM - **Metronidazol**, 979
Metrozol - **Metronidazol**, 979
Metyldron - **Methylprednisolon**, 969
Metylmed-16 - **Methylprednisolon**, 969
Metylmed-4 - **Methylprednisolon**, 969
MetylPredni-16 - **Methylprednisolon**, 969
MetylPredni-8 - **Methylprednisolon**, 969
Metysol Inj - **Methylprednisolon**, 969
Metzolife - **Metronidazol**, 979
Mevolren - **Diclofenac**, 515
Mevudine - **Lamivudin**, 876
Mexalon Nasal - **Oxymetazolin hydrochlorid**, 1101
Mexcold 100 - **Paracetamol**, 1118
Mexcold 150 - **Paracetamol**, 1118
Mexcold 200 - **Paracetamol**, 1118
Mexcold 325 - **Paracetamol**, 1118
Mexcold 500 - **Paracetamol**, 1118
Mexcold 80 - **Paracetamol**, 1118
Mexicam - **Meloxicam**, 940
Mexid 625 - **Amoxicillin và kali clavulanat**, 192
Mexif - **Meloxicam**, 940
Mexiletin hydrochlorid, 983
Mexiletine hydrochloride - **Mexiletin hydrochlorid**, 983
MexopemGP - **Meropenem**, 950
Mextil 500 - **Cefuroxim**, 375
Mextil-250 - **Cefuroxim**, 375

- Meyer Omeprazole - ***Omeprazol***, 1080
 Meyeralene - ***Alimemazin***, 160
 Meyeralgan - ***Paracetamol***, 1118
 Meyerator 10 - xem ***Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA Reductase***, 285
 Meyerator 20 - xem ***Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
 Meyerazol - ***Omeprazol***, 1080
 Meyerbroxol - ***Ambroxol***, 175
 Meyerceti - ***Cetirizin hydrochlorid***, 381
 Meyercipro - ***Ciprofloxacin***, 394
 Meyerclari - ***Clarithromycin***, 404
 Meyerclari 500 - ***Clarithromycin***, 404
 Meyerdecontyl - ***Mephenesin***, 944
 Meyerdex - ***Dexamethason***, 500
 Meyerdipin 5 - ***Amlodipin***, 187
 Meyerdogtil - ***Sulpirid***, 1314
 Meyerflam - ***Diclofenac***, 515
 Meyergoric - ***Loperamid***, 918
 Meyerhexin - ***Bromhexin hydrochlorid***, 269
 Meyerifa - ***Rifampicin***, 1245
 Meyerlapril 5 - ***Enalapril***, 582
 Meyerlapril 10 - ***Enalapril***, 582
 Meyernife SR - ***Nifedipin***, 1056
 Meyerpanzol - ***Pantoprazol***, 1115
 Meyerpulgít - ***Atapulgít***, 218
 Meyersucral - ***Sucralfat***, 1310
 Meyertadin - ***Loratadin***, 923
 Meyertidin - ***Cimetidin***, 389
 Meyervastin 10 - xem ***Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
 Meyervastin 20 - xem ***Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
 Meyerverin - ***Glimepirid***, 731
 Mezathion - ***Spironolacton***, 1301
 Mezicef - ***Cefotaxim***, 357
 Mezidan - ***Methylprednisolon***, 969
 MGP Axinex-1000 - ***Ceftriaxon***, 371
 MGP Moxinase-625 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
 Miocalcic - ***Calcitonin***, 301
 Mianifax - ***Nimodipin***, 1060
 Miaryl - ***Glimepirid***, 731
 Miazidin - ***Trimetazidin***, 1412
 Mibecerex - ***Celecoxib***, 379
 Mibelexin - ***Cefalexin***, 334
 Mibeproxil - ***Tenofovir***, 1335
 Mibeviru - ***Aciclovir***, 114
 Micardis - ***Telmisartan***, 1328
 Micipro - ***Ciprofloxacin***, 394
 Micomedil - ***Miconazol***, 984
Miconazol, 984
 Miconazole - ***Miconazol***, 984
 Micotrin - ***Tioconazol***, 1386
 Micrex-250 - ***Cefuroxim***, 375
 Micrex-500 - ***Cefuroxim***, 375
 Micro Celecoxib-100 - ***Celecoxib***, 379
 Micro Celecoxib-200 - ***Celecoxib***, 379
 Microcetam - ***Piracetam***, 1159
 Microleptin - ***Gabapentin***, 705
 Micropime - ***Cefepim***, 348
 Microstun - ***Metronidazol***, 979
 Midaclo 125 - ***Cefaclor***, 329
 Midaclo 250 - ***Cefaclor***, 329
 Midaclo 500 - ***Cefaclor***, 329
 Midactam - ***Ampicilin và sulbactam***, 201
 Midafaclo - ***Cefazolin***, 343
 Midafra - ***Cefradin***, 366
 Midafra 500 - ***Cefradin***, 366
 Midagentin 250/31,25 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
 Midagentin 250/62,5 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
 Midagentin 500/125 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
 Midakacin 250 - ***Amikacin***, 176
 Midakacin 500 - ***Amikacin***, 176
 Midamox 250 - ***Amoxicilin***, 188
 Midamox 500 - ***Amoxicilin***, 188
 Midampi - ***Ampicilin***, 199
 Midancef - ***Cefuroxim***, 375
 Midancef 125 - ***Cefuroxim***, 375
 Midancef 250 - ***Cefuroxim***, 375
 Midancef 500 - ***Cefuroxim***, 375
 Midanium - ***Midazolam***, 986
 Midantin 250/62,5 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
 Midantin 300/75 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
 Midantin 500/62,5 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
 Midantin 500/125 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
 Midantin 600/150 - ***Amoxicilin và kali clavulanat***, 192
 Midataxim - ***Cefotaxim***, 357
Midazolam, 986
 Midazolam-hameln - ***Midazolam***, 986
 Midazolam Rotexmedica - ***Midazolam***, 986
 Midazolam-Teva - ***Midazolam***, 986
 Midcon - ***Lincomycin hydrochlorid***, 905

- Midefix 10 - **Cefixim**, 351
Midefix 100 - **Cefixim**, 351
Midefix 200 - **Cefixim**, 351
Midefix 50 - **Cefixim**, 351
Midiltec - **Loratadin**, 923
Midoxime - **Cefepim**, 348
Midoxime 100 - **Cefixim**, 351
Midoxime 200 - **Cefixim**, 351
Midoxime 50 - **Cefixim**, 351
Mifanicol - **Cloramphenicol**, 431
Miganil 5 - **Flunarizin**, 678
Migariz-5 - **Flunarizin**, 678
Migazine-5 - **Flunarizin**, 678
Migocap 10 - **Flunarizin**, 678
Migranol - **Sumatriptan**, 1316
Mikacin - **Amikacin**, 176
Mikalogis - **Amikacin**, 176
Miko-Penotran - **Miconazol**, 984
Milanem Inj - **Imipenem và thuốc úc ché enzym**, 800
Milanmac - **Lansoprazol**, 879
Milcerof Inj. - **Ceftriaxon**, 371
Mildocap - **Captopril**, 314
Mildotab - **Amlodipin**, 187
Mildotab-10 - **Amlodipin**, 187
Mildotac - **Ketorolac**, 867
Mileat Tab. - **Triamcinolon**, 1407
Milflox - **Moxifloxacin hydrochlorid**, 1011
Milrinon, 988
Milrinone - **Milrinon**, 988
Milurit - **Alopurinol**, 162
Mimvas-10 - xem **Simvastatin - Các chất úc ché HMG - CoA reductase**, 285
Mimvas-20 - xem **Simvastatin - Các chất úc ché HMG - CoA reductase**, 285
Mincom - **Levofloxacin**, 890
Minicef 100 - **Cefixim**, 351
Minicef 200 - **Cefixim**, 351
Mininif - **Nifedipin**, 1056
Minipir - **Piracetam**, 1159
Minocyclin, 990
Minocycline - **Minocyclin**, 990
Minolox-100 - **Minocyclin**, 990
Minolox-50 - **Minocyclin**, 990
Minovir - **Tenofovir**, 1335
Mioxen 625 - **Amoxicillin và kali clavulanat**, 192
Mipanti - **Imipenem và thuốc úc ché enzym**, 800
Mipartor - **Fenofibrat**, 652
Miracef 100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
Miracef 200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
Miracef 50 OS - **Cefpodoxim proxetil**, 363
Miracin - **Levofloxacin**, 890
Miraclav 1000 - **Amoxicillin và kali clavulanat**, 192
Miraclav 625 - **Amoxicillin và kali clavulanat**, 192
Miradone - **Amiodaron**, 180
Mirafo prefilled - **Erythropoietin**, 611
Mirafo prefilled inj - **Erythropoietin**, 611
Mirapime - **Cefepim**, 348
Mirastad 15 - **Mirtazapin**, 993
Mirastad 30 - **Mirtazapin**, 993
Miratan 25 - **Losartan**, 927
Miratan 50 - **Losartan**, 927
Miratel 40 - **Telmisartan**, 1328
Miratel 80 - **Telmisartan**, 1328
Miratex susp - **Sucralfat**, 1310
Mirazep-15 - **Mirtazapin**, 993
Mirazep-30 - **Mirtazapin**, 993
Mirazole - **Lansoprazol**, 879
Mirgy - **Gabapentin**, 705
Mirtaz 15 - **Mirtazapin**, 993
Mirtaz 30 - **Mirtazapin**, 993
Mirtazapin, 993
Mirtazapine - **Mirtazapin**, 993
Mirteva - **Mirtazapin**, 993
Misadin Tab. - **Doxazosin**, 566
Misanlугel - **Nhôm phosphat**, 1048
Misoclear - **Misoprostol**, 994
Misoplus - **Methylprednisolon**, 969
Misoprostol, 994
Misoprostol Stada - **Misoprostol**, 994
Misugal - **Paracetamol**, 1118
Mifax 100 - **Cefixim**, 351
Miten-400 - **Albendazol**, 150
Mithoease - **Misoprostol**, 994
Mitomycin, 997
Mitotax - **Paclitaxel**, 1105
Mitotax 100 - **Paclitaxel**, 1105
Mitotax 250 - **Paclitaxel**, 1105
Mitoxantron “Ebewe” - **Mitoxantron hydrochlorid**, 999
Mitoxantron hydrochlorid, 999
Mitoxantrone hydrochloride - **Mitoxantron hydrochlorid**, 999
Mitoxgen - **Mitoxantron hydrochlorid**, 999
Mitrazin - **Mirtazapin**, 993
Mitricort - **Miconazol**, 984

- Mitricort 200 - *Miconazol*, 984
 Mitux - *Acetylcystein*, 111
 Mitux E - *Acetylcystein*, 111
 Mixtard 30 - *Insulin*, 810
 Mixtard 30 FlexPen - *Insulin*, 810
 Mixylin - *Doxycyclin*, 573
 Mizatin cap - *Nizatidin*, 1063
 MMR -II - *Vắc xin sởi - quai bị - rubella*, 1444
 MMR vắc xin - *Vắc xin sởi - quai bị - rubella*, 1444
 MMR vaccine - *Vắc xin sởi - quai bị - rubella*, 1444
 Mobic - *Meloxicam*, 940
 Mobilat S - *Indomethacin*, 808
 Mobimed - *Meloxicam*, 940
 Mobimed 7,5 - *Meloxicam*, 940
 Mobimed 15 - *Meloxicam*, 940
 Mobiten - *Meloxicam*, 940
 Mocecil - *Amoxicilin*, 188
 Modalim - *Ciprofibrat*, 392
 Modlip-10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Modlip-20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Mofen-400 - *Ibuprofen*, 786
 Mofirum - *Domperidon*, 559
 Moflox - *Moxifloxacin hydrochlorid*, 1011
 Moktin - *Ranitidin*, 1232
Molgramostim, 1002
 Molid 300 - *Gemfibrozil*, 718
 Molocam - *Meloxicam*, 940
 Momate - *Mometason furoat*, 1003
 Mome-Air - *Mometason furoat*, 1003
 Momesone - *Mometason furoat*, 1003
Mometason furoat, 1003
 Mometasone furoate - *Mometason furoat*, 1003
 Momvina - *Dimenhydrinat*, 536
 Mon Parin - *Heparin*, 767
 Monalis - *Cefepim*, 348
 Monan-MJ - *Meropenem*, 950
 Monbig - *Meloxicam*, 940
 Monizol - *Metronidazol*, 979
 Monocan 150 - *Fluconazol*, 666
 Monocef - O100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Monocef - O200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Monoclarium - *Clarithromycin*, 404
 Monovas - *Amlodipin*, 187
 Moov 7.5 - *Meloxicam*, 940
 Moov 15 - *Meloxicam*, 940
 Mopalic - *Meloxicam*, 940
 Moprazol - *Omeprazol*, 1080
 Moquin - *Moxifloxacin hydrochlorid*, 1011
 Moquin tab - *Moxifloxacin hydrochlorid*, 1011
 Moratam - *Piracetam*, 1159
 Morcvax - *Vắc xin tă*, 1443
 Morecare Tablet - *Metformin*, 955
 Morecef 100 - *Cefixim*, 351
 Morecef 200 - *Cefixim*, 351
 Morganin - *Arginin*, 205
 Morif - *Meloxicam*, 940
 Morphin - *Morphin sulfat*, 1005
Morphin sulfat, 1005
 Morphine sulfate - *Morphin sulfat*, 1005
 Motalv - *Alverin citrat*, 172
 Motamse - *Amlodipin*, 187
 Motaneal - *Mometason furoat*, 1003
 Motidram - *Cinarizin*, 391
 Motiridon - *Domperidon*, 559
 Motisin inj. - *Chymotrypsin*, 382
 Mouthpaste - *Triamcinolon*, 1407
 Movapycin - *Spiramycin*, 1299
 Movepain - *Ketorolac*, 867
 Moxacin - *Amoxicilin*, 188
 Moxflo - *Moxifloxacin hydrochlorid*, 1011
 Moxibac - *Moxifloxacin hydrochlorid*, 1011
 Moxibact-400 - *Moxifloxacin hydrochlorid*, 1011
 Moxi-Bio - *Moxifloxacin hydrochlorid*, 1011
 Moxicile - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Moxicile Duo - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Moxifloxacin hydrochloride - *Moxifloxacin hydrochlorid*, 1011
Moxifloxacin hydrochlorid, 1011
 Moxilen - *Amoxicilin*, 188
 Moxipex 400 - *Moxifloxacin hydrochlorid*, 1011
 Moz-Bite - *Crotamiton*, 469
 MPClor - *Cefaclor*, 329
 Mucapten - *Paracetamol*, 1118
 Mucobrima Granule - *Acetylcystein*, 111
 Mucocet - *Acetylcystein*, 111
 Mucokapp - *Acetylcystein*, 111
 Mucorid Granules - *Acetylcystein*, 111
 Mucoserine - *Acetylcystein*, 111
 Mucosolvan - *Ambroxol*, 175
 Mudis - *Terbinafin hydrochlorid*, 1340
 Mufmix - *Esomeprazol*, 619
 Mulasmin-500 - *Azithromycin*, 227

Multisef - **Cefuroxim**, 375
 Multuc 200 - **Acetylcystein**, 111
 Mumtaz - **Meloxicam**, 940
 Muối dinatri của acid etidromic - **Etidronat dinatri**, 639
Mupirocin, 1013
 Muscetam - **Piracetam**, 1159
 Musidin - **Tizanidin hydrochlorid**, 1390
 Musily - **Natri clorid**, 1030
 Mussan - **Ambroxol**, 175
 Mustret 500 - **Mephenesin**, 944
 Mutastyl - **Acetylcystein**, 111
 Muxco - **Acetylcystein**, 111
 Muxenon - **Acetylcystein**, 111
 Muxol - **Ambroxol**, 175
 Muxystine - **Acetylcystein**, 111
 MVVAC - **Vắc xin sởi**, 1438
 M-Xime - **Cefixim**, 351
 Mybio - **Lactobacillus acidophilus**, 874
 Mybrucin - **Azithromycin**, 227
 Mycomucc - **Acetylcystein**, 111
 Mycorozal - **Ketoconazol**, 861
 Mycosyst - **Fluconazol**, 666
 Mydriacyl - **Tropicamid**, 1417
 Myercough - **Acetylcystein**, 111
 Myeromax 500 - **Azithromycin**, 227
 Mykezol - **Ketoconazol**, 861
 Myllancid 20 - **Rabeprazol**, 1228
 Mylom drops - **Simeticon**, 1291
 Myocur - **Mephenesin**, 944
 Myocur Forte - **Mephenesin**, 944
 Myolaxyl - **Mephenesin**, 944
 Myoless Tab - **Eperison hydrochlorid**, 592
 Myonal - **Eperison hydrochlorid**, 592
 Myotab tab. - **Eperison hydrochlorid**, 592
Mypara - **Paracetamol**, 1118
 Mypara 100 - **Paracetamol**, 1118
 Mypara 150 - **Paracetamol**, 1118
 Mypara 325 - **Paracetamol**, 1118
 Mypara 500 - **Paracetamol**, 1118
 Mypara 650 - **Paracetamol**, 1118
 Mypara ER - **Paracetamol**, 1118
 Mysoven Granules - **Acetylcystein**, 111
 Mysoven Granules 200 - **Acetylcystein**, 111
 Mystrep - **Streptomycin**, 1308
 Mytob - **Tobramycin**, 1392
 Myung In Rifampicin cap. - **Rifampicin**, 1245

N

Naatrapyl - **Piracetam**, 1159
 Nabifar - **Natri bicarbonat**, 1027
 Nabro - **Ambroxol**, 175
 Naceptil - **Piracetam**, 1159
 Nacofar - **Natri clorid**, 1030
 Nacova Dry Syrup - **Amoxicillin và kali clavulanat**, 192
 Nacova DT - **Amoxicillin và kali clavulanat**, 192
 Nacova-625 - **Amoxicillin và kali clavulanat**, 192
 Nadecin - **Isosorbid dinitrat**, 846
 Nadeper - **Dexamethason**, 500
 Naderan - **Diclofenac**, 515
 Nadixlife - **Acid nalidixic**, 134
 Nadogrel - **Clopidogrel**, 425
Nadolol, 1014
Nadroparin calci, 1016
 Nadroparin calcium - **Nadroparin calci**, 1016
 Nady-Anbe'tiq 850 - **Metformin**, 955
 Nadylanzol - **Lansoprazol**, 879
 Nadymax 500 - **Azithromycin**, 227
 NadyOflox - **Oftloxacin**, 1076
 Nafacipro - **Ciprofloxacin**, 394
 Nafarelin - xem **Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin**, 1372
 Nafisil - **Terbinafin hydrochlorid**, 1340
 Nafixone - **Naloxon**, 1018
 Naformin - **Metformin**, 955
 Nagozole - **Fluconazol**, 666
 Nairet - **Terbutalin sulfat**, 1341
 Najuson Tabs. - **Loratadin**, 923
 Nakai - **Clindamycin**, 407
 Nakinase Inj - **Urokinase**, 1419
 Nakonol - **Tinidazol**, 1383
 Nalapran - **Enalapril**, 582
 Nalibigra 500 - **Acid nalidixic**, 134
 Nalicid - **Acid nalidixic**, 134
 Nalidixic - **Acid nalidixic**, 134
 Nalidixic acid - **Acid nalidixic**, 134
 Nalidixic Acid Tablet IP - **Acid nalidixic**, 134
 Naligram - **Acid nalidixic**, 134
 Nalocif - **Cefepim**, 348
 Nalordia - **Metformin**, 955
Naloxon, 1018
 Naloxone - **Naloxon**, 1018
 Naloxone-hameln - **Naloxon**, 1018
 Naltre-50 - **Naltrexon**, 1020
Naltrexon, 1020

- Naltrexone - ***Naltrexon***, 1020
 Naluzole - ***Fluconazol***, 666
 Naofaramin - ***Diphenhydramin***, 542
 Napain - ***Acid nalidixic***, 134
 Nepecolin - ***Clindamycin***, 407
 Naphadocin - ***Doxycyclin***, 573
 Naphalevo - ***Levonorgestrel***, 898
 Naphanor - ***Levonorgestrel***, 898
 Napharangan - ***Paracetamol***, 1118
 Napharthyrox - ***Levothyroxin***, 900
Naphazolin, 1023
 Naphazolin MKP - ***Naphazolin***, 1023
 Naphazoline - ***Naphazolin***, 1023
 Napincure-10 - ***Nifedipin***, 1056
 Napincure-20 - ***Nifedipin***, 1056
 Napocef - ***Ofloxacin***, 1076
 Naporexil-275 - ***Naproxen***, 1024
 Naprofar - ***Naproxen***, 1024
Naproxen, 1024
 Naptogast 20 - ***Pantoprazol***, 1115
 Naptogast 40 - ***Pantoprazol***, 1115
 Narcutin - ***Gabapentin***, 705
 Narigi-250 - ***Naproxen***, 1024
 Narigi-500 - ***Naproxen***, 1024
 Narita - ***Budesonid***, 274
 Nariz 5 - ***Flunarizin***, 678
 Narofil - ***Meropenem***, 950
 Naroxol - ***Ambroxol***, 175
 Nasiflu-GW - ***Clopidogrel***, 425
 Naslim - ***Calcitonin***, 301
 Nasonex - ***Mometason furoat***, 1003
 Natacare - ***Natamycin***, 1026
 Natacina - ***Natamycin***, 1026
 Natafree - ***Piracetam***, 1159
 Natamocin - ***Natamycin***, 1026
Natamycin, 1026
 Natasan - ***Natamycin***, 1026
 Nat-D - ***Vitamin D và các thuốc tương tự***, 1475
 Natopherol - ***Alpha tocopherol***, 165
Natri bicarbonat, 1027
 Natri clorid F.T - ***Natri clorid***, 1030
Natri clorid, 1030
Natri nitrit, 1031
Natri nitroprusiát, 1031
Natri picosulfat, 1033
Natri thiosulfat, 1034
 Natural Vitamin E400 TR-G - ***Alpha tocopherol***, 165
 Naturimine 50 - ***Dimenhydrinat***, 536
 Nautamine - ***Diphenhydramin***, 542
 Navacarzol - ***Carbimazol***, 323
 Navadiab - ***Gliclazid***, 729
 Navamin 500 - ***Metformin***, 955
 Navamin 1000 - ***Metformin***, 955
 Navedro Eye Drops - ***Levofloxacin***, 890
 Navelbine - ***Vinorelbine tartrat***, 1472
 Nawazit - ***Azithromycin***, 227
 Nawotax - ***Cefotaxim***, 357
 Nawtenim - ***Diphenhydramin***, 542
 Naxenfen - ***Naproxen***, 1024
 Nazoster - ***Mometason furoat***, 1003
 Nccep - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 NDC - Aciclovir 200 - ***Aciclovir***, 114
 NDC - Allopurinol 300 - ***Allopurinol***, 162
 NDC-Alverin - ***Alverin citrat***, 172
 NDC-Amlodipin 5 - ***Amlodipin***, 187
 NDC-Atenolol 50 - ***Atenolol***, 219
 NDC-Atorvastatin 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức ché HMG - CoA reductase*, 285
 NDC-Atorvastatin 40 - xem *Atorvastatin - Các chất ức ché HMG - CoA reductase*, 285
 NDC - Clarithromycin - ***Clarithromycin***, 404
 NDC - Clindamycin 150 - ***Clindamycin***, 407
 NDC-Ciprofloxacin - ***Ciprofloxacin***, 394
 NDC-Diclofenac 50 - ***Diclofenac***, 515
 NDC-Enalapril 5 - ***Enalapril***, 582
 NDC-Enalapril 10 - ***Enalapril***, 582
 NDC-Erythromycin 250 - ***Erythromycin***, 607
 NDC-Gliclazid 80 - ***Gliclazid***, 729
 NDC-Loperamid - ***Loperamid***, 918
 NDC-Meloxicam 15 - ***Meloxicam***, 940
 NDC-Metformin 500 - ***Metformin***, 955
 NDC-Metronidazol 250 - ***Metronidazol***, 979
 NDC-Piroxicam 20 - ***Piroxicam***, 1160
 NDC-Propranolol - ***Propranolol***, 1203
 NDC-Tinidazol - ***Tinidazol***, 1383
 Neazi - ***Azithromycin***, 227
 Nebido - ***Testosteron***, 1344
 Nebra - ***Tobramycin***, 1392
 Necaral-2 - ***Glimepirid***, 731
 Necpime - ***Cefepim***, 348
 Nectram - ***Ceftriaxon***, 371
 Nedomir-25 - ***Sertraline***, 1283
 Nedomir-50 - ***Sertraline***, 1283
 Nedomir-100 - ***Sertraline***, 1283
 Nefazan - ***Clopidogrel***, 425

- Nefian - *Lansoprazol*, 879
 Nefiaso - *Ceftriaxon*, 371
 Nefiprazol - *Rabeprazol*, 1228
 Nefitaz - *Ceftazidim*, 368
 Nefithio - *Ethionamid*, 636
 Nefizoline - *Cefazolin*, 343
 Nefsan 10 - *Nifedipin*, 1056
 Nefsan 5 - *Nifedipin*, 1056
 Negacef - *Cefuroxim*, 375
 Negacef 250 - *Cefuroxim*, 375
 Negacef 500 - *Cefuroxim*, 375
 Negaflox - *Norfloxacin*, 1069
 Negatidazol - *Tinidazol*, 1383
 Negradixid - *Acid nalidixic*, 134
 Negrative - *Acid nalidixic*, 134
 Neklitro-500 - *Clarithromycin*, 404
 Nelabocin - *Cefuroxim*, 375
Nelfinavir mesilat, 1035
 Nelfinavir mesilate - *Nelfinavir mesilat*, 1035
 Nelidevi - *Methylprednisolon*, 969
 Nelticine Inj - *Netilmicin*, 1042
 Neltistil Inj. - *Netilmicin*, 1042
 Nenvofam - *Famotidin*, 648
 Neo-Allerfar - *Diphenhydramin*, 542
 Neocam - *Meloxicam*, 940
 Neocezone - *Ceftriaxon*, 371
 Neocin - *Neomycin*, 1038
 Neoforazone - *Cefoperazon natri*, 354
 Nefoxime - *Cefotaxim*, 357
Neomycin, 1038
 Neomycin - Euvipharm - *Neomycin*, 1038
 Neo-Pyrazon - *Diclofenac*, 515
 Neopyrin AM/AM - *Paracetamol*, 1118
 Neopyrin GR/GR - *Paracetamol*, 1118
 Neopyrin PK/PK - *Paracetamol*, 1118
 Neopyrin WH/AM - *Paracetamol*, 1118
 Neopyrin WH/GR - *Paracetamol*, 1118
 Neordac 100 - *Celecoxib*, 379
 Neordac 200 - *Celecoxib*, 379
 Neroxime - *Cefuroxim*, 375
Neostigmin, 1039
 Neostigmine - *Neostigmin*, 1039
 Neostigmine-hameln - *Neostigmin*, 1039
 Neostoguard - *Sulpirid*, 1314
 Neotabine Inj - *Gemcitabin hydrochlorid*, 716
 Neotabine Inj - *Gemcitabin hydrochlorid*, 716
 Neotazin - *Trimetazidin*, 1412
 Neotazin MR - *Trimetazidin*, 1412
 Neounixan Inj. - *Ceftazidim*, 368
 Neovastin - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Neozith 250 - *Azithromycin*, 227
 Nepar- 10 - *Alendronat natri*, 157
 Nepatic - *Gabapentin*, 705
 Nepotel-100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Nepotel-200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Neprox-100 - *Cefixim*, 351
 Neprox-200 - *Cefixim*, 351
 Nerbavex - *Gabapentin*, 705
 Nergamdicin - *Acid nalidixic*, 134
 Neriman - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
 Nertrobiine - *Piracetam*, 1159
 Nervetam - *Piracetam*, 1159
 Nesamid inj. - *Acid tranexamic*, 139
 Nescine-400 - *Cimetidin*, 389
 Nesfulvin-250 - *Griseofulvin*, 758
 Nesfulvin-500 - *Griseofulvin*, 758
 Nesmet - *Metformin*, 955
 Nesmox - *Amoxicilin*, 188
 Nesmox-250 - *Amoxicilin*, 188
 Nesmox-500 - *Amoxicilin*, 188
 Nestoflox - *Oftloxacin*, 1076
 Nestromycin-250 - *Erythromycin*, 607
Netilmicin, 1042
 Netlisan - *Netilmicin*, 1042
 Netromycin tiêm - *Netilmicin*, 1042
 Neubatel - *Gabapentin*, 705
 Neumomicid - *Spiramycin*, 1299
 Neupencap - *Gabapentin*, 705
 Neupogen - *Filgrastim*, 659
 Neuprolox - *Ciprofloxacin*, 394
 Neurica-100 - *Pregabalin*, 1176
 Neurica-75 - *Pregabalin*, 1176
 NeuroBPlus-B1 - *Thiamin*, 1363
 Neurobrain 300 - *Gabapentin*, 705
 Neurocetam-400 - *Piracetam*, 1159
 Neurocetam-800 - *Piracetam*, 1159
 Neurofit - *Piracetam*, 1159
 Neurofit Forte - *Piracetam*, 1159
 Neurogesic 300 - *Gabapentin*, 705
 Neurogopen - *Gabapentin*, 705
 Neurohadine - *Gabapentin*, 705
 Neuronstad - *Gabapentin*, 705
 Neurontin - *Gabapentin*, 705
 Neuropentin - *Gabapentin*, 705

- Neuropyl - **Piracetam**, 1159
 Neuropyl 400 - **Piracetam**, 1159
 Neuropyl 800 - **Piracetam**, 1159
 Neu-Stam - **Piracetam**, 1159
 Neu-Stam 800 - **Piracetam**, 1159
 Neutasol - **Clobetasol propionat**, 411
 Neutracet - **Piracetam**, 1159
 Neutrofil 30 - **Filgrastim**, 659
 Neutrofil 48 - **Filgrastim**, 659
 Neutromax - **Filgrastim**, 659
 Nevakson - **Ceftriaxon**, 371
 Nevicure - **Nevirapin**, 1045
Nevirapin, 1045
 Nevirapine - **Nevirapin**, 1045
 Nevirapine 200-SPM - **Nevirapin**, 1045
 Nevirapine Stada - **Nevirapin**, 1045
 Nevula 200 - **Nevirapin**, 1045
 New F - **Fluocinolon acetonid**, 679
 New Oral - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Newaltidin - **Loratadin**, 923
 Newbivo - **Bromhexin hydrochlorid**, 269
 Newcamex - **Cefadroxil**, 332
 Newcefix - **Cefixim**, 351
 Newcepim - **Cefepim**, 348
 Newcepime - **Cefepim**, 348
 Newcerixone Inj. - **Ceftriaxon**, 371
 Newcetoxime Inj - **Cefotaxim**, 357
 Newcimax - **Amoxicilin**, 188
 Newclen - **Flunarizin**, 678
 Newclor cap - **Cefaclor**, 329
 New-Diatabs - **Atapulgite**, 218
 Newfazidim Inj. - **Ceftazidim**, 368
 Newfenac - **Diclofenac**, 515
 Newfobizon Inj - **Cefoperazon natri**, 354
 Newfozexim Inj. - **Cefuroxim**, 375
 Newfuxin Inj. - **Cefotaxim**, 357
 Newgala - **Galantamin**, 708
 Newgenacyclovir - **Aciclovir**, 114
 Newgengenetyl - **Netilmicin**, 1042
 Newgenlincotacin - **Lincomycin hydrochlorid**, 905
 Newgenneolacincap - **Clarithromycin**, 404
 Newgi 5 - **Benzoyl peroxid**, 246
 Newgifar - **Ketoconazol**, 861
 Newgifar - **Ketoconazol**, 861
 Newitock tabs - **Formoterol fumarat**, 696
 Newketocin Inj. - **Ketorolac**, 867
 Newlotin - **Cefradin**, 366
 Newmetform Inj. - **Meropenem**, 950
 Neworadox caps - **Cefadroxil**, 332
 Newpenem - **Imipenem và thuốc úc ché enzym**, 800
 Newpodox inj. - **Pralidoxim**, 1167
 Newsetam - **Piracetam**, 1159
 Newsintem Inj - **Imipenem và thuốc úc ché enzym**, 800
 Newtiam - **Cefotiam hydrochlorid**, 360
 Newtiroxim Inj - **Cefuroxim**, 375
 Newtobi Inj. - **Tobramycin**, 1392
 Newtop 200 - **Cefixim**, 351
 Newtop Sachet - **Cefixim**, 351
 Newunita - **Methylprednisolon**, 969
 Newvent - **Salbutamol (dùng trong hô hấp)**, 1262
 Newxalotil Tab. - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Newzim - **Ceftazidim**, 368
 Nexium - **Esomeprazol**, 619
 Nextin - **Netilmicin**, 1042
 Nextin 150 - **Netilmicin**, 1042
 Ngô độc và thuốc giải độc, 90
Nhôm hydroxyd, 1047
Nhôm phosphat, 1048
Nhựa podophylum, 1049
 NIC Besolvin 4 - **Bromhexin hydrochlorid**, 269
 NIC Besolvin 8 - **Bromhexin hydrochlorid**, 269
 NIC- Dextalcin - **Betamethason**, 252
Nicardipin, 1051
 Nicardipine - **Nicardipin**, 1051
 Nicardipine Aguettant - **Nicardipin**, 1051
 NIC-CLARI - **Clarithromycin**, 404
 Nicee - **Alpha tocopherol**, 165
 Niceftam - **Ceftazidim**, 368
 Nicevir - **Ribavirin**, 1240
Niclosamid, 1052
 Niclosamide - **Niclosamid**, 1052
 Nicnotaxgin - **Paracetamol**, 1118
 Nicobion 500 - **Nicotinamid**, 1054
 Nicofort - **Nicotinamid**, 1054
 Nicomen - **Nicorandil**, 1053
Nicorandil, 1053
Nicotinamid, 1054
 Nicotinamide - **Nicotinamid**, 1054
 Nicpostinew - **Levonorgestrel**, 898
 Nicspa - **Alverin citrat**, 172
 NIC-SPA - **Alverin citrat**, 172
 Nicsun - **Tetracyclin**, 1349
 Nic-Zoral - **Ketoconazol**, 861
 Nidal Day - **Ketoprofen**, 865

- Nidal Fort - **Ketoprofen**, 865
 Nidason - **Clotrimazol**, 452
 Nidason Gyco - **Clotrimazol**, 452
 Nidem - **Gliclazid**, 729
 Nidopin - **Nimodipin**, 1060
 Nife-Boston 10 - **Nifedipin**, 1056
 Nifedi-Denk 10 Retard - **Nifedipin**, 1056
 Nifedin - **Nifedipin**, 1056
Nifedipin, 1056
 Nifedipin 20 Retard - **Nifedipin**, 1056
 Nifedipin Hasan 20 retard - **Nifedipin**, 1056
 Nifedipin Stada - **Nifedipin**, 1056
 Nifedipin T20 Stada retard - **Nifedipin**, 1056
 Nifedipin T20 Stada retard - **Nifedipin**, 1056
 Nifedipine - **Nifedipin**, 1056
 NifeHexal 30 LA - **Nifedipin**, 1056
 Nifehexal retard - **Nifedipin**, 1056
 Nifeital - **Nifedipin**, 1056
 Nifephabaco - **Nifedipin**, 1056
 Niflox 250 - **Levofloxacin**, 890
 Niflox 500 - **Levofloxacin**, 890
 Niftclar DT-100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Nikoran IV 2 - **Nicorandil**, 1053
 Nikoran-10 - **Nicorandil**, 1053
 Nilgar 15 - **Pioglitazon**, 1151
 Nilgar 30 - **Pioglitazon**, 1151
 Nilibac 250 - **Cefuroxim**, 375
 Nilibac 500 - **Cefuroxim**, 375
 Nilkey - **Fluoxetin**, 684
 Nilofact - **Piracetam**, 1159
 Nilsu - **Flunarizin**, 678
 Nimemax 100 - **Cefixim**, 351
 Nimemax 200 - **Cefixim**, 351
Nimesulid, 1058
 Nimesulide - **Nimesulid**, 1058
 Nimodi - **Nimodipin**, 1060
Nimodipin, 1060
 Nimodipine - **Nimodipin**, 1060
 Nimotop - **Nimodipin**, 1060
 Nimotop I.V - **Nimodipin**, 1060
 Nimovac-V - **Nimodipin**, 1060
 Ninzats - **Cefuroxim**, 375
 Ninzats 250 - **Cefuroxim**, 375
 Ninzats 500 - **Cefuroxim**, 375
 Niozacef - **Cefazolin**, 343
 Nisxil-500 - **Cefadroxil**, 332
Nitrofurantoin, 1061
 Nitroglycerin - **Glyceryl trinitrat**, 751
 Nivirxone - **Acid nalidixic**, 134
 Nixki-20 - **Omeprazol**, 1080
Nizatidin, 1063
 Nizatidine - **Nizatidin**, 1063
 Nizoral - **Ketoconazol**, 861
 Nizoral cream - **Ketoconazol**, 861
 Nizoral shampoo - **Ketoconazol**, 861
 Noatanmine - **Diphenhydramin**, 542
 Nobesit 850 - **Metformin**, 955
 Noblud - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Noblud 200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Nocalzem - **Diltiazem**, 533
 Noclog - **Clopidogrel**, 425
 Noclot 75 - **Clopidogrel**, 425
 Nodict - **Naltrexon**, 1020
 Nodizine - **Arginin**, 205
 Nofabri - **Paracetamol**, 1118
 Nofung - **Fluconazol**, 666
 Noklot - **Clopidogrel**, 425
 No-Lapin - **Loratadin**, 923
 Nolibic - **Meloxicam**, 940
 Nolipit-10 - xem **Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
 Nolvadex - **Tamoxifen**, 1325
 Nolvadex-D - **Tamoxifen**, 1325
 Nomigrain - **Flunarizin**, 678
 Nontamin-Extra - **Diphenhydramin**, 542
 Nontamin-Fort - **Diphenhydramin**, 542
 Noopi Piracetam - **Piracetam**, 1159
 Nootropyl - **Piracetam**, 1159
 Nootripam 400 - **Piracetam**, 1159
 Nootripam 800 - **Piracetam**, 1159
 Nootropil - **Piracetam**, 1159
 Nootropyl - **Piracetam**, 1159
 Nopera - **Cefoperazon natri**, 354
 Nopetigo - **Acid fusidic**, 129
Noradrenalin, 1065
 Noradrenaline - **Noradrenalin**, 1065
 Noradrenaline Base Aguettant - **Noradrenalin**, 1065
 Noramoxical - **Amoxicillin và kali clavulanat**, 192
 Noramtec - **Norfloxacin**, 1069
 Noraquick 300 - **Gabapentin**, 705
 Norbiotic - **Norfloxacin**, 1069
 Norcuron - **Vancomycin**, 1455
 Norepinephrin - **Noradrenalin**, 1065
 Norepinephrine - **Noradrenalin**, 1065

- Norethindron và Norethindron acetat - ***Norethisteron và norethisteron acetat***, 1068
- Norethisteron và norethisteron acetat**, 1068
- Norethisterone and norethisterone acetate - ***Norethisteron và norethisteron acetat***, 1068
- Norfloxacin**, 1069
- Norfloxacin Tablets BP - ***Norfloxacin***, 1069
- Norfloxacin Tablets USP - ***Norfloxacin***, 1069
- Norgiecin - ***Norfloxacin***, 1069
- Norlife - ***Norfloxacin***, 1069
- Norlinco Caps - ***Lincomycin hydrochlorid***, 905
- Normacetam - ***Piracetam***, 1159
- Normacetam 800 - ***Piracetam***, 1159
- Normelip 10 - xem ***Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
- Normodipine - ***Amlodipin***, 187
- Normostat - xem ***Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
- Normostat - xem ***Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
- Noruxime 250 - ***Cefuroxim***, 375
- Noruxime 500 - ***Cefuroxim***, 375
- Norvir - ***Ritonavir***, 1251
- Nostravin - ***Xylometazolin***, 1488
- Notalam-UP - ***Domperidon***, 559
- Notexon tab - ***Naltrexon***, 1020
- Notrixum - ***Atracurium besylat***, 221
- Novadril - ***Cefadroxil***, 332
- Novadril-250 dry syrup - ***Cefadroxil***, 332
- Novahist - ***Fexofenadin hydrochlorid***, 657
- Novalud - ***Tizanidin hydrochlorid***, 1390
- Novamet - ***Metronidazol***, 979
- Novapime - ***Cefepim***, 348
- Novapril 25 - ***Captopril***, 314
- Novazef - ***Cefazolin***, 343
- Novazine - ***Paracetamol***, 1118
- Noverry - ***Levonorgestrel***, 898
- Novibutil - ***Terbutalin sulfat***, 1341
- Novicefta 1000 - ***Ceftazidim***, 368
- Novilix 1500 - ***Cefuroxim***, 375
- Novitraxon - ***Ceftriaxon***, 371
- Novocain - ***Procain hydrochlorid***, 1183
- Novocress - ***Levofloxacin***, 890
- Novofen - ***Tamoxifen***, 1325
- NovoMix 30 Flexpen - ***Insulin***, 810
- Novotec-10 - ***Alendronat natri***, 157
- Novotec-70 - ***Alendronat natri***, 157
- Novoxim-500 - ***Amoxicilin***, 188
- Noxibel 30 - ***Mirtazapin***, 993
- Nudipyl - ***Piracetam***, 1159
- Nudipyl 400 - ***Piracetam***, 1159
- Nudipyl 800 - ***Piracetam***, 1159
- Nufotin - ***Fluoxetin***, 684
- Nugrel - ***Clopidogrel***, 425
- Numed - ***Sulpirid***, 1314
- Nupentin - ***Gabapentin***, 705
- Nuradre 300 - ***Gabapentin***, 705
- Nuradre 400 - ***Gabapentin***, 705
- Nuril-5 - ***Enalapril***, 582
- Nuril-10 - ***Enalapril***, 582
- Nurodif - ***Cimetidin***, 389
- Nurofen - ***Ibuprofen***, 786
- Nurofen for children - ***Ibuprofen***, 786
- Nusar-50 - ***Losartan***, 927
- Nyolol - ***Timolol (thuốc nhỏ mắt)***, 1382
- Nysa - ***Piroxicam***, 1160
- Nyst Thuốc ro miệng - ***Nystatin***, 1071
- Nystafar - ***Nystatin***, 1071
- Nystatab - ***Nystatin***, 1071
- Nystatin**, 1071
- Nystatin - BKP - ***Nystatin***, 1071
- Nystatin 100 - ***Nystatin***, 1071

O

- Obenasin Tab. - ***Oflloxacin***, 1076
- Occumol - ***Timolol (thuốc nhỏ mắt)***, 1382
- Ocefacef 250 - ***Cefadroxil***, 332
- Ocefacef 500 - ***Cefadroxil***, 332
- Ocefib 300 - ***Fenofibrat***, 652
- Ocfo - ***Oflloxacin***, 1076
- Ocid - ***Omeprazol***, 1080
- Ocid I.V - ***Omeprazol***, 1080
- Ocina Powder - ***Oxacilin natri***, 1090
- Ocineye - ***Oflloxacin***, 1076
- Octacin - ***Oflloxacin***, 1076
- Octavic - ***Oflloxacin***, 1076
- Octremon - ***Octreotid acetat***, 1072
- Octreotid acetat**, 1072
- Octreotide acetate - ***Octreotid acetat***, 1072
- Octresendos - ***Octreotid acetat***, 1072
- Octride 100 - ***Octreotid acetat***, 1072
- Oculotect Fluid - ***Povidon iod***, 1166
- Ocutop - ***Tobramycin***, 1392
- Odaft-150 - ***Fluconazol***, 666
- Odazipin - ***Cefixim***, 351
- Odazipin-DT - ***Cefixim***, 351

- Oestrogel - *Estradiol*, 622
 Of-200 - *Ofloxacin*, 1076
 Ofbeat-200 - *Ofloxacin*, 1076
 Ofbexim 100 - *Cefixim*, 351
 Ofbexim 200 - *Cefixim*, 351
 Ofbexim 400 - *Cefixim*, 351
 Ofcin - *Ofloxacin*, 1076
 Oferdin-50 - *Ranitidin*, 1232
 Ofialin - *Ofloxacin*, 1076
 Ofiss - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Ofiss 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Ofiss 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 OF-IV - *Ofloxacin*, 1076
 Oflacin - *Ofloxacin*, 1076
 Oflazex - *Ofloxacin*, 1076
 Ofleye - *Ofloxacin*, 1076
 Ofleye Drop - *Ofloxacin*, 1076
 Oflicine - *Ofloxacin*, 1076
 Oflid - *Ofloxacin*, 1076
 Oflid 200 - *Ofloxacin*, 1076
 Oflife - *Ofloxacin*, 1076
 OfloDHG - *Ofloxacin*, 1076
 Oflo Boston - *Ofloxacin*, 1076
 Oflomax - *Ofloxacin*, 1076
 Oflosun - *Ofloxacin*, 1076
 Oflotab - *Ofloxacin*, 1076
 Oflovid - *Ofloxacin*, 1076
Ofloxacin, 1076
 Ofloxacin DNA - *Ofloxacin*, 1076
 Ofloxacin SK - *Ofloxacin*, 1076
 Ofloxacin Stada - *Ofloxacin*, 1076
 Ofloxamarksans - *Ofloxacin*, 1076
 Ofmantine-Domesco - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Ofnel Tab. - *Gliclazid*, 729
 Ofost - *Oxytocin*, 1104
 Ofoxin 200 - *Ofloxacin*, 1076
 Oframax - *Ceftriaxon*, 371
 Oftabra - *Tobramycin*, 1392
 Oftan Timolol - *Timolol (thuốc nhô mắt)*, 1382
 Oftofacin 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Ofus - *Ofloxacin*, 1076
 Ofxaquin - *Ofloxacin*, 1076
 Oganofolin - *Ethinylestradiol*, 634
 Ogecort Suspended Injection YY - *Triamcinolon*, 1407
 Okcixime 100 - *Cefixim*, 351
 Okcixime 200 - *Cefixim*, 351
 Okenxime - *Cefixim*, 351
 Okenxime 100 - *Cefixim*, 351
 Okenxime 200 - *Cefixim*, 351
 Oketo - *Ketoprofen*, 865
 Olafast 5 - *Olanzapin*, 1077
 Olafast 10 - *Olanzapin*, 1077
 Olandin - *Olanzapin*, 1077
 Olangim - *Olanzapin*, 1077
 Olanpin - *Olanzapin*, 1077
 Olanstad 5 - *Olanzapin*, 1077
 Olanstad 10 - *Olanzapin*, 1077
 Olanvipin-10 - *Olanzapin*, 1077
 Olanxol - *Olanzapin*, 1077
Olanzapin, 1077
 Olanzapine - *Olanzapin*, 1077
 Olanzapine OD - *Olanzapin*, 1077
 Olanzapro - *Olanzapin*, 1077
 Olcin - *Levofloxacin*, 890
 Oleanz - *Olanzapin*, 1077
 Oleanzrapitab 10 - *Olanzapin*, 1077
 Oleanzrapitab 5 - *Olanzapin*, 1077
 Olenz-10 - *Olanzapin*, 1077
 Olesom - *Ambroxol*, 175
 Oliza- 5 - *Olanzapin*, 1077
 Oliza- 10 - *Olanzapin*, 1077
 Olmed - *Olanzapin*, 1077
 Oltha 10 - *Olanzapin*, 1077
 Omag - 20 - *Omeprazol*, 1080
 Omapin Forte - *Omeprazol*, 1080
 Omazolta - *Omeprazol*, 1080
 Omecid - *Omeprazol*, 1080
 Omecom - *Omeprazol*, 1080
 Omefar 40 - *Omeprazol*, 1080
 Omegit - *Omeprazol*, 1080
 Omegut - *Omeprazol*, 1080
 Omeli - *Xylometazolin*, 1488
 Omemac-20 - *Omeprazol*, 1080
 Omemarksans - *Omeprazol*, 1080
 OmepDHG - *Omeprazol*, 1080
 Omepraglobe - *Omeprazol*, 1080
Omeprazol, 1080
 Omeprazol 20 - *Omeprazol*, 1080
 Omeprazol G.E.S. - *Omeprazol*, 1080
 Omeprazol Stada - *Omeprazol*, 1080
 Omeprazol tvp - *Omeprazol*, 1080
 Omeprazole - *Omeprazol*, 1080
 Omeprazole - OM 20 - *Omeprazol*, 1080

- Omeprazole Sodium - ***Omeprazol***, 1080
 Omeprazole Stada - ***Omeprazol***, 1080
 Omeprem 20 - ***Omeprazol***, 1080
 Omesel - ***Omeprazol***, 1080
 Omesun 40 - ***Omeprazol***, 1080
 Omethepharm - ***Omeprazol***, 1080
 Ometift - ***Omeprazol***, 1080
 Omevingt - ***Omeprazol***, 1080
 Omez - ***Omeprazol***, 1080
 Omezon - ***Omeprazol***, 1080
 Omgenix-20 - ***Omeprazol***, 1080
 Omicap - 20 - ***Omeprazol***, 1080
 Omicet - ***Cetirizin hydrochlorid***, 381
 Omlek-20 - ***Omeprazol***, 1080
 Omnihexol Inj. 300 - ***Iohexol***, 830
 Omnipaque - ***Iohexol***, 830
 Ompral - ***Omeprazol***, 1080
 Onandis - ***Thiamazol***, 1361
 Onbrain Inj. - ***Piracetam***, 1159
 Onchofin 250 - ***Terbinafin hydrochlorid***, 1340
 Oncodocel - ***Docetaxel***, 555
Ondansetron, 1082
 Ondansetron Injection USP - ***Ondansetron***, 1082
 Ondansetron-hameln - ***Ondansetron***, 1082
 Ondavell - ***Ondansetron***, 1082
 Ondem - ***Ondansetron***, 1082
 Ondaset 4 - ***Ondansetron***, 1082
 Ondaset 8 - ***Ondansetron***, 1082
 Onegpazin 10 - ***Olanzapin***, 1077
 Onfran - ***Ondansetron***, 1082
 Onglyza - ***Saxagliptin***, 1276
 Onlizin - ***Xylometazolin***, 1488
 Onszel - ***Ofloxacin***, 1076
 Ooz-5 - ***Olanzapin***, 1077
 Ooz-10 - ***Olanzapin***, 1077
 OP. Carytin - ***Loratadin***, 923
 Op. Viran - ***Aciclovir***, 114
 OP.Chol - ***Paracetamol***, 1118
 OP.Razol - ***Omeprazol***, 1080
 Opeaka - ***Ketoconazol***, 861
 Opeasprin - ***Acid acetylsalicylic***, 117
 Opeatrop 250 - ***Azithromycin***, 227
 Opeatrop 500 - ***Azithromycin***, 227
 Opeazitro - ***Azithromycin***, 227
 Opeazitro 250 - ***Azithromycin***, 227
 Opeazitro 500 - ***Azithromycin***, 227
 Opebroncho 100 - ***Acetylcystein***, 111
 Opebroncho 200 - ***Acetylcystein***, 111
 Opecartrim - ***Trimetazidin***, 1412
 Opecipro 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
 Opeclari - ***Clarithromycin***, 404
 Opeclari 500 - ***Clarithromycin***, 404
 Opeclor - ***Cefaclor***, 329
 Opeclozid - ***Hydrochlorothiazid***, 777
 Opecolic - ***Metoclopramid***, 973
 Opeconazol - ***Tioconazol***, 1386
 Opecosyl 2 - ***Perindopril***, 1131
 Opecosyl 4 - ***Perindopril***, 1131
 Opecosyl 8 - ***Perindopril***, 1131
 Opedolac - ***Ketorolac***, 867
 Opedom - ***Domperidon***, 559
 Opefloxim 400 - ***Norfloxacin***, 1069
 Opelan-5 - ***Olanzapin***, 1077
 Opelan-10 - ***Olanzapin***, 1077
 Opelevox 500 - ***Levofloxacin***, 890
 Opelodil - ***Loratadin***, 923
 Opelomin 3 - ***Ivermectin***, 851
 Opelomin 6 - ***Ivermectin***, 851
 Opelovax - ***Aciclovir***, 114
 Opelovax 200 - ***Aciclovir***, 114
 Opelovax 400 - ***Aciclovir***, 114
 Opemeflox - ***Pefloxacin mesylat***, 1124
 Opemicozol - ***Miconazol***, 984
 Opemicozol 200 - ***Miconazol***, 984
 Opemoxif - ***Moxifloxacin hydrochlorid***, 1011
 Opepanto - ***Pantoprazol***, 1115
 Operidone - ***Domperidon***, 559
 Operoxolid 50 - ***Roxithromycin***, 1260
 Opesartan - ***Losartan***, 927
 Opesimeta 10 - xem ***Simvastatin*** - Các chất úc ché HMG - ***CoA reductase***, 285
 Opesimeta 20 - xem ***Simvastatin*** - Các chất úc ché HMG - ***CoA reductase***, 285
 Opesopril 5 - ***Bisoprolol***, 264
 Opesopril 2.5 - ***Bisoprolol***, 264
 Opesorbit - ***Sorbitol***, 1294
 Opespira - ***Spiramycin***, 1299
 Opesuma - ***Sucralfat***, 1310
 Opetrypsin - ***Chymotrypsin***, 382
 Opevalsart 80 - ***Valsartan***, 1453
 Opezepam 0,5 - ***Clonazepam***, 421
 Opezepam 1,0 - ***Clonazepam***, 421
 Opezepam 2,0 - ***Clonazepam***, 421
 Opfibrat - ***Fenofibrat***, 652
 Ophrazol Cap - ***Cefradin***, 366
 Ophstar - ***Natri clorid***, 1030

- Opicef 125 - **Cefadroxil**, 332
 Opirasol - **Omeprazol**, 1080
 Opispas - **Papaverin hydrochlorid**, 1117
 Opium - opiate - opioid - **Thuốc phiện - opiat - opioid**, 1371
 Opox-100DT - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Opox-200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Oprazec - **Omeprazol**, 1080
 Opsama - **Ceftriaxon**, 371
 Opsame - **Cefoperazon natri**, 354
 Opsmecto - **Diosmectit**, 541
 Optamedic - **Acid boric**, 123
 Optamix - **Natri clorid**, 1030
 Optiacid - **Famotidin**, 648
 Optihata - **Natri clorid**, 1030
 Optilip-20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA Reductase*, 285
 Optiroxim - **Cefuroxim**, 375
 Oracap 20 - **Omeprazol**, 1080
 Oracipon - **Ciprofloxacin**, 394
 Oracortia - **Triamcinolon**, 1407
 Oradef - **Cefradin**, 366
 Orafect - **Cefixim**, 351
 Orafixim 100 - **Cefixim**, 351
 Orafort 200 - **Oftloxacin**, 1076
 Oral rehydration salts - **Thuốc uống bù nước và điện giải**, 1374
 Oraldroxine - **Cefadroxil**, 332
 Oraldroxine 500 - **Cefadroxil**, 332
 Oralfuxim 250 - **Cefuroxim**, 375
 Oralfuxim 500 - **Cefuroxim**, 375
 Oralme - **Omeprazol**, 1080
 Oralzicin 250 - **Azithromycin**, 227
 Oralzicin 500 - **Azithromycin**, 227
 Oramedi - **Triamcinolon**, 1407
 Oramep - **Glimepirid**, 731
 Orandil 5 - **Nicorandil**, 1053
 Oraptic - **Omeprazol**, 1080
 Oratid - **Cefaclor**, 329
 Oratid 375 - **Cefaclor**, 329
 Oratid-125DT - **Cefaclor**, 329
 Oratid-250 DT - **Cefaclor**, 329
 Oratid-500 - **Cefaclor**, 329
 Orbidex - **Dexamethason**, 500
 Orcadex - **Enalapril**, 582
 Orcadex-10 - **Enalapril**, 582
 Orcefta - **Cefaclor**, 329
 Orciprenalin sulfat, 1084
 Orciprenaline sulfate - **Orciprenalin sulfat**, 1084
 Orelox - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Orenko - **Cefixim**, 351
 Orenter - **Losartan**, 927
 Oresol - **Thuốc uống bù nước và điện giải**, 1374
 Oresol 245 - **Thuốc uống bù nước và điện giải**, 1374
 Oresol hương cam - **Thuốc uống bù nước và điện giải**, 1374
 Oresol new - **Thuốc uống bù nước và điện giải**, 1374
 Oreextra - **Clopidogrel**, 425
 Orfalore - **Cefaclor**, 329
 Orfalore-S - **Cefaclor**, 329
 Orgrinin - **Arginin**, 205
 Orgynax - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Orialis - **Cefradin**, 366
 Oribier - **Acetylcystein**, 111
 Oribron - **Clozapin**, 455
 Ori-decamin - **Dexamethason**, 500
 Oridoxime - **Pralidoxim**, 1167
 Orientfe - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Orientmax - **Esomeprazol**, 619
 Orifix 250 - **Cefuroxim**, 375
 Orifixim - **Cefixim**, 351
 Orifuro - **Cefuroxim**, 375
 Orihepa - **Tenofovir**, 1335
 Orilope - **Piracetam**, 1159
 Orinase - **Glimepirid**, 731
 Oripex - **Cefalexin**, 334
 Oribospha - **Nhôm phosphat**, 1048
 Oripicin - **Colchicin**, 461
 Orirocin - **Cefixim**, 351
 Oritadin - **Ribavirin**, 1240
 Oritaren Injection “Oriental” - **Diclofenac**, 515
 Orlat - **Triamcinolon**, 1407
 Ormet- 200 - **Cefixim**, 351
 Ormet-100 - **Cefixim**, 351
 Ormyco - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
 Ornidazol, 1086
 Ornidazole - **Ornidazol**, 1086
 Ornisid - **Ornidazol**, 1086
 Orokin 250 - **Clarithromycin**, 404
 Orokin 500 - **Clarithromycin**, 404
 Orovalat - **Bacitracin**, 233
 Orpase - **Cefixim**, 351
 Orprax - **Cefadroxil**, 332
 Orprole Tab. - **Captopril**, 314
 Orrepaste - **Triamcinolon**, 1407

- ORS - *Thuốc uống bù nước và điện giải*, 1374
- Orthomacs 7.5 - *Meloxicam*, 940
- Ortigan - *Alendronat natri*, 157
- Osacadi 100 - *Atenolol*, 219
- Osacadi 50 - *Atenolol*, 219
- Osafovir - *Aciclovir*, 114
- Osagoute - *Colchicin*, 461
- Osaka-Cefuroxime 125 - *Cefuroxim*, 375
- Osalium - *Flunarizin*, 678
- Osaphine - *Morphin sulfat*, 1005
- Osaphine C10 - *Morphin sulfat*, 1005
- Osaphine C30 - *Morphin sulfat*, 1005
- Osaphine T10 - *Morphin sulfat*, 1005
- Osarinol - *Alopurinol*, 162
- Osarox Dry - *Cepodoxim proxetil*, 363
- Osarox-100 - *Cepodoxim proxetil*, 363
- Osavix 1,2G - *Amoxicilin*, 188
- Osavix dry powder - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
- Osazit oral - *Azithromycin*, 227
- Oscamicin - *Vancomycin*, 1455
- Oscilin-F - *Phenoxyethylpenicilin*, 1138
- Oselle - *Omeprazol*, 1080
- Oseltamivir**, 1088
- Osetron - *Ondansetron*, 1082
- Osetron - *Ondansetron*, 1082
- Osiafra - *Cefepim*, 348
- Osla - *Natri clorid*, 1030
- Osla baby - *Natri clorid*, 1030
- Osmadol - *Tramadol hydrochlorid*, 1400
- Osmadol C50 - *Tramadol hydrochlorid*, 1400
- Ospamox - *Amoxicilin*, 188
- Ospen 1000 - *Phenoxyethylpenicilin*, 1138
- Ospolot 250 - *Etamsylat*, 630
- Ospolot 500 - *Etamsylat*, 630
- Oss - *Alendronat natri*, 157
- Ossomaxe Tab - *Alendronat natri*, 157
- Ossoneo - *Alendronat natri*, 157
- Ostecox - *Celecoxib*, 379
- Ostemax 70 comfort - *Alendronat natri*, 157
- Osteopor 70 - *Alendronat natri*, 157
- Osteotis 5 - *Alendronat natri*, 157
- Osteotis 10 - *Alendronat natri*, 157
- Osteotis 70 - *Alendronat natri*, 157
- Ostomir - *Alendronat natri*, 157
- Oszole - *Rabeprazol*, 1228
- Otamid - *Cefuroxim*, 375
- Otdin - *Xylometazolin*, 1488
- Otiden 10 - *Epirubicin hydrochlorid*, 597
- Otiden 50 - *Epirubicin hydrochlorid*, 597
- Otilin - *Xylometazolin*, 1488
- Otrivin - *Xylometazolin*, 1488
- Otuna - *Selen sulfid*, 1282
- Ovaba - *Gabapentin*, 705
- Ovadiol - *Estradiol*, 622
- Ovalax - *Bisacodyl*, 262
- Ovenka - *Ambroxol*, 175
- Overval 40 - *Valsartan*, 1453
- Ovestin - *Estriol*, 626
- Ovestin Pessaries - *Estriol*, 626
- Ovibar Tab - *Ofloxacin*, 1076
- Ovitrelle - xem *Chorionic gonadotropin - Gonadotropin*, 756
- Ovophene - *Clomiphen*, 416
- Ovuclon - *Clomiphen*, 416
- Oxacilin - *Oxacilin natri*, 1090
- Oxacilin natri**, 1090
- Oxacillin - *Oxacilin natri*, 1090
- Oxacillin sodium - *Oxacilin natri*, 1090
- Oxafar - *Ofloxacin*, 1076
- Oxafov - *Ofloxacin*, 1076
- Oxalepsy - *Oxcarbazepin*, 1096
- Oxalip - *Oxaliplatin*, 1092
- Oxalipen - *Oxacilin natri*, 1090
- Oxaliplatin - *Oxaliplatin*, 1092
- Oxaliplatin “Ebewe” - *Oxaliplatin*, 1092
- Oxaliplatin Hospira - *Oxaliplatin*, 1092
- Oxaliplatin**, 1092
- Oxaltie 50 - *Oxaliplatin*, 1092
- Oxaltie 100 - *Oxaliplatin*, 1092
- Oxamark 500 - *Oxacilin natri*, 1090
- Oxamik Inj - *Octreotide acetate*, 1072
- Oxamniquin**, 1095
- Oxamniquine - *Oxamniquin*, 1095
- Oxannak - *Tobramycin*, 1392
- Oxaplat - *Oxaliplatin*, 1092
- Oxarich - *Oxaliplatin*, 1092
- Oxatalis - *Oxacilin natri*, 1090
- Oxcarbazepin**, 1096
- Oxcarbazepine - *Oxcarbazepin*, 1096
- Oxciu - *Ofloxacin*, 1076
- Oxedep - *Fluoxetin*, 684
- Oxeflu Cap - *Fluoxetin*, 684
- Oxicin 150 - *Roxithromycin*, 1260
- Oxifide 200 - *Cepodoxim proxetil*, 363
- Oxigreen - *Fluoxetin*, 684

Oxnas - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Oxnas duo - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Oxtapin - *Oxaliplatin*, 1092
 Oxxol - *Natri clorid*, 1030
 Oxy 5 - *Benzoyl peroxid*, 246
 Oxy 10 - *Benzoyl peroxid*, 246
 Oxy cover - *Benzoyl peroxid*, 246
Oxybenzon, 1098
 Oxybenzone - *Oxybenzon*, 1098
Oxybutynin hydroclorid, 1099
 Oxybutynin hydrochloride - *Oxybutynin hydroclorid*, 1099
 Oxylpan - *Oxytocin*, 1104
Oxymetazolin hydroclorid, 1101
 Oxymetazoline hydrochloride - *Oxymetazolin hydroclorid*, 1101
Oxytetracyclin, 1102
 Oxytetracycline - *Oxytetracyclin*, 1102
Oxytocin, 1104
 Oxytocine-Mez - *Oxytocin*, 1104
 Ozadep - *Clozapin*, 455
 Ozaloc - *Omeprazol*, 1080
 Ozapine 10 - *Olanzapin*, 1077
 Ozia Canazol vaginal tab. - *Clotrimazol*, 452
 Oziatidin - *Loratadin*, 923
 Ozip-5 - *Olanzapin*, 1077
 Ozirmox 500 - *Amoxicilin*, 188
 Ozurdex - *Dexamethason*, 500

P

Pacegan - *Paracetamol*, 1118
 Pacific Ketoprofen - *Ketoprofen*, 865
 Paciflam - *Midazolam*, 986
 Pacimol 150 - *Paracetamol*, 1118
 Paclirich - *Paclitaxel*, 1105
Paclitaxel, 1105
 Paclitaxel “Ebewe” - *Paclitaxel*, 1105
 Paclitaxel Servycal 100 - *Paclitaxel*, 1105
 Paclitaxel Servycal 30 - *Paclitaxel*, 1105
 Paclitaxel Stragen - *Paclitaxel*, 1105
 Paclitaxelum Actavis - *Paclitaxel*, 1105
 Paclitaxin - *Paclitaxel*, 1105
 Pactose tab. - *Pioglitazon*, 1151
 Padexol - *Paclitaxel*, 1105
 Padib Tab. - *Metformin*, 955
 Padiozin - *Ceftazidim*, 368
 Pafusion - *Paracetamol*, 1118
 Pagalin - *Pregabalin*, 1176
 Pagalin 150 - *Pregabalin*, 1176

Paglined - *Pioglitazon*, 1151
 Painfree - *Ibuprofen*, 786
 Painlac - *Ketorolac*, 867
 Painlac F.C. - *Ketorolac*, 867
 Painles - *Ketorolac*, 867
 Pajion - *Betamethason*, 252
 Palexus - *Imidapril*, 797
Palivizumab, 1108
 Pamatase inj. - *Methylprednisolon*, 969
Pamidronat, 1109
 Pamidronat disodium - *Pamidronat*, 1109
 Pamidronate - *Pamidronat*, 1109
 Pamidronate Acetate - *Pamidronat*, 1109
 Pamidronate disodium - *Pamidronat*, 1109
 Pamidstad 2,5 - *Indapamid*, 804
 Pamlonor - *Amlodipin*, 187
 Pamoldon Extra - *Paracetamol*, 1118
 Pampara - *Pralidoxim*, 1167
 Panactol - *Paracetamol*, 1118
 Panactol 650 - *Paracetamol*, 1118
 Panadol - *Paracetamol*, 1118
 Panadol Children - *Paracetamol*, 1118
 Panaflex - *Diclofenac*, 515
 Panaflex Gel - *Diclofenac*, 515
 Panalcox-100 - *Celecoxib*, 379
 Panalcox-200 - *Celecoxib*, 379
 Panalganeffer - *Paracetamol*, 1118
 Panalganeffer 500 - *Paracetamol*, 1118
 Panataxel - *Paclitaxel*, 1105
 Panatel-125 - *Pyrantel*, 1213
 Panbicort - *Triamcinolon*, 1407
 Pancidol - *Paracetamol*, 1118
Pancrelipase, 1112
Pancuronium, 1113
 Pandatox - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Pandatox 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Pandonam - *Pantoprazol*, 1115
 Panewic - *Loperamid*, 918
 Panfor SR-1000 - *Metformin*, 955
 Panfor SR-500 - *Metformin*, 955
 Panlase 10 - *Nifedipin*, 1056
 PanOxyl - *Benzoyl peroxid*, 246
 Panrin - *Famotidin*, 648
 Pantagi - *Pantoprazol*, 1115
 Pantonew - *Pantoprazol*, 1115
 Pantopil - *Pantoprazol*, 1115
Pantoprazol, 1115
 Pantoprazole - *Pantoprazol*, 1115
 Pantoprazole Stada - *Pantoprazol*, 1115
 Pantostad 20 - *Pantoprazol*, 1115

- Pantostad 40 - **Pantoprazol**, 1115
 Pantothenic acid - **Acid pantiothenic**, 136
 Pantozed 40 - **Pantoprazol**, 1115
 Panzecep - **Ceftazidim**, 368
 Paolorin - **Ciclosporin**, 383
 Paparin - **Papaverin hydrochlorid**, 1117
 Papaverin 40 - **Papaverin hydrochlorid**, 1117
Papaverin hydrochlorid, 1117
 Papaverine hydrochloride - **Papaverin hydrochlorid**, 1117
 Para - OPC - **Paracetamol**, 1118
 Para - Opc - **Paracetamol**, 1118
 Para-aminobenzoic acid - **Acid para-aminobenzoic**, 137
 Paracetamol - SK - **Paracetamol**, 1118
Paracetamol, 1118
 Paracetamol 100 - **Paracetamol**, 1118
 Paracetamol 325 - **Paracetamol**, 1118
 Paracetamol 500 - **Paracetamol**, 1118
 Paracetamol 1000 - **Paracetamol**, 1118
 Paracetamol Boston 500 - **Paracetamol**, 1118
 Paracetamol-Bivid - **Paracetamol**, 1118
 Paracetamol-BVP - **Paracetamol**, 1118
 Paracetamol DNPharm - **Paracetamol**, 1118
 Paracetamol G.E.S. - **Paracetamol**, 1118
 Paracetamol galien - **Paracetamol**, 1118
 Paracetamol Kabi 1000 - **Paracetamol**, 1118
 Paracetamol meyer -BPC - **Paracetamol**, 1118
 Paracetamol SaVi 150 - **Paracetamol**, 1118
 Paracetamol SaVi 250 - **Paracetamol**, 1118
 Paracetamol SaVi 500 - **Paracetamol**, 1118
 Paracetamol SaVi 80 - **Paracetamol**, 1118
 Paracetamol Stada - **Paracetamol**, 1118
 Paracetamol Tabs - **Paracetamol**, 1118
 Paracetamol TW3 - **Paracetamol**, 1118
 Paracetamol Winthrop - **Paracetamol**, 1118
 Paracetamolo Ecobi - **Paracetamol**, 1118
 Paracol - **Paracetamol**, 1118
 Paracold 250 - **Paracetamol**, 1118
 Paracold 500 Effer Vescnt - **Paracetamol**, 1118
 Paracold Infants - **Paracetamol**, 1118
 Paracold Infants F - **Paracetamol**, 1118
 Paracold-MKP - **Paracetamol**, 1118
 Paracold-MKP/650 - **Paracetamol**, 1118
 Paradau - **Paracetamol**, 1118
 Para-Denk 250 suppos - **Paracetamol**, 1118
 Paradetsu - **Paracetamol**, 1118
Parafin lỏng, 1121
 Paralgan Effer - **Paracetamol**, 1118
 Paralmax 500 caps. - **Paracetamol**, 1118
 Paralmax 500 tabs. - **Paracetamol**, 1118
 Paralmax 650 - **Paracetamol**, 1118
 Paralong 80 - **Paracetamol**, 1118
 Paralong 120 - **Paracetamol**, 1118
 Paralong 325 - **Paracetamol**, 1118
 Paralys - **Galantamin**, 708
 Paramed - **Paracetamol**, 1118
 Paramox - **Paracetamol**, 1118
 Parasorb - **Paracetamol**, 1118
 Paratriam - **Acetylcystein**, 111
 Parazadol - **Paracetamol**, 1118
 Parazadol 500 - **Paracetamol**, 1118
 Parazadol 1000 - **Paracetamol**, 1118
 Parecom - **Loperamid**, 918
 Parepemic - **Loperamid**, 918
 Pareto 20 - **Rabeprazol**, 1228
 Pariben - **Rabeprazol**, 1228
 Pariet - **Rabeprazol**, 1228
 Paringold - **Heparin**, 767
 Parogic - **Loperamid**, 918
 Parokey - **Paroxetine**, 1122
 Paroladin - **Ceftriaxon**, 371
Paroxetine, 1122
 Paroxetine - **Paroxetine**, 1122
 Parpirom - **Cefpirom**, 361
 Parsavon - **Clindamycin**, 407
 Partamol - **Paracetamol**, 1118
 Partamol 80 - **Paracetamol**, 1118
 Partamol 150 - **Paracetamol**, 1118
 Partamol 325 - **Paracetamol**, 1118
 Partamol 500 - **Paracetamol**, 1118
 Parzidim - **Ceftazidim**, 368
 Pasafe-N - **Paracetamol**, 1118
 Pasafe-N 500 - **Paracetamol**, 1118
 Pasapil - **Enalapril**, 582
 Pasert - **Sertralin**, 1283
 Pasert 100 - **Sertralin**, 1283
 Pasoxime - **Cefotaxim**, 357
 Pastaxel - **Paclitaxel**, 1105
 Pataxel - **Paclitaxel**, 1105
 Pate a leau - **Kẽm oxyd**, 859
 Patest - **Mephenesin**, 944
 Patylcrem - **Clotrimazol**, 452
 Pauzin-500 - **Acid tranexamic**, 139
 Pavas - **Paroxetine**, 1122
 Paven - **Paracetamol**, 1118
 Paven 500 - **Paracetamol**, 1118
 Paven caps - **Paracetamol**, 1118
 Paverid - **Papaverin hydrochlorid**, 1117
 Pawentik - **Rabeprazol**, 1228
 Paxine-20 - **Paroxetine**, 1122
 Paxine-40 - **Paroxetine**, 1122

- Paxirasol - *Bromhexin hydrochlorid*, 269
Paxus - *Paclitaxel*, 1105
Paxus PM - *Paclitaxel*, 1105
Payaram - *Piroxicam*, 1160
Pazaro - *Doxazosin*, 566
P-Cet 800 - *Piracetam*, 1159
Pdsolone - *Methylprednisolon*, 969
Pecolin - *Piroxicam*, 1160
Pedcefix - *Cefixim*, 351
Pedfotaz - *Cefotaxim*, 357
Pediaflu - *Guaiifenesin*, 760
Pedoril - *Perindopril*, 1131
Peflazine - *Pefloxacin mesylat*, 1124
Peflazine Monodose - *Pefloxacin mesylat*, 1124
Pefloxacin - *Pefloxacin mesylat*, 1124
Pefloxacin mesylat, 1124
Pefloxacin mesylate - *Pefloxacin mesylat*, 1124
Pefloxacin Stada - *Pefloxacin mesylat*, 1124
Pefloxacin SK - *Pefloxacin mesylat*, 1124
Pelearto 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
Pelearto 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
Peletinat - *Cefuroxim*, 375
Pelovime - *Pefloxacin mesylat*, 1124
Pemazin - *Alimemazin*, 160
Pemirolast, 1126
Penceftin 1000 - *Ceftriaxon*, 371
Pencid-100 - *Cefixim*, 351
Pencid-200 - *Cefixim*, 351
Pencimox 625 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
Penemi - *Paracetamol*, 1118
Penfepim 1000 - *Cefepim*, 348
Penfiva 178 - *Paracetamol*, 1118
Penfixil 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Penfixil 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
Penfocin Inj - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
Penfortin 1000 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
Penfortin 625 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
Penicilamin, 1127
Penicilin V kali - *Phenoxyimethylpenicilin*, 1138
Penicillamine - *Penicilamin*, 1127
Peniforce - *Phenoxyimethylpenicilin*, 1138
Penimid - *Phenoxyimethylpenicilin*, 1138
Penmoxy 250 - *Amoxicilin*, 188
Penneutin - *Gabapentin*, 705
Penral - *Gabapentin*, 705
Pentacillin - *Ampicilin và sulbactam*, 201
Pentaclor 125 - *Cefaclor*, 329
Pentaclor 250 - *Cefaclor*, 329
Pentadrox 250 - *Cefadroxil*, 332
Pentadrox 500 - *Cefadroxil*, 332
Pentafex 100 - *Cefixim*, 351
Pentafex 200 - *Cefixim*, 351
Pentafex 50 - *Cefixim*, 351
Pentasa - *Mesalazin*, 952
Pentazidin 1000 - *Ceftazidim*, 368
Pentinox - *Albendazol*, 150
Pentirom 1000 - *Cefpirom*, 361
Pentoxib 100 - *Celecoxib*, 379
Pentoxib 200 - *Celecoxib*, 379
Pentoxifylin, 1129
Pentoxifylline - *Pentoxifylin*, 1129
Penturox 250 - *Cefuroxim*, 375
Pepevit - *Nicotinamid*, 1054
Peptimedi - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
Perabact-1000 - *Cefoperazon natri*, 354
Perazlife - *Cefoperazon natri*, 354
Perfalgan - *Paracetamol*, 1118
Perglim 1 - *Glimepirid*, 731
Perglim 2 - *Glimepirid*, 731
Perglim 3 - *Glimepirid*, 731
Perglim 4 - *Glimepirid*, 731
Peridal - *Danazol*, 486
Perigard-2 - *Perindopril*, 1131
Perigard-4 - *Perindopril*, 1131
Perikacin - *Ceftazidim*, 368
Perilac 30 - *Ketorolac*, 867
Perilac Tab - *Ketorolac*, 867
Periloz - *Perindopril*, 1131
Perimirane - *Metoclopramid*, 973
Perindac - *Omeprazol*, 1080
Perindastad 2 - *Perindopril*, 1131
Perindastad 4 - *Perindopril*, 1131
Perindastad 8 - *Perindopril*, 1131
Perindopril, 1131
Perindopril 4 - *Perindopril*, 1131
Perindopril Erbumine - *Perindopril*, 1131
Perixl - *Perindopril*, 1131
Perixl-8 - *Perindopril*, 1131
Peruzi-6,25 - *Carvedilol*, 327
Peruzi-12,5 - *Carvedilol*, 327
Pethidin hydrochlorid, 1133
Pethidin Stada - *Pethidin hydrochlorid*, 1133
Pethidine hydrochloride - *Pethidin hydrochlorid*, 1133
Pethidine-hameln - *Pethidin hydrochlorid*, 1133
Pevitax - *Arginin*, 205
Pexifen - *Piroxicam*, 1160
Pgone - *Misoprostol*, 994
Pha thêm thuốc tiêm vào dịch truyền tĩnh mạch, 1498
Phaanadol - *Paracetamol*, 1118

- Phaanedol 650 - *Paracetamol*, 1118
 Phacoparecaps - *Loperamid*, 918
 Phaphaca - *Mebendazol*, 933
 Pharbacol - *Paracetamol*, 1118
 Phardazone - *Mebendazol*, 933
 Pharmabay - *Ciprofloxacin*, 394
 Pharmaclofen - *Baclofen*, 235
 Pharmacort - *Triamcinolon*, 1407
 Pharmadronate - *Alendronat natri*, 157
 Pharmadronate FC - *Alendronat natri*, 157
 Pharmaniaga - *Clarithromycin*, 404
 Pharmaniaga Atenolol - *Atenolol*, 219
 Pharmaniaga Cefadroxil - *Cefadroxil*, 332
 Pharmaniaga Cetirizine - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Pharmaniaga Fluconazole - *Fluconazol*, 666
 Pharmaniaga Loratadine - *Loratadin*, 923
 Pharmaniaga Simvastatin - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Pharmapar - *Paroxetin*, 1122
 Pharmaproration - *Propylthiouracil*, 1208
 Pharmasone - *Dexamethason*, 500
 Pharmatadin - *Desloratadin*, 497
 Pharmitrole - *Itraconazol*, 849
 Pharmox SA - *Amoxicilin*, 188
 Pharxacin - *Oflloxacin*, 1076
 Phasorol Tab - *Famotidin*, 648
 Phataumine - *Dimenhydrinat*, 536
 Phazinat 125 - *Cefuroxim*, 375
 Phazinat 250 - *Cefuroxim*, 375
 Phazinat 500 - *Cefuroxim*, 375
Phân loại thuốc theo mã giải phẫu - điều trị - hóa học (mã ATC), 1508
 Phenergan - *Promethazin hydrochlorid*, 1196
Phenobarbital, 1135
 Pheno-M - *Medroxyprogesteron acetat*, 934
Phenoxymethylenicillin, 1138
 Phenoxyethylenicillin - *Phenoxyethylenicillin*, 1138
 Phentinil - *Phenytoin*, 1145
Phentolamin, 1140
 Phentolamine - *Phentolamin*, 1140
Phenylephrin hydrochlorid, 1142
 Phenylephrine hydrochloride - *Phenylephrin hydrochlorid*, 1142
Phentyoin, 1145
 Pheridin - *Ceftazidim*, 368
 Phezam - *Piracetam*, 1159
 Philbactam - *Cefixim*, 351
 Philbisrol-SR Cap - *Fenofibrat*, 652
 Philcazone Inj - *Cefoperazon natri*, 354
 Philcebi Inj. - *Cefotaxim*, 357
 Philcef - *Ceftriaxon*, 371
 Philcefobacter - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
 Philcefin - *Cefotaxim*, 357
 Philclobate - *Clobetasol propionat*, 411
 Philclobate Oint. - *Clobetasol propionat*, 411
 Philcomozel - *Ketoconazol*, 861
 Phileo - *Levofloxacin*, 890
 Phileo Tab - *Levofloxacin*, 890
 Philexon - *Ceftriaxon*, 371
 Philfazolin - *Cefazolin*, 343
 Philformin - *Metformin*, 955
 Philfuroxim - *Cefuroxim*, 375
 Philhydarax tab. - *Hydroxyzin (hydrochlorid và pamoat)*, 784
 Philhydrolid - *Roxithromycin*, 1260
 Philhyrolid - *Roxithromycin*, 1260
 Philkedox - *Cefaclor*, 329
 Philkwontac - *Ranitidin*, 1232
 Philmedsin - *Mephenesin*, 944
 Philmidin - *Loratadin*, 923
 Philocle - *Tobramycin*, 1392
 Philotus - *Imipenem và thuốc ức chế enzym*, 800
 Philoxim - *Cefotaxim*, 357
 Philpacef-In Inj. - *Ceftriaxon*, 371
 Philpezon - *Cefoperazon natri*, 354
 Philpirapyl Inj. - *Piracetam*, 1159
 Philpodox - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Philproeye Eye Drops - *Ciprofloxacin*, 394
 Philsetam - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
 Philsodam Inj - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
 Philtelabít - *Oftloxacin*, 1076
 Philtelabít Tab - *Oftloxacin*, 1076
 Philtenafin - *Terbinafin hydrochlorid*, 1340
 Philtenafin - *Terbinafin hydrochlorid*, 1340
 Philtobax - *Tobramycin*, 1392
 Philtoberan - *Tobramycin*, 1392
 Philtolon - *Fluorometholon*, 680
 Philzaditac inj. - *Ranitidin*, 1232
 Philzidim - *Ceftazidim*, 368
 Phocodex - *Enalapril*, 582
 Phonexin - *Indomethacin*, 808
 Phosfazril - *Nhôm phosphat*, 1048
 Photeda - *Cefoperazon natri*, 354
Phòng bệnh viêm gan B và sử dụng hợp lý thuốc điều trị viêm gan B mạn tính, 80
Phòng ngừa và xử trí phản ứng có hại của thuốc, 83
 Phudcexim - *Cefixim*, 351
 Phudchymo - *Chymotrypsin*, 382
 Phudstad - *Tenofovir*, 1335
Phytomenadion, 1147
 Phytomenadione - *Phytomenadion*, 1147
 Picargel - *Clopidogrel*, 425

- Picaroxin - *Ciprofloxacin*, 394
 Picencap - *Piracetam*, 1159
 Picenrox Cap. - *Ribavirin*, 1240
 Picentab - *Piracetam*, 1159
 Picentam - *Piracetam*, 1159
 Picilox 200mg inj - *Ciprofloxacin*, 394
 Picymuc - *Acetylcystein*, 111
 Pidione - *Ketoprofen*, 865
 Pidocar - *Clopidogrel*, 425
 Pidogrel - *Clopidogrel*, 425
 Pidotap - *Clopidogrel*, 425
 Pietram - *Piracetam*, 1159
 Pifodia - *Pioglitazon*, 1151
 Pilafix - *Lamivudin*, 876
 Pilifase 15 - *Pioglitazon*, 1151
Pilocarpin, 1149
 Pilocarpine - *Pilocarpin*, 1149
 Pilocarpine hydrochloride - *Pilocarpin*, 1149
 Pilrab 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Pilstat-10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Pimenem - *Meropenem*, 950
 Pimeran - *Metoclopramid*, 973
 Pimicin - *Spiramycin*, 1299
 Pimoint - *Piroxicam*, 1160
 Pinadine Inj - *Neostigmin*, 1039
 Pintomen - *Flunarizin*, 678
Pioglitazon, 1151
 Pioglitazone - *Pioglitazon*, 1151
 Pioglitazone Stada - *Pioglitazon*, 1151
Pioglite - *Pioglitazon*, 1151
 Piolazin 15 - *Pioglitazon*, 1151
 Piolazin 30 - *Pioglitazon*, 1151
 Piolet-15 - *Pioglitazon*, 1151
 Piolet-30 - *Pioglitazon*, 1151
 Piolitan 15 - *Pioglitazon*, 1151
 Piolitan 30 - *Pioglitazon*, 1151
 Piopod 15 - *Pioglitazon*, 1151
 Piopod 30 - *Pioglitazon*, 1151
 Piopod 45 - *Pioglitazon*, 1151
 Piotaz 15 - *Pioglitazon*, 1151
 Piotaz 30 - *Pioglitazon*, 1151
 PIOZ - 15 - *Pioglitazon*, 1151
 Pioz 30 - *Pioglitazon*, 1151
 Piozulin 15 - *Pioglitazon*, 1151
 Piozulin 30 - *Pioglitazon*, 1151
 Pip Acid - *Omeprazol*, 1080
 Pipanzin - *Pantoprazol*, 1115
 Pipanzin Caps - *Pantoprazol*, 1115
 Pipanzin Inj - *Pantoprazol*, 1115
Pipecuronium bromid, 1154
 Pipecuronium bromide - *Pipecuronium bromid*, 1154
 Piperacilin VCP - *Piperacilin*, 1155
Piperacilin, 1155
Piperazin, 1158
 Piperazine - *Piperazin*, 1158
 Pipolphen - *Promethazin hydrochlorid*, 1196
 Piracefti - *Piracetam*, 1159
 Piracefti 400 - *Piracetam*, 1159
Piracetam, 1159
 Piracetam 1200 Glomed - *Piracetam*, 1159
 Piracetam 400 - *Piracetam*, 1159
 Piracetam 400 Glomed - *Piracetam*, 1159
 Piracetam 800 Glomed - *Piracetam*, 1159
 Piracetam Cap. - *Piracetam*, 1159
 Piracetam Meyer - *Piracetam*, 1159
 Piracetam Stada - *Piracetam*, 1159
 Piracetam-Egis - *Piracetam*, 1159
 Piracetam-Egis - *Piracetam*, 1159
 Piractim - *Piracetam*, 1159
 Piranject Inj - *Piracetam*, 1159
 Pirapon - *Piracetam*, 1159
 Pisul - *Sulpirid*, 1314
 Piratab - *Piracetam*, 1159
 Piraxis - *Piracetam*, 1159
 Pirazem Cap. - *Piracetam*, 1159
 PirideSaVi 2 - *Glimepirid*, 731
 Pirimas Inj. - *Piracetam*, 1159
 Piromax - *Piroxicam*, 1160
 Pirorheum 20 Tabs - *Piroxicam*, 1160
 Pirovacin - *Spiramycin*, 1299
 Pirovacin sachet - *Spiramycin*, 1299
Piroxicam, 1160
 Piroxicam capsules USP - *Piroxicam*, 1160
 Piroxicam MKP - *Piroxicam*, 1160
 Piroxicam Stada - *Piroxicam*, 1160
 Pisul - *Sulpirid*, 1314
 Pitamcap - *Piracetam*, 1159
 Pitocin - *Oxytocin*, 1104
 Pitucel - *Propylthiouracil*, 1208
 Pivalone - *Tixocortol pivalat*, 1389
 Pivesyl 4 - *Perindopril*, 1131
 Pivesyl 8 - *Perindopril*, 1131
 Pivesyl plus - *Perindopril*, 1131
 Pizar - *Ivermectin*, 851
 Pizar-3 - *Ivermectin*, 851
 Pizar-6 - *Ivermectin*, 851
 Pizulen - *Meropenem*, 950
 PL Flocix - *Levofloxacin*, 890
 Placarbo - *Carboplatin*, 325

- Plafirin - **Clopidogrel**, 425
 Plagentyl - **Secnidazol**, 1277
 Plagril - **Clopidogrel**, 425
 Plahasan - **Clopidogrel**, 425
 Planovir - **Tenofovir**, 1335
 Plariche - **Glibenclamid**, 727
 Plaslloid - **Acid aminocaproic**, 119
 Platfree - **Clopidogrel**, 425
 Platilog - **Clopidogrel**, 425
 Platosin - **Cisplatin**, 400
 Plavix - **Clopidogrel**, 425
 Plaxel 100 - **Paclitaxel**, 1105
 Plaxel 30 - **Paclitaxel**, 1105
 Pleamod-10 - **Amlodipin**, 187
 Pleamod-5 - **Amlodipin**, 187
 Plearvaz-10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Plearvaz-20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Plendil - **Felodipin**, 650
 Plenmoxi - **Moxifloxacin hydrochlorid**, 1011
 Pletaal - **Cilostazol**, 388
 Pletin - **Paracetamol**, 1118
 Pletinark-150 - **Ranitidin**, 1232
 Pletrox - **Ceftriaxon**, 371
 Plofed - **Propofol**, 1201
 Plogrel - **Clopidogrel**, 425
 Plono 40 - **Methylprednisolon**, 969
 P-Mol - **Paracetamol**, 1118
 pms-Ofloxacin - **Ofloxacin**, 1076
 Pms-Atorvastatin - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 pms-Azimax - **Azithromycin**, 227
 pms-Bvit1 - **Thiamin**, 1363
 pms-Cefadroxil - **Cefadroxil**, 332
 pms-Cetirizine 10 - **Cetirizin hydrochlorid**, 381
 pms-Chlorpheniramin - **Clorpheniramin**, 445
 pms-Ciprofloxacin - **Ciprofloxacin**, 394
 Pms-Claminat - **Amoxicilin và kali clavulanat**, 192
 pms-Clarithromycin - **Clarithromycin**, 404
 pms-Dexipharm - **Dextromethorphan**, 508
 pms-Dexipharm 15 - **Dextromethorphan**, 508
 pms-Doxycyclin - **Doxycyclin**, 573
 PMS-Fluoxetine - **Fluoxetin**, 684
 pms-Imeclor - **Cefaclor**, 329
 pms-Imedroxil - **Cefadroxil**, 332
 pms-Imelazide - **Gliclazid**, 729
 pms-Imephase - **Metformin**, 955
 pms-Indapamide - **Indapamid**, 804
 pms-Lansoprazol 30 - **Lansoprazol**, 879
 pms-Lipisans 200 - **Fenofibrat**, 652
 pms-Lipisans 300 - **Fenofibrat**, 652
 pms-Lopradium - **Loperamid**, 918
 pms-Loratadin - **Loratadin**, 923
 pms-Mexcold - **Paracetamol**, 1118
 pms-Mexcold 150 - **Paracetamol**, 1118
 pms-Mexcold 200 - **Paracetamol**, 1118
 pms-Mexcold 500 - **Paracetamol**, 1118
 pms-Mexcold 650 - **Paracetamol**, 1118
 pms-Moprazol - **Omeprazol**, 1080
 pms-Nalox 500 - **Acid nalidixic**, 134
 pms-Nifedipin - **Nifedipin**, 1056
 pms-Pharmox - **Amoxicilin**, 188
 pms-Piopharm - **Piroxicam**, 1160
 pms-Probio - **Lactobacillus acidophilus**, 874
 pms-Ranitidin 150 - **Ranitidin**, 1232
 pms-Risperidone - **Risperidon**, 1249
 pms-Roxithromycin - **Roxithromycin**, 1260
 PMG-Simvastatine - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 pms-Sorbitol - **Sorbitol**, 1294
 pms-Sparenil - **Alverin citrat**, 172
 pms-Spiramycin - **Spiramycin**, 1299
 pms-vitamin E 400 IU - **Alpha tocopherol**, 165
 pms-Zanimex - **Cefuroxim**, 375
 Pmtiam - **Cefotiam hydrochlorid**, 360
 P-Myclox - **Cefotaxim**, 357
 Pocos 100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Pocos 200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Pocos DT 100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Podocef - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Podomit - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Podomit 100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Podomit 200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Podophyllum resin - **Nhựa podophylum**, 1049
 Podoprox-100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Podoprox-200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Podoxi 100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Podoxi 200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Podoxime 100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Podoxime 200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Pokencef - **Ceftriaxon**, 371
 Polfillin - **Pentoxifylin**, 1129
 Poliomyelitis vaccine, inactivated - **Vắc xin bại liệt bất hoạt**, 1425
 Poliomyelitis vaccine, live (oral) - **Vắc xin bại liệt (uống)**, 1427
 Polipharm-Roxithromycin - **Roxithromycin**, 1260
 Polipirox - **Piroxicam**, 1160
 Polkab - **Povidon iod**, 1166
 Polono 125 - **Methylprednisolon**, 969
 Poltini - **Tinidazol**, 1383

- Poltram 50 - *Tramadol hydrochlorid*, 1400
 Poltram 100 - *Tramadol hydrochlorid*, 1400
 Polyclox - *Amoxicillin*, 188
Polygelin, 1162
 Polygeline - *Polygelin*, 1162
 Polymex-20 - *Omeprazol*, 1080
Polymyxin B, 1164
 Polysaccharide meningococcal A+C - *Vắc xin não mô cầu*, 1435
 Polzapin - *Olanzapin*, 1077
 Polzin - *Pioglitazon*, 1151
 Pomenviol - *Testosteron*, 1344
 Ponaicef - *Oftloxacin*, 1076
 Popofo - *Propofol*, 1201
 Porarac capsules - *Omeprazol*, 1080
 Porison inj. - *Ceftriaxon*, 371
 Pornislon - *Prednisolon*, 1173
 Portome - *Omeprazol*, 1080
 Posthappy - *Levonorgestrel*, 898
 Postinor-2 - *Levonorgestrel*, 898
 Postorose - *Levonorgestrel*, 898
 Potassium chloride - *Kali clorid*, 853
 Potassium iodide - *Kali iodid*, 855
 Povidine - *Povidon iod*, 1166
 Povidon - *Povidon iod*, 1166
Povidon iod, 1166
 Povidon iodin - *Povidon iod*, 1166
 Povidone Iodine - *Povidon iod*, 1166
 Povidone iodine - *Povidon iod*, 1166
 Povidone iodine OPV - *Povidon iod*, 1166
 Povidon-Iod HD - *Povidon iod*, 1166
 Powercef - *Ceftriaxon*, 371
 Poxid - *Oftloxacin*, 1076
 Pozineg 1000 - *Cefepim*, 348
 Pozineg 2000 - *Cefepim*, 348
 PP 500 - *Nicotinamid*, 1054
 PQAlevo - *Levofloxacin*, 890
 Prabezol 10 - *Rabeprazol*, 1228
 Prabezol 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Pracan-150 - *Fluconazol*, 666
 Pracet - *Piracetam*, 1159
 Pracetam 800 - *Piracetam*, 1159
 Pracetamol - *Paracetamol*, 1118
 Prachick - *Paracetamol*, 1118
Pralidoxim, 1167
 Pralidoxime - *Pralidoxim*, 1167
 Pramebig - *Esomeprazol*, 619
 Pranstad 1 - *Repaglinid*, 1234
 Praril - *Ramipril*, 1230
 Prascal - *Ceftazidim*, 368
 Prasobest - *Rabeprazol*, 1228
 Prasocare - *Esomeprazol*, 619
 Prasocare 20 - *Esomeprazol*, 619
 Prasocare 40 - *Esomeprazol*, 619
 Prasogem 40 - *Esomeprazol*, 619
 Pravacor 10 - xem *Pravastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Pravacor 20 - xem *Pravastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Pravastatin - *Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Praverix - *Amoxicillin*, 188
 Praxandol - *Paracetamol*, 1118
 Praxinstad - *Moxifloxacin hydrochlorid*, 1011
 Praycide 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Prazav - *Omeprazol*, 1080
 Prazex - *Lansoprazol*, 879
 Prazintel - *Praziquantel*, 1169
Praziquantel, 1169
 Prazogood - *Esomeprazol*, 619
Prazosin, 1171
 Prebufen - *Ibuprofen*, 786
 Prebufen - F - *Ibuprofen*, 786
 Preconin - *Prednisolon*, 1173
 Pred Forte - *Prednisolon*, 1173
 Predegyl - *Econazol*, 577
 Predian - *Gliclazid*, 729
 Predicort - *Prednisolon*, 1173
 Predmex - *Dexamethason*, 500
 Predmex Caps - *Dexamethason*, 500
 Predmex-Nic - *Dexamethason*, 500
 Prednichem - *Methylprednisolon*, 969
 Prednicor-F - *Dexamethason*, 500
 Prednifar - *Prednisolon*, 1173
 Prednilone - *Prednisolon*, 1173
Prednisolon, 1173
 Prednisolon - Delta - *Prednisolon*, 1173
 Prednisolon Boston 5 - *Prednisolon*, 1173
 Prednisolon F - *Dexamethason*, 500
 Prednisolon F-Nic - *Dexamethason*, 500
 Prednisolon Fort - *Prednisolon*, 1173
 Prednisolone - *Prednisolon*, 1173
 Prednisolone - *Prednisolon*, 1173
 Prednisolone acetate - *Prednisolon*, 1173
 Prednisolone disperible - *Prednisolon*, 1173
 Prednisolone Stada - *Prednisolon*, 1173
 Predsanthyl - *Methylprednisolon*, 969
 Predsantyl - *Methylprednisolon*, 969
 Predu XL - *Trimetazidin*, 1412
 Prega- 75 - *Pregabalin*, 1176
 Prega-100 - *Pregabalin*, 1176
 Prega-150 - *Pregabalin*, 1176

- Pregabalin**, 1176
 Pregabalone - **Pregabalin**, 1176
 Pegasafe 75 - **Pregabalin**, 1176
 Pregobin - **Pregabalin**, 1176
 Prelimax - **Prednisolon**, 1173
 Premilin - **Pregabalin**, 1176
 Presartan-25 - **Losartan**, 927
 Presartan-50 - **Losartan**, 927
 Presdilon - **Dexamethason**, 500
 Presolon - **Methylprednisolon**, 969
 Presotax 1000 - **Cefotaxim**, 357
 Prevantan - **Methylprednisolon**, 969
 Prezinton 8 - **Ondansetron**, 1082
 Priazone - **Ceftriaxon**, 371
 Prijotac - **Ranitidin**, 1232
Primaquin, 1178
 Primaquine - **Primaquin**, 1178
 Prime Apesone - **Eperison hydrochlorid**, 592
 Prime-Pirocam - **Piroxicam**, 1160
 Primezane - **Metoclopramid**, 973
 Primocef 250 - **Cefalexin**, 334
 Primodil-5 - **Amlodipin**, 187
 Primperan - **Metoclopramid**, 973
 Prindax - **Baclofen**, 235
 Prinjected - **Methylprednisolon**, 969
 PRIORIX - *Vắc xin tam liên sởi - quai bị - rubella*, 1444
 Prioxime-100 Cap - **Cefixim**, 351
 Prioxime-200 Cap - **Cefixim**, 351
Pristinamycin, 1180
 Privagin - **Tramadol hydrochlorid**, 1400
 Prizidime injection - **Ceftazidim**, 368
 Pro Bactil - **Lactobacillus acidophilus**, 874
Probenecid, 1181
 Probio - **Lactobacillus acidophilus**, 874
Procain hydrochlorid, 1183
Procain penicilin G, 1185
Procainamid hydrochlorid, 1187
 Procainamide hydrochloride - **Procainamid hydrochlorid**, 1187
 Procaine benzylpenicillin - **Procain penicilin G**, 1185
 Procaine hydrochloride - **Procain hydrochlorid**, 1183
 Procaps Vitamin E - **Alpha tocopherol**, 165
Procarbazin, 1190
 Procarbazine - **Procarbazin**, 1190
 Proctin cap - **Fluoxetin**, 684
 Proexen - **Ofloxacin**, 1076
 Profenid - **Ketoprofen**, 865
 Profenid gel - **Ketoprofen**, 865
 Profertil - **Clomiphene**, 416
 Profol - **Propofol**, 1201
Progesteron, 1192
 Progesterone - **Progesteron**, 1192
 Progestogel - **Progesteron**, 1192
 Progifen - **Progesteron**, 1192
 Prograf - **Tacrolimus**, 1321
Proguanil, 1194
 Progynova - **Estradiol**, 622
 Prohibit - **Pantoprazol**, 1115
 Proklot - **Acid tranexamic**, 139
 Prolaxi Eye Drops - **Ciprofloxacin**, 394
 Proloc - **Omeprazol**, 1080
 Prolol SaVi 10 - **Bisoprolol**, 264
 Prolol SaVi 2,5 - **Bisoprolol**, 264
 Prolol SaVi 5,0 - **Bisoprolol**, 264
 Prome-Nic - **Promethazin hydrochlorid**, 1196
Promethazin hydrochlorid, 1196
 Promethazine hydrochloride - **Promethazin hydrochlorid**, 1196
 Promid - **Acetylcystein**, 111
 Promilex 100 - **Misoprostol**, 994
 Promilex 200 - **Misoprostol**, 994
 Promilex forte - **Misoprostol**, 994
 Promla-100DT - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Promla-200DT - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Promoxy - **Amoxicilin và kali clavulanat**, 192
 Pronivel - **Erythropoietin**, 611
Propafenon, 1199
 Propafenone - **Propafenon**, 1199
 Propain - **Naproxen**, 1024
 Propido - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Propilan 30 - **Lansoprazol**, 879
Propofol, 1201
 Propofol 1% Fresenius - **Propofol**, 1201
 Propofol-Lipuro - **Propofol**, 1201
Propranolol, 1203
Propyliodon, 1207
 Propyliodone - **Propyliodon**, 1207
Propylthiouracil, 1208
 Prosake-F - **Tenoxicam**, 1336
 Prosia - **Paracetamol**, 1118
 Pro-Statin 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Pro-Statin 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
Protamin sulfat, 1210
 Protamine sulfate - **Protamin sulfat**, 1210
 Protevir - **Tenofovir**, 1335
 Protodil - **Omeprazol**, 1080
 Protoflam 200 - **Aciclovir**, 114
 Protopic - **Tacrolimus**, 1321
 Protorib - **Rabeprazol**, 1228

- Protoriff - ***Levofloxacin***, 890
 Protovan - ***Propofol***, 1201
 Provace-2.5 - ***Ramipril***, 1230
 Provace-5 - ***Ramipril***, 1230
 Provedic - ***Medroxyprogesteron acetat***, 934
 Provinace - ***Perindopril***, 1131
 Proxacin - ***Ciprofloxacin***, 394
 Proxed-100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Prozilin 10 - ***Lisinopril***, 910
Pseudoephedrin, 1211
 Pseudoephedrine - ***Pseudoephedrin***, 1211
 Pseudofed - ***Pseudoephedrin***, 1211
 Psotriol - ***Calcipotriol***, 300
 Psudon 250 - ***Amikacin***, 176
 Psudon 500 - ***Amikacin***, 176
 Psycholanz-5 - ***Olanzapin***, 1077
 Psycholanz-10 - ***Olanzapin***, 1077
 P-Tam - ***Piracetam***, 1159
 PTU Thepharm - ***Propylthiouracil***, 1208
 Pukas - ***Trimetazidin***, 1412
 Pulmicort - ***Budesonid***, 274
 Pulmicort Respules - ***Budesonid***, 274
 Pulmoxy-250 dry syrup - ***Amoxicilin***, 188
 Pulmoxy Dry syrup - ***Amoxicilin***, 188
 Pulracef - 500 - ***Cefuroxim***, 375
 Pulracef - CV 500 - ***Cefuroxim***, 375
 Puraxim - ***Cefixim***, 351
 Purecare - ***Erythromycin***, 607
 Puregon - xem *Follitropin beta* - ***Gonadotropin***, 756
 Puril - ***Clopidogrel***, 425
 Puritan - ***Tobramycin***, 1392
 Puzicil - ***Azithromycin***, 227
 PVP Iodine - ***Povidon iod***, 1166
 Pvrison - ***Eperison hydrochlorid***, 592
 Pycaption - ***Captopril***, 314
 Pycetol - ***Paracetamol***, 1118
 Pycetol-F - ***Paracetamol***, 1118
 Pycip - ***Ciprofloxacin***, 394
 Pycityl - ***Tenoxicam***, 1336
 Pyclin 150 - ***Clindamycin***, 407
 Pyclin 300 - ***Clindamycin***, 407
 Pyclin-300 - ***Clindamycin***, 407
 Pyclin 600 - ***Clindamycin***, 407
 Pydrocef 500 - ***Cefadroxil***, 332
 Pyfaclor - ***Cefaclor***, 329
 Pyfaclor Kid - ***Cefaclor***, 329
 Pyfadrox 500 - ***Cefadroxil***, 332
 Pyfloxat - ***Ofloxacin***, 1076
 Pyme - Ibu - ***Ibuprofen***, 786
 Pyme Am5 caps - ***Amlodipin***, 187
 Pyme Diapro - ***Gliclazid***, 729
 Pyme Diapro MR - ***Gliclazid***, 729
 Pyme Fucan - ***Fluconazol***, 666
 Pyme FUCAN - ***Fluconazol***, 666
 Pyme M-Predni - ***Methylprednisolon***, 969
 Pyme OM40 - ***Omeprazol***, 1080
 Pyme Sezipam - ***Diazepam***, 513
 PymeAlong 5 - ***Amlodipin***, 187
 PymeAzi 250 - ***Azithromycin***, 227
 PymeAzi 500 - ***Azithromycin***, 227
 Pymeclarocil 250 - ***Clarithromycin***, 404
 Pymeclarocil 500 - ***Clarithromycin***, 404
 Pymenife 10 - ***Nifedipin***, 1056
 PymeNife retard - ***Nifedipin***, 1056
 PymeRoxitil - ***Roxithromycin***, 1260
 Pymetphage 1000 - ***Metformin***, 955
 Pymetphage_500 - ***Metformin***, 955
 Pymetphage_850 - ***Metformin***, 955
 Pyomsec 20 - ***Omeprazol***, 1080
 Pyrabru - ***Pyrazinamid***, 1214
 Pyracil - ***Propylthiouracil***, 1208
 Pyrafat - ***Pyrazinamid***, 1214
Pyrantel, 1213
 Pyrantelum Madana - ***Pyrantel***, 1213
Pyrazinamid, 1214
 Pyrazinamid 500 - ***Pyrazinamid***, 1214
 Pyrazinamide - ***Pyrazinamid***, 1214
 Pyrazinamide tablets USP - ***Pyrazinamid***, 1214
 Pyrexicam 7,5 - ***Meloxicam***, 940
 Pyrexicam 15 - ***Meloxicam***, 940
Pyridostigmin bromid, 1216
 Pyridostigmine bromide - ***Pyridostigmin bromid***, 1216
Pyridoxin hydrochlorid, 1217
 Pyridoxine hydrochloride - ***Pyridoxin hydrocorid***, 1217
Pyrimethamin, 1219
 Pyrimethamine - ***Pyrimethamin***, 1219
 Pyrolox - ***Piroxicam***, 1160
 Pyroxil - ***Cefadroxil***, 332
 Pythinam - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
 Pytonadion - ***Phytomenadion***, 1147
 Pyzacar 25 - ***Losartan***, 927
 Pyzacar 50 - ***Losartan***, 927
 PZA 500 - ***Pyrazinamid***, 1214

Q

- Qaderlo - ***Desloratadin***, 497
 Qamasol - ***Ambroxol***, 175
 Qanazin - ***Flunarizin***, 678
 QBI-Phadol - ***Paracetamol***, 1118
 Qbipharine - ***Alverin citrat***, 172

Q-Tax P - *Cefixim*, 351
 Q-Tax-T - *Cefixim*, 351
 Q-Tax-T 200 - *Cefixim*, 351
 Quacimol - *Clotrimazol*, 452
 Quafa-Azi 250 - *Azithromycin*, 227
 Quafacip - *Ciprofloxacin*, 394
 Quafamox - *Amoxicilin*, 188
 Qualif - *Paracetamol*, 1118
 Quamatel - *Famotidin*, 648
 Queencap - *Candesartan cilexetil*, 304
 Queenlife E - *Alpha tocopherol*, 165
 Quibay - *Piracetam*, 1159
 Quidonan - *Trimetazidin*, 1412
 Quimi-Hib - *Vắc xin Haemophilus influenzae typ B cộng hợp*, 1433
Quinapril, 1222
 Quinapril 20 - *Quinapril*, 1222
 Quinapril 5 - *Quinapril*, 1222
 Quincef 125 - *Cefuroxim*, 375
 Quincef 250 - *Cefuroxim*, 375
 Quincef 500 - *Cefuroxim*, 375
 Quindrops - *Ciprofloxacin*, 394
Quinin, 1225
 Quinine - *Quinin*, 1225
 Quinine Sulphate - *Quinin*, 1225
 Quinine Sulphate Tablets BP - *Quinin*, 1225
 Quinobact - *Ciprofloxacin*, 394
 Quinoneg 500 - *Acid nalidixic*, 134
 Quinospastyl - *Alverin citrat*, 172
 Quinotab 250 - *Levofloxacin*, 890
 Quinotab 500 - *Levofloxacin*, 890
 Quinovid - *Oftloxacin*, 1076
 Quinoxo Brookes - *Oftloxacin*, 1076
 Quinrox - *Ciprofloxacin*, 394
 Quinvonic - *Levofloxacin*, 890
 Quivocin - *Levofloxacin*, 890
 Quivonic 100 - *Levofloxacin*, 890
 Quivonic 250 - *Levofloxacin*, 890
 Quivonic 500 - *Levofloxacin*, 890
 Quixime - *Cefotaxim*, 357
 Qunflox-500 - *Levofloxacin*, 890
 Qupron - *Ciprofloxacin*, 394

R

Rabe - G - *Rabeprazol*, 1228
 Rabefast-10 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabefast-20 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabeflex - *Rabeprazol*, 1228
 Rabefresh 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabegard-20 - *Rabeprazol*, 1228

Rabegil 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabeloc 10 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabeloc 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabeloc IV - *Rabeprazol*, 1228
 Rabemac 10 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabemac 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabemark 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabemed 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabemir 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabealone - *Triamcinolon*, 1407
 Rabepagi - *Rabeprazol*, 1228
Rabeprazol, 1228
 Rabeprazole - *Rabeprazol*, 1228
 Rabeprazole Stada - *Rabeprazol*, 1228
 Rabeprazole-Teva - *Rabeprazol*, 1228
 Rabera - *Rabeprazol*, 1228
 Rabestad 10 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabestad 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabetac 10 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabetac 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabewell-20 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabezol 10 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabezol 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabfess - *Rabeprazol*, 1228
 Rabicad 10 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabicad 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabicad I.V. - *Rabeprazol*, 1228
 Rabidus 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabies immunoglobulin - *Globulin miễn dịch kháng dại và huyết thanh kháng dại*, 737
 Rabies immunoglobulin and rabies serum - *Globulin miễn dịch kháng dại và huyết thanh kháng dại*, 737
 Rabies serum - *Globulin miễn dịch kháng dại và huyết thanh kháng dại*, 737
 Rabies vaccine - *Vắc xin dại*, 1431
 Rabiliv-20 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabipam - *Rabeprazol*, 1228
 Rabipril - 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabipril-10 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabipur - *Vắc xin dại*, 1431
 Rabirol 10 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabirol 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabodex 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabofar-20 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabosec-20 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabotil 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabozol 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabsun-20 - *Rabeprazol*, 1228
 Rab-ulcer - *Rabeprazol*, 1228
 Rabupin 10 - *Rabeprazol*, 1228
 Rabupin 20 - *Rabeprazol*, 1228

- Rabzix 20 - **Rabeprazol**, 1228
 Rabzole-20 - **Rabeprazol**, 1228
 Raciper - **Esomeprazol**, 619
 Radin Cap. - **Cefradin**, 366
 Radincef - **Cefradin**, 366
 Rafin SR - **Indapamid**, 804
 Rainbrucin - **Ampicilin**, 199
 Ramezole - **Rabeprazol**, 1228
 Ramidil 2.5 - **Ramipril**, 1230
 Ramidil 5 - **Ramipril**, 1230
 Ramigold 2.5 - **Ramipril**, 1230
 Ramilo-5 - **Amlodipin**, 187
 Ramipace - **Ramipril**, 1230
Ramipril, 1230
 Ramipril-1A - **Ramipril**, 1230
 Ramogard 20 - **Trimetazidin**, 1412
 Ramol syrup - **Ambroxol**, 175
 Ramprozole - **Rabeprazol**, 1228
 Ran fac - **Ranitidin**, 1232
 Ranbefore - **Rabeprazol**, 1228
 Ranclor - **Cefaclor**, 329
 Raneasin Tab. - **Aciclovir**, 114
 Ranicid - **Ranitidin**, 1232
 Raniprotect - **Ranitidin**, 1232
 Ranison - **Ranitidin**, 1232
 Ranistin - **Ranitidin**, 1232
 Ranitan 150 - **Ranitidin**, 1232
 Ranitan 300 - **Ranitidin**, 1232
Ranitidin, 1232
 Ranitidin 150 Glomed - **Ranitidin**, 1232
 Ranitidin 300 Glomed - **Ranitidin**, 1232
 Ranitidin BOSTON 150 - **Ranitidin**, 1232
 Ranitidin BOSTON 300 - **Ranitidin**, 1232
 Ranitidin DNPharm - **Ranitidin**, 1232
 Ranitidin DNPharm 150 - **Ranitidin**, 1232
 Ranitidine - **Ranitidin**, 1232
 Ranitidine “Dexa” - **Ranitidin**, 1232
 Ranitidine 150 - **Ranitidin**, 1232
 Ranitidine 300 - **Ranitidin**, 1232
 Ranitidine Hydrochloride IP - **Ranitidin**, 1232
 Ranocid 150 - **Ranitidin**, 1232
 Rantac - **Ranitidin**, 1232
 Rapcizen - **Cefuroxim**, 375
 Rapdotin - **Losartan**, 927
 Rapiclav - **Amoxicillin và kali clavulanat**, 192
 Rapiclav-375 - **Amoxicillin và kali clavulanat**, 192
 Rapzole - **Rosiglitazon**, 1258
 Raroxime - **Cefotaxim**, 357
 Rascopi Inj. - **Piroxicam**, 1160
 Raset - **Itraconazol**, 849
 Rasoltan - **Losartan**, 927
 Rasonix 20 - **Rabeprazol**, 1228
 Raspam - **Cefotaxim**, 357
 Ratacid 150 - **Ranitidin**, 1232
 Ratacid 300 - **Ranitidin**, 1232
 Ratadil Tab - **Loratadin**, 923
 Raterel - **Trimetazidin**, 1412
 Ratidin F - **Ranitidin**, 1232
 Raul 100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Raul 200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Ravelo - **Ceftazidim**, 368
 Rawbeonal - **Rabeprazol**, 1228
 Rawximcin - **Celecoxib**, 379
 Raxadin - **Imipenem và thuốc ức chế enzym**, 800
 Razirax - **Ribavirin**, 1240
 Razo 20 - **Rabeprazol**, 1228
 Razolax - **Lactulose**, 875
 Razopral - **Pantoprazol**, 1115
 Razoxid-20 - **Rabeprazol**, 1228
 R-Cin 150 - **Rifampicin**, 1245
 R-Cin 300 - **Rifampicin**, 1245
 Realdiron Tab. - **Clopidogrel**, 425
 Rebetol - **Ribavirin**, 1240
 Rebure-10 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG-CoA reductase**, 285
 Rebure-20 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG-CoA reductase**, 285
 Recamicina - **Levofloxacin**, 890
 Recipro 500 - **Ciprofloxacin**, 394
 Recipro 750 - **Ciprofloxacin**, 394
 Reclav 625 - **Amoxicillin và kali clavulanat**, 192
 Reclav 1000 - **Amoxicillin và kali clavulanat**, 192
 Reclide - **Gliclazid**, 729
 Reclide MR 30 - **Gliclazid**, 729
 Recognile Injection - **Cefamandol**, 339
 Recohepa Soft Cap. - **Arginin**, 205
 Recombinant hepatitis B vaccine - **Vắc xin viêm gan B tái tổ hợp**, 1449
 Recosan 100 - **Celecoxib**, 379
 Recosan 200 - **Celecoxib**, 379
 Rectilax - **Sorbitol**, 1294
 Rectiofar - **Glycerol**, 750
 Redcef-DT-100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Redpentin 100 - **Gabapentin**, 705
 Redpentin 300 - **Gabapentin**, 705
 Redsamax - **Alendronat natri**, 157
 Reducid 300 - **Ranitidin**, 1232
 Reetac Combipack - **Cefuroxim**, 375
 Reetac-R - **Ranitidin**, 1232
 Reetac-R 300 - **Ranitidin**, 1232
 Refamtyl - **Fluoxetin**, 684

- Refixime - **Cefixim**, 351
 Refixime100 - **Cefixim**, 351
 Reformin 500 - **Metformin**, 955
 Reformin 850 - **Metformin**, 955
 Regadrin B - **Bezafibrat**, 258
 Regulacid - **Omeprazol**, 1080
 Reinal - **Flunarizin**, 678
 Relab - **Albumin**, 152
 Relcodin 30 - **Codein phosphat**, 459
 Relcodin 60 - **Codein phosphat**, 459
 Reldicef - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Reldicef 100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Reldicef 200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Relinide Tablets 1mg "Standard" - **Repaglinid**, 1234
 Relivan - **Terbutalin sulfat**, 1341
 Relotabin - **Capecitabin**, 306
 Remact-400 - **Piracetam**, 1159
 Remact-800 - **Piracetam**, 1159
 Remebentin 100 - **Gabapentin**, 705
 Remebentin 300 - **Gabapentin**, 705
 Remebentin 400 - **Gabapentin**, 705
 Remecilox 200 - **Oftloxacin**, 1076
 Remeclar 250 - **Clarithromycin**, 404
 Remeclar 500 - **Clarithromycin**, 404
 Remedipin - **Amlodipin**, 187
 Remeron 30 - **Mirtazapin**, 993
 Remeron SolTab - **Mirtazapin**, 993
 Reminyl - **Galantamin**, 708
 Remitat - **Gabapentin**, 705
 Renapime - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Renapril - **Enalapril**, 582
 Renatab 10 - **Enalapril**, 582
 Renatab 5 - **Enalapril**, 582
 Reniate - **Enalapril**, 582
 Renifort - **Prednisolon**, 1173
 Renitec - **Enalapril**, 582
 Repadone-2 - **Risperidon**, 1249
Repaglinid, 1234
 Repaglinide - **Repaglinid**, 1234
 Repamax P - **Paracetamol**, 1118
 Repraz-20 - **Rabeprazol**, 1228
 Resbate - **Clopidogrel**, 425
 Rescuvolin - **Folinat calci**, 694
 Resdep - **Risperidon**, 1249
Reserpine, 1237
 Reserpine - **Reserpine**, 1237
 Resilo 25 - **Losartan**, 927
 Resilo 50 - **Losartan**, 927
 Resines - **Amlodipin**, 187
 Respidon-2 - **Risperidon**, 1249
 Retento 400 - **Piracetam**, 1159
 Retiminate Tab. - **Roxithromycin**, 1260
Retinol, 1238
 Retrocytin - **Lamivudin**, 876
 Retrocytin 150 - **Lamivudin**, 876
 Reumokam - **Meloxicam**, 940
 Revibra - **Celecoxib**, 379
 Rexlar - **Clarithromycin**, 404
 Rexlar suspension - **Clarithromycin**, 404
 Reyoung Streptomycin - **Streptomycin**, 1308
 Rezocip - **Ciprofloxacin**, 394
 Rezocip 750 - **Ciprofloxacin**, 394
 Rezoclav - **Amoxicilin và kali clavulanat**, 192
 Rezol 20 - **Rabeprazol**, 1228
 r-HBvax - **Vắc xin viêm gan B tái tổ hợp**, 1449
 Rhetanol ACE - **Paracetamol**, 1118
 Rhetanol fort - **Paracetamol**, 1118
 Rheumac - **Celecoxib**, 379
 Rheumac 200 - **Celecoxib**, 379
 Rhinex - **Naphazolin**, 1023
 Rhinocort Aqua - **Budesonid**, 274
 Rhinovent Nasal Spray - **Ipratropium bromid**, 833
 Rhinxl 200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Rhomatic 75 - **Diclofenac**, 515
 Rhumagel - **Piroxicam**, 1160
 Rhydlosart-50 - **Losartan**, 927
 Rhynixsol - **Naphazolin**, 1023
 Rhyof - **Oftloxacin**, 1076
 Riafen - **Diclofenac**, 515
 Rialcef - **Cefixim**, 351
 Rialcef 200 - **Cefixim**, 351
 Rialcef 400 - **Cefixim**, 351
 Ribabutin 200 - **Ribavirin**, 1240
 Ribabutin 400 - **Ribavirin**, 1240
 Ribamac - **Ribavirin**, 1240
 Ribanic 400 - **Ribavirin**, 1240
 Ribanic 500 - **Ribavirin**, 1240
 Ribasren - **Ribavirin**, 1240
 Ribatagin - **Ribavirin**, 1240
 Ribavin 200 - **Ribavirin**, 1240
Ribavirin, 1240
 Ribazid 400 - **Ribavirin**, 1240
 Ribazid 500 - **Ribavirin**, 1240
 Ribazid 600 - **Ribavirin**, 1240
 Ribazole - **Ribavirin**, 1240
Riboflavin, 1244
 Riboflex Tab - **Levoftloxacin**, 890
 Ribotacin - **Cefuroxim**, 375
 Riclapen - **Amoxicilin và kali clavulanat**, 192
 Ricovir - **Tenofovir**, 1335

- Ridaflex 180 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
Ridaflex 60 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
Ridal - *Risperidon*, 1249
Ridalfex 120 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
Ridecor - *Budesonid*, 274
Ridep-2 - *Risperidon*, 1249
Ridep-4 - *Risperidon*, 1249
Ridertin 10 - *Loratadin*, 923
Ridhay - *Gentamicin*, 722
Ridlor - *Clopidogrel*, 425
Ridonate - *Cefuroxim*, 375
Ridulin Dobutamine Injection USP - *Dobutamin*, 553
Rieserstat - *Propylthiouracil*, 1208
Rifamlife - *Rifampicin*, 1245
Rifampicin, 1245
Rifampicin 150 - *Rifampicin*, 1245
Rifampicin 150-SPM - *Rifampicin*, 1245
Rifampicin 300 - *Rifampicin*, 1245
Rifampicin 300-SPM - *Rifampicin*, 1245
Rifampicin Capsule BP - *Rifampicin*, 1245
Rifampicin PD - *Rifampicin*, 1245
Rifasynt - *Rifampicin*, 1245
Rifaxon - *Paracetamol*, 1118
Rifurox 250 - *Cefuroxim*, 375
Rigaton - *Arginin*, 205
Rigaton-S - *Arginin*, 205
Rigocef - *Cefuroxim*, 375
Rigofin - *Ceftriaxon*, 371
Rigotax - *Cefotaxim*, 357
Rigozidim - *Ceftazidim*, 368
Rileptid - *Risperidon*, 1249
Rinalix-Xepa - *Indapamid*, 804
Rinconad - *Loratadin*, 923
Ringer lactat, 1247
Ringer lactate - *Ringer lactat*, 1247
Ringer Lactate Intravenous Infusion - *Ringer lactat*, 1247
Ringer Lactate Lavoisier - *Ringer lactat*, 1247
Ringerfundin - *Ringer lactat*, 1247
Rinofil - *Desloratadin*, 497
Rioplaril - *Enalapril*, 582
Ripar - *Repaglinid*, 1234
Risabin - *Amikacin*, 176
Riscord 2 - *Risperidon*, 1249
Risdomibe - *Risperidon*, 1249
Risdontab 2 - *Risperidon*, 1249
Risenate - *Alendronat natri*, 157
Risperdal - *Risperidon*, 1249
Risperidon, 1249
Risperidon 2 - *Risperidon*, 1249
Risperidon Vpc 2 - *Risperidon*, 1249
Risperidone - *Risperidon*, 1249
Risperinob-2 - *Risperidon*, 1249
Risperinob-4 - *Risperidon*, 1249
Risperon - *Risperidon*, 1249
Risperstad 1 - *Risperidon*, 1249
Risperstad 2 - *Risperidon*, 1249
Rispertab - *Risperidon*, 1249
Risponz 1 - *Risperidon*, 1249
Risponz 2 - *Risperidon*, 1249
Risponz 3 - *Risperidon*, 1249
Ritectin - *Flunarizin*, 678
Rite-O-Cef 100 - *Cefixim*, 351
Rite-O-Cef 200 - *Cefixim*, 351
Rite-O-Cef dry syrup - *Cefixim*, 351
Ritocom - *Lopinavir và ritonavir*, 919
Ritonavir, 1251
Ritozol - *Esomeprazol*, 619
Rituximab, 1254
Rivarus - *Ribavirin*, 1240
Rivepime - *Cefepim*, 348
Rivex 150 - *Roxithromycin*, 1260
Rivex 300 - *Roxithromycin*, 1260
Rob Vitamin E - *Alpha tocopherol*, 165
Robalpha - *Chymotrypsin*, 382
Robcenat - *Cefuroxim*, 375
Robcenat 250 - *Cefuroxim*, 375
Robcetirizin - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
Robcipro - *Ciprofloxacin*, 394
Robfexo - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
Robfixim - *Cefixim*, 351
Robfixim 400 - *Cefixim*, 351
Robmedril 4 - *Methylprednisolon*, 969
Robmedril 16 - *Methylprednisolon*, 969
Robmelo - *Meloxicam*, 940
Robnadol - *Paracetamol*, 1118
Robome - *Omeprazol*, 1080
Robsel - *Acarbose*, 103
Robspilid - *Spiramycin*, 1299
Rocacef - *Cefoperazon natri*, 354
Rocalcic 50 - *Calcitonin*, 301
Rocalcic 100 - *Calcitonin*, 301
Rocamid - *Loperamid*, 918
Rocefxon inj - *Ceftriaxon*, 371
Rocephin - *Ceftriaxon*, 371
Roceta - *Paracetamol*, 1118
Roceta Extra - *Paracetamol*, 1118
Rocexim - *Cefotaxim*, 357
Rocimus - *Tacrolimus*, 1321
Rocene - *Spiramycin*, 1299
Rocinva - *Spiramycin*, 1299

- Rocinva 3M - *Spiramycin*, 1299
 Rocsasyne - *Roxithromycin*, 1260
Rocuronium bromid, 1256
 Rocuronium bromide - *Rocuronium bromid*, 1256
 Rocuronium Kabi - *Rocuronium bromid*, 1256
 Rocuronium-hameln - *Rocuronium bromid*, 1256
 Rocxl - *Paracetamol*, 1118
 Rodanis - *Furosemid*, 702
 Rodeslor - *Desloratadin*, 497
 Rodilar - *Dextromethorphan*, 508
 Rofba - *Perindopril*, 1131
 Roferon-A - *Interferon alfa*, 816
 Rofine - *Ceftriaxon*, 371
 Rofizin - *Arginin*, 205
 Rofucef-500 - *Cefuroxim*, 375
 Rofuoxime - *Cefuroxim*, 375
 Rogam Inj - *Cefuroxim*, 375
 Roglita - *Rosiglitazon*, 1258
 Rokzy-150 - *Roxithromycin*, 1260
 Rolip - xem Atorvastatin - *Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Roluxe - *Roxithromycin*, 1260
 Roluxe 150 - *Roxithromycin*, 1260
 Rolxexim - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Rom-150 - *Roxithromycin*, 1260
 Romapen - *Meropenem*, 950
 Romaprolol - *Bisoprolol*, 264
 Romefok - *Cefotaxim*, 357
 Romelcox - *Meloxicam*, 940
 Romenam - *Meropenem*, 950
 Romiroxin Tab. - *Roxithromycin*, 1260
 Romofine - *Gabapentin*, 705
 Romylid - *Roxithromycin*, 1260
 Romylita - *Rosiglitazon*, 1258
 Ronadium - *Alendronat natri*, 157
 Ronaeso 20 - *Esomeprazol*, 619
 Ronaeso 40 - *Esomeprazol*, 619
 Ronasdo 20 - *Esomeprazol*, 619
 Ronasdo 40 - *Esomeprazol*, 619
 Ronem - *Meropenem*, 950
 Ronlla - *Ceftriaxon*, 371
 Ropenem - *Meropenem*, 950
 Rapiro - *Cefepim*, 348
 Roranime - *Clomiphen*, 416
 Roscef - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
Rosiglitazon, 1258
 Rosiglitazone - *Rosiglitazon*, 1258
 Rosnacin - *Spiramycin*, 1299
 Rospatin 300 - *Gabapentin*, 705
 Rospycin - *Spiramycin*, 1299
 Rosuvastatin - *Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*, 285
 Rotacor - xem Atorvastatin - *Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*, 285
 Rotafaz - *Cefotaxim*, 357
 Rotapime - *Cefepim*, 348
 Rotifom - *Levofloxacin*, 890
 Rotracin - *Roxithromycin*, 1260
 Rotrixon Inj - *Piroxicam*, 1160
 Rotrizin - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Roustadin - *Loratadin*, 923
 ROUVAX - *Vắc xin sởi*, 1438
 Rovabiotic - *Spiramycin*, 1299
 Rovabiotic 3.0 - *Spiramycin*, 1299
 Rovacent - *Spiramycin*, 1299
 Rovagi - *Spiramycin*, 1299
 Rovahadin - *Spiramycin*, 1299
 Rovajec - *Ceftriaxon*, 371
 Rovalid - *Spiramycin*, 1299
 Rovalid 3 M.I.U - *Spiramycin*, 1299
 Rovamycin - *Spiramycin*, 1299
 Rovamycine - *Spiramycin*, 1299
 Rova-NIC - *Spiramycin*, 1299
 Rovanten - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Rovanten Pediatric drops - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Rovas - *Spiramycin*, 1299
 Rowject Inj. - *Ceftriaxon*, 371
 Roxaid tab - *Roxithromycin*, 1260
 Roxantin - *Spiramycin*, 1299
 Roximol - *Roxithromycin*, 1260
 Roximreta - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Roxincef - *Cefuroxim*, 375
 Roxiphar - *Roxithromycin*, 1260
 Roxitel - *Roxithromycin*, 1260
 Roxithin - *Roxithromycin*, 1260
 Roxithin-150 - *Roxithromycin*, 1260
Roxithromycin, 1260
 Roxithromycin 150 - *Roxithromycin*, 1260
 Roxithromycin 50 - *Roxithromycin*, 1260
 Roxitis-150 - *Roxithromycin*, 1260
 Roxitis-50 - *Roxithromycin*, 1260
 Roxl-150 - *Roxithromycin*, 1260
 Roxley 150 - *Roxithromycin*, 1260
 Roxnic - *Acid nalidixic*, 134
 Roxpor - *Roxithromycin*, 1260
 Roxy-150 - *Roxithromycin*, 1260
 Roxylife - *Roxithromycin*, 1260
 RoxyRVN - *Roxithromycin*, 1260
 Rozcime - *Roxithromycin*, 1260
 Rozimicin - *Roxithromycin*, 1260
 Rozit- 4 - *Rosiglitazon*, 1258
 RS.JEV - *Vắc xin viêm não Nhật Bản bắt buộc*, 1451

RTflox - *Levofloxacin*, 890
 Rubella virus vaccine, live - *Vắc xin rubella*, 1437
 Rubina 10 - xem *Atorvastatin* - *Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Rubina 20 - xem *Atorvastatin* - *Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Rucefdol 250 - *Cefuroxim*, 375
 Rucefdol 500 - *Cefuroxim*, 375
 Rucefdol 750 - *Cefuroxim*, 375
 Rumocef - *Cefadroxil*, 332
 Rumycoz - *Itraconazol*, 849
 Rusartin - *Valsartan*, 1453
 Ruxict - *Roxithromycin*, 1260
 Ry-Ril - *Azithromycin*, 227
 Rytmonorm - *Propafenon*, 1199
 Ryxon-Brookes - *Ceftriaxon*, 371
 Ryzonal - *Eperison hydrochlorid*, 592

S

SABS - *Metronidazol*, 979
 Sabumax - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Sacboudii - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Sacendol E - *Paracetamol*, 1118
 Sachenyst - *Nystatin*, 1071
 Sachlard - *Levofloxacin*, 890
 Sadaclin - *Clindamycin*, 407
 Sadapron 100 - *Alopurinol*, 162
 Sadapron 300 - *Alopurinol*, 162
 Safepim-1000 - *Cefepim*, 348
 Safetelmi 40 - *Telmisartan*, 1328
 Safetelmi 80 - *Telmisartan*, 1328
 Saffecine - *Cefotaxim*, 357
 Safix 100 - *Cefixim*, 351
 Safix 200 - *Cefixim*, 351
 Saflux 20 - *Fluoxetin*, 684
 Safrox 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Sagacoxib 100 - *Celecoxib*, 379
 Sagacoxib 200 - *Celecoxib*, 379
 Sagafixim 100 - *Cefixim*, 351
 Sagafixim 100 DT - *Cefixim*, 351
 Sagafixim 200 - *Cefixim*, 351
 Sagafosa-10 - *Alendronat natri*, 157
 Sagafosa-70 - *Alendronat natri*, 157
 Sagamome - *Mometason furoat*, 1003
 Sagaome - *Omeprazol*, 1080
 Sagarab 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Sargasartan-V 160 - *Valsartan*, 1453
 Sagofene - *Natri thiosulfat*, 1034
 Sagolium-M - *Domperidon*, 559
 Sakuzyal - *Oxcarbazepin*, 1096

Salbid-2 - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Salbucare - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Salbufar - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Salbules - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Salbutamol (dùng trong hô hấp), 1262
 Salbutamol (dùng trong sản khoa), 1264
 Salbutamol (used in obstetrics) - *Salbutamol (dùng trong sản khoa)*, 1264
 Salbutamol (used in pneumology) - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Salbutamol galien - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Salbutamol Kabi - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Salbutamol Renaudin - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Salbutamol sulphate - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Salbuthepharm - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Salbuthepharm Tab - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Salbutral - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Salgad - *Fluconazol*, 666
 Salicylic acid - *Acid salicylic*, 137
 Salmeterol, 1266
 Salmocalcin - *Calcitonin*, 301
 Salsacam - *Meloxicam*, 940
 Salvent - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Samaxon - *Ceftriaxon*, 371
 Samchundangcipmax eye drops - *Ciprofloxacin*, 394
 Samchundangroxime - *Cefuroxim*, 375
 Samchundangroxime Inj - *Cefuroxim*, 375
 Samchundangtoracin - *Tobramycin*, 1392
 Samchungdangdipro - *Gliclazid*, 729
 Samfixime sachet - *Cefixim*, 351
 Samgrel - *Clopidogrel*, 425
 Saminlac - *Diclofenac*, 515
 Samjin Trizon - *Ceftriaxon*, 371
 Samlo-5 - *Amlodipin*, 187
 Sampine - *Amlodipin*, 187
 Samtoxim - *Cefotaxim*, 357
 Samtron - *Ondansetron*, 1082
 Samzin - *Ceftazidim*, 368
 Sanaperol 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Sanbeclaneksi - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Sanbelevocin - *Levofloxacin*, 890
 Sanbemerosan - *Meropenem*, 950
 Sanbemerosan 0.5 - *Meropenem*, 950
 Sanbepelastin - *Imipenem và thuốc ức chế enzym*, 800
 Sanbeproanes - *Propofol*, 1201
 Sanbesanexon - *Methylprednisolon*, 969
 Sancefur - *Cefuroxim*, 375
 Sanchez - *Ribavirin*, 1240

- Sancinor - **Cefepim**, 348
 Sanclary - **Clarithromycin**, 404
 Sandimmun - **Ciclosporin**, 383
 Sandimmun Neoral - **Ciclosporin**, 383
 Sandostatin - **Octreotide acetate**, 1072
 Sandroxil - **Cefadroxil**, 332
 Sanfetil 100 - **Cefpodoxime proxetil**, 363
 Sanfetil 200 - **Cefpodoxime proxetil**, 363
 Sanfetil sachet - **Cefpodoxime proxetil**, 363
 Sanflox - **Levofloxacin**, 890
 Sanfocef 500 - **Cefuroxime**, 375
 Sanfocef sachet - **Cefuroxime**, 375
 Sanlitor 10 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG-CoA reductase**, 285
 Sanlitor-20 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG-CoA reductase**, 285
 Sanmero - **Meropenem**, 950
 Sanmica - **Amikacin**, 176
 Sanosat Inj. - **Metronidazole**, 979
 Sanoxetil-250 - **Cefuroxime**, 375
 Sanoxetil-500 - **Cefuroxime**, 375
 Sansforan - **Cefotaxime**, 357
 Santax - **Cefotaxime**, 357
 Santazid - **Ceftazidime**, 368
 Santazid Plus - **Ceftazidime**, 368
 Santifex-100 - **Cefixime**, 351
 Santifex100 Sachet - **Cefixime**, 351
 Santifex-200 - **Cefixime**, 351
 Santifex-50 - **Cefixime**, 351
 Santovir - **Aцикловир**, 114
 Santoxon-1000 - **Ceftriaxone**, 371
 Sanuflox - **Levofloxacin**, 890
 Sanuzo - **Itraconazole**, 849
 Sanxif - **Ceftriaxone**, 371
 Sapdox 100 - **Cefpodoxime proxetil**, 363
 Sapdox 200 - **Cefpodoxime proxetil**, 363
 Saquinavir, 1268
 Sara - **Paracetamol**, 1118
 Sara for children - **Paracetamol**, 1118
 Sarariz - **Flunarizine**, 678
 Sarinex - **Celecoxib**, 379
 Sarocef Dry Syrup - **Cefaclor**, 329
 Sartan - **Losartan**, 927
 Sartanpo - **Losartan**, 927
 Sartinlo-25 - **Losartan**, 927
 Sarufone - **Sucralfate**, 1310
 Sa-Ryum - **Flunarizine**, 678
 Sastan 25 - **Losartan**, 927
 Sastan 50 - **Losartan**, 927
 Sát (II) sulfat, 1271
 Sát dextran, 1273
 Satrov-10 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG-CoA reductase**, 285
 Satrov-20 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG-CoA reductase**, 285
 SaVi Acarbose 25 - **Acarbose**, 103
 SaVi Acetylcysteine 200 - **Acetylcysteine**, 111
 SaVi Albendazole 200 - **Albendazole**, 150
 Savi Alendronate - **Alendronate natri**, 157
 SAVI Amlodipine - **Amlodipine**, 187
 Savi Amlodipine 5 - **Amlodipine**, 187
 Savi Atorvastatin 20 - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG-CoA reductase**, 285
 SAVI Atorvastatin - xem Atorvastatin - **Các chất ức chế HMG-CoA reductase**, 285
 SaVi Azit - **Azithromycin**, 227
 SaVi Betaxolol 10 - **Betaxolol**, 254
 SaVi Betaxolol 20 - **Betaxolol**, 254
 SaVi Carvedilol 12.5 - **Carvedilol**, 327
 SaVi Carvedilol 3.125 - **Carvedilol**, 327
 Savi Celecoxib - **Celecoxib**, 379
 SaVi Colchicine 1 - **Colchicine**, 461
 SaVi Dogrel - **Clopidogrel**, 425
 SaVi Donepezil 3 - **Donepezil hydrochloride**, 560
 SaVi Donepezil 5 - **Donepezil hydrochloride**, 560
 SaVi Donepezil 10 - **Donepezil hydrochloride**, 560
 SaVi Famotidine 10 - **Famotidine**, 648
 Savi Fenofibrate 100M - **Fenofibrate**, 652
 Savi Fenofibrate 200M - **Fenofibrate**, 652
 Savi Fenofibrate 300M - **Fenofibrate**, 652
 SaVi Fluvastatin 80 - xem Fluvastatin - **Các chất ức chế HMG-CoA reductase**, 285
 SaVi Gemfibrozil 600 - **Gemfibrozil**, 718
 SaVi Glipizide - **Glipizide**, 733
 SaVi Irbesartan 75 - **Irbesartan**, 835
 SaVi Irbesartan 150 - **Irbesartan**, 835
 SaVi Lamivudine 100 - **Lamivudine**, 876
 SaVi Lamivudine 150 - **Lamivudine**, 876
 SAVI Lansoprazole 30 - **Lansoprazole**, 879
 Savi Laprol 10 - **Enalapril**, 582
 Savi Laprol 20 - **Enalapril**, 582
 Savi Laprol 5 - **Enalapril**, 582
 SaVi Lisinopril 10 - **Lisinopril**, 910
 SaVi Lora 10 - **Loratadine**, 923
 SaVi Losartan 50 - **Losartan**, 927
 SaVi Losartan 100 - **Losartan**, 927
 SaVi Mesalazine 500 - **Mesalamine**, 952
 Savi metformin 1000 - **Metformin**, 955
 SaVi Metformin 500 - **Metformin**, 955
 Savi metformin 850 - **Metformin**, 955
 SaVi Metoclopramide 10 - **Metoclopramide**, 973
 SaVi Moxifloxacin 400 - **Moxifloxacin hydrochloride**, 1011
 SaVi Olanzapine 10 - **Olanzapine**, 1077

- SaVi Olanzapine 5 - **Olanzapin**, 1077
 SaVi Para 500 - **Paracetamol**, 1118
 SAVI Paracetamol 80 - **Paracetamol**, 1118
 Savi Paracetamol 150 - **Paracetamol**, 1118
 SAVI Paracetamol 500 - **Paracetamol**, 1118
 Savi Paracetamol 650 - **Paracetamol**, 1118
 SaVi Pioglitazone 45 - **Pioglitazon**, 1151
 Savi prolol 2,5 - **Bisoprolol**, 264
 Savi prolol 5,0 - **Bisoprolol**, 264
 Savi Prolol 10 - **Bisoprolol**, 264
 SaVi Rabeprazole 20 - **Rabeprazol**, 1228
 SaVi Ranitidine 300 - **Ranitidin**, 1232
 Savi Secnidazol 500 - **Secnidazol**, 1277
 SaVi Tenofovir 150 - **Tenofovir**, 1335
 SaVi Tenofovir 300 - **Tenofovir**, 1335
 SAVI Trimetazidine - **Trimetazidin**, 1412
 SaVi Trimetazidine 20 - **Trimetazidin**, 1412
 SaVi Trimetazidine 35 MR - **Trimetazidin**, 1412
 SaVi Valsartan 160 - **Valsartan**, 1453
 SaVi Zolpidem 10 - **Zolpidem**, 1493
 SaViBromyst - **Acetylcystein**, 111
 SAVIBroxol 30 - **Ambroxol**, 175
 SaViCertiryl - **Cetirizin hydroclorid**, 381
 SaViCipro - **Ciprofloxacin**, 394
 SaViDeslo - **Desloratadin**, 497
 Savidome - **Domperidon**, 559
 Savidopril 2 - **Perindopril**, 1131
 Savidopril 4 - **Perindopril**, 1131
 Savidopril 8 - **Perindopril**, 1131
 SaViDronat - **Desloratadin**, 497
 SaViFexo 60 - **Fexofenadin hydroclorid**, 657
 Savilaprol 5 - **Enalapril**, 582
 SaViLevo - **Levofloxacin**, 890
 Savilope - **Loperamid**, 918
 SaViLope 2 - **Loperamid**, 918
 Saviloxic - **Meloxicam**, 940
 Saviloxic 15 - **Meloxicam**, 940
 SaViPara 1000 - **Paracetamol**, 1118
 SAVIPiride 2 - **Glimepirid**, 731
 Savipiride 4 - **Glimepirid**, 731
 Saviroxim 250 - **Cefuroxim**, 375
 Saviroxim 500 - **Cefuroxim**, 375
 Savisang - **Alverin citrat**, 172
 Savior 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 SaViZentac - **Ranitidin**, 1232
Saxagliptin, 1276
 Saxtel - **Cefotaxim**, 357
 Sazith-250 - **Azithromycin**, 227
 Sbob - **Loperamid**, 918
 Scanax 500 - **Ciprofloxacin**, 394
 Scandonest 3% Plain - **Mepivacain**, 945
 SCD Cefaclor - **Cefaclor**, 329
 SCD Cefradine - **Cefradin**, 366
 SCD Ciprofloxacin - **Ciprofloxacin**, 394
 Schazoo Fluticasone - **Fluticasone propionat**, 691
 Schtazol injection - **Cefazolin**, 343
 Schucasid - **Cefradin**, 366
 SCI-B-VAC - *Vắc xin viêm gan B tái tổ hợp*, 1449
 Scocef - **Cefuroxim**, 375
 Scodazol - **Metronidazol**, 979
 Scodilol - **Carvedilol**, 327
 Scomik - **Amikacin**, 176
 Scoroxim - **Cefuroxim**, 375
 Scotrasix - **Itraconazol**, 849
 Scratsuspension “Standard” - **Sucralfat**, 1310
 Seachirox - **Levothyroxin**, 900
 Sebast - 20 - **Omeprazol**, 1080
 Secef - **Cefixim**, 351
 Segentin 500 - **Secnidazol**, 1277
 Segentin 1000 - **Secnidazol**, 1277
 Secnidaz - **Secnidazol**, 1277
Secnidazol, 1277
 Secnidazole - **Secnidazol**, 1277
 Secnipro - **Celecoxib**, 379
 Secnipro 200 - **Celecoxib**, 379
 Secnol - **Secnidazol**, 1277
 Sectral - **Acebutolol**, 104
 Seczolin - **Secnidazol**, 1277
 Sedacid - **Lansoprazol**, 879
 Sedno - **Desloratadin**, 497
 Sedtyl - **Desloratadin**, 497
 Sedupam - **Diazepam**, 513
 Seduxen - **Diazepam**, 513
 Sefmal - **Tramadol hydroclorid**, 1400
 Sefmeloc 50 - **Atenolol**, 219
 Sefmeloc 100 - **Atenolol**, 219
 Sefonramid - **Ceftazidim**, 368
 Selbako 100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Selbako 200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Selecac 200 - **Celecoxib**, 379
Selegilin, 1278
 Selegiline - **Selegilin**, 1278
 Selemycin - **Amikacin**, 176
Selen sulfid, 1282
 Selenium sulfide - **Selen sulfid**, 1282
 Selk-C Inj - **Acid tranexamic**, 139
 Sencef Injection - **Cefuroxim**, 375
 Senitram - **Ampicilin và sulbactam**, 201
 Sensinil - **Lidocain**, 903
 Sensoderm - **Clobetasol propionat**, 411

- Sentipec - *Cetirizine hydrochloride*, 381
 Senter - *Losartan*, 927
 Seoba - *Piracetam*, 1159
 Seofen Inj - *Ceftriaxone*, 371
 Seoka Cap. - *Cefixime*, 351
 Seonar - *Flunarizine*, 678
 Seonar cap. - *Flunarizine*, 678
 Seonelxime Inj - *Cefotaxime*, 357
 Seotina Tab - *Captopril*, 314
 Seozec - *Ciprofloxacin*, 394
 Seozital - *Ceftazidime*, 368
 Seozym Cap. - *Cefixime*, 351
 Sepdom - *Cepodoxime proxetil*, 363
 Sepratis - *Ciprofloxacin*, 394
 Septomux 100 - *Cepodoxime proxetil*, 363
 Septomux 200 - *Cepodoxime proxetil*, 363
 Sepy-O-100 - *Cepodoxime proxetil*, 363
 Sepy-O-200 - *Cepodoxime proxetil*, 363
 Seracop - *Ceftazidime*, 368
 Serapid capsule - *Flunarizine*, 678
 Serenata-100 - *Sertraline*, 1283
 Sernal - *Risperidone*, 1249
 Sernal - 4 - *Risperidone*, 1249
 Serofur Inj. - *Cefuroxime*, 375
 Serophene - *Clomiphene*, 416
 Sertil 25 - *Sertraline*, 1283
 Sertil 50 - *Sertraline*, 1283
Sertraline, 1283
 Sertraline - *Sertraline*, 1283
 Sertraline hydrochloride - *Sertraline*, 1283
 Serum gonadotropin - *Gonadotropin*, 756
 Servamox - *Amoxicillin*, 188
 Servicillin - *Ampicillin*, 199
 Serviflox 500 - *Ciprofloxacin*, 394
 Servigesic - *Paracetamol*, 1118
 Servitamol - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Setra - *Sertraline*, 1283
 Setrionac Inj. - *Ceftriaxone*, 371
 Setronax - *Ondansetron*, 1082
 Seuraf Injection - *Ceftazidime*, 368
Sevofluran, 1287
 Sevoflurane - *Sevofluran*, 1287
 Sevorane - *Sevofluran*, 1287
 Shadipine-10 - *Amlodipine*, 187
 Shadipine-5 - *Amlodipine*, 187
 Shakes - *Mirtazapine*, 993
 Sharolev - *Levofloxacin*, 890
 Shimen Granules - *Lactobacillus acidophilus*, 874
 Shinacin - *Amoxicillin và kali clavulanate*, 192
 Shinapril - *Enalapril*, 582
 Shinbac - *Ampicillin và sulbactam*, 201
 Shincef - *Cefuroxime*, 375
 Shinclop - *Clopidogrel*, 425
 Shindocef - *Cefamandole*, 339
 Shinfemax - *Cefepime*, 348
 Shinfepim - *Cefepime*, 348
 Shinoxol - *Ambroxol*, 175
 Shinpoong Cefadin - *Cefradine*, 366
 Shinpoong Cefaxone - *Ceftriaxone*, 371
 Shinpoong Clofen - *Diclofenac*, 515
 Shinpoong Cristan - *Clotrimazole*, 452
 Shinpoong Fugacin - *Ofloxacin*, 1076
 Shinpoong Rosiden - *Piroxicam*, 1160
 Shinpoong Rosiden S - *Piroxicam*, 1160
 Shinpoong Shintaxime - *Cefotaxime*, 357
 Shintovas - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Shinzolin - *Cefazolin*, 343
 Shrostar - *Zidovudine*, 1489
 Shu su - *Paclitaxel*, 1105
 Shunopan inj - *Cefotaxime*, 357
 Shutifen Injection - *Cefuroxime*, 375
 Siam-Amikacin - *Amikacin*, 176
 Siamazid - *Ceftazidime*, 368
 Siaxim (1.0) - *Cefotaxime*, 357
 Siaxon - *Ceftriaxone*, 371
 Sibrium - *Flunarizine*, 678
 Siberizin - *Flunarizine*, 678
 Sibetab - *Flunarizine*, 678
 Sibethepharm - *Flunarizine*, 678
 Sibeticnic - *Flunarizine*, 678
 Sibeticnic Caps - *Flunarizine*, 678
 Sibeticnic Soft - *Flunarizine*, 678
 Sibutra - *Sulfasalazine*, 1312
 Sicongast - *Simeticone*, 1291
 Sifachymo - *Chymotrypsin*, 382
 Sifaropen - *Meropenem*, 950
 Sifasolone - *Methylprednisolone*, 969
 Sigbantin 400 - *Gabapentin*, 705
 Sigformin 1000 - *Metformin*, 955
 Sigmaryl 2 - *Glimepiride*, 731
 Sigmaryl 4 - *Glimepiride*, 731
Sildenafil citrate, 1289
 Sildenafil citrate - *Sildenafil citrate*, 1289
 Silfo - *Ciprofloxacin*, 394
 Silverine - *Bạc sulfadiazine*, 237
 Silver sulfadiazine - *Bạc sulfadiazine*, 237
 Silytrol - *Lamivudine*, 876
 Simarta - *Diosmectite*, 541
 Simavas 10 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285

- Simavas 20 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simbidan - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simcor - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simdo - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simegaz - *Simeticon*, 1291
- Simethicon Stada - *Simeticon*, 1291
- Simethicone - *Simeticon*, 1291
- Simeticon**, 1291
- Simeticone - *Simeticon*, 1291
- Simgozen-10 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simgozen-20 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- SimHasan 10 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- SimHasan 20 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simka F.C. Tablets “Panbiotic” - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simlo-10 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simlo-20 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simorchid-20 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simpla - *Acid zoledronic*, 143
- Simrok inj. - *Cefuroxim*, 375
- Simtanin - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simterol - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simtive 10 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simtive 20 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simtor Vpc 10 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simtor VPC 20 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simvacor - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simva-Denk 20 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simva-Denk 40 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simvafar - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simvaget - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simvahexal - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- SimvaHexal - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simvasel - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simvaseo - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simvasnic - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simvastar - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simvastatin - *Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simvastatin 10 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simvastatin 10 Glomed - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simvastatin 20 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simvastatin 20 Glomed - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simvastatin Savi 20 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simvastatin Savi 40 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simvastatin winthrop - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simvatin 10 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simvatin 20 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simvazz 10 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- SimvEP - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Simvin 10 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Sinatuss - *Oxymetazolin hydrochlorid*, 1101
- Sindazol - *Tinidazol*, 1383
- Sindoxyplatin - *Oxaliplatin*, 1092
- Sindroxocin - *Doxorubicin*, 571
- Sinflucy - *Fluconazol*, 666
- Sinil Betamethasone Tab - *Betamethason*, 252
- Sinnifi - *Captopril*, 314
- Sinraci Inj. - *Imipenem và thuốc ức chế enzym*, 800
- Sinrodan - *Ketorolac*, 867
- Sintiplex - *Clopidogrel*, 425
- Sintopozid - *Etoposid*, 643
- Sinvaz - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
- Siocap - *Captopril*, 314
- Siofor 1000 - *Metformin*, 955
- Siofor 500 - *Metformin*, 955
- Siofor 850 - *Metformin*, 955
- Sipidrole - *Methylprednisolon*, 969
- Sipi-Metro - *Metronidazol*, 979
- Sipimycin - *Spectinomycin*, 1298
- Siptrogyl - *Metronidazol*, 979
- Siratam - *Levofloxacin*, 890
- Sirdalud - *Tizanidin hydrochlorid*, 1390

- Siro promethazin - *Promethazin hydrochlorid*, 1196
 Sirona Inj. - *Netilmicin*, 1042
 Sirvasc - *Tizanidin hydrochlorid*, 1390
 Sismyodine - *Eperison hydrochlorid*, 592
 Sisocin - *Azithromycin*, 227
 Sitacef - *Ceftazidim*, 368
Sitagliptin, 1292
 Sitaz-10 - *Rabeprazol*, 1228
 Sitaz-20 - *Rabeprazol*, 1228
 Siuguandexaron injection - *Dexamethason*, 500
 Siulora - *Loratadin*, 923
 Siutamid - *Metoclopramid*, 973
 Sivanstant - xem Simvastatin - *Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Sivkort Retard - *Triamcinolon*, 1407
 Sivoxim - *Cefotaxim*, 357
 Sizoca-5 - *Olanzapin*, 1077
 Sizoca-10 - *Olanzapin*, 1077
 Sizodon 1 - *Risperidon*, 1249
 Sizodon 2 - *Risperidon*, 1249
 SK Albumin - *Albumin*, 152
 Skdol baby - *Paracetamol*, 1118
 Skdol Plus - *Paracetamol*, 1118
 Skdol Plus Orange - *Paracetamol*, 1118
 Skecalin - *Calcitonin*, 301
 Skeson - *Eperison hydrochlorid*, 592
 Sketixe - *Desloratadin*, 497
 Skyclamos - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Slanzole Tab. - *Rabeprazol*, 1228
 Slemfort - *Clotrimazol*, 452
 Smanetta - *Diosmectit*, 541
 Smecliffe - *Diosmectit*, 541
 Smec-Meyer - *Diosmectit*, 541
 Smecta - *Diosmectit*, 541
 Smectaneo - *Diosmectit*, 541
 Snake antivenom serum - *Huyết thanh kháng nọc rắn*, 771
 Snake venom antiserum - *Huyết thanh kháng nọc rắn*, 771
 Snelcough Cap. - *Acetylcystein*, 111
 Snelzol Inj. - *Cefuroxim*, 375
 Snerid Tab - *Hydrocortison*, 779
 Sodicef - *Ceftriaxon*, 371
 Sodip 5 - *Amlodipin*, 187
 Sodip 10 - *Amlodipin*, 187
 Sodium bicarbonate - *Natri bicarbonat*, 1027
 Sodium chloride - *Natri clorid*, 1030
 Sodium Chloride intravenous infusion BP - *Natri clorid*, 1030
 Sodium Lactate Ringer Injection - *Ringer lactat*, 1247
 Sodium nitrite - *Natri nitrit*, 1031
 Sodium nitroprusside - *Natri nitroprusiat*, 1031
 Sodium picosulfate - *Natri picosulfat*, 1033
 Sodium thiosulfate - *Natri thiosulfat*, 1034
 Softerin Oint - *Urê*, 1418
 Softlam - *Diclofenac*, 515
 Softprazol - *Esomeprazol*, 619
 Softprazol 20 - *Esomeprazol*, 619
 Softprazol 40 - *Esomeprazol*, 619
 Solan 5 - *Olanzapin*, 1077
 Solan-10 - *Olanzapin*, 1077
 Solarol - *Lansoprazol*, 879
 Solcer - *Omeprazol*, 1080
 Soli-Medon 125 - *Methylprednisolon*, 969
 Soli-Medon 16 - *Methylprednisolon*, 969
 Soli-Medon 4 - *Methylprednisolon*, 969
 Soli-medon 40 - *Methylprednisolon*, 969
 Solmiran - *Amikacin*, 176
 Solmucol - *Acetylcystein*, 111
 Solomet - *Methylprednisolon*, 969
 Solonic - *Prednisolon*, 1173
 Solonic Caps - *Prednisolon*, 1173
 Solril - *Bisacodyl*, 262
 Solu-Life - *Methylprednisolon*, 969
 Solu-Medrol - *Methylprednisolon*, 969
 Solutepharm 4 - *Methylprednisolon*, 969
 Solutepharm 16 - *Methylprednisolon*, 969
 Somelux 20 - *Esomeprazol*, 619
 Somelux 40 - *Esomeprazol*, 619
 Somidex - *Methylprednisolon*, 969
 Sona-Tium Tab - *Alendronat natri*, 157
 Sondra - *Promethazin hydrochlorid*, 1196
 Sonertiz - *Levofloxacin*, 890
 Sonlexim 500 - *Levofloxacin*, 890
 Soonmelt - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Sorbidin - *Isosorbid dinitrat*, 846
 Sorbiket - *Isosorbid dinitrat*, 846
Sorbitol, 1294
 Sorbitol 5 - *Sorbitol*, 1294
 Sorbitol Bidiphar - *Sorbitol*, 1294
 Sorbitol delalande - *Sorbitol*, 1294
 Sorbitol Glomed - *Sorbitol*, 1294
 Sorbitol Stada - *Sorbitol*, 1294
 Sos Mectin-3 - *Ivermectin*, 851
 Sos cort - *Clobetasol propionat*, 411
 Sosdol - *Diclofenac*, 515
 Sosdol Fort - *Diclofenac*, 515
 Sosfever - *Ibuprofen*, 786
 Sosfever Fort - *Ibuprofen*, 786
 Sossleep - *Diphenhydramin*, 542
 Sossleep Fort - *Diphenhydramin*, 542
 Sosvomit 4 - *Ondansetron*, 1082

- Sosvomit 8 - **Ondansetron**, 1082
 Sosworm - **Albendazol**, 150
 SotaHexal - **Sorbitol**, 1294
Sotalol, 1294
 Sotaxin Inj - **Cefotaxim**, 357
 Sotragan - **Paracetamol**, 1118
 Sotraphar Notalzin - **Paracetamol**, 1118
 Sotstop - **Ibuprofen**, 786
 Soultam - **Piracetam**, 1159
 Souzal - **Rabeprazol**, 1228
 Soxicam - **Meloxicam**, 940
 SP Ambroxol - **Ambroxol**, 175
 SP Captopril - **Captopril**, 314
 SP. Cefazolin - **Cefazolin**, 343
 SP. Cefoperazone - **Cefoperazon natri**, 354
 SP. Cefradine - **Cefradin**, 366
 SP Ceftazidime - **Ceftazidim**, 368
 SP Cefuroxime - **Cefuroxim**, 375
 SP Enalapril - **Enalapril**, 582
 SP Glimepiride - **Glimepirid**, 731
 SP. Meloxicam - **Meloxicam**, 940
 SP. Metformin - **Metformin**, 955
 SP Ofloxacin - **Ofloxacin**, 1076
 SP. Piroxicam - **Piroxicam**, 1160
 SP Predni - **Prednisolon**, 1173
 SP Sulpiride - **Sulpirid**, 1314
 Spacmarizine - **Alverin citrat**, 172
 Spalaxin - **Alverin citrat**, 172
 Spalung - **Acetylcystein**, 111
 Spas-Agi - **Alverin citrat**, 172
 Spasdipyrin - **Alverin citrat**, 172
 Spasmaboston - **Alverin citrat**, 172
 Spasmalyline - **Alverin citrat**, 172
 Spasmaverine - **Alverin citrat**, 172
 Spasmavidi - **Alverin citrat**, 172
 Spasmcil - **Alverin citrat**, 172
 Spasmcil tab. - **Alverin citrat**, 172
 Spasmibi - **Alverin citrat**, 172
 Spasmmedil - **Alverin citrat**, 172
 Spas-Meyer - **Alverin citrat**, 172
 Spasovanin - **Alverin citrat**, 172
 Spaspyzin - **Alverin citrat**, 172
 Spasrincaps - **Alverin citrat**, 172
 Spassinad - **Mephenesin**, 944
 Spasvina - **Alverin citrat**, 172
 SP-Dom - **Domperidon**, 559
 Specin for Injection 2gm "Panbiotic" - **Spectinomycin**, 1298
 Specifl - **Spectinomycin**, 1298
 Spectimed - **Spectinomycin**, 1298
Spectinomycin, 1298
 Spectinomycine - **Spectinomycin**, 1298
 Spectrax - **Cefepim**, 348
 Spenem - **Imipenem và thuốc ức chế enzym**, 800
 Sperifar - **Risperidon**, 1249
 Spetcef-200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Spibiotic - **Spiramycin**, 1299
 Spidextan - **Alimemazin**, 160
 Spifuca - **Spironolacton**, 1301
 Spinolac - **Spironolacton**, 1301
 SpiraDHG - **Spiramycin**, 1299
 SpiraDHG 3 M - **Spiramycin**, 1299
Spiramycin, 1299
 Spiramycin 3,0 - CGP - **Spiramycin**, 1299
 Spiramycin 3,0 - **Spiramycin**, 1299
 Spiramycin DNPharm - **Spiramycin**, 1299
 Spiramycin TW3 - **Spiramycin**, 1299
 Spirastad - **Spiramycin**, 1299
 Spirem 100 - **Spironolacton**, 1301
 Spirem 25 - **Spironolacton**, 1301
 Spirilix - **Sulpirid**, 1314
 Spiriva - **Tiotropium bromid**, 1388
 Spiriva Respimat - **Tiotropium bromid**, 1388
Spironolacton, 1301
 Spironolactone - **Spironolacton**, 1301
 Spitro - **Alendronat natri**, 157
 Spizef - **Cefuroxim**, 375
 SPLozarsin - **Losartan**, 927
 Spobavas - **Spiramycin**, 1299
 Spobet - **Itraconazol**, 849
 Spokit - **Cefepim**, 348
 SP-Omez - **Omeprazol**, 1080
 Sporacid - **Itraconazol**, 849
 Sporal - **Itraconazol**, 849
 Sporanox IV - **Itraconazol**, 849
 Spramycin - **Spiramycin**, 1299
 Sprealin - **Cefazolin**, 343
 Spreapim - **Cefepim**, 348
 SP-Tamol - **Paracetamol**, 1118
 SP-Zentab - **Albendazol**, 150
 Squalid Dry Syrup - **Acid nalidixic**, 134
 SRT 100 - **Sertralini**, 1283
 Staclazide - **Gliclazid**, 729
 Staclazide 30 MR - **Gliclazid**, 729
 Stacort - **Hydrocortison**, 779
 Stadasone 16 - **Methylprednisolon**, 969
 Stadmazol - **Clotrimazol**, 452
 Stadovas 10 - **Amlodipin**, 187
 Stadovas 5 - **Amlodipin**, 187
 Staflox - **Ofloxacin**, 1076
 Stafos gel - **Nhôm phosphat**, 1048

- Stag-15 - **Stavudin**, 1303
 Stag-20 - **Stavudin**, 1303
 Stag-30 - **Stavudin**, 1303
 Stag-40 - **Stavudin**, 1303
 Stalevo 100/25/200 - **Carbidopa - levodopa**, 320
 Stalevo 150/37,5/200 - **Carbidopa - levodopa**, 320
 Stamectin - **Diosmectit**, 541
 Stamlo 10 - **Amlodipin**, 187
 Stamlo 5 - **Amlodipin**, 187
 Standacillin - **Ampicilin**, 199
 Star lemon - **Acid ascorbic**, 121
 Staragan - **Paracetamol**, 1118
 Staraxim - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Starhal - **Haloperidol**, 763
 Starhep 1000 - **Heparin**, 767
 Statilip - **Fenofibrat**, 652
 Statinagi 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Statinagi 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Statinol - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
Stavudin, 1303
 Stavudin 30 ICA - **Stavudin**, 1303
Stavudine - **Stavudin**, 1303
 Stavudine 30-SPM - **Stavudin**, 1303
 Stavudine Capsules USP - **Stavudin**, 1303
 Stavudine Stada - **Stavudin**, 1303
 Stazol Vag. Supp. - **Econazol**, 577
 Stenac Effervescent - **Acetylcystein**, 111
 Sterile ciprofloxacin - **Ciprofloxacin**, 394
 Sterile Vancomycin Hydrochloride, USP - **Vancomycin**, 1455
 Siemycin - **Erythromycin**, 607
 Stilnox - **Zolpidem**, 1493
 Stiloz-50 - **Cilstazol**, 388
 Stiloz-100 - **Cilstazol**, 388
 Stimind - **Piracetam**, 1159
 Stiprol - **Glycerol**, 750
 Stoguard - **Sulpirid**, 1314
 Stomagold 20 - **Esomeprazol**, 619
 Stomagold 40 - **Esomeprazol**, 619
 Stomalugel P - **Nhôm phosphat**, 1048
 Stomamedin - **Omeprazol**, 1080
 Stopress - **Perindopril**, 1131
 Storclor - **Cefaclor**, 329
 Storvas - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 ST-Pase - **Streptokinase**, 1305
 Strabas 100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Strabas 200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Strabas sachet - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Streptase - **Streptokinase**, 1305
 Strepto-Fatol - **Streptomycin**, 1308
 Streptoken - **Streptokinase**, 1305
Streptokinase, 1305
Streptomycin, 1308
 Streptomycin Sulfate - **Streptomycin**, 1308
 Streptomycin Sulphate for injection BP - **Streptomycin**, 1308
 Striped - **Methylprednisolon**, 969
 Stugeron - **Cinarizin**, 391
 Stugon-pharimex - **Cinarizin**, 391
 Stumax - **Cinarizin**, 391
 Stunarizin - **Dimenhydrinat**, 536
Sử dụng an toàn thuốc giảm đau, 48
Sử dụng hợp lý các thuốc điều trị bệnh hen phế quản, 51
Sử dụng hợp lý thuốc kháng động kinh, 55
Sử dụng hợp lý thuốc kháng HIV cho người bệnh HIV/AIDS, 61
Sử dụng hợp lý thuốc kháng sinh cephalosporin, 72
Sử dụng hợp lý thuốc kháng sinh, 70
Sử dụng thuốc ở người cao tuổi, 41
Sử dụng thuốc ở người suy giảm chức năng gan, thận, 43
Sử dụng thuốc ở trẻ em, 45
Sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai và cho con bú, 47
 Sucartil - **Meloxicam**, 940
 Succalox - **Suxamethonium clorid**, 1319
 Succipres - **Metoprolol**, 976
 Sucinylcholin clorid - **Suxamethonium clorid**, 1319
 Sucotin Inj. - **Hydrocortison**, 779
 Sucrafar - **Sucralfat**, 1310
 Sucrahasan - **Sucralfat**, 1310
Sucralfat, 1310
 Sucralfate - **Sucralfat**, 1310
 Sucramed - **Sucralfat**, 1310
 Sucrate gel - **Sucralfat**, 1310
 Su-drol - **Methylprednisolon**, 969
 Suhanir - **Alendronat natri**, 157
 Sukanlov - **Azithromycin**, 227
 Sulacilin - **Ampicilin và sulbactam**, 201
 Sulamcin - **Ampicilin và sulbactam**, 201
 Sulbaci - **Ampicilin và sulbactam**, 201
 Suletamin - **Ondansetron**, 1082
Sulfacetamid natri, 1312
 Sulfacetamide sodium - **Sulfacetamid natri**, 1312
 Sulfadiazin bạc - **Bạc sulfadiazin**, 237
 Sulfamethoxazol - trimethoprim - **Cotrimoxazol**, 465
 Sulfamethoxazol và Trimethoprim - **Cotrimoxazol**, 465
 Sulfa-Minh Hải - **Sulfacetamid natri**, 1312
Sulfasalazin, 1312
 Sulfasalazine - **Sulfasalazin**, 1312

- Sulmolife - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Sulo-Fadrol - *Methylprednisolon*, 969
 Sulperole - *Cefuroxim*, 375
Sulpirid, 1314
 Sulpirid 50 - *Sulpirid*, 1314
 Sulpirid Hexal - *Sulpirid*, 1314
 Sulpiride - *Sulpirid*, 1314
 Sulpiride DNP - *Sulpirid*, 1314
 Sulpiride GPL - *Sulpirid*, 1314
 Sulpiride Stada - *Sulpirid*, 1314
 Sulpiride tvp - *Sulpirid*, 1314
 Sulpragi - *Sulpirid*, 1314
 Sultacil - *Ampicilin và sulbactam*, 201
 Sultampi - *Ampicilin và sulbactam*, 201
 Sultasin - *Ampicilin và sulbactam*, 201
 Sultinet - *Netilmicin*, 1042
 Sumamigren 50 - *Sumatriptan*, 1316
 Sumatic - *Sucralfat*, 1310
Sumatriptan, 1316
 Sumig - *Sumatriptan*, 1316
 Sunapred - *Prednisolon*, 1173
 Suncardivas 12.5 - *Carvedilol*, 327
 Suncardivas 6.25 - *Carvedilol*, 327
 Suncevim-200 - *Cefixim*, 351
 Suncip - *Sulpirid*, 1314
 Sunclopilet - *Clopidogrel*, 425
 Sung Won Adcock Triamcinolone Tab. - *Triamcinolon*, 1407
 Sungafy - *Metformin*, 955
 Sungemtaz - *Gemcitabin hydroclorid*, 716
 Sungwon Adcock - *Ciprofloxacin*, 394
 Sungwon Adcock Cefixime Cap. - *Cefixim*, 351
 Sungwon Adcock Clindamycin - *Clindamycin*, 407
 Sungwon Adcock Lincomycin - *Lincomycin hydroclorid*, 905
 Sungwon Adcock Roxithromycin - *Roxithromycin*, 1260
 Sungwon Adcock Uricef Cap. - *Cefadroxil*, 332
 Sunketlur - *Ketorolac*, 867
 Sunoxitol 150 - *Oxcarbazepin*, 1096
 Sunoxitol 300 - *Oxcarbazepin*, 1096
 Sunpredmet - *Prednisolon*, 1173
 Sunprolomet 50 - *Metoprolol*, 976
 Sunprolomet 100 - *Metoprolol*, 976
 Sunrox 750 - *Cefuroxim*, 375
 Sunsizopin 25 - *Clozapin*, 455
 Sunsizopin 100 - *Clozapin*, 455
 Sunsusten 100 - *Progesteron*, 1192
 Sunsusten 200 - *Progesteron*, 1192
 Sunsusten 400 - *Progesteron*, 1192
 Suntropicamet - *Tropicamid*, 1417
 Suntropicamet - xem *Triptorelin - Thuốc tương tự*
hormon giải phóng gonadotropin, 1372
 Sunvachi - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Sunxime-100 - *Cefixim*, 351
 Suopinchon - *Furosemid*, 702
 Superangal - *Paracetamol*, 1118
 Supercap - *Ceftazidim*, 368
 Supercef - *Cefepim*, 348
 Superfix - *Cefixim*, 351
 Superhepa - *Arginin*, 205
 Superiba 400 - *Ribavirin*, 1240
 Superiba 500 - *Ribavirin*, 1240
 Superstat 2 - *Glimepirid*, 731
 Supevastin - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Supirocin - *Mupirocin*, 1013
 Supobac - *Povidon iod*, 1166
 Supofun - *Nystatin*, 1071
 Supolox 500 - *Ciprofloxacin*, 394
 Supraflam - *Cefadroxil*, 332
 Suprapime - *Cefepim*, 348
 Suresh - *Acetylcystein*, 111
 Suritil - *Ramipril*, 1230
 Surveyc - *Vancomycin*, 1455
 Suthorium - *Lactobacillus acidophilus*, 874
 Suticin - *Netilmicin*, 1042
 Sutra - *Sucralfat*, 1310
 Suvenim - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Suwellin - *Cimetidin*, 389
 Suxal - *Suxamethonium clorid*, 1319
 Suxamethonium chloride - *Suxamethonium clorid*, 1319
Suxamethonium clorid, 1319
 Suya Y.Y - *Captopril*, 314
 Suzet - *Loratadin*, 923
 Swamlo-5 - *Amlodipin*, 187
 Sweta-clarit 250 - *Clarithromycin*, 404
 Sweta-clarit 500 - *Clarithromycin*, 404
 Sweta-Olanzep - *Olanzapin*, 1077
 Swizone - *Ceftriaxon*, 371
 Sydexim-100 DT - *Cefixim*, 351
 Sydraxin - *Ciprofloxacin*, 394
 Synadine - *Tizanidin hydroclorid*, 1390
 Synapain - *Pregabalin*, 1176
 Synator - 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Synazithral 250 - *Azithromycin*, 227
 Synazithral 500 - *Azithromycin*, 227
 Synazithral Dry Syrup - *Azithromycin*, 227
 Syncake - *Alendronat natri*, 157
 Syndaron - *Amiodaron*, 180
 Syndopa 275 - *Carbidopa - levodopa*, 320

Synedilerempharma - **Sulpirid**, 1314
 Synenal - **Enalapril**, 582
 Synergex - **Amoxicilin và kali clavulanat**, 192
 Synerzith 250 - **Azithromycin**, 227
 Synerzith 500 - **Azithromycin**, 227
 Synerzith Dry Syrup - **Azithromycin**, 227
 Synfluz-200 - **Fluconazol**, 666
 Synfovirovir - **Tenovovir**, 1335
 Synpid - **Fenofibrat**, 652
 Synpraz 30 - **Lansoprazol**, 879
 Synrox - **Roxithromycin**, 1260
 Synrox-150 - **Roxithromycin**, 1260
 Synstigmine - **Neostigmin**, 1039
 Syntam F.C. - **Piracetam**, 1159
 Syntervir-400 - **Ribavirin**, 1240
 Syntervir-500 - **Ribavirin**, 1240
 Syntrend - **Carvedilol**, 327
 Syratid-10 - **Loratadin**, 923
 Syscan 150 - **Fluconazol**, 666

T

T3 Actin - **Tretinoïn (thuốc bôi)**, 1404
 Tab. Citemlo 20 - xem **Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
 Tab. Luzalpine - **Olanzapin**, 1077
 Tab. Robijack - **Rabeprazol**, 1228
 Tab. Robijack 20 - **Rabeprazol**, 1228
 Tabarex - **Valsartan**, 1453
 Tabide - **Oftloxacin**, 1076
 Tabronem - **Imipenem và thuốc ức chế enzym**, 800
 TabvitaminB1 - **Thiamin**, 1363
 Tabvudin - **Lamivudin**, 876
 Tacalzem - **Diltiazem**, 533
Tacrolimus, 1321
 Tacroz Forte - **Tacrolimus**, 1321
 Tadagyl - **Metronidazol**, 979
 Tadaritin - **Desloratadin**, 497
 Tadaxan - **Dexamethason**, 500
 Tadime 1g - **Ceftazidim**, 368
 Tadocel - **Docetaxel**, 555
 Taericon - **Cefaclor**, 329
 Tafodim - **Ceftazidim**, 368
 Taforoxim - **Cefuroxim**, 375
 Tafotaxim - **Cefotaxim**, 357
 Tafovas - xem **Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
 Tafoxone - **Ceftriaxon**, 371
 Tafozin - **Cefazolin**, 343
 Tafurex inj. - **Cefuroxim**, 375
 Tag-1g - **Cefotaxim**, 357

Tagaluck - **Galantamin**, 708
 Tagimex 200 - **Cimetidin**, 389
 Tagimex 400 - **Cimetidin**, 389
 Tagimex 800 - **Cimetidin**, 389
 Tagocin - **Teicoplanin**, 1326
 Tagraf 0.5 - **Tacrolimus**, 1321
 Tagraf 1.0 - **Tacrolimus**, 1321
 Taguar 12.5 - **Captopril**, 314
 Taguar 25 - **Captopril**, 314
 Takzole - **Lansoprazol**, 879
 Taleva - **Itraconazol**, 849
 Talimus - **Tacrolimus**, 1321
 Talispenem - **Imipenem và thuốc ức chế enzym**, 800
 Talliton - **Carvedilol**, 327
 T-Alpha - **Chymotrypsin**, 382
 Tam Bac 100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Tam Bac 200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Tam Bac 50 Suspension - **Cefpodoxim proxetil**, 363
 Tamceton - **Triamcinolon**, 1407
 Tamdrop - **Tobramycin**, 1392
 Tamecef-250 - **Cefuroxim**, 375
 Tamecef-500 - **Cefuroxim**, 375
 Tamerlane - **Alimemazin**, 160
 Tamiacin - **Vancomycin**, 1455
 Tamicedroxil 500 - **Cefadroxil**, 332
 Tamidan - **Levothyroxin**, 900
 Tamifacsim 125 - **Cefaclor**, 329
 Tamifacsim 250 - **Cefaclor**, 329
 Tamifacsim 375 - **Cefaclor**, 329
 Tamifine - **Tamoxifen**, 1325
 Tamifixim 100 - **Cefixim**, 351
 Tamifixim 200 - **Cefixim**, 351
 Tamiflu - **Oseltamivir**, 1088
 Tamifuxim 125 - **Cefuroxim**, 375
 Tamifuxim 250 - **Cefuroxim**, 375
 Tamifuxim 500 - **Cefuroxim**, 375
 Tamigin - **Cetirizine hydrochloride**, 381
Tamoxifen, 1325
 Tanadeslor - **Desloratadin**, 497
 Tanafadol - **Paracetamol**, 1118
 Tanafadol 325 - **Paracetamol**, 1118
 Tanafadol 500 - **Paracetamol**, 1118
 Tanaflatyl - **Metronidazol**, 979
 Tanagimax - **Arginin**, 205
 Tanaldecoltyl - **Mephenesin**, 944
 Tanametrol - **Methylprednisolon**, 969
 Tanaoptazdon - **Paracetamol**, 1118
 Tanarazol - **Tinidazol**, 1383
 Tanasolene - **Alimemazin**, 160
 Tanatril - **Imidapril**, 797

- Tanavir - *Tenofovir*, 1335
 Tanolox - *Itraconazol*, 849
 Tanox - *Niclosamid*, 1052
 Tanpum - *Cefaclor*, 329
 Tanvari - *Clotrimazol*, 452
 Tapezone - *Cefoperazon natri*, 354
 Tapocin - *Teicoplanin*, 1326
 Tapzill - *Quinapril*, 1222
 Tarcefadol - *Cefamandol*, 339
 Tarcefoksym - *Cefotaxim*, 357
 Tarceva - *Erlotinib hydrochlorid*, 603
 Tarden - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Tardyferon 80 - *Sắt (II) sulfat*, 1271
 Targinos 200 - *Arginin*, 205
 Targinos 400 - *Arginin*, 205
 Targocid - *Teicoplanin*, 1326
 Tarimox forte - *Amoxicilin*, 188
 Tarocol - *Tobramycin*, 1392
 Tarsime - *Cefuroxim*, 375
 Tarriakson - *Ceftriaxon*, 371
 Tarvicendin - *Cefradin*, 366
 Taracetam - *Piracetam*, 1159
 Tarvicide - *Ceftazidim*, 368
 Tarvicipro - *Ciprofloxacin*, 394
 Tarvidro-500 - *Cefadroxil*, 332
 Tarvizone - *Metronidazol*, 979
 Tasimtec Inj. - *Cefotaxim*, 357
 Tasroxil inj. - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Tataca - *Mebendazol*, 933
 Tatanol - *Paracetamol*, 1118
 Tatanol Active Fast - *Paracetamol*, 1118
 Tatanol caps - *Paracetamol*, 1118
 Tatumcef Powder for Injection "CCPC" - *Ceftazidim*, 368
 Tauxiz - *Azithromycin*, 227
 Tavanic - *Levofloxacin*, 890
 Tavelor - *Loratadin*, 923
 Taver - *Carbamazepin*, 316
 Taviha injection - *Ceftazidim*, 368
 Taxamic - *Acid tranexamic*, 139
 Taxefon - *Cefotaxim*, 357
 Taxetil - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Taxetil-200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Taxewell-20 - *Docetaxel*, 555
 Taxewell-80 - *Docetaxel*, 555
 Taxewell-120 - *Docetaxel*, 555
 Taximcef - *Cefotaxim*, 357
 Taximmed - *Cefotaxim*, 357
 Taxirid - *Cefotaxim*, 357
 Taxotere - *Docetaxel*, 555
 Tazamax Dry - *Azithromycin*, 227
 Tazenase - *Chymotrypsin*, 382
 Tazet 10 - *Tamoxifen*, 1325
 Tazet 20 - *Tamoxifen*, 1325
 Tazicef - *Ceftazidim*, 368
 Tazimed - *Mirtazapin*, 993
 Tazimin - *Ceftazidim*, 368
 Tazocla Cap. - *Cefaclor*, 329
 TCL-R 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Tearidone - *Povidon iod*, 1166
 Tebantin - *Gabapentin*, 705
 Tecarved - *Carvedilol*, 327
 Teconin - *Teicoplanin*, 1326
 Tecristin - *Gabapentin*, 705
 Tedoxy - *Doxycyclin*, 573
 Tefostad 300 - *Tenofovir*, 1335
 Tefovex - *Tenofovir*, 1335
 Teginol 50 - *Atenolol*, 219
 Tegretol 200 - *Carbamazepin*, 316
 Tegretol CR 200 - *Carbamazepin*, 316
 Tehyment - *Irinotecan*, 837
 Teicon - *Teicoplanin*, 1326
Teicoplanin, 1326
 Teikilin - *Teicoplanin*, 1326
 Tekeden - *Cefuroxim*, 375
 Tekeden 500 - *Cefuroxim*, 375
 Telanhis - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Telanin for Injection - *Teicoplanin*, 1326
 Telart 20mg Tablets - *Telmisartan*, 1328
 Telart 40mg Tablets - *Telmisartan*, 1328
 Telart 80mg Tablets - *Telmisartan*, 1328
 Telcardis 20 - *Telmisartan*, 1328
 Telcardis 40 - *Telmisartan*, 1328
 Telcardis 80 - *Telmisartan*, 1328
 Telfar 40 - *Telmisartan*, 1328
 Telfar 80 - *Telmisartan*, 1328
 Telfast BD - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Telfast HD - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Telfor - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Telfor 120 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Telfor 180 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Telgate - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Telgate 120 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Telgate 30 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Telgate 60 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Tel-gest - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Telma-20 - *Telmisartan*, 1328
 Telma-40 - *Telmisartan*, 1328
 Telmilife 40 - *Telmisartan*, 1328
 Telmilife 80 - *Telmisartan*, 1328
 Telmimarksans 40 - *Telmisartan*, 1328

- Telmimarksans 80 - **Telmisartan**, 1328
Telmisartan, 1328
Telmisartan 40 - **Telmisartan**, 1328
Telmisartan 80 - **Telmisartan**, 1328
Telmisartan Stada - **Telmisartan**, 1328
Telmox - **Cefpodoxim proxetil**, 363
Telopin Tab. - **Amlodipin**, 187
Telroto 40 - **Telmisartan**, 1328
Telsar Tablets 40 - **Telmisartan**, 1328
Telsar Tablets 80 - **Telmisartan**, 1328
Telvasil 40 - **Telmisartan**, 1328
Telvasil 80 - **Telmisartan**, 1328
Telyniol - **Paracetamol**, 1118
Tembevat - **Betamethason**, 252
Temclocort - **Clobetasol propionat**, 411
Temobela - **Temozolomid**, 1330
Temodal - **Temozolomid**, 1330
Temol - **Paracetamol**, 1118
Temorax - **Tamoxifen**, 1325
Temoside 100 - **Temozolomid**, 1330
Temozolomid, 1330
Temozolomide - **Temozolomid**, 1330
Tempovate - **Clobetasol propionat**, 411
Tenacfcite 60 - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Tenaclor 250 - **Cefaclor**, 329
Tenadroxil 500 - **Cefadroxil**, 332
Tename Powder for IV Injection “Panbiotic” - **Imipenem và thuốc úc ché enzym**, 800
Tenamyd actadol 500 - **Paracetamol**, 1118
Tenamyd-cefuroxim 750 - **Cefuroxim**, 375
Tenamyd-Cefuroxime 1500 - **Cefuroxim**, 375
Tenamydgel - **Nhôm phosphat**, 1048
Tencefin-100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
Tencefin-200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
Tendipoxim 100 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
Tendipoxim 200 - **Cefpodoxim proxetil**, 363
Tendisorbitol - **Sorbitol**, 1294
Tenficef - **Cefixim**, 351
Tenficef 200 - **Cefixim**, 351
Tenfovix - **Tenofovir**, 1335
Tenifo - **Tenofovir**, 1335
Teniposid, 1333
Teniposide - **Teniposid**, 1333
Tenlin - **Mebendazol**, 933
Tenocar - **Atenolol**, 219
Tenofovir, 1335
Tenofovir Disoproxil Fumarate - **Tenofovir**, 1335
Tenofovir Nic - **Tenofovir**, 1335
Tenofovir SaVi 300 - **Tenofovir**, 1335
Tenofovir Stada - **Tenofovir**, 1335
Tenolan - **Atenolol**, 219
Tenolan 100 - **Atenolol**, 219
Tenormin - **Atenolol**, 219
Tenotil - **Tenoxicam**, 1336
Tenovid - **Loratadin**, 923
Tenox - **Amlodipin**, 187
Tenoxicam, 1336
Tenoxicam Boston - **Tenoxicam**, 1336
Tenoxicam Stada - **Tenoxicam**, 1336
Tenoxicam-GPL - **Tenoxicam**, 1336
Tensiomin - **Captopril**, 314
Teonam Inj. - **Imipenem và thuốc úc ché enzym**, 800
Tepirace - **Clonidin**, 423
Teravox-250 - **Levofloxacin**, 890
Teravox-500 - **Levofloxacin**, 890
Teravu inj. - **Cefepim**, 348
Terazosin hydrochlorid, 1338
Terazosin hydrochloride - **Terazosin hydrochlorid**, 1338
Terbifine - **Terbinafin hydrochlorid**, 1340
Terbinafin hydrochlorid, 1340
Terbinafin Stada - **Terbinafin hydrochlorid**, 1340
Terbinafine hydrochloride - **Terbinafin hydrochlorid**, 1340
Terbinazol - **Terbinafin hydrochlorid**, 1340
Terbisil - **Terbinafin hydrochlorid**, 1340
Terbutalin sulfat, 1341
Terbutaline sulfate - **Terbutalin sulfat**, 1341
Teremazin - **Alimemazin**, 160
Terena - **Vancomycin**, 1455
Teretect A - **Acid tranexamic**, 139
Terexol 20 - **Docetaxel**, 555
Terexol 80 - **Docetaxel**, 555
Terlev-250 - **Levofloxacin**, 890
Terlev-500 - **Levofloxacin**, 890
Ternafast 60 - **Fexofenadin hydrochlorid**, 657
Tesartan 40 - **Telmisartan**, 1328
Tesartan 80 - **Telmisartan**, 1328
Tesco-2 - **Risperidon**, 1249
Tesmon Injection “Tai Yu” - **Testosteron**, 1344
Teskra - **Tenofovir**, 1335
Tess 200 - **Oftloxacin**, 1076
Testosteron, 1344
Testosterone - **Testosteron**, 1344
Testosterone Enanthate - **Testosteron**, 1344
Tetanus antitoxin - **Globulin miễn dịch chống uốn ván và huyết thanh chống uốn ván (ngựa)**, 736
Tetanus immunoglobulin - **Globulin miễn dịch chống uốn ván và huyết thanh chống uốn ván (ngựa)**, 736
Tetanus immunoglobulin and tetanus antitoxin - **Globulin miễn dịch chống uốn ván và huyết thanh chống uốn ván (ngựa)**, 736
Tetanus toxoid - **Giải độc tố uốn ván hấp thụ**, 725
Tetanus vaccine - **Giải độc tố uốn ván hấp thụ**, 725

- Tetracain**, 1346
Tetracaine - **Tetracain**, 1346
Tetacosactid, 1347
Tetacosactide - **Tetacosactid**, 1347
Tetracyclin, 1349
Tetracycline - **Tetracyclin**, 1349
Tetrazepam, 1351
Teva Fluticasone - **Fluticasone propionate**, 691
Teva Salbutamol - **Salbutamol** (dùng trong hô hấp), 1262
Tevaformin - **Metformin**, 955
Tevagrel - **Clopidogrel**, 425
Tevalis - **Lisinopril**, 910
Tevanolol - **Atenolol**, 219
Tevaprolol - **Bisoprolol**, 264
Tevatadin - **Loratadin**, 923
Tevatova - xem **Atorvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase**, 285
Tevatrizine - **Cetirizine hydrochloride**, 381
Tevaxone - **Ceftriaxone**, 371
Tevir 300 - **Tenofovir**, 1335
Tevoral Tab. - **Clopidogrel**, 425
Texofen-60 - **Fexofenadine hydrochloride**, 657
Texroxil 250 - **Cefadroxil**, 332
Texroxil 500 - **Cefadroxil**, 332
T - Fexim - **Cefixime**, 351
T - Fexim 100 - **Cefixime**, 351
T - Fexim 200 - **Cefixime**, 351
Thalidomid, 1353
Thalidomide - **Thalidomid**, 1353
Thalix-100 - **Thalidomid**, 1353
Thalix-50 - **Thalidomid**, 1353
Than hoạt, 1357
Thebymon - **Paracetamol**, 1118
Thecetam - **Piracetam**, 1159
Thegalin - **Alimemazin**, 160
Thekacin - **Amikacin**, 176
Thekati - **Xylometazoline**, 1488
Thekyflox - **Oflloxacin**, 1076
Thelargen - **Alimemazin**, 160
Thelergil - **Alimemazin**, 160
Thelizin - **Alimemazin**, 160
Thémaxtene - **Alimemazin**, 160
Themogene - **Alimemazin**, 160
Thenadin - **Alimemazin**, 160
Thendacin - **Clindamycin**, 407
Theophyllin, 1358
Theophyllin 200 - **Theophyllin**, 1358
Theophylline - **Theophyllin**, 1358
Thepharm - **Chymotrypsin**, 382
Theralene - **Alimemazin**, 160
Theratussine - **Alimemazin**, 160
Thermodol - **Paracetamol**, 1118
Therykid - **Erythromycin**, 607
Thetocin - **Tobramycin**, 1392
Thexamix - **Acid tranexamatic**, 139
Thezyung - **Cetirizine hydrochloride**, 381
Thiajects 100 - **Thiamin**, 1363
Thiamazol, 1361
Thiamazole - **Thiamazol**, 1361
Thiamin, 1363
Thiamin B1 - **Thiamin**, 1363
Thiazifar - **Hydrochlorothiazide**, 777
Thioguanin, 1366
Thioguanine - **Thioguanine**, 1366
Thiopental, 1366
Thiopental Injection BP - **Thiopental**, 1366
Thiopental Sodium for Injection BP - **Thiopental**, 1366
Thioridazin, 1367
Thioridazine - **Thioridazin**, 1367
Thiorizil - **Thiopental**, 1366
Thromax - **Azithromycin**, 227
Thrombid - **Clopidogrel**, 425
Thromiz-500 - **Azithromycin**, 227
Throxi Tab. - **Roxithromycin**, 1260
Thuốc chống acid chúa magnesi, 1369
Thuốc chống loạn thần, xử trí các tác dụng không mong muốn, 75
Thuốc chống loạn thần, xử trí các tác dụng không mong muốn, 75
Thuốc phiện - opiat - opioid, 1371
Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin, 1372
Thuốc uống bù nước và điện giải, 1374
Thycar - **Carbamazepine**, 323
Thylmedi - **Methylprednisolone**, 969
Thylnisone - **Methylprednisolone**, 969
Thyos cap - **Lactobacillus acidophilus**, 874
Thyrostad 100 - **Levothyroxine**, 900
Thyrostad 50 - **Levothyroxine**, 900
Thyrozol - **Thiamazol**, 1361
Tiafo - **Cefotiam hydrochloride**, 360
Tiamcefo - **Cefotiam hydrochloride**, 360
Tiamoxicilin 250 - **Amoxicillin**, 188
Tibon Weekly Tablets - **Alendronate sodium**, 157
Tibucef - **Cefotiam hydrochloride**, 360
Ticarcillin, 1376
Ticarcillin VCP - **Ticarcillin**, 1376
Ticarcillin - **Ticarcillin**, 1376
Ticevis - **Loratadin**, 923
Ticlopidin, 1378
Ticlopidine - **Ticlopidin**, 1378

- Ticpidtab - ***Ticlopidin***, 1378
 Tidomet forte - ***Carbidopa - levodopa***, 320
 Tienam - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
 Tifaxcin - ***Cefixim***, 351
 Tifaxcin - 100 DT - ***Cefixim***, 351
 Tifaxcin 200 - ***Cefixim***, 351
 Tigerccef - ***Cefotaxim***, 357
 Tigeron - ***Levofloxacin***, 890
 Tilatep - ***Teicoplanin***, 1326
 Tilcotil - ***Tenoxicam***, 1336
 Tildiem - ***Diltiazem***, 533
 Tilfur - ***Fexofenadin hydrochlorid***, 657
 Tilfur 180 - ***Fexofenadin hydrochlorid***, 657
 Tilfur 60 - ***Fexofenadin hydrochlorid***, 657
 Tilfur120 - ***Fexofenadin hydrochlorid***, 657
 Tilhasan 60 - ***Diltiazem***, 533
 Tilhazem 60 - ***Diltiazem***, 533
 Tiloxen 5 - ***Flunarizin***, 678
Tím gentian, 1381
 Timestic - ***Diosmectit***, 541
 Timetac 400 - ***Cimetidin***, 389
 Timifan - ***Ofloxacin***, 1076
 Timividin - ***Lamivudin***, 876
 Timizet 40 - ***Telmisartan***, 1328
 Timizet 80 - ***Telmisartan***, 1328
 Timmak - ***Dihydroergotamin***, 530
 Timoeye - ***Timolol (thuốc nhỏ mắt)***, 1382
 Timoférol - ***Sắt (II) sulfat***, 1271
 Timol Neo - ***Amlodipin***, 187
 Timolol (eye drops) - ***Timolol (thuốc nhỏ mắt)***, 1382
Timolol (thuốc nhỏ mắt), 1382
 Timolol Chauvin - ***Timolol (thuốc nhỏ mắt)***, 1382
 Timolol Maleate - ***Timolol (thuốc nhỏ mắt)***, 1382
 Timolol-E - ***Timolol (thuốc nhỏ mắt)***, 1382
 Tinadro - ***Cefuroxim***, 375
 Tinaflam - ***Diclofenac***, 515
 Tincocam - ***Tenoxicam***, 1336
Tình hình bệnh lao, lao kháng thuốc và sử dụng hợp lý thuốc chống lao, 77
 Tiniba 500 - ***Tinidazol***, 1383
 Tinibulk - ***Tinidazol***, 1383
Tinidazol, 1383
 Tinidazol HT - ***Tinidazol***, 1383
 Tinidazol Kabi - ***Tinidazol***, 1383
 Tinidazol NDP - ***Tinidazol***, 1383
 Tinidazole - ***Tinidazol***, 1383
 Tinisyn - ***Tinidazol***, 1383
 Tinopen - ***Meropenem***, 950
Tioconazol, 1386
 Tioconazole - ***Tioconazol***, 1386
 Tiopame Inj. - ***Imipenem và thuốc ức chế enzym***, 800
 Tiotic - ***Natri clorid***, 1030
 Tiotrazole - ***Tioconazol***, 1386
Tiotropium bromid, 1388
 Tiotropium bromide - ***Tiotropium bromid***, 1388
 Tiphacetam - ***Piracetam***, 1159
 Tiphacetam 400 - ***Piracetam***, 1159
 Tiphacipro 500 - ***Ciprofloxacin***, 394
 Tiphadeltacil - ***Dexamethason***, 500
 Tiphadol 325 - ***Paracetamol***, 1118
 Tiphadol 500 - ***Paracetamol***, 1118
 Tiphadol 650 - ***Paracetamol***, 1118
 Tiphadol 80 - ***Paracetamol***, 1118
 Tiphafast - ***Fexofenadin hydrochlorid***, 657
 Tiphallerdin - ***Loratadin***, 923
 Tipharel - ***Trimetazidin***, 1412
 Tipharmlor - ***Amlodipin***, 187
 Tipheresin - ***Mephenesin***, 944
 Tirastam 250 - ***Levetiracetam***, 887
 Tirastam 500 - ***Levetiracetam***, 887
 Tirastam 750 - ***Levetiracetam***, 887
 Tirazin - ***Tinidazol***, 1383
 Tirizex 10 - ***Cetirizin hydrochlorid***, 381
 Tirizex 5 - ***Cetirizin hydrochlorid***, 381
 Tirotax - ***Cefotaxim***, 357
 Tirozett - ***Metformin***, 955
 Tisartan - ***Telmisartan***, 1328
 Tisartan 80 - ***Telmisartan***, 1328
 Tisercin - ***Levomepromazin***, 893
 Tixeparin - ***Heparin***, 767
Tixocortol pivalat, 1389
 Tixocortol pivalate - ***Tixocortol pivalat***, 1389
 Tizacure 100 - ***Lamivudin***, 876
 Tizacure 150 - ***Lamivudin***, 876
 Tizalon 2 - ***Tizanidin hydrochlorid***, 1390
 Tizalon 4 - ***Tizanidin hydrochlorid***, 1390
 Tizanad - ***Tizanidin hydrochlorid***, 1390
Tizanidin hydrochlorid, 1390
 Tizanidine hydrochloride - ***Tizanidin hydrochlorid***, 1390
 Tizarex - ***Tizanidin hydrochlorid***, 1390
 Tizoxim 50 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Tizoxim-100 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Tizoxim-200 - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 TK-Alphachymotrypsine - ***Chymotrypsin***, 382
 T-Lophe - ***Clorpheniramin***, 445
 T3 Mycin - ***Clindamycin***, 407
 Tobacin - ***Tobramycin***, 1392
 Tobaject - ***Erythropoietin***, 611
 Tobaso - ***Tobramycin***, 1392
 Tobcimax - ***Tobramycin***, 1392
 Tobcol - ***Tobramycin***, 1392

- Tobtil - *Tenoxicam*, 1336
 Tobpit - *Azithromycin*, 227
 Tobrabac - *Tobramycin*, 1392
 Tobracol - *Tobramycin*, 1392
 Tobradico - *Tobramycin*, 1392
 Tobrafar - *Tobramycin*, 1392
 Tobralcin - *Tobramycin*, 1392
 Tobralyr - *Tobramycin*, 1392
 Tobramicina IBI - *Tobramycin*, 1392
 Tobramin - *Tobramycin*, 1392
Tobramycin, 1392
 Tobramycin Actavis - *Tobramycin*, 1392
 Tobramycin stada - *Tobramycin*, 1392
 Tobraneg - *Tobramycin*, 1392
 Tobrex - *Tobramycin*, 1392
 Tobrin - *Tobramycin*, 1392
 Tobroxine - *Tobramycin*, 1392
 Tocetam 100 - *Celecoxib*, 379
 Tocetam 200 - *Celecoxib*, 379
 Tocimat - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Tocinpro - *Ciprofloxacin*, 394
 Tocopin - *Teicoplanin*, 1326
 Todencine - *Tobramycin*, 1392
 Toeyecin - *Tobramycin*, 1392
 Tofdim Inj. - *Ceftazidim*, 368
 Tofluxine - *Dextromethorphan*, 508
 Toganin - *Arginin*, 205
 Tokmex 20mg/ml Injection (Piroxicam) "Panbiotic" - *Piroxicam*, 1160
Tolazolin hydrochlorid, 1396
Tolbutamid, 1398
 Tolbutamide - *Tolbutamid*, 1398
 Tolmasa - *Clotrimazol*, 452
 Tomethrol - *Methylprednisolon*, 969
 Tonact 10 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Tonact 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA Reductase*, 285
 Ton-Dine F.C. Tab. "Standard" - *Eperison hydrochlorid*, 592
 Tono Cefal-250 - *Cefaclor*, 329
 Top - Pirex - *Tobramycin*, 1392
 Topamtex - *Tobramycin*, 1392
 Topcef - 100 DT - *Cefixim*, 351
 Topcef - 200 - *Cefixim*, 351
 Topclar 500 - *Clarithromycin*, 404
 Topenti 20 - *Esomeprazol*, 619
 Topenti 40 - *Esomeprazol*, 619
 Topflam - *Diclofenac*, 515
 Topifix - *Gemfibrozil*, 718
 Topium Nasal Spray - *Ipratropium bromid*, 833
 Topoxime - *Cefuroxim*, 375
 Topsea 500 - *Paracetamol*, 1118
 Topsil cough - *Dextromethorphan*, 508
 Toptrixone Inj - *Ceftriaxon*, 371
 Toptropin - *Piracetam*, 1159
 Toraass 25 - *Losartan*, 927
 Toraass 50 - *Losartan*, 927
 Torafix-100 - *Cefixim*, 351
 Toranax 0.25 - *Alprazolam*, 167
 Toravell - *Tramadol hydrochlorid*, 1400
 Tordol - *Moxifloxacin hydrochlorid*, 1011
 Torfast 120 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Torfexim-200 - *Cefixim*, 351
 Toricam - *Piroxicam*, 1160
 Toritab 20 - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Torlaxime - *Cefotaxim*, 357
 Torleva 250 - *Levetiracetam*, 887
 Torleva 500 - *Levetiracetam*, 887
 Torleva 1000 - *Levetiracetam*, 887
 Tornex - *Tobramycin*, 1392
 Torocef-1 - *Ceftriaxon*, 371
 Torodroxyl - *Cefadroxil*, 332
 Torodroxyl 250 DT - *Cefadroxil*, 332
 Torodroxyl 500 - *Cefadroxil*, 332
 Torolan 5 - *Olanzapin*, 1077
 Torpace-2.5 - *Ramipril*, 1230
 Torpace-5 - *Ramipril*, 1230
 Toruxin - *Piracetam*, 1159
 Toruxin-800 - *Piracetam*, 1159
 Torvalipin - xem *Atorvastatin - Các chất ức chế HMG - CoA reductase*, 285
 Tosuy - *Omeprazol*, 1080
 Tottizim - *Ceftazidim*, 368
 Tovalgan - 150 - *Paracetamol*, 1118
 Tovalgan - *Paracetamol*, 1118
 Tovalgan Ef - *Paracetamol*, 1118
 Tovalgan Ef 150 - *Paracetamol*, 1118
 Tovalgan Ef 80 - *Paracetamol*, 1118
 Tovecor - *Perindopril*, 1131
 Toversin - *Perindopril*, 1131
 Tovix - *Tobramycin*, 1392
 Toxaxine Inj - *Acid tranexamic*, 139
 Tozef 250 - *Cefuroxim*, 375
 Tozep - *Cefuroxim*, 375
 Tpenatec - *Enalapril*, 582
 Trabiotin - *Biotin*, 259
 Tracemic - *Atenolol*, 219
 Traclor 125 - *Cefaclor*, 329
 Traclor 375 - *Cefaclor*, 329
 Tracrium - *Atracurium besylat*, 221
 Trafedin - *Nifedipin*, 1056

- Traflocin - *Oflloxacin*, 1076
 Traforan - *Cefotaxim*, 357
 Trafuxim - *Cefuroxim*, 375
 Tramacap - *Tramadol hydrochlorid*, 1400
 Tramadol - *Tramadol hydrochlorid*, 1400
 Tramadol 100mg-Rotexmedica solution for injection - *Tramadol hydrochlorid*, 1400
 Tramadol Capsules BP - *Tramadol hydrochlorid*, 1400
Tramadol hydrochlorid, 1400
 Tramadol hydrochloride - *Tramadol hydrochlorid*, 1400
 Tramadol Stada - *Tramadol hydrochlorid*, 1400
 Tramadol-hameln - *Tramadol hydrochlorid*, 1400
 Tramafast - *Tramadol hydrochlorid*, 1400
 Tremain-100 - *Tramadol hydrochlorid*, 1400
 Tramazac - *Tramadol hydrochlorid*, 1400
 Tranex - *Acid tranexamic*, 139
 Tranexamic - *Acid tranexamic*, 139
 Tranexamic acid - *Acid tranexamic*, 139
 Tranfloximox - *Amoxicilin*, 188
 Tranmix - *Acid tranexamic*, 139
 Tranoxel - *Acid tranexamic*, 139
 Transamin - *Acid tranexamic*, 139
 Traxene - *Clorazepat*, 434
 Tranzil - *Acid tranexamic*, 139
 Traphalucin - *Fluocinolon acetonid*, 679
 Trasorbid - *Isosorbid dinitrat*, 846
 Trastu - *Cinarizin*, 391
Trastuzumab, 1402
 Tratim Inj - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
 Travicol - *Paracetamol*, 1118
 Travicol PM - *Paracetamol*, 1118
 Travicol WB - *Paracetamol*, 1118
 Travilan DR. PD. Inj - *Ceftriaxon*, 371
 Travimuc - *Acetylcystein*, 111
 Travinat - *Cefuroxim*, 375
 Treatan - *Candesartan cilexetil*, 304
 Trentilin Ampoule - *Pentoxifylin*, 1129
 Trepmycin - *Streptomycin*, 1308
 Tretinacne - *Erythromycin*, 607
 Tretinex - *Tretinoïn (thuốc bôi)*, 1404
 Tretinoïn (oral) - *Tretinoïn (uống)*, 1405
Tretinoïn (thuốc bôi), 1404
Tretinoïn (thuốc uống), 1405
 Tretinoïn (topical) - *Tretinoïn (thuốc bôi)*, 1404
 Trexatil - *Cefuroxim*, 375
 Trexofin - *Ceftriaxon*, 371
 Trexon - *Ceftriaxon*, 371
 Triifax - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Triifax 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Triifax 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Triifax DT - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Tria-Flox - *Oflloxacin*, 1076
 Triambul - *Triamcinolon*, 1407
 Triamcinod - *Triamcinolon*, 1407
Triamcinolon, 1407
 Triamcinolon DNP - *Triamcinolon*, 1407
 Triamcinolone - *Triamcinolon*, 1407
 Triamcinolone Acetonide USP - *Triamcinolon*, 1407
 Triamcinolone tablets B.P - *Triamcinolon*, 1407
 Triamcinolone Tablets USP - *Triamcinolon*, 1407
 Triamed - *Trimetazidin*, 1412
 Triamgol - *Triamcinolon*, 1407
 Triamlife - *Triamcinolon*, 1407
Triamteren, 1409
 Triamterene - *Triamteren*, 1409
 Triamvirgri - *Triamcinolon*, 1407
 Triatec - *Ramipril*, 1230
 Triaxo-B - *Ceftriaxon*, 371
 Triaxs Inj - *Ceftriaxon*, 371
 Tricef 50 - *Cefixim*, 351
 Tricef 100 - *Cefixim*, 351
 Tricef 200 - *Cefixim*, 351
 Tricef 400 - *Cefixim*, 351
 Tricefin - *Ceftriaxon*, 371
 Trichogyl - *Metronidazol*, 979
 Trichopol - *Metronidazol*, 979
 Tricina 250 - *Levofloxacin*, 890
 Tridagem - *Metronidazol*, 979
 Trifix - *Cefixim*, 351
 Triflox - *Levofloxacin*, 890
Trifluridin, 1410
 Trifluridine - *Trifluridin*, 1410
 Trifungi - *Itraconazol*, 849
 Tri-Genol - *Terbinafin hydrochlorid*, 1340
 Triglo - *Fenofibrat*, 652
Trihexyphenidyl, 1411
 Trihexyphenidyl hydrochloride - *Trihexyphenidyl*, 1411
 Trikapezon - *Cefoperazon natri*, 354
 Trikaxon - *Ceftriaxon*, 371
 Trikaxon IM - *Ceftriaxon*, 371
 Trikazim - *Ceftazidim*, 368
 Trileptal - *Oxcarbazepin*, 1096
Trimetazidin, 1412
 Trimetazidin 20 - *Trimetazidin*, 1412
 Trimetazidin hydrochlorid - *Trimetazidin*, 1412
 Trimetazidine - *Trimetazidin*, 1412
 Trimetazidine SaVi 20 - *Trimetazidin*, 1412
 Trimetazidine Stada 35 mg MR - *Trimetazidin*, 1412
 Trimetazidine winthrop - *Trimetazidin*, 1412
Trimethoprim, 1414
 Trimetin Inj. - *Netilmicin*, 1042

- Trimetro - ***Metronidazol***, 979
 Trimovax Merieux (R.O.R) - ***Vắc xin tam liên sởi - quai bị - rubella***, 1444
 Trinazin - ***Flunarizin***, 678
 Tripenem 1 - ***Meropenem***, 950
Triprolidin hydrochlorid, 1416
 Triprolidine hydrochloride - ***Triprolidin hydrochlorid***, 1416
 Triptazidin - ***Trimetazidin***, 1412
 Triptazidin 20 - ***Trimetazidin***, 1412
 Triptocef - ***Cefepim***, 348
 Triptorelin - xem ***Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin***, 1374
 Trisova Tab - ***Trimetazidin***, 1412
 Tritasdine Tab. - ***Trimetazidin***, 1412
 Trivivac - ***Vắc xin tam liên sởi - quai bị - rubella***, 1444
 Trixone - ***Ceftriaxon***, 371
 Trixonex - ***Ceftriaxon***, 371
 Trizad - ***Trimetazidin***, 1412
 Trizidim - ***Ceftazidim***, 368
 Trizox - ***Ceftriaxon***, 371
 Troken - ***Clopidogrel***, 425
 Trom 250 - ***Azithromycin***, 227
 Tronanmycin Inj. - ***Tobramycin***, 1392
 Tronasel - ***Teicoplanin***, 1326
Tropicamid, 1417
 Tropicamide - ***Tropicamid***, 1417
 Trotaxone - ***Ceftriaxon***, 371
 Trova 20 - xem Atorvastatin - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
 Trovem - xem Atorvastatin - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
 Troyfos 10 - ***Alendronat natri***, 157
 Troyfos 70 - ***Alendronat natri***, 157
 Troynoxa-60 - ***Enoxaparin natri***, 586
 Troyplatt - ***Clopidogrel***, 425
 Troyprofol - ***Propofol***, 1201
 Troysar 25 - ***Losartan***, 927
 Troysar 50 - ***Losartan***, 927
 Troytor 10 - xem Atorvastatin - ***Các chất ức chế HMG - CoA Reductase***, 285
 Troytor 20 - xem Atorvastatin - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
 Trozal - ***Amoxicilin***, 188
 Truefoviro - ***Tenofovir***, 1335
 Trupril - ***Lisinopril***, 910
 Tryesil - ***Chymotrypsin***, 382
 Trymo - ***Bismuth subcitrat***, 263
 Tryox - ***Chymotrypsin***, 382
 Trypsinmed - ***Chymotrypsin***, 382
 Tsar Cefotaxim - ***Cefotaxim***, 357
 Tsar Diclofenac - ***Diclofenac***, 515
 Tsar Piracetam - ***Piracetam***, 1159
 Tsar Streptomycin - ***Streptomycin***, 1308
 Tubenarine - ***Cycloserin***, 476
 Tuffcef - ***Ceftriaxon***, 371
 Tuflu - ***Tobramycin***, 1392
 Tufsine 100 - ***Acetylcystein***, 111
 Tufsine 200 - ***Acetylcystein***, 111
 Tuhara - ***Piracetam***, 1159
 Tulextam - ***Triamcinolon***, 1407
 Tunapentin - ***Gabapentin***, 705
 Tunicapril-2.5 - ***Ramipril***, 1230
 Tunicapril-5 - ***Ramipril***, 1230
 Tupod Dry - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Tusalene - ***Alimemazin***, 160
 Tuspi - ***Paracetamol***, 1118
 Tuspi 100 - ***Paracetamol***, 1118
 Tuspi 325 - ***Paracetamol***, 1118
 Tusstadt - ***Diphenhydramin***, 542
 Tuxsinal - ***Alimemazin***, 160
Tương tác thuốc, 95
 TV.Amlodipin - ***Amlodipin***, 187
 TV.Cefalexin - ***Cefalexin***, 334
 TV-Ceftri - ***Ceftriaxon***, 371
 TV.Cefuroxime - ***Cefuroxim***, 375
 TV.Enalapril 10 - ***Enalapril***, 582
 TV.Fenofibrat - ***Fenofibrat***, 652
 TV.Ladine - ***Lamivudin***, 876
 TV.Lansoprazol - ***Lansoprazol***, 879
 TV.Mephenesin - ***Mephenesin***, 944
 TV.Sulpiride - ***Sulpirid***, 1314
 TV.Zantidine - ***Ranitidin***, 1232
 TV-Cefradin - ***Cefradin***, 366
 TV-Droxil - ***Cefadroxil***, 332
 TV-Enalapril - ***Enalapril***, 582
 TV-Omeprazol - ***Omeprazol***, 1080
 TV-Pantoprazol - ***Pantoprazol***, 1115
 TV-Perazol - ***Cefoperazon natri***, 354
 TV-Zidim - ***Ceftazidim***, 368
 TVS 10 - xem Atorvastatin - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
 TVS-20 - xem Atorvastatin - ***Các chất ức chế HMG - CoA reductase***, 285
 Twice-cef injection - ***Cefotaxim***, 357
 Tydol 150 - ***Paracetamol***, 1118
 Tydol 650 - ***Paracetamol***, 1118
 Tydol 80 - ***Paracetamol***, 1118
 Tykacin Inj. - ***Bupivacain hydrochlorid***, 276
 Tylcyst-100 - ***Acetylcystein***, 111
 Tylcyst-200 - ***Acetylcystein***, 111
 Tylenol 8 Hour - ***Paracetamol***, 1118
 Tymolpain - ***Flunarizin***, 678
 Typhim Vi - ***Vắc xin thương hàn***, 1446

Typhoid vaccine - *Vắc xin thương hàn*, 1446
 Tytdroxil 250 - *Cefadroxil*, 332
 Tytdroxil 500 - *Cefadroxil*, 332
 Tytrix-10 - *Lisinopril*, 910
 Tytrix-5 - *Lisinopril*, 910
 Tytxym 100 - *Cefixim*, 351
 Tytxym 200 - *Cefixim*, 351
 Tzap-15 - *Mirtazapin*, 993
 Tzap-30 - *Mirtazapin*, 993

U

Uberacid - *Clarithromycin*, 404
 Ucetaxime 1000 - *Cefotaxim*, 357
 "U-Chu" Loratadine - *Loratadin*, 923
 Ucphin - *Ceftazidim*, 368
 Ucyrin - *Clopidogrel*, 425
 Ufal - Clor - *Cefaclor*, 329
 Ufal - Clor 125 - *Cefaclor*, 329
 Ufamezol - *Omeprazol*, 1080
 Uferoxil-500 - *Cefadroxil*, 332
 Uhoh - *Fluconazol*, 666
 Ukcef - *Ceftriaxon*, 371
 Ukcin - *Ampicilin và sulbactam*, 201
 Ukfix - *Cefixim*, 351
 Ukfix cap. - *Cefixim*, 351
 Ukiisen - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Ulxzone - *Ceftriaxon*, 371
 Ulcemo - *Triamcinolon*, 1407
 Ulcersep - *Bismuth subcitrat*, 263
 Ulcertil 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Ulcinorm 150 - *Ranitidin*, 1232
 Ulcinorm 300 - *Ranitidin*, 1232
 Ulcozol 40 - *Omeprazol*, 1080
 Ulemac-40 - *Esomeprazol*, 619
 Ul-Fate - *Sucralfat*, 1310
 Ulperaz 20 - *Rabeprazol*, 1228
 Ulrika - *Sucralfat*, 1310
 Ulsek-40 - *Esomeprazol*, 619
 Ultara - *Nizatidin*, 1063
 Ultazidim - *Ceftazidim*, 368
 Ulticef - *Cefepim*, 348
 Ultigra 120 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Ultimed-10 - *Metoclopramid*, 973
 Umecard-5 - *Amlodipin*, 187
 Umecefa-500 - *Cefalexin*, 334
 Umed-Etham 400 - *Ethambutol*, 631
 Umefuotin-20 - *Fluoxetin*, 684
 Umeran 75 - *Diclofenac*, 515
 Umeran-potas 50 - *Diclofenac*, 515
 Umetac - 150 - *Ranitidin*, 1232

Umetac - 300 - *Ranitidin*, 1232
 Umexim-200 - *Cefixim*, 351
 Umidox-100 - *Doxycyclin*, 573
 Umitol-200 - *Carbamazepin*, 316
 Unaben - *Albendazol*, 150
 Unapiran inj. - *Piracetam*, 1159
 Unasyn - *Ampicilin và sulbactam*, 201
 Unexon - *Cefuroxim*, 375
 Unibraxol Tab - *Ambroxol*, 175
 Unicavir - *Tenofovir*, 1335
 Unicefaxin - *Cefadroxil*, 332
 Uniceffa - *Ceftazidim*, 368
 Unicefphaloz - *Ceftriaxon*, 371
 Uniceme - *Cefepim*, 348
 Unicox - *Meloxicam*, 940
 Uniderm - *Clobetasol propionat*, 411
 Uniderm - *Miconazol*, 984
 Unidikan - *Amikacin*, 176
 Unidopa - *Dopamin*, 562
 Unifenac Inj. - *Diclofenac*, 515
 Unifix-100 - *Cefixim*, 351
 Unifix-200 - *Cefixim*, 351
 Uniflurone - *Fluorometholon*, 680
 Unigle Tablet - *Misoprostol*, 994
 Unilanso - *Lansoprazol*, 879
 Unilexacin - *Levofloxacin*, 890
 Unilimadin - *Clindamycin*, 407
 Uniloxin - *Levofloxacin*, 890
 Uniloxin Inj. - *Levofloxacin*, 890
 Unimelo - *Meloxicam*, 940
 Uninetil - *Netilmicin*, 1042
 Union Amikacin Inj. - *Amikacin*, 176
 Union Cefradine - *Cefradin*, 366
 Union Dexamethasone - *Dexamethason*, 500
 Union Vancomycin Inj. - *Vancomycin*, 1455
 Unioncerox Inj. - *Cefotaxim*, 357
 Uniontopracin inj - *Tobramycin*, 1392
 Unipiren - *Cefpirom*, 361
 Unironteen - *Gabapentin*, 705
 Unisofuxime Inj. - *Cefuroxim*, 375
 Unitadin - *Loratadin*, 923
 Unitaxime Inj. - *Cefotaxim*, 357
 Unitidime Inj - *Ceftazidim*, 368
 Unitoba - *Tobramycin*, 1392
 Univixin - *Clopidogrel*, 425
 Unixicam Inj. - *Piroxicam*, 1160
 Unocef - *Ceftriaxon*, 371
 Unopime - *Cefepim*, 348
 Unsolik Inj - *Ondansetron*, 1082
 Upaforu - *Flunarizin*, 678

Upanmox 500 - *Amoxicillin*, 188
 Uparomax - *Amoxicillin*, 188
 Upha - Lexin - *Cefalexin*, 334
 Uphabio - *Lactobacillus acidophilus*, 874
 Uphatac 150 - *Ranitidin*, 1232
 Uphatac 300 - *Ranitidin*, 1232
 Upfatin - *Natri picosulfat*, 1033
 Uphaxime - *Cefixim*, 351
 UPSA-C - *Acid ascorbic*, 121
 Uptaflam - *Diclofenac*, 515
 Uranaltine - *Ranitidin*, 1232
 Urea - *Urê*, 1418
Urê, 1418
 Urofollitropin - *Gonadotropin*, 756
Urokinase, 1419
 Urokinase-Green Cross Inj. - *Urokinase*, 1419
 Uromitexan - *Mesna*, 954
 Uroneg - *Acid nalidixic*, 134
 Uroxime-750 - *Cefuroxim*, 375
 Urselon - *Methylprednisolon*, 969
 Usabic 15 - *Meloxicam*, 940
 Usabic 7,5 - *Meloxicam*, 940
 Usacefix 100 - *Cefixim*, 351
 Usacefix 200 - *Cefixim*, 351
 Usapira - *Piracetam*, 1159
 Usatonic-Natural Vitamin E - *Alpha tocopherol*, 165
 Usatrypsin - *Chymotrypsin*, 382
 Uscadidroxyl 250 - *Cefadroxil*, 332
 Uscefaclor 125 - *Cefaclor*, 329
 Uscmusol - *Acetylcystein*, 111
 Uscpherol 400 - *Alpha tocopherol*, 165
 Utabon Adults - *Oxymetazolin hydrochlorid*, 1101
 Utabon Pediatric - *Oxymetazolin hydrochlorid*, 1101
 Utroxol 2 - *Doxazosin*, 566
 Utralene-100 - *Sertralin*, 1283
 Utralene-50 - *Sertralin*, 1283
 Utrazo 10 - *Rabeprazol*, 1228
 Utrixone-1000 - *Ceftriaxon*, 371
 Utrogestan - *Progesteron*, 1192
 Utrogestan 100 - *Progesteron*, 1192
 Utrupin 400 - *Piracetam*, 1159
 Utrupin 800 - *Piracetam*, 1159
 Uzalk - *Povidon iod*, 1166
 Uzix - *Amikacin*, 176
 Uznar 100 - *Celecoxib*, 379
 Uznar 200 - *Celecoxib*, 379

V

V Babylac - *Lactobacillus acidophilus*, 874
 V.C.S - *Vincristin*, 1470

Vabiotech-Albumin - *Albumin*, 152
Vắc xin bạch hầu hấp phụ, 1422
Vắc xin bạch hầu - ho gà - uốn ván hấp phụ, 1423
Vắc xin bại liệt (uống), 1427
Vắc xin bại liệt bất hoạt, 1425
Vắc xin BCG, 1428
Vắc xin dại, 1431
Vắc xin DPT - Vắc xin bạch hầu - ho gà - uốn ván hấp phụ, 1423
Vắc xin Haemophilus influenzae typ B cộng hợp, 1433
Vắc xin não mô cầu, 1435
Vắc xin rubella, 1437
Vắc xin sởi, 1438
Vắc xin sởi - quai bị - rubella, 1444
Vắc xin sốt vàng, 1440
Vắc xin tả, 1443
Vắc xin thương hàn, 1446
Vắc xin uốn ván hấp phụ - Giải độc tố uốn ván hấp phụ, 725
Vắc xin viêm gan B tái tổ hợp, 1449
Vắc xin viêm não Nhật Bản bất hoạt, 1451
 Vacetam 400 - *Piracetam*, 1159
 Vacetam 800 - *Piracetam*, 1159
 Vacidox - *Estriol*, 626
 Vaciradin - *Cefradin*, 366
 Vaco Loratadine - *Loratadin*, 923
 Vaco Loratadine S - *Desloratadin*, 497
 VacoCipdex - *Ciprofloxacin*, 394
 Vacocipdex 500 - *Ciprofloxacin*, 394
 Vacodedian - *Gliclazid*, 729
 Vacoflox - *Ofloxacin*, 1076
 Vacoflox L - *Levofloxacin*, 890
 Vocolaren - *Trimetazidin*, 1412
 Vacomuc - *Acetylcystein*, 111
 Vacomuc 200 - *Acetylcystein*, 111
 Vacontil - *Loperamid*, 918
 Vacoomez - *Omeprazol*, 1080
 Vacoomez 40 - *Omeprazol*, 1080
 Vacosulfene SC - *Natri thiosulfat*, 1034
 Vacoverin - *Alverin citrat*, 172
 Vadavir - *Lamivudin*, 876
 Vadol 100 - *Paracetamol*, 1118
 Vadol 325 - *Paracetamol*, 1118
 Vadol 325 caps - *Paracetamol*, 1118
 Vadol 5 - *Paracetamol*, 1118
 Vadol 650 - *Paracetamol*, 1118
 Vadol A325 - *Paracetamol*, 1118
 Vadol caplet - *Paracetamol*, 1118
 Vadol caps - *Paracetamol*, 1118
 Vafocin - *Levofloxacin*, 890
 Vageston 200 - *Progesteron*, 1192

- Vageston-100 - ***Progesteron***, 1192
 Vagonxin - ***Vancomycin***, 1455
 Vaironat 250 - ***Cefuroxim***, 375
 Vaironat 500 - ***Cefuroxim***, 375
 Vaklonal - ***Vancomycin***, 1455
 Valdes - ***Desloratadin***, 497
 Valemy - ***Ceftriaxon***, 371
 Valiera - ***Estradiol***, 622
 Valium - ***Diazepam***, 513
 Valizyg Eczema - ***Betamethason***, 252
 Valmarrine - ***Trimetazidin***, 1412
 Valproic acid - ***Acid valproic***, 140
 Valsarfast 160 - ***Valsartan***, 1453
 Valsarfast 80 - ***Valsartan***, 1453
 Valsar-H - ***Valsartan***, 1453
Valsartan, 1453
 Valsartan Stada - ***Valsartan***, 1453
Valsita - ***Valsartan***, 1453
 Valzaar-160 - ***Valsartan***, 1453
 Valzaar-40 - ***Valsartan***, 1453
 Valzaar-80 - ***Valsartan***, 1453
 Vammybivid's - ***Vancomycin***, 1455
 Vamtrel - ***Trimetazidin***, 1412
 Vancocef Inj - ***Vancomycin***, 1455
 Vanco-Lyomark - ***Vancomycin***, 1455
Vancom - ***Vancomycin***, 1455
Vancomycin, 1455
 Vancomycin 1g Teva - ***Vancomycin***, 1455
 Vancomycin 500mg Teva - ***Vancomycin***, 1455
 Vancomycin for injection EP - ***Vancomycin***, 1455
 Vancomycin GSK - ***Vancomycin***, 1455
 Vancomycin Normon - ***Vancomycin***, 1455
 Vancorin - ***Vancomycin***, 1455
 Vancostad - ***Vancomycin***, 1455
 Vancotex - ***Vancomycin***, 1455
 Vanmenol - ***Cefuroxim***, 375
 Vanmocla - ***Clarithromycin***, 404
 Vanmycos-CP - ***Vancomycin***, 1455
 Vanoran - ***Itraconazol***, 849
 Vanotecan - ***Irinotecan***, 837
 Vantamox 500 - ***Amoxicilin***, 188
 Vantef - ***Glipizid***, 733
 Vanzocis - ***Vancomycin***, 1455
 Vardcetin - ***Cetirizin hydrochlorid***, 381
 Varosc Tab. - ***Amlodipin***, 187
 Varsarley - ***Valsartan***, 1453
 Vartel - ***Trimetazidin***, 1412
 Vasartim 40 - ***Valsartan***, 1453
 Vasartim 80 - ***Valsartan***, 1453
 Vasartim 160 - ***Valsartan***, 1453
 Vascam - ***Amlodipin***, 187
 Vasfar Injection - ***Ceftazidim***, 368
 Vashasan 20 - ***Trimetazidin***, 1412
 Vashasan MR - ***Trimetazidin***, 1412
 Vasitin 20 - xem Lovastatin - ***Các chất ức chế HMG-CoA reductase***, 285
 Vasitor 20 - xem Atorvastatin - ***Các chất ức chế HMG-CoA reductase***, 285
 Vaslasell - ***Trimetazidin***, 1412
 Vaslor 10 - xem Atorvastatin - ***Các chất ức chế HMG-CoA reductase***, 285
 Vaslor-20 - xem Atorvastatin - ***Các chất ức chế HMG-CoA reductase***, 285
 Vasodinitrat 10 - ***Isosorbid dinitrat***, 846
 Vasogard 20 - ***Trimetazidin***, 1412
 Vasomet-20 - ***Trimetazidin***, 1412
Vasopressin, 1459
 Vasopressins - ***Vasopressin***, 1459
 Vasotense-5 - ***Flunarizin***, 678
 Vasotense-10 - ***Flunarizin***, 678
 Vasox - ***Ceftazidim***, 368
 Vaspycar - ***Trimetazidin***, 1412
 Vaspycar MR - ***Trimetazidin***, 1412
 Vastranta - ***Trimetazidin***, 1412
 Vastalax-10 - xem Atorvastatin - ***Các chất ức chế HMG-CoA reductase***, 285
 Vastalax-20 - xem Atorvastatin - ***Các chất ức chế HMG-CoA reductase***, 285
 Vastanic 10 - xem Lovastatin - ***Các chất ức chế HMG-CoA reductase***, 285
 Vastanic 20 - xem Lovastatin - ***Các chất ức chế HMG-CoA reductase***, 285
 Vastarel - ***Trimetazidin***, 1412
 Vastarel MR - ***Trimetazidin***, 1412
 Vastazidin - ***Trimetazidin***, 1412
 Vastec - ***Trimetazidin***, 1412
 Vastinxepa - xem Simvastatin - ***Các chất ức chế HMG-CoA reductase***, 285
 Vastrim - ***Trimetazidin***, 1412
 Vastyrin 10 - xem Atorvastatin - ***Các chất ức chế HMG-CoA reductase***, 285
 Vastyrin 20 - xem Atorvastatin - ***Các chất ức chế HMG-CoA reductase***, 285
 Vatalizel - ***Trimetazidin***, 1412
 Vatirino Paediatric - ***Cefpodoxim proxetil***, 363
 Vatzatel - ***Trimetazidin***, 1412
 Vaxcel - ***Heparin***, 767
 Vaxcel Ceftazidime - ***Ceftazidim***, 368
 Vaxcel Ceftriaxone - ***Ceftriaxon***, 371
 Vaxcilora ointment - ***Aciclovir***, 114
 Vaxidin Caps - ***Nizatidin***, 1063
 Vazortan-25 - ***Losartan***, 927
 Vazortan-50 - ***Losartan***, 927
 V-Bloc - ***Carvedilol***, 327

- Vecalol - *Carvedilol*, 327
 Vecalol Tablets - *Carvedilol*, 327
 Vecmid - *Vancomycin*, 1455
Vecuronium, 1460
 Vedicard 12,5 - *Carvedilol*, 327
 Vedicard 25 - *Carvedilol*, 327
 Vedicard 3,125 - *Carvedilol*, 327
 Vedicard 6,25 - *Carvedilol*, 327
 Vedilma - *Carbidopa - levodopa*, 320
 Veganime - *Clotrimazol*, 452
 Vell - *Ibuprofen*, 786
 Veloxin - *Moxifloxacin hydrochlorid*, 1011
 Veloz 20 - *Rabeprazol*, 1228
Venlafaxin, 1463
 Venlafaxine - *Venlafaxin*, 1463
 Venlafaxine Stada - *Vancomycin*, 1455
 Venlixor 37,5 - *Vancomycin*, 1455
 Venlixor 75 - *Vancomycin*, 1455
 Ventamol - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Ventinat - *Sucralfat*, 1310
 Ventolin - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Ventolin Nebules - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Ventolin Rotacaps - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Ventran-1000 - *Acid tranexamic*, 139
 Ventran-500 - *Acid tranexamic*, 139
 Venutel - *Temozolomid*, 1330
Verapamil, 1465
 Verapime - *Cefepim*, 348
 Verarem 40 - *Verapamil*, 1465
 Verarem 80 - *Verapamil*, 1465
 Verben - *Albendazol*, 150
 Vercef - *Cefaclor*, 329
 Vermexin - *Albendazol*, 150
 Verniking - *Arginin*, 205
 Veronco - *Alpha tocopherol*, 165
 Verorab - *Vắc xin dài*, 1431
 Verospiron - *Spironolacton*, 1301
 Verospirone - *Spironolacton*, 1301
 Versanoid - *Tretinoïn (thuốc uống)*, 1405
 Vertiflam - *Cinarizin*, 391
 Vertizon - *Cinarizin*, 391
 Vespratab 20 - *Esomeprazol*, 619
 Vespratab 40 - *Esomeprazol*, 619
 Vetocin - *Paracetamol*, 1118
 Vettocilin - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Vhpensem - *Meropenem*, 950
 Viababyfixime - *Cefixim*, 351
 Viadacef - *Ceftriaxon*, 371
 Vialexin 250 - *Cefalexin*, 334
 Viamazin - *Metronidazol*, 979
 Viamomentin - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Via-Roxime - *Cefuroxim*, 375
 Viasarginin - *Arginin*, 205
 Vibrate 300 - *Fenofibrat*, 652
 Vicalen - *Alendronat natri*, 157
 Viciaxon - *Ceftriaxon*, 371
 Vicimadol - *Cefamandol*, 339
 Viciperan - *Piperacilin*, 1155
 Viciperazol - *Cefoperazon natri*, 354
 Viciroxim - *Cefuroxim*, 375
 Vicitarcin - *Ticarcilin*, 1376
 Vicizolin - *Cefazolin*, 343
 Vicoxib 100 - *Celecoxib*, 379
 Vicoxib 200 - *Celecoxib*, 379
 Victacid 30 - *Lansoprazol*, 879
 Victans - *Anastrozol*, 204
 Victocep - *Oflloxacin*, 1076
 Victolid - *Clarithromycin*, 404
 Victolon - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Victoz - *Imipenem và thuốc ức chế enzym*, 800
 Victron - *Lamivudin*, 876
 Vida up - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Vidaloxin - *Amoxicilin*, 188
 Vidaloxin 250 - *Amoxicilin*, 188
 Vidaloxin 500 - *Amoxicilin*, 188
 VIDFU - *Cefuroxim*, 375
 Vidlezine-B 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Vidlezine-B 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Vidoca - *Albendazol*, 150
 Vidtadin - *Oxacilin natri*, 1090
 Vidtria - *Ceftriaxon*, 371
 Vidutamol - *Paracetamol*, 1118
 Viduximox - *Amoxicilin*, 188
 Viên Ceteco Cenpira - *Piracetam*, 1159
 Viên nang Headache - *Flunarizin*, 678
 Viên nang Wincocef-500 - *Cefadroxil*, 332
 Viên nén 2 lớp Dexa - *Dexamethason*, 500
 Viên nén Daewonrizine - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Viên nén Teranex - *Terazosin hydrochlorid*, 1338
 Vietcef - *Ceftriaxon*, 371
 Vietra - *Alpha tocopherol*, 165
 Vifalari - *Clarithromycin*, 404
 Vifalari 500 mg - *Clarithromycin*, 404
 Vifamox 250 - *Amoxicilin*, 188
 Vifamox 500 - *Amoxicilin*, 188
 Vifamox-F1000 - *Amoxicilin*, 188
 Vifaren - *Diclofenac*, 515
 Vifenac - *Diclofenac*, 515
 Vifepime - *Cefepim*, 348

- Vifix - *Lamivudin*, 876
 Vifloxacol - *Oflloxacin*, 1076
 Vifortiam - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
 Vifticol - *Glycerol*, 750
 Vigamox - *Moxifloxacin hydrochlorid*, 1011
 Vigasid - 20mg - *Omeprazol*, 1080
 Vigirmazole - *Clotrimazol*, 452
 Vikasfaren 20 - *Trimetazidin*, 1412
 Villex-250 - *Levofloxacin*, 890
 Villex 500 - *Levofloxacin*, 890
 Vilogrel 75 - *Clopidogrel*, 425
 Vilosporin 25 - *Ciclosporin*, 383
 Vilosporin 100 - *Ciclosporin*, 383
 Vimbalus - *Lactobacillus acidophilus*, 874
 Vimecime - *Cefixim*, 351
 Vimecime 100 - *Cefixim*, 351
 Vimecime 200 - *Cefixim*, 351
 Vimethy - *Methylprednisolon*, 969
 Vinaceftin - *Cefalotin*, 337
 Vinacla - *Clarithromycin*, 404
 Vinaflam 250 - *Cefuroxim*, 375
 Vinaflam 500 - *Cefuroxim*, 375
 Vinakion - *Metronidazol*, 979
 Vinalgin - *Paracetamol*, 1118
 Vinalgin 325 - *Paracetamol*, 1118
 Vinalgin-Nic - *Paracetamol*, 1118
 Vinberi - *Thiamin*, 1363
Vinblastin, 1467
 Vinblastine - *Vinblastin*, 1467
 Vinbrex - *Tobramycin*, 1392
 Vincezin - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Vincosine - *Adenosin*, 147
 Vincotine - *Biotin*, 259
 Vincran - *Vincristin*, 1470
Vinceristin, 1470
 Vincristine - *Vinceristin*, 1470
 Vincystin - *Acetylcystein*, 111
 Vinecef-500 - *Cefuroxim*, 375
 Vinfixxim - *Cefixim*, 351
 Vinfixxim dry syrup - *Cefixim*, 351
 Vinfuca - *Albendazol*, 150
 Vinka - *Ambroxol*, 175
 Vinlaril - *Enalapril*, 582
 Vinocam - *Tenoxicam*, 1336
Vinorelbin tartrat, 1472
 Vinorelbine “Ebewe” - *Vinorelbin tartrat*, 1472
 Vinorelbine tartrate - *Vinorelbin tartrat*, 1472
 Vinorelsin - *Vinorelbin tartrat*, 1472
 Vinpecine - *Pefloxacin mesylat*, 1124
 Vinphacetam - *Piracetam*, 1159
 Vinphacine - *Amikacin*, 176
 Vinphacol - *Tolazolin hydrochlorid*, 1396
 Vinphatoxin - *Oxytocin*, 1104
 Vinphaxicam - *Meloxicam*, 940
 Vinpocetine-Akos - *Piracetam*, 1159
 Vinrocef-200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Vinrolac - *Ketorolac*, 867
 Vinsalmol - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Vinsolon - *Methylprednisolon*, 969
 Vintacyl - *Prednisolon*, 1173
 Vinterlin - *Terbutalin sulfat*, 1341
 Vintolox - *Pantoprazol*, 1115
 Vintrypsine - *Chymotrypsin*, 382
 Vinzix - *Furosemid*, 702
 Vioclin 600 - *Clindamycin*, 407
 Vipimax - *Cefepim*, 348
 Vipocef 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Vipocef 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Viprazo - *Omeprazol*, 1080
 Vipredni - *Methylprednisolon*, 969
 Viprolox 500 - *Ciprofloxacin*, 394
 Viracept - *Nelfinavir mesilat*, 1035
 Viramol 300 - *Paracetamol*, 1118
 Viramol 500 - *Paracetamol*, 1118
 Viramol 1000 - *Paracetamol*, 1118
 Viramune - *Nevirapin*, 1045
 Viramune XR - *Nevirapin*, 1045
 Viread - *Tenofovir*, 1335
 Virilam 100 - *Lamivudin*, 876
 Viritin - *Perindopril*, 1131
 Virkil - *Tenofovir*, 1335
 Virlaf - *Lamivudin*, 876
 Virless - *Aciclovir*, 114
 Virtum - *Ceftazidim*, 368
 Virupos - *Aciclovir*, 114
 Visganin - *Arginin*, 205
 Visteno - *Tenofovir*, 1335
 Visulin - *Ampicilin và sulbactam*, 201
 Vitabon B1 - *Thiamin*, 1363
 Vitafxim - *Cefotaxim*, 357
 Vitamin A - *Retinol*, 1238
 Vitamin B1 - *Thiamin*, 1363
 Vitamin B1 250 - *Thiamin*, 1363
 Vitamin B1-HT - *Thiamin*, 1363
 Vitamin B1 PMP - *Thiamin*, 1363
 Vitamin B₂ - *Riboflavin*, 1244
 Vitamin B₆ - *Pyridoxin hydrocorid*, 1217
 Vitamin B6 100 - *Pyridoxin hydrochlorid*, 1217
 Vitamin C - *Acid ascorbic*, 121
 Vitamin C Kabi - *Acid ascorbic*, 121

Vitamin C Larjan - *Acid ascorbic*, 121
 Vitamin D and analogues - *Vitamin D và các thuốc tương tự*, 1475
Vitamin D và các thuốc tương tự, 1475
 Vitamin E - *Alpha tocopherol*, 165
 Vitamin E thiên nhiên - *Alpha tocopherol*, 165
 Vitamin K₁ - *Phytomenadion*, 1147
 Vitamin PP - *Nicotinamid*, 1054
 Vitamin PP 50 - *Nicotinamid*, 1054
 Vitamin PP 500 - *Nicotinamid*, 1054
 Vitaroxima - *Cefuroxim*, 375
 Vitazidim - *Ceftazidim*, 368
 VitCfort - *Acid ascorbic*, 121
 Vitobra - *Tobramycin*, 1392
 Vitorex OPH - *Tobramycin*, 1392
 Vitpp - *Nicotinamid*, 1054
 Vitraclor - *Cefaclor*, 329
 Vixbarin - *Ribavirin*, 1240
 Vixcar - *Clopidogrel*, 425
 Vixzol - *Ribavirin*, 1240
 Vizicin 125 - *Azithromycin*, 227
 Vofluxi - *Oflloxacin*, 1076
 Vogyno - *Econazol*, 577
 Volcalci - *Calcitonin*, 301
 Volden Fort - *Diclofenac*, 515
 Volderfen emulgel - *Diclofenac*, 515
 Voledex - *Levofloxacin*, 890
 Volexin 100 - *Levofloxacin*, 890
 Volexin 250 - *Levofloxacin*, 890
 Volexin 500 - *Levofloxacin*, 890
 Volfenax - *Diclofenac*, 515
 Volgasrene - *Diclofenac*, 515
 Volgasrene 50 - *Diclofenac*, 515
 Volgesic 50 - *Diclofenac*, 515
 Volgesic 75 - *Diclofenac*, 515
 Volhasan 75 - *Diclofenac*, 515
 Volnarel K25 - *Diclofenac*, 515
 Volnarel K100 - *Diclofenac*, 515
 Volnarel K50 - *Diclofenac*, 515
 Voltaren - *Diclofenac*, 515
 Voltaren 25 - *Diclofenac*, 515
 Voltaren 50 - *Diclofenac*, 515
 Voltaren Dolo - *Diclofenac*, 515
 Voltaren Emulgel - *Diclofenac*, 515
 Voltaren Ophtha - *Diclofenac*, 515
 Voltex Kool - *Diclofenac*, 515
 Voltfast - *Diclofenac*, 515
 Voltimax 50 - *Diclofenac*, 515
 Vometidin 60 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Vomina 50 - *Dimenhydrinat*, 536
 Vomisetron - *Ondansetron*, 1082

Vonland - *Alendronat natri*, 157
 Voren Enteric - *Diclofenac*, 515
 Vorican-200 - *Voriconazol*, 1480
Voriconazol, 1480
 Voriconazole - *Voriconazol*, 1480
 Vormino - *Fluconazol*, 666
 Vosfarel - Domesco - *Trimetazidin*, 1412
 Vosfarel MR - Domesco - *Trimetazidin*, 1412
 Votrel - *Levonorgestrel*, 898
 Vpclary - *Clarithromycin*, 404
 Vpcoxcef - *Celecoxib*, 379
 VP-Gen - *Etoposid*, 643
 VTCefal - *Cefadroxil*, 332
 Vtlevo 500 - *Levofloxacin*, 890
 VT Sones - *Betamethason*, 252
 Vudu- Clorpheniramin - *Clorpheniramin*, 445
 Vudu-Cefixim 100 - *Cefixim*, 351
 Vudu-Cefixim 200 - *Cefixim*, 351
 Vudu-cefuroxim 250 - *Cefuroxim*, 375
 Vudu-Cefuroxim 500 - *Cefuroxim*, 375
 Vudu-cetirizin - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Vudu-Erythromycin - *Erythromycin*, 607
 Vupu 250 - *Cefuroxim*, 375
 Vupu 500 - *Cefuroxim*, 375
 Vuri 100 - *Cefixim*, 351
 Vuri 200 - *Cefixim*, 351
 Vustin - *Ceftriaxon*, 371
 Vycadil 3.125 - *Carvedilol*, 327
 Vynat 125 - *Cefuroxim*, 375
 Vynat 250 - *Cefuroxim*, 375

W

Waisan - *Eperison hydrochlorid*, 592
Warfarin, 1483
 Wedes - *Azathioprin*, 225
 Weierya - *Candesartan cilexetil*, 304
 Welles - *Fluconazol*, 666
 Welles Soft - *Fluconazol*, 666
 Wellparin - *Heparin*, 767
 Wendica - *Carbidopa - levodopa*, 320
 Wepox 4000 - *Erythropoietin*, 611
 Wicky - *Paroxetin*, 1122
 Wida RL (Ringer Lactate BP) - *Ringer lactat*, 1247
 Widecef - *Ceftriaxon*, 371
 Widrox-200 - *Oflloxacin*, 1076
 Widxim - *Cefuroxim*, 375
 Wimaty - *Betamethason*, 252
 Winbostin 5 - *Biotin*, 259
 Wincocef-125 DT - *Cefadroxil*, 332
 Wincocef-250 - *Cefadroxil*, 332

Wincocef-250 DT - *Cefadroxil*, 332
 Winnam - *Imipenem và thuốc ức chế enzym*, 800
 Winonyn - *Acid nalidixic*, 134
 Winsatan 50 - *Losartan*, 927
 Wintofen - *Clopidogrel*, 425
 Wirobar Tab. - *Carvedilol*, 327
 Withus Clindamycin - *Clindamycin*, 407
 Wobenzym N - *Chymotrypsin*, 382
 Wokadine - *Povidon iod*, 1166
 Women-Easy No Panx - *Diclofenac*, 515
 Wonfixime - *Cefixim*, 351
 Wonfotiam Injection - *Cefotiam hydrochlorid*, 360
 Wonfuroxime - *Cefuroxim*, 375
 Wonlicla - *Gliclazid*, 729
 Wonramidine inj - *Ranitidin*, 1232
 Wonsaltan - *Losartan*, 927
 Wontaxime - *Cefotaxim*, 357
 Wontazidim Inj - *Ceftazidim*, 368
 Wontazime - *Ceftazidim*, 368
 Wontiaxone Inj - *Ceftriaxon*, 371
 Wonxime - *Cefotaxim*, 357
 Wonzolin Inj - *Cefazolin*, 343
 Woeridul Acyclovir - *Aciclovir*, 114
 Woeridul Cefaclor - *Cefaclor*, 329
 Woeridul Ceftriaxone Sodium - *Ceftriaxon*, 371
 Woeridul eperison - *Eperison hydrochlorid*, 592
 Woeridul Ofloxacin - *Oftloxacin*, 1076
 Woeridul Ranitidine - *Ranitidin*, 1232
 Woorieverdin - *Amlodipin*, 187
 Woorilosa - *Losartan*, 927
 Wosulin 30/70 - *Insulin*, 810
 Wosulin-N - *Insulin*, 810
 Wosulin-R - *Insulin*, 810

X

Xacimax - *Cloxacillin*, 453
 Xaflin - *Oftloxacin*, 1076
 Xalexa 30 - *Paroxetin*, 1122
 Xalipla inj - *Oxaliplatin*, 1092
 Xamdemil 500 - *Cefadroxil*, 332
Xanh methylen, 1487
 Xatral SR - *Alfuzosin hydrochlorid*, 158
Xác định diện tích bề mặt thân thể người từ chiều cao và cân nặng, 1497
 Xatral XL - *Alfuzosin hydrochlorid*, 158
 Xefatrex - *Ceftriaxon*, 371
 Xeloda - *Capecitabin*, 306
 Xelsepsin - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Xeltic - *Glibenclamid*, 727
 Xemino - *Dexamethason*, 500
 Xenetic 350 - *Iobitridol*, 825

Xicavina - *Piroxicam*, 1160
 Xiclav - *Amoxicillin và kali clavulanat*, 192
 Ximeprox - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Ximeprox Tab - *Dextromethorphan*, 508
 Ximfix - *Cefotaxim*, 357
 Ximloma - *Cefuroxim*, 375
 Xitoran - *Cefadroxil*, 332
 Xival - *Cefixim*, 351
 Xivedox - *Cefadroxil*, 332
 Xivumic - *Amoxicillin và kali clavulanat*, 192
 XLCam - *Meloxicam*, 940
 XLCefuz - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Xolibrox - *Ambroxol*, 175
 Xonatrix - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Xonatrix 120 - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Xonatrix Forte - *Fexofenadin hydrochlorid*, 657
 Xoniox - *Cefadroxil*, 332
 Xopawo - *Piracetam*, 1159
 Xorim - *Cefuroxim*, 375
 Xorimax - *Cefuroxim*, 375
 Xorunwell - *Doxorubicin*, 571
 Xpoxime-200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Xumocolat - *Acetylcystein*, 111
 Xuronic inj - *Acid tranexamic*, 139
 Xuzulex Nasal - *Xylometazolin*, 1488
 Xylo - Fran - *Xylometazolin*, 1488
 Xylobalan Nasal - *Xylometazolin*, 1488
 Xylocaine Jelly - *Lidocain*, 903
 Xylofar - *Xylometazolin*, 1488
Xylometazolin, 1488
 Xylometazolin - DK - *Xylometazolin*, 1488
 Xylometazoline - *Xylometazolin*, 1488
 Xynopine - *Amlodipin*, 187

Y

Y F Amoxycillin Cap - *Amoxicillin*, 188
 Y.P.Acylovir Tab - *Aciclovir*, 114
 Yahosi - *Imipenem và thuốc ức chế enzym*, 800
 Yashsilver-S - *Bạc sulfadiazin*, 237
 Ybio - *Lactobacillus acidophilus*, 874
 Yellow fever vaccine - *Vắc xin sốt vàng*, 1440
 Yeltu - *Meloxicam*, 940
 Yesom-20 - *Esomeprazol*, 619
 YKPCertec Tab. - *Cetirizin hydrochlorid*, 381
 Young II Captopril - *Captopril*, 314
 Young II Ciprofloxacin - *Ciprofloxacin*, 394
 Young II Sulpiride - *Sulpirid*, 1314
 Young II Volexin Tablet - *Levofloxacin*, 890
 Young Poong Cefadroxil cap. - *Cefadroxil*, 332
 Youngilprizine - *Flunarizin*, 678

- YoungIlSulris - *Sulpirid*, 1314
 Young-Poong Cefaclor cap. - *Cefactor*, 329
 YP Nalidixic acid tab. - *Acid nalidixic*, 134
 Yspapuzin - *Captopril*, 314
 YSPLactul - *Lactulose*, 875
 YSPLovastin - xem Lovastatin - *Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 YSPNospan - *Dextromethorphan*, 508
 YSPPoro - *Paracetamol*, 1118
 YSPPulin - *Metoclopramide*, 973
 YSPTidact - *Clindamycin*, 407
 YSPTretnon - *Tretinoïn (thuốc uống)*, 1405
 Yspuripax - *Flavoxat hydrochlorid*, 661
 Yteconyl - *Mephenesin*, 944
 Yucezone - *Cefoperazon natri*, 354
 Yufotax Inj. - *Cefotaxim*, 357
 Yuhan Cefazolin - *Cefazolin*, 343
 Yuhandexacom inj - *Dexamethason*, 500
 Yuhanoxaliplatin - *Oxaliplatin*, 1092
 Yungpenem - *Imipenem và thuốc ức chế enzym*, 800
 Yunic Tab - *Alendronat natri*, 157
 Yutazim Inj - *Ceftazidim*, 368
 Yutidcef Injection - *Cefradin*, 366
 Yuxon Inj. - *Ceftriaxon*, 371
 Yuyugrel - *Clopidogrel*, 425
 Yuyuxim - *Cefuroxim*, 375
 Yuzidim Inj. - *Ceftazidim*, 368
 YY Cefaclor Cap - *Cefaclor*, 329
 YY Diltiazem Tab. - *Diltiazem*, 533
 YY Vancomycin HCl Inj. - *Vancomycin*, 1455
 Yylofen - *Baclofen*, 235
- Z**
- Zabesta - *Bisoprolol*, 264
 Zabesta-2.5 - *Bisoprolol*, 264
 Zade 40 - *Gliclazid*, 729
 Zade 80 - *Gliclazid*, 729
 Zafular - *Bezafibrat*, 258
 Zagoraf - *Metformin*, 955
 Zaha - *Azithromycin*, 227
 Zalenga - *Minocycline*, 990
 Zalilova 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Zaloe - *Kẽm oxyd*, 859
 Zalrinat 125 - *Cefuroxim*, 375
 Zalrinat 250 - *Cefuroxim*, 375
 Zalrinat 500 - *Cefuroxim*, 375
 Zalrinol - *Alopurinol*, 162
 Zamotix-250 - *Cefuroxim*, 375
 Zamotix-500 - *Cefuroxim*, 375
 Zanastad - *Tizanidin hydrochlorid*, 1390
 Zancetam - *Piracetam*, 1159
- Zanedip - *Lercanidipin*, 884
 Zaniat 125 - *Cefuroxim*, 375
 Zaniat 250 - *Cefuroxim*, 375
 Zanimex - *Cefuroxim*, 375
 Zanimex 500 - *Cefuroxim*, 375
 Zanimex-Dobfar - *Cefuroxim*, 375
 Zanmite - *Cefuroxim*, 375
 Zanobapine - *Olanzapin*, 1077
 Zanocin - *Oftloxacin*, 1076
 Zantac - *Ranitidin*, 1232
 Zanycrone - *Gliclazid*, 729
 Zapilep - *Clozapin*, 455
 Zapnex-10 - *Olanzapin*, 1077
 Zapnex-5 - *Olanzapin*, 1077
 Zapra - *Lansoprazol*, 879
 Zasinat - *Cefuroxim*, 375
 Zasinat 125 - *Cefuroxim*, 375
 Zasinat 250 - *Cefuroxim*, 375
 Zasinat 500 - *Cefuroxim*, 375
 Zasinat 750 - *Cefuroxim*, 375
 Zechin Enteric Coated - *Rabeprazol*, 1228
 Zecipox - *Ciprofloxacin*, 394
 Zeclax - *Clindamycin*, 407
 Zecnyl 125 - *Clarithromycin*, 404
 Zecnyl 250 - *Clarithromycin*, 404
 Zecnyl 500 - *Clarithromycin*, 404
 Zeefora Inj - *Cefoperazon natri*, 354
 Zefdavir 100 - *Lamivudin*, 876
 Zefdavir 150 - *Lamivudin*, 876
 Zefdure - *Cefixim*, 351
 Zefeta Inj - *Ceftazidim*, 368
 Zeffix - *Lamivudin*, 876
 Zefone-1000 - *Ceftriaxon*, 371
 Zefpocin - *Cefotaxim*, 357
 Zenalb 20 - *Albumin*, 152
 Zenatop - *Cefuroxim*, 375
 Zenatop 250 - *Cefuroxim*, 375
 Zenbendal 400 - *Albendazol*, 150
 Zencef - *Cefuroxim*, 375
 Zencocif - *Cefadroxil*, 332
 Zencon-150 - *Fluconazol*, 666
 Zency 40 - *Gentamicin*, 722
 Zency 80 - *Gentamicin*, 722
 Zenodem - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Zensalbu - *Salbutamol (dùng trong hô hấp)*, 1262
 Zentoalpha CPC1 - *Chymotrypsin*, 382
 Zentocefix 100 - *Cefixim*, 351
 Zentocefix 200 - *Cefixim*, 351
 Zentoeril - *Perindopril*, 1131
 Zentolizid - *Gliclazid*, 729
 Zentolox - *Pefloxacin mesylat*, 1124

- Zentomentin CPC1 - *Amoxicilin và kali clavulanat*, 192
 Zentomoxy CPC - *Amoxicilin*, 188
 Zentomoxy CPC1 - *Amoxicilin*, 188
 Zentomyst 100 - *Acetylcystein*, 111
 Zentomyst 200 - *Acetylcystein*, 111
 Zentonacef 250 - *Cefuroxim*, 375
 Zentonacef 500 - *Cefuroxim*, 375
 Zentopeni CPC1 - *Benzylpenicillin*, 247
 Zentopeni CPC1 400 - *Phenoxycephalothin*, 1138
 Zentopicil CPC1 - *Ampicilin*, 199
 Zentoprednol - *Methylprednisolon*, 969
 Zentotacxim CPC1 - *Cefotaxim*, 357
 Zentozidime CPC1 - *Ceftazidim*, 368
 Zentro - *Cefotaxim*, 357
 Zepilen - *Cefazolin*, 343
 Zerclor - *Cefaclor*, 329
 Zerclor 500 - *Cefaclor*, 329
 Zestril - *Lisinopril*, 910
 Zetaxim - *Cefotaxim*, 357
 Zetedine Inj - *Imipenem và thuốc ức chế enzym*, 800
 Zevid - *Ofloxacin*, 1076
 Zexif 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Zexif 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Zexif Sachet - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Ziagen - *Abacavir*, 101
 Zibut 250 - *Cefuroxim*, 375
 Zibut 500 - *Cefuroxim*, 375
 Zicoraxil - *Cefadroxil*, 332
 Zidenol - *Gliclazid*, 729
 Zidimcef - *Ceftazidim*, 368
 Zidimet - *Trimetazidin*, 1412
 Zidocat 125 - *Cefuroxim*, 375
 Zidocat 250 - *Cefuroxim*, 375
 Zidocat 500 - *Cefuroxim*, 375
 Zido-H 300 - *Zidovudin*, 1489
Zidovudin, 1489
 Zidovudin 300-SPM - *Zidovudin*, 1489
 Zidovudine - *Zidovudin*, 1489
 Zidunat 125 - *Cefuroxim*, 375
 Zidunat 250 - *Cefuroxim*, 375
 Zidunat 500 - *Cefuroxim*, 375
 Ziegler - *Arginin*, 205
 Zifex Dry Syrup - *Cefixim*, 351
 Zifex-100 - *Cefixim*, 351
 Zifex-200 - *Cefixim*, 351
 Zifxime-100DT - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Zifxime-200DT - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Zikiss - *Azithromycin*, 227
 Zil mate 250 - *Cefuroxim*, 375
 Zil mate 500 - *Cefuroxim*, 375
 Zilamac-100 - *Cilostazol*, 388
 Zilamac-50 - *Cilostazol*, 388
 Zilee 250 - *Levofloxacin*, 890
 Zilee 500 - *Levofloxacin*, 890
 Zilertal Tablet - *Cetirizine hydrochloride*, 381
 Zilevo 250 - *Levofloxacin*, 890
 Zilevo 500 - *Levofloxacin*, 890
 Zimexef dry syrup - *Cefixime*, 351
 Zinacef - *Cefuroxim*, 375
 Zinc oxide - *Kẽm oxyd*, 859
 Zincap - *Cefuroxim*, 375
 Zinceftil - *Cefuroxim*, 375
 Zinecox 200 - *Cefditoren pivoxil*, 346
 Zinecox RTC 400 - *Cefditoren pivoxil*, 346
 Zinetex - *Cetirizine hydrochloride*, 381
 Zinetex-5 - *Cetirizine hydrochloride*, 381
 Zinextra - *Cefadroxil*, 332
 Zinextra 250 - *Cefuroxim*, 375
 Zinextra 500 - *Cefuroxim*, 375
 Zinfast 250 - *Cefuroxim*, 375
 Zinfast 500 - *Cefuroxim*, 375
 Zinfoxim Inj - *Netilmicin*, 1042
 Zinmax-Domesco - *Cefuroxim*, 375
 Zinnat - *Cefuroxim*, 375
 Zinpadine - *Cefradine*, 366
 Zinqua - *Cetirizine hydrochloride*, 381
 Zinrofort - *Cefixime*, 351
 Zinrytec tablet - *Cetirizine hydrochloride*, 381
 Zintatine 10 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Zintatine 20 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Zinxime - *Arginin*, 205
 Zipda - *Clotrimazole*, 452
 Zipencin - *Phenoxycephalothin*, 1138
 Zisnaxime - *Cefuroxim*, 375
 Zisnaxime 250 - *Cefuroxim*, 375
 Zitazonium - *Tamoxifen*, 1325
 Zithin 10 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Zithin 20 - xem *Simvastatin - Các chất ức chế HMG-CoA reductase*, 285
 Zithronam - *Azithromycin*, 227
 Zitrex 500 - *Azithromycin*, 227
 Zitrocin-OPC - *Azithromycin*, 227
 Zitrolid - *Azithromycin*, 227
 Zitromax - *Azithromycin*, 227
 Zival - *Meloxicam*, 940
 Zixocam - *Meloxicam*, 940
 Zizu 100 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Zizu 200 - *Cefpodoxim proxetil*, 363
 Zmcintim-1000 - *Imipenem và thuốc ức chế enzym*, 800

- Zoacute - **Metronidazol**, 979
 Zoamco - xem **Atorvastatin** - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
 Zoamco-A - **Amlodipin**, 187
 Zocin-250 - **Clarithromycin**, 404
 Zocor - xem **Simvastatin** - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
 Zodalan 10 - xem **Simvastatin** - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
 Zodalan 20 - xem **Simvastatin** - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
 Zodox- 10 - **Doxorubicin**, 571
 Zodox- 50 - **Doxorubicin**, 571
 Zofex - **Oftloxacin**, 1076
 Zofredal - **Risperidon**, 1249
 Zokazol - **Tinidazol**, 1383
 Zoladex - xem **Goserelin** - **Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin**, 1372
 Zolastyn - **Desloratadin**, 497
 Zolaxa - **Olanzapin**, 1077
 Zoldria - **Acid zoledronic**, 143
 Zoledronic acid - **Acid zoledronic**, 143
 Zolenate - **Acid zoledronic**, 143
 Zolevox -500 - **Levoftloxacin**, 890
 Zolfastel - **Flunarizin**, 678
 Zoliicef - **Cefazolin**, 343
 Zolinbac - **Cefazolin**, 343
 Zolinicef - **Cefazolin**, 343
 Zolinova-20 - **Rabeprazol**, 1228
 Zolival - **Cefazolin**, 343
 Zolmycin 150 - **Clindamycin**, 407
 Zoloft - **Sertraline**, 1283
Zolpidem, 1493
 Zolpidon 5 - **Amlodipin**, 187
 Zoltsan - **Zolpidem**, 1493
 Zometa - **Acid zoledronic**, 143
 Zonaxson - **Eperison hydrochlorid**, 592
 Zontrape - **Cefoperazon natri**, 354
 Zorab - **Rabeprazol**, 1228
 Zoragan - **Paracetamol**, 1118
 Zoryl-1 - **Glimepirid**, 731
 Zoryl-2 - **Glimepirid**, 731
 Zoryl-3 - **Glimepirid**, 731
 Zoryl-4 - **Glimepirid**, 731
 Zosert 100 - **Sertraline**, 1283
 Zosert 25 - **Sertraline**, 1283
 Zosert 50 - **Sertraline**, 1283
 Zosim-20 - xem **Simvastatin** - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
 Zosu - **Cefuroxim**, 375
 Zotinat 100 - **Cefixim**, 351
 Zotinat 200 - **Cefixim**, 351
 Zotinat-F100 - **Cefixim**, 351
 Zovincef - **Cefazolin**, 343
 Zovirax - **Aciclovir**, 114
 Zovirin - **Ribavirin**, 1240
 Zovitit - **Aciclovir**, 114
 Zoxtil-250 - **Cefuroxim**, 375
 Zoxtil-500 - **Cefuroxim**, 375
 Zoylin - **Aciclovir**, 114
 Zoylin Tabs - **Aciclovir**, 114
 Zumtil - **Albendazol**, 150
 Zuperon inj. - **Metronidazol**, 979
 Zurer-300 - **Clindamycin**, 407
 Zuryk - **Alopurinol**, 162
 Zvezdochka Nasal Drop - **Xylometazolin**, 1488
 Zvezdochka Nasal Spray - **Xylometazolin**, 1488
 Zyatin - xem **Atorvastatin** - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
 Zyatin 20 - xem **Atorvastatin** - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
 Zybid 500 - **Ciprofloxacin**, 394
 Zybitrip - **Azithromycin**, 227
 Zycefim 1000 - **Cefotaxim**, 357
 Zycel 100 - **Celecoxib**, 379
 Zycel 200 - **Celecoxib**, 379
 Zycin DT - **Azithromycin**, 227
 Zycks - **Oxymetazolin hydrochlorid**, 1101
 Zydantax - **Cefotaxim**, 357
 Zydarone 100 - **Amiodaron**, 180
 Zydarone 200 - **Amiodaron**, 180
 Zydusatorva 10 - xem **Atorvastatin** - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
 Zydusatorva 20 - xem **Atorvastatin** - **Các chất ức chế HMG - CoA reductase**, 285
 Zyfitax - **Ceftriaxon**, 371
 Zyglit 15 - **Pioglitazon**, 1151
 Zyglit 30 - **Pioglitazon**, 1151
 Zylyte 100 DT - **Azithromycin**, 227
 Zymmex - **Lamivudin**, 876
 Zymycin - **Azithromycin**, 227
 Zymycin 500 - **Azithromycin**, 227
 Zynom-150 - **Clindamycin**, 407
 Zynom-300 - **Clindamycin**, 407
 Zynootrop - **Piracetam**, 1159
 Zyom - **Omeprazol**, 1080
 Zypraz - **Alprazolam**, 167
 Zyresp-1 - **Risperidon**, 1249
 Zyresp-2 - **Risperidon**, 1249
 Zyroxime 750 - **Cefuroxim**, 375
 Zyrargin - **Cetirizin hydrochlorid**, 381
 Zyrtec - **Cetirizin hydrochlorid**, 381
 Zytaz-1000 - **Ceftazidim**, 368
 Zytimar - **Gatifloxacin**, 713
 Zyzocete - **Cetirizin hydrochlorid**, 381

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

Địa chỉ: Số 352 - Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội

Email: xuatbanyhoc@fpt.vn; xbyh@xuatbanyhoc.vn

Website: www.xuatbanyhoc.vn

Số điện thoại: 024.37625934 - Fax: 024.37625923

DUỢC THU QUỐC GIA VIỆT NAM

(*Vietnamese National Drug Formulary*)

Lần xuất bản thứ hai

Chịu trách nhiệm xuất bản

TỔNG GIÁM ĐỐC

Chu Hùng Cường

Chịu trách nhiệm nội dung

BSCKI. Nguyễn Tiến Dũng

Biên tập:

BS. Đặng Thị Cẩm Thúy

Sửa bản in:

Đặng Thị Cẩm Thúy

Trình bày bìa:

Nguyệt Thu

Kt vi tính:

Mai Kim Anh

In 1.000 cuốn, khổ 21 x 29.5 cm tại Công ty TNHH một thành viên Nhà xuất bản Y học.

Địa chỉ: Số 352 Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội.

Số xác nhận đăng ký xuất bản: 1853 - 2018/CXBIPH/1 - 120/YH.

Quyết định xuất bản số: 133/QĐ - XBYH ngày 06 tháng 6 năm 2018.

In xong và nộp lưu chiểu năm 2018.

Mã số sách chuẩn quốc tế - ISBN: 978-604-66-3251-1